



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución y Demencia Frontotemporal variante conductual. Hallazgos en Patrones Fenotípicos Clínicos y Neuroanatómicos.

Francy Cruz Sanabria

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias

Bogotá, Colombia

2015

Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución y Demencia Frontotemporal Variante Conductual. Hallazgos en Patrones Fenotípicos Clínicos y Neuroanatómicos.

Francy Cruz Sanabria

Tesis presentada como requisito para optar al título de:

Magíster en Neurociencias

Director:

Rodrigo Pardo Turriago MD. MsC
Grupo de Neurociencias - Universidad Nacional de Colombia

Co- Directora:

Diana Lucía Matallana Phd
Facultad de Medicina - Pontificia Universidad Javeriana

Línea de Investigación:
Comportamiento Humano

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá, Colombia
2015

Agradecimientos

A mis padres, Marlen Sanabria y Santiago Cruz por su amor infinito, por motivarme a buscar grandes retos y brindarme la confianza suficiente para lograrlos. A mi hermano Santiago porque el perfeccionismo que imprime en sus obras es una fuente de inspiración. A mi hermana y amiga Katherine por su apoyo y cariño incondicional, por su confianza en mí y su contribución con la revisión de estilo de este documento. A Johan Bocanegra por acompañarme en los momentos de frustración y alegría, por escuchar mis inquietudes y apoyarme a seguir adelante en mi propósito.

A mi director Rodrigo Pardo por sus aportes invaluable en este proceso, por orientarme en la búsqueda de soluciones metodológicas para mi investigación, por su rigurosidad, sus críticas constructivas y su gran dedicación a la ciencia y a la educación.

A mi co-directora Diana Matallana por brindarme la oportunidad de hacer parte de su equipo de investigación, por su confianza y cariño. Porque su perspectiva de la evaluación clínica representa un aprendizaje invaluable para quienes hemos tenido la fortuna de trabajar a su lado.

A Pablo Reyes por sus observaciones, por darme la oportunidad de incursionar en el análisis de neuroimágenes y por responder pacientemente a todas mis inquietudes. A Pilar Mayorga, Milena García, Nathalia Rodríguez, Kely Bonilla y Cristian Triviño, por su amistad, su apoyo y por compartir cada aprendizaje que implica la experiencia clínica y la investigación.

A la profesora Patricia Montañés por abrirme las puertas de la neuropsicología, por permitirme hacer parte de su grupo de estudio y contribuir con mi desarrollo académico y profesional. A todo el equipo de investigación, Ángela Martínez, Adelaida Luengas, Liliana Rosas, José Manuel Santacruz, Francisco Gálvez, Andrea López y Ángela Iragorri, quienes desde sus especialidades en psiquiatría, genética, fonoaudiología y neurología han acompañado mi experiencia y han enriquecido mis aprendizajes.

A los pacientes y sus familias por aceptar participar en este estudio, por creer en la importancia de la investigación y brindarnos herramientas para comprender mejor los cuadros clínicos estudiados. Al Hospital Universitario San Ignacio, particularmente al Centro de Memoria y Cognición Intellectus y a la Pontificia Universidad Javeriana por brindar espacios idóneos para la investigación. A Colciencias por facilitar los recursos económicos necesarios para la ejecución del proyecto global en el que tiene lugar este estudio.

A mi alma máter, la Universidad Nacional de Colombia, por abrir un espacio para las Neurociencias, por impulsar la investigación en el país y por ser escenario de mi crecimiento personal, intelectual y profesional.

Contenido

Resumen.....	V
Lista de gráficas.....	VII
Lista de figuras	VIII
Lista de tablas.....	1
Lista de abreviaturas	2
Planteamiento del Problema	3
1. Marco teórico	5
1.1 Trastorno Afectivo Bipolar	5
1.1.1 Conceptos Generales	5
1.1.2 Aspectos Genéticos y Fisiopatología	6
1.1.3 Hallazgos en Neuroimagen.....	9
1.1.4 Alteraciones Cognitivas	10
1.2 Demencia Frontotemporal	12
1.2.1 Conceptos Generales	12
1.2.2 Aspectos Genéticos y Fisiopatología	13
1.2.3 Hallazgos en Neuroimagen.....	15
1.2.4 Alteraciones Cognitivas	16
1.3 Asociaciones entre TAB de larga evolución y DFT variante conductual	18
2. Objetivos	20
2.1 Objetivo general	20
2.2 Objetivos específicos.....	20
3. Marco metodológico	21
3.1 Diseño.....	21
3.2 Participantes	21
3.3 Procedimiento	22
4. Resultados	28
5. Discusión.....	59
5.1 Conclusiones.....	74
5.2 Limitaciones y perspectivas.....	75
Bibliografía	96

Resumen

Introducción: En el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) existen alteraciones cognoscitivas que en algunos casos tienen un curso progresivo. Varios autores han cuestionado si con la evolución del TAB los pacientes pueden desarrollar una demencia asociada a la enfermedad psiquiátrica de base o si tienen comorbilidad con otras enfermedades propiamente neurodegenerativas, en particular, con la Demencia Frontotemporal; según reportan algunos casos clínicos que describen dificultad para realizar un diagnóstico diferencial. **Objetivo:** Comparar los perfiles clínicos de una muestra de pacientes colombianos diagnosticados con Trastorno Afectivo Bipolar de larga evolución (TAB-le) y pacientes con Demencia Frontotemporal variante conductual (DFT-vc). **Metodología:** Estudio exploratorio, descriptivo y analítico de tipo transversal en una cohorte seleccionada de casos por método no probabilístico, a conveniencia. **Población:** Pacientes colombianos, residentes en Bogotá con diagnóstico de TAB-le, pacientes con DFT-vc y sujetos sanos. **Procedimiento:** Se comparan los desempeños cognitivos entre grupos por medio de estadísticos no paramétricos, se exploran los factores de riesgo asociados a déficit cognoscitivo con análisis de correspondencias múltiples y se realizan comparaciones volumétricas a través de la técnica de morfometría basada en vóxel. **Resultados:** La mayoría de instrumentos neuropsicológicos arroja diferencias significativas entre los grupos clínicos y los sujetos sanos, pero no entre TAB-le y DFT-vc, entre éstos solo hay diferencias en tareas de flexibilidad mental y memoria, particularmente en la cantidad de intrusiones. En TAB-le el número de episodios afectivos y el tiempo de evolución son los factores de riesgo que evidencian asociaciones más precisas con los rangos de desempeño cognitivo, los antecedentes psicóticos y el consumo de sustancias muestran agrupaciones menos definidas; en DFT los factores de riesgo no evidencian claras relaciones con cognición. Los análisis de volumetría muestran disminución en densidad de sustancia gris en ambos grupos clínicos en regiones de la corteza prefrontal y temporal anterior, en la corteza del cíngulo y la ínsula; así como en estructuras del sistema límbico. En ambos grupos las lesiones se extienden a regiones posteriores. Al realizar comparaciones volumétricas al interior de los grupos clínicos, las diferencias son escasas. **Conclusiones:** En la muestra estudiada los grupos de TAB-le y DFT-vc comparten el compromiso en estructuras neuroanatómicas determinantes en la fisiopatología de cada enfermedad. Los estadísticos no arrojan diferencias significativas en la mayoría de procesos cognitivos evaluados, sin embargo, el grado de alteración cognitiva es mayor en DFT-vc y no se relaciona con los factores de riesgo; lo cual puede constituir variables diferenciales entre ambos grupos clínicos. Las correspondencias entre el número de episodios afectivos y desempeños cognitivos sugieren que los casos más crónicos de TAB pueden presentar mayor declive cognitivo, lo cual apoya hipótesis que asocian la cronicidad de la enfermedad a mayor susceptibilidad frente a procesos neurodegenerativos.

Palabras clave: Trastorno Afectivo Bipolar de larga evolución, Demencia Frontotemporal variante conductual, neurodegeneración, deterioro cognitivo, morfometría basada en vóxel.

Abstract

Introduction: In Bipolar Disorder (BD) there are cognitive alterations that in some cases have a progressive course. Several authors have questioned whether with the evolution of BD the patients can develop dementia associated to their psychiatric illness or if they have comorbidity with other properly neurodegenerative diseases, in particular, with the Frontotemporal Dementia; as has been reported in some clinical cases in which is described the difficulty doing a differential diagnosis. **Objective:** To compare the clinical profiles of a sample of Colombian patients diagnosed with long-standing BD (L-BD) and patients with the behavioral variant of Frontotemporal Dementia (bvFTD). **Methodology:** Exploratory, descriptive and analytical cross-sectional study in a selected cohort of cases by a non-probabilistic method, at convenience. **Population:** Colombian patients, residents of Bogotá with a diagnosis of L-BD, patients with bvFTD and healthy subjects. **Procedure:** Cognitive performances between groups are compared by means of non-parametric statistics, risk factors associated with cognitive deficit are explored with multiple correspondence analysis and volumetric comparisons are made through the voxel-based morphometry technique. **Results:** Most neuropsychological instruments show significant differences between clinical groups and healthy subjects, but not between L-BD and bvFTD, among these, there are only differences in tasks of mental flexibility and memory, particularly in the number of intrusions. In L-BD the number of affective episodes and the time of evolution of the disease are the risk factors that show more precise associations with the ranges of cognitive performance, while the psychotic antecedents and the consumption of substances show less defined groupings. In FTD the risk factors do not show relationships with cognition. The volumetric analyzes show a decrease in gray matter density in both clinical groups in the prefrontal cortex and anterior temporal regions, in the cingulate cortex and the insula; as well as in structures of the limbic system. In both groups, the lesions extend to posterior regions. When making volumetric comparisons within the clinical groups, the differences are scarce. **Conclusions:** In the sample studied, the groups of L-BD and bvFTD share the decrease in neuroanatomical structures determinants for the pathophysiology of each disease. The statistics do not show significant differences in most of the cognitive processes evaluated, however, the degree of cognitive alteration is greater in bvFTD and is not related to the risk factors; which can constitute differential variables between both clinical groups. The correspondence between the number of affective episodes and cognitive performance suggests that more chronic cases of BD may present a greater cognitive decline, which supports hypotheses that associate the chronicity of the disease with greater susceptibility to neurodegenerative processes.

Key words: Longstanding Bipolar Disorder, behavioral variant of Frontotemporal Dementia, neurodegeneration, cognitive impairment, based-voxel morphometry

Lista de gráficas

Pág.

Gráfica 1. Distribución de datos para la variable memoria a corto plazo libre	30
Gráfica 3. Distribución de datos para la variable intrusiones en tareas de memoria	31
Gráfica 4. Distribución de datos para la variable INECO Total.....	32
Gráfica 5. Distribución de datos para la variable memoria de trabajo	32
Gráfica 6. Distribución de datos para la variable Conceptualización en WCST.....	33
Gráfica 7. Distribución de datos para la variable Perseveración en WCST.....	33
Gráfica 8. Distribución de datos para la variable Control Inhibitorio	34
Gráfica 9. Distribución de datos para la variable Atención	35
Gráfica 10. Distribución de datos para la variable Praxias	35
Gráfica 11. Distribución de datos para la variable fluidez verbal fonológica.....	36
Gráfica 12. Distribución de datos para la variable fluidez verbal semántica.....	36
Gráfica 13. Distribución de datos para la variable Reconocimiento de emociones	37
Gráfica 14. Distribución de datos para la variable lectura de la mente en ojos	38
Gráfica 15. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Número de episodios en pacientes con TAB	41
Gráfica 16. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Tiempo de Evolución en pacientes conTAB-le	42
Gráfica 17. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Síntomas psicótico en pacientes con TAB-le	43
Gráfica 18. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Consumo de sustancias en pacientes con TAB-le	44
Gráfica 19. Correspondencias entre Variables Cognitivas y edad en pacientes con TAB- le	45
Gráfica 20. Correspondencias entre variables cognitivas y tiempo de evolución en pacientes con DFT-vc.....	46

Lista de figuras

pág.

Figura 1 Modelo desórdenes del estado de ánimo.....	7
Figura 2 . Vías de señalización implicadas en TAB.....	8
Figura 3 Función potencial de progranulina en el cerebro.....	15
Figura 4. Contraste Control>DFT-vc – Vista Global	49
Figura 5. Resultados de VBM para el contraste Control>DFT-vc con un umbral P FDR-correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Sagital.....	49
Figura 6. Resultados de VBM para el contraste Control>DFT-vc con un umbral P FDR-correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Coronal.....	50
Figura 7. Resultados de VBM para el contraste Control>DFT-vc con un umbral P FDR-correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Transversal.....	50
Figura 8. Clúster de mayor tamaño para el contraste Control>DFT-vc. Coordenadas: X=45, Y=-7,5y Z=-16,5 con un umbral de P FDR correctado < 0 .001	51
Figura 9. Contraste Control>TAB-le – Vista Global	53
Figura 10. Resultados de VBM para el contraste Control>TAB-le con un umbral P FDR-correctado<0.01 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Sagital.....	53
Figura 11. Resultados de VBM para el contraste Control>TAB-le con un umbral P FDR-correctado<0.01 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Coronal.....	54
Figura 12. Resultados de VBM para el contraste Control>TAB-le con un umbral P FDR-correctado<0.01 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano transversal.	54
Figura 13. Clúster de mayor tamaño para el contraste Control>TAB-le. Coordenadas: X=-39 Y=10,5y Z=-18 con un umbral Pcorrectado FDR< 0 .01.....	55
Figura 14. Contraste TAB-le>DFT-vc – Vista Global	56
Figura 15. Resultados de VBM para el contraste TAB-le>DFT-vc con un umbral P no correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en el grupo DFT-vc comparado con sujetos diagnóstico TAB-le (Región amarilla), plano Coronal. ...	56
Figura 16. Resultados de VBM para el contraste TAB-le>DFT-vc con un umbral P no correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en el grupo DFT-vc comparado con sujetos diagnóstico TAB-le (Región amarilla), plano Transversal.	57
Figura 17. Resultados de VBM para el contraste TAB-le>DFT-vc con un umbral P no correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en el grupo DFT-vc comparado con sujetos diagnóstico TAB-le (Región amarilla), plano sagital.	57
Figura 18. Clúster de mayor tamaño para el contraste TAB-le>DFT-vc. Coordenadas: X=-43,5, Y=-33 y Z=-28.5 con una puntuación Z >4.10 y un umbral de P no correctada <0.001)	58

Lista de tablas

pág.

Tabla 1 Genes asociados a trastorno afectivo bipolar en estudios de Genoma Ampliado	6
Tabla 2 Asociaciones genéticas en degeneración frontal lobar FTL D	13
Tabla 3 Instrumentos de evaluación neuropsicológica incluidos en clínica básica y complementaria	23
Tabla 4 Variables Cognitivas y codificación para comparación entre grupos.	24
Tabla 5 Factores de riesgo asociados a declive cognitivo.....	25
Tabla 6 Variables Cognitivas seleccionadas para el análisis de correspondencias.....	25
Tabla 7 Descripción de variables demográficas en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles	28
Tabla 8. Distribución del grado de severidad de la enfermedad	29
Tabla 9. Perfil clínico de los pacientes – Estado de ánimo	29
Tabla 10. Puntuaciones directas en memoria en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles	30
Tabla 11. Puntuaciones directas en pruebas que evalúan funciones ejecutivas en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles.....	31
Tabla 12. Puntuaciones directas en otros procesos cognoscitivos en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles	34
Tabla 13. Puntuaciones directas en reconocimiento de emociones en una muestra de pacientes	37
Tabla 14. Factores de Riesgo en una muestra de pacientes con diagnóstico de TAB-le y DFT-vc	39
Tabla 15. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Número de episodios en pacientes con TAB-le	40
Tabla 16. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Tiempo de Evolución en pacientes con TAB-le	41
Tabla 17. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Presencia de síntomas psicóticos en pacientes con TAB-le	42
Tabla 18. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Antecedente de consumo de sustancias en pacientes con TAB-le	43
Tabla 19. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Edad en pacientes con TAB-le.....	44
Tabla 20. Correspondencia entre Variables Cognitivas y Tiempo de evolución en pacientes con DFT.vc.....	45
Tabla 21. Análisis de Morfometría basada en vóxel comparando pacientes con diagnóstico de DFT-vc y sujetos sanos.....	48
Tabla 22. Análisis de Morfometría basada en vóxel comparando pacientes con diagnóstico de TAB-le con sujetos sanos	52
Tabla 23. Análisis de Morfometría basada en vóxel comparando pacientes con diagnóstico de DFT-vc con pacientes con TAB-le.	55

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>DFT</i>	Demencia Frontotemporal
<i>DFT-vc</i>	Demencia Frontotemporal, variante conductual
<i>FTLD</i>	Degeneración Lobar Frontotemporal
<i>TAB</i>	Trastorno Afectivo Bipolar
<i>TAB-le</i>	Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución
<i>VBM</i>	Morfometría Basada en Vóxel
<i>FDR</i>	false discovery rate – Corrección de falsos descubrimientos en VBM
<i>CPF</i>	Corteza prefrontal
<i>CPFVM</i>	Corteza prefrontal ventromedial
<i>CPFVL</i>	Corteza prefrontal ventrolateral
<i>CPFDL</i>	Corteza prefrontal dorsolateral
<i>CCA</i>	Corteza anterior del cíngulo
<i>WCST</i>	Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin
<i>INECO (IFS)</i>	INECO Frontal Screening – Test de cribado frontal INECO

Planteamiento del Problema

Esta investigación surge en un contexto en el que converge la enfermedad psiquiátrica y la neurodegeneración. Se estudian pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar de larga evolución (TAB-le) y pacientes con demencia frontotemporal variante conductual (DFT-vc), considerando que aunque sus mecanismos fisiopatológicos pueden diferir, existen similitudes en su presentación clínica que dificultan el diagnóstico diferencial.

El TAB tiene un alto grado de cronicidad y de discapacidad (1)(2), por tratarse de un desorden cíclico y progresivo se ha cuestionado su naturaleza neurodegenerativa (3)(4)(5)(6). Se sabe que desde etapas tempranas este cuadro psiquiátrico se acompaña de procesos neurotóxicos que pueden acelerar los mecanismos del envejecimiento normal, tales como: cascadas inflamatorias, estrés oxidativo, alteraciones en el metabolismo celular, disminución de sustancia gris y de fibras mielinizadas, ventriculomegalia, entre otros(7)(8); estos componentes neurodegenerativos constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de demencia.

En pacientes con TAB-le se ha reportado la presencia de déficit cognitivo que compromete predominantemente funciones ejecutivas, procesos atencionales y memoria (9)(10)(11)(12)(13)(14); cuando estos síntomas se acompañan de pérdida de funcionalidad y tienen un curso progresivo, se sospecha de demencia, no obstante, este desenlace solo se presenta en algunos casos (15), lo cual ha generado diversas posturas.

Por un lado el déficit cognoscitivo se ha atribuido a alteraciones en el neurodesarrollo debido a que puede estar presente desde el inicio de la enfermedad, en la juventud y en periodos de eutimia (16)(6)(17)(2)(18). En algunos estudios longitudinales se reporta que los perfiles cognoscitivos permanecen estables en el tiempo se descarta un curso progresivo de los síntomas (19)(20). Sin embargo, la validez de los seguimientos longitudinales se ha cuestionado debido a que el periodo de tiempo puede ser insuficiente para capturar cambios significativos, en las muestras hay poco control de variables como el estado de ánimo y los medicamentos; y por lo general se excluyen pacientes con demencia (21), lo cual constituye un sesgo importante.

Por otra parte se ha planteado que las alteraciones cognoscitivas tienen un curso progresivo (22) y se pueden acompañar de pérdida progresiva de sustancia gris (9). Se ha propuesto que los pacientes con TAB-le pueden desarrollar una demencia con un perfil clínico específico de su enfermedad psiquiátrica de base y distinto al de cuadros neurodegenerativos típicos como Demencia tipo Alzheimer (DTA), DFT, Demencia vascular o Demencia por cuerpos de Lewy (10). Por el contrario, otros autores cuestionan si los pacientes con TAB-le que desarrollan demencia tienen comorbilidad con las enfermedades neurodegenerativas mencionadas, en particular con cuadros del espectro de la degeneración frontal lobar (FTLD) (23)(24)(25).

En este contexto aparece la DFT, pues estudios de caso han descrito pacientes con TAB-le que parecen presentar comorbilidad con una DFT-vc. En estos casos, los pacientes con un curso crónico de TAB en adecuado manejo farmacológico y en la sexta década de la vida, inician cambios comportamentales que se instauran de manera permanente y no corresponden a episodios de manía o depresión; presentan alteraciones progresivas en funciones ejecutivas, memoria, atención y cognición social; así como un marcado compromiso en regiones frontotemporales (26)(27)(28). Por lo que se ha descrito la realización de un diagnóstico de DFT-vc posterior a un TAB-le como un *desafío* (27).

A nivel neuroanatómico tanto en TAB (29)(4)(30)(31)(32) como en DFT-vc (33)(34)(35) se comprometen regiones prefrontales, lóbulos temporales anteriores y estructuras límbicas, con una importante implicación del giro del cíngulo y la ínsula; esto podría explicar la similitud de algunos fenotipos cognitivos y conductuales. También se ha sugerido que ambas enfermedades pueden compartir susceptibilidad genética (36), pues se han identificado mutaciones en una región no codificante del gen C9ORF72 (26) y en el gen de la progranulina (23)(37). Este último incluso ha llevado a sugerir que el TAB puede ser una fase preclínica de larga evolución que precede algunos cuadros de FTLD(23).

En la literatura con frecuencia los estudios en TAB no incluyen otros grupos clínicos en la muestra (14). Respecto a la DFT, existen reportes que exploran el diagnóstico diferencial entre DFT-vc y TAB de inicio tardío, considerando pacientes que inician alteraciones en afecto y comportamiento solo hasta la etapa de adulto mayor (38)(39)(40), pero hasta el momento no se encuentran estudios comparativos entre pacientes con TAB-le y pacientes con diagnóstico confirmado de DFT-vc.

El presente estudio explora el desempeño cognoscitivo y las diferencias volumétricas en pacientes con diagnóstico de DFT-vc y pacientes con TAB-le, con el fin de identificar las características de los perfiles clínicos y los posibles indicadores que faciliten el diagnóstico diferencial. Los hallazgos permiten cuestionar si pacientes con una enfermedad degenerativa de menor duración y de aparición en etapa presenil presentan un perfil clínico similar al de pacientes con una enfermedad psiquiátrica de larga evolución.

1. Marco teórico

1.1 Trastorno Afectivo Bipolar

1.1.1 Conceptos Generales

El TAB es un cuadro psiquiátrico caracterizado por fluctuaciones entre episodios de manía en los que el paciente presenta euforia, exaltación, aumento de la energía, fuga de ideas, discurso acelerado y conducta desinhibida; que contrastan con episodios de depresión, disminución de la actividad, pérdida del interés, cambios en el apetito, insomnio, fatiga y en algunos casos ideas de suicidio. Estos episodios se separan por periodos de relativa remisión de los síntomas o *eutimia*. (13)(18)(41)(29)(42). Para revisión de los criterios diagnósticos según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM V ver anexo 1.

A nivel mundial se ha reportado una prevalencia de 2,4% para el espectro bipolar (43) siendo una de las enfermedades psiquiátricas de mayor complejidad, con altas tasas de prevalencia y discapacidad (14). En Colombia el último estudio de salud mental ha indicado una prevalencia de 2,1% en hombres y 1,7% en mujeres (44). Otros estudios señalan que se ubica dentro de las enfermedades mentales más comunes en los centros de atención al adulto mayor en Bogotá (45).

El grupo de TAB es heterogéneo, puede incluir pacientes diagnosticados desde la adultez temprana que envejecen con la enfermedad (TAB-le), pacientes con episodios depresivos recurrentes que en la vejez inician con síntomas maníacos y pacientes con diagnóstico de TAB de inicio tardío que solo hasta llegar a la etapa de adulto mayor presentan desórdenes afectivos (40)(46). No existen criterios que definan el tiempo de evolución exacto para hablar de TAB-le, pero investigaciones enfocadas en evaluar el impacto de la enfermedad sobre la cognición en personas mayores se basa en un promedio de 33 a 38 años de evolución de la enfermedad, (1,20,22) con amplios rangos que van desde 0.6 a 63 años de evolución en algunos estudios (22). (22)(Gildengers et al., 2009)

1.1.2 Aspectos Genéticos y Fisiopatología

En TAB existe un componente hereditario importante, aunque no sigue patrones mendelianos. Se han identificado variables que contribuyen con un efecto y frecuencia variable, tales como: alelos de mayor susceptibilidad, polimorfismos, repetición de nucleótidos, variaciones en el ADN mitocondrial o variaciones epigenéticas (42)(47); a partir de estudios en muestras europeas se han asociado varios genes al desarrollo de la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1 Genes asociados a trastorno afectivo bipolar en estudios de Genoma Ampliado			
	Polimorfismo	Estudio	Genes Próximos
TAB	rs12576775	PGC-BD	ODZ4
TAB	rs4765913	PGC-BD	CACNA1C
TAB	rs1064395	Cichon et al	NCAN
TAB	rs7296288	Green et al	RHEBL1, DHH
TAB	rs3818253	Green et al	TRPC4AP
TAB	rs9371601	Green et al	SYNE1
TAB + ESQZ	rs1344706	O'Donovan et al	ZNF804A
TAB + ESQZ	rs2239547	PGC-SZ	ITIH3-ITIH4
TAB + ESQZ	rs10994359	PGC-SZ	ANK3
TAB + ESQZ	rs4765905	PGC-SZ	CACNA1C
TAB + ESQZ	rs4583255	Steinberg et al	MAPK3
TAB + DUP	rs2251219	McMahon et al	PBRM1

PGC- BD: The psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium Bipolar Disorder Working Group
PGC- SZ: Schizophrenia Psychiatric Genome-wide Association Study Consortium. ESQZ: esquizofrenia
DUP: Depresión unipolar mayor. Tomado y modificado de Craddock et al., 2011.

Los genes asociados están implicados en funciones celulares básicas, entre éstos: **CACNA1C** (codifica una subunidad asociada a canales de Ca), **ODZ4** (codifica proteínas de la superficie celular involucradas en la señalización), **NCAN** (es una glicoproteína celular expresada en el cerebro) **ANK3** (está involucrado en la localización de canales de sodio) y **COMT** (asociado a codificación de receptores, transportadores y enzimas). También se han implicado genes que regulan la mielinización mediada por oligodendrocitos (**eIF2B**), la transmisión de glutamato (**GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRM3, GRM4**), la respuesta al estrés (**ND4, NDUFV2, XBP1, MTHFR**), la inflamación (**PDE4B, IL1B, IL6, TNF**), procesos de apoptosis (**BCL2A1, EMP1, reguladores de GSK 3**) y genes vinculados a procesos del neurodesarrollo como la maduración, diferenciación y supervivencia neuronal, plasticidad y potenciación a largo plazo (**Neuregulin, DISC-1 y BDNF**) (42)(48).

La etiología del TAB se ha atribuido a alteraciones en el neurodesarrollo, particularmente una hipótesis sugiere que la regulación a la baja de *BDNF*, *Reelina* y *Neuregulin* podría alterar los mecanismos de migración de las interneuronas GABAérgicas hacia la corteza durante el neurodesarrollo y facilitar su posterior eliminación durante los procesos de apoptosis. Esta reducción de interneuronas GABAérgicas podría dar lugar a lo que los autores denominan como un estado desinhibitorio a largo plazo, y por consiguiente a

procesos de excitotoxicidad neuronal (8). Sin embargo los autores no precisan la manera en que la ausencia de interneuronas GABA-érgicas facilita la actividad excitotóxica, pues, si bien, aunque su hipótesis se plantea a partir de una revisión teórica en la que incluyen un estudio que describe marcadores de excitotoxicidad en análisis histopatológicos (49), la relación entre estos hallazgos y la disminución de intergenuronas GABAérgicas no es del todo clara.

El curso de la enfermedad implica modificaciones epigenéticas, alteraciones en el sistema inmune y endocrino, en la transmisión sináptica y en la funcionalidad intracelular. La suma de estos factores lleva a los cambios neurológicos estructurales y funcionales responsables de los fenotipos afectivos, conductuales y cognitivos (48). Específicamente la alteración en respuestas endocrinas y autónomas eleva los niveles de glucocorticoides, cuyo aumento se asocia a excitotoxicidad (4); y promueve la hiperactividad de estructuras límbicas implicadas en la respuesta al estrés y en la regulación autónoma e inmune. Esto cambia los niveles periféricos de citocinas-inflamatorias (17)(13) que pueden reducir la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides y alterar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (*que participa en respuesta al estrés, respuesta inmune, respuestas emocionales, entre otras*) (48); así, las vías se retroalimentan de forma circular y dan lugar a los fenotipos que se observan en la enfermedad (Figura 1) tomado de la propuesta original de Maletic et al. 2014.

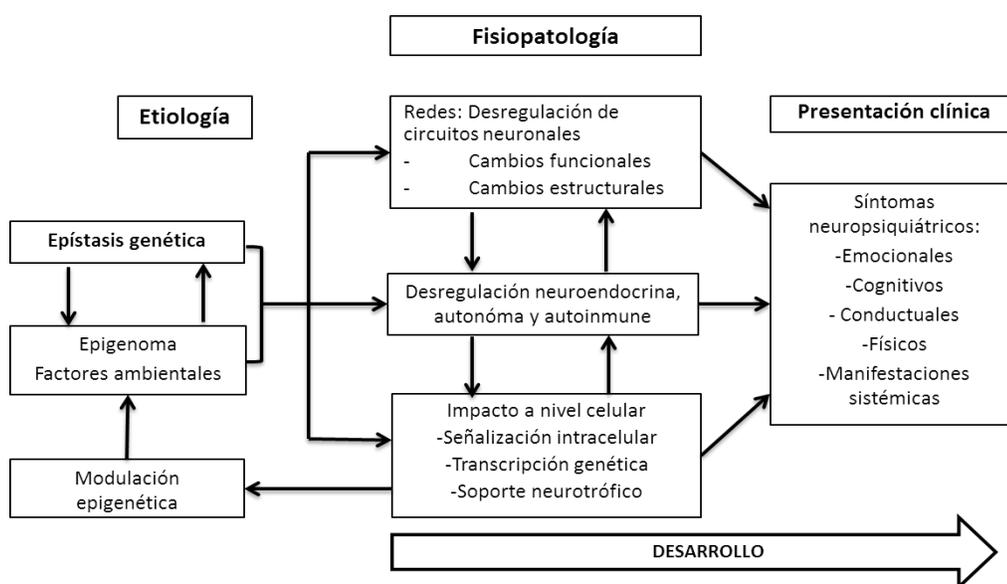


Figura 1 Modelo desórdenes del estado de ánimo.

Tomado y modificado de Maletic et al. 2014.

A nivel molecular, los marcadores inflamatorios, las citocinas, activan la microglía, ésta desencadena señales de estrés que cambian la astroglía e inciden en su producción de factores neurotróficos (GDNF y BDNF), dando lugar a una cascada proapoptótica. (Proceso ilustrado en la figura 2). Un componente importante es la vía de apoptosis modulada por GSK-3, que no solo conduce a muerte celular sino que está implicada en

los ritmos circadianos y es el blanco de algunos fármacos diseñados para manejar las alteraciones en estado de ánimo (48).

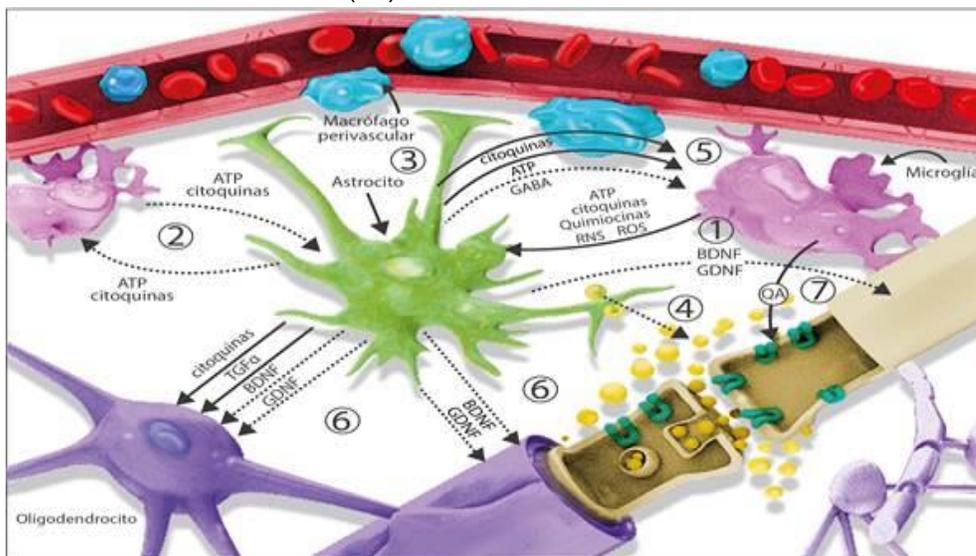


Figura 2 . Vías de señalización implicadas en TAB.

Tomado a partir de la propuesta original de Maletic et al. 2014(48) y adaptado por Santiago Cruz 2015

Respuesta a señales inflamatorias periféricas transmitidas por macrófagos que activan la microglía y sus vías de señalización.

1. Los mediadores inflamatorios liberados por microglía llevan a astrocitos a liberar ATP y citoquinas
2. El aumento de ATP y señales inflamatorias desestabilizan el funcionamiento de la glía y las neuronas; y disminuye la integridad de la barrera hematoencefálica mediada por astrocitos.
3. Los astrocitos activados liberan cantidades adicionales de glutamato, que generan
4. Excitotoxicidad mediante la estimulación de receptores NMDA extrasinápticos. Los astrocitos activados también disminuyen la liberación de GABA
5. lo que desestabiliza la microglía que continúa liberando citoquinas inflamatorias y ATP. La astroglía activada reduce la liberación de BDNF y GDNF
6. La disminución de BDNF y GDNF perpetúa la activación de la microglía, altera la función de los oligodendrocitos y lleva a desmielinización y apoptosis. La microglía activada aumenta la actividad de indolamina 2,3-dioxigenasa, que convierte triptófano en ácido quinolínico (QA); este interfiere con la señalización de serotonina y genera neurotoxicidad por estimulación de receptores NMDA extrasinápticos

Abreviaturas: RNS, especies reactivas de nitrógeno; ROS: especies reactivas al oxígeno; ATP, adenosin trifosfato; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; GDNF, factor neurotrófico derivado de células gliales; GABA, ácido gamma aminobutírico; TGF α , factor de crecimiento transformante alfa.

Los estudios histopatológicos arrojan poca evidencia para considerar el TAB como una típica enfermedad neurodegenerativa (4)(48); no se encuentra gliosis como en enfermedad de Huntington, placas amiloides como en la enfermedad de Alzheimer o inclusiones por cuerpos de Lewy (4).

Estudios post-mortem muestran reducción en número y densidad de astroglía, oligodendroglía y microglía, en regiones como la corteza cingulada anterior subgenual (sgACC), la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y la corteza orbitofrontal (OFC *por sus siglas en inglés orbito frontal cortex*) (48)(4). Estos hallazgos llevan a algunos autores a sugerir el TAB como una *condición gliopática*, más que neurodegenerativa; en donde la cronicidad, los episodios repetidos y el envejecimiento disminuyen las señales

neurotróficas y aumentan la inflamación, conduciendo a la subsecuente pérdida de células gliales (48). Otros estudios histopatológicos han reportado reducción en la densidad de neuronas GABAérgicas en la corteza cingulada anterior (CCA) y en CPFDL, así como disminución en el volumen de sustancia gris en (OFC) (50)(14).

1.1.3 Hallazgos en Neuroimagen

Desde hace más de 20 años se realizan estudios de neuroimagen estructural en TAB (51). Se ha reportado aumento del tamaño ventricular (52) e hiperintensidades en sustancia blanca, distribuidas en regiones frontales (53%), parietales (25%) y temporales (19%) (53). Los resultados sobre cambios en densidad de sustancia gris son altamente variables debido a la heterogeneidad de las muestras y a los múltiples diseños experimentales (51). En este apartado se describen los hallazgos con énfasis en estudios de morfometría basada en vóxel.

La corteza prefrontal ha sido ampliamente estudiada en TAB por su rol en la modulación de respuestas emocionales (29). Los hallazgos indican reducción de sustancia gris en el giro frontal superior, en el giro frontal medial, en la región prefrontal ventrolateral (CPFVL) y ventromedial (CPFVM); específicamente en el giro inferior y la corteza orbital (54)(29)(55)(52)(56)(55)(Delvecchio et al., 2012)(55)(32). En etapas tempranas de la enfermedad (pacientes después de un primer episodio) no se han encontrado alteraciones en la CPFVL, lo que sugiere que su compromiso puede estar asociado a la evolución de la enfermedad(57).

El volumen de la ínsula anterior se puede reducir en TAB (58). Aunque se ha sugerido que el decremento en densidad en la corteza frontoinsular también puede aparecer en función de la progresión de la enfermedad (51). Áreas involucradas con el control motor muestran alteraciones, incluyendo la corteza premotora y el giro precentral (54)(51).

El giro del cíngulo está profundamente involucrado en la fisiopatología del TAB, debido a conexiones con la corteza prefrontal y con regiones anteriores del sistema límbico que le permiten integrar información emocional y cognitiva (29). Se ha reportado disminución en la corteza del cíngulo anterior (CCA) a nivel bilateral (60)(52)(54) o con predominio izquierdo(51); y se ha considerado una característica nuclear de la enfermedad, al estar presente desde etapas iniciales (29)(51). estudios en primeros episodios de la enfermedad registran aumento en la densidad de sustancia gris en el cíngulo (57), mientras que en etapas avanzadas se ha reportado disminución (55)(51).

La corteza temporal puede comprometerse en el giro temporal superior (55)(32) o con predominio en la corteza ventromedial (60) y en estructuras del sistema límbico que incluyen la amígdala, el giro fusiforme y el hipocampo (29)(58)(Adler et al., 2005)(58)(9); éste último alterado desde etapas muy tempranas, según se ha revelado en estudios con pacientes pediátricos (61). Otras estructuras como el caudado muestran disminución en

la activación (29) y estudios funcionales han reportado disminución en la respuesta del tálamo y de los ganglios basales en general(56). Hallazgos menos comunes, han indicado que regiones posteriores como el lóbulo parietal superior derecho (59) y el lóbulo parietal inferior izquierdo (62) presentan disminución en densidad.

Al comparar pacientes con TAB respecto a sujetos sanos también se ha encontrado aumento en el volumen de sustancia gris en algunas regiones tales como el cíngulo anterior, la CPFV, el giro fusiforme y parte de la corteza motora primaria y suplementaria (59); así mismo, en la ínsula izquierda y en la corteza occipito-temporal izquierda también se ha reportado aumento (60).

Las lesiones en sustancia blanca conducen a disrupción en múltiples circuitos (63)(52). Se ha documentado alteración en los tractos que comunican regiones temporo-parietales derechas y regiones del cíngulo izquierdo (64) y conexiones entre la corteza prefrontal y el sistema límbico (31)(32). Particularmente, los cambios estructurales en núcleos como el globo pálido, el caudado y el tálamo alteran circuitos cortico-límbico-talámicos involucrados en la regulación de respuestas emocionales (29)(9).

Varios estudios han introducido variables clínicas que pueden contribuir con un mayor compromiso estructural. Se ha reportado correlación inversamente proporcional entre el volumen total de sustancia gris y la duración de la enfermedad (65)(62). Por otra parte, en otro estudio al dividir la muestra en función de la edad de inicio de la enfermedad, el número de episodios y antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas, el perfil de déficit en densidad de sustancia gris observado en la muestra global no cambió, solo disminuyeron los niveles de significancia debido a la reducción en la muestra (54).

Algunos pacientes que han recibido tratamiento prolongado con litio han mostrado aumento en algunas estructuras límbicas por lo que se ha cuestionado si la exposición al mismo contribuye con una reversibilidad en la pérdida de sustancia gris (29). No se han referido cambios estructurales asociados al consumo de antipsicóticos (51).

En cuanto al estado de ánimo, estudios estructurales en pacientes durante episodios de manía refieren disminución en volumen de la CPF (66). Estudios funcionales describen disminución en la activación de redes corticales junto con un incremento en la respuesta de regiones límbicas ventrales (67)(68)(29). Estos hallazgos son consistentes con autores que sugieren la hiperactividad del sistema límbico junto con hipoactividad de la corteza frontal como el correlato neurobiológico del TAB (41).

1.1.4 Alteraciones Cognitivas

Las alteraciones cognitivas pueden estar presentes desde etapas iniciales de la enfermedad generando un impacto importante en la funcionalidad de los pacientes (1)(2).

Aunque la prevalencia de deterioro cognitivo clínicamente significativo es alta (69) puede variar en el grado y la cantidad de dominios comprometidos en cada paciente (15).

Las fallas cognoscitivas se han atribuido a episodios de manía y depresión (11)(70), pero otros autores señalan que persisten en periodos de eutimia (17)(2)(18), sugiriendo que dependen de anormalidades neurobiológicas que van más allá de los episodios afectivos(29). En cuanto a la evolución del déficit cognoscitivo, mientras unos autores señalan que el curso es estable (19)(20); otros autores describen un perfil cognitivo específico de cuadros de demencia asociados a TAB-le, caracterizados por compromiso de atención dividida, control inhibitorio y recobro libre de información, junto con un adecuado desempeño en orientación espacial y memoria de reconocimiento (10).

Independientemente del curso de la enfermedad, el dominio cognitivo que se reporta alterado de manera predominante en TAB es el funcionamiento ejecutivo, en procesos de abstracción, planeación, control inhibitorio, memoria de trabajo, rastreo de información verbal, sensibilidad a la interferencia y flexibilidad mental (19)(18)(71)(70)(72)(12)(73). Las fallas en control inhibitorio se han planteado como un endofenotipo de la enfermedad(13). Otros estudios sugieren que el desempeño en tareas ejecutivas es *bimodal*, señalando que existe un grupo de pacientes con un franco deterioro en estos procesos, mientras que en otro grupo el rendimiento es relativamente normal (2).

La atención selectiva, sostenida y dividida, así como la velocidad de procesamiento de información puede alterarse en TAB desde etapas tempranas (19)(13)(12)(17). En cuanto a la memoria verbal, aunque varios estudios reportan compromiso (18)(15)(12), se ha sugerido un perfil subcortical debido a que se alteran los procesos de recobro y organización de la información, más que los procesos de almacenamiento (74). Las alteraciones en funciones visuoespaciales no se describen de forma característica en el perfil cognitivo de pacientes con TAB (12), sin embargo puede existir déficit en pacientes mayores con largo tiempo de evolución de la enfermedad (74).

Dentro de los factores de riesgo que contribuyen con un mayor declive cognoscitivo se considera la cronicidad de la enfermedad, en términos de tiempo de evolución, número de episodios, número de hospitalizaciones y duración de los episodios críticos (75)(11)(74); todos estos inciden en el deterioro cognitivo, por lo que algunos autores han sugerido que incrementan los procesos neurotóxicos (74) y con ello, el riesgo de desarrollar demencia (70)(6)(9).

El tratamiento farmacológico, antecedentes de abuso de sustancias y episodios con síntomas psicóticos también se consideran factores de riesgo para un pronóstico peor en desempeños cognitivos (76)(77)(11). Los antecedentes vasculares tienen importante comorbilidad con TAB (78) y en un estudio publicado recientemente, se encontraron asociaciones con puntuaciones en subpruebas de memoria (1), por lo que se podría considerar este antecedente como factor de riesgo para declive cognoscitivo.

Los procesos inmersos en la cognición social pueden estar alterados en las tres fases de la enfermedad (manía, depresión y eutimia). Los estudios señalan fallas en procesamiento de emociones, en interpretación de las señales del contexto (79)(80)(81), en la capacidad de atribuir estados mentales a otros (*Teoría de la mente*) (76), en el reconocimiento de emociones en rostros (82), en la respuesta frente a estímulos de valencia positiva o negativa (73) y en la capacidad de generar respuestas empáticas (83).

1.2 Demencia Frontotemporal

1.2.1 Conceptos Generales

La DFT fue descrita por primera vez en el año 1892 cuando Arnold Pick reportó un hombre de 71 años con deterioro progresivo mental, afasia severa, y atrofia en el lóbulo temporal izquierdo. Más tarde, en el año 1906 el mismo autor publicó el caso de un paciente con atrofia frontal bilateral asociada a un cuadro clínico de alteraciones en la conducta de curso progresivo. Sin embargo solo hasta la década de los noventa se publicaron los primeros criterios para el diagnóstico de la DFT (84)(85), que recientemente han incorporado algunas modificaciones (86).

La degeneración Lobar frontotemporal (FTLD) incluye los desórdenes neurodegenerativos que causan atrofia selectiva de los lóbulos frontales y temporales. Se han descrito variantes en función de la focalización de las lesiones y sus síntomas. Entre éstas, se encuentra la DFT-vc, la demencia semántica y la afasia primaria progresiva fluente y no fluente. En el espectro de la FTLD también se incluye la enfermedad de la motoneurona, cuadros de esclerosis lateral amiotrófica y desórdenes parkinsonianos como la parálisis supranuclear progresiva y el síndrome corticobasal (87)(88)(89).

La DFT-vc se caracteriza por la instauración de cambios en comportamiento asociados a apatía, desinhibición, disminución de la iniciativa y de la respuesta emocional, violación de la norma social, conductas perseverativas, cambios en los hábitos alimenticios, anosognosia, ansiedad, irritabilidad y en algunos casos, síntomas que se asemejan a un cuadro depresivo (90)(91)(92)(84)(93). El cuadro clínico se acompaña de un compromiso progresivo en cognición con predominio en funciones ejecutivas y cognición social (94).

En un estudio colombiano recientemente se reportó una prevalencia de demencia de 6%, comparable con las cifras referidas por países latinoamericanos y europeos (95). La prevalencia de formas de demencia específicas como la DFT no se ha estudiado en el contexto colombiano (96). Datos globales sugieren que puede constituir el 20% de los casos que se inician durante el período presenil (89). Para revisar los criterios Diagnósticos más recientes ver anexo 2.

1.2.2 Aspectos Genéticos y Fisiopatología

En el espectro de la DLFT los estudios histopatológicos reportan agregados de proteínas en los tejidos lesionados, se han identificado genes implicados en la acumulación de dichas proteínas (Tabla 2) en donde las inclusiones de TAU y ubiquitina son las más comunes. La acumulación de la proteína TDP43 se ha asociado a mutaciones en los genes C90RF22, VCP, UBQLN2, TARDBP, TMEM1068 y GRN. Las proteínas FET asociadas al gen FUS (Fused in Sarcoma) son las más abundantes en casos tau y TDP-43 negativo e incluyen la mayoría de casos esporádicos; mientras que los casos en que la proteína no se identifica claramente, se denominan FTLD-UPS (*ubiquitin proteasoma system*) y se han vinculado al gen CHMP2b (97)(88).

Tabla 2 Asociaciones genéticas en degeneración frontal lobar FTLD				
Subtipo	FTLD - TAU	FTLD CON INCLUSIONES UBIQUITIN POSITIVAS FTLD-U		
		FTLD - TDP	TFLD – FUS	FTLD – UPS
Proteína Depositada	TAU	TDP 43	FET / TRN1	Ub+
Gen Asociado	MAPT	C90RF22 VCP UBQLN2 GRN TARDBP TMEM1068	FUS	CHMP 2b

Tomado y modificado de Petkaw et al., 2014 (88)

La amplia variabilidad de genes asociados sugiere múltiples rutas fisiopatológicas, sin embargo en este apartado se describen solo algunas de ellas. En primer lugar Tau es una proteína que se expresa en el soma, en las dendritas y en oligodendrocitos (98), y se encarga de mantener la estructura de los microtúbulos mediante el ensamblaje de tubulina. Cuando tau se une a los microtúbulos también puede inhibir la actividad de proteínas motoras (*quinesinas y dineínas*) encargadas del transporte de nutrientes y organelos dentro de la célula; de esta manera, alteraciones en la expresión de tau pueden generar cambios estructurales en la célula y alteraciones el transporte axonal (99)(98).

La disfunción de tau puede darse por mutaciones en el gen que la codifica o por modificaciones pos-traduccionales (*como la fosforilación, glucosilación, ubiquitinización, poliaminación, nitración y truncación*). La fosforilación es un proceso que cambia la estructura de TAU, a través de las cinasas (*tales como: GSK-3, cdk5, PKA, CaM-cinasa II, proteincinasa C, entre otras*) que se encargan de agregarle un grupo fosfato a la proteína modificando su composición. Por otra parte, las fosfatasas (*PP1, PP2A, PP2B, PP5*) son enzimas que desfosforilan tau y regulan algunas cinasas; por lo tanto, la

fosforilación de TAU depende del equilibrio entre la actividad de las cinasas y las fosfatasas(98)(99).

Cuando tau está hiperfosforilada los microtúbulos se destruyen y la proteína se ensambla en filamentos (generando los agregados proteicos) que interfieren con funciones celulares vitales como la respiración mitocondrial y el transporte axonal; en respuesta, la célula tiene tres posibles rutas: reiniciar ciclo celular, promover procesos de ubiquitinación (con el fin de degradar a tau hiperfosforilada) o entrar en apoptosis (98)(99).

En segundo lugar, otra ruta fisiopatológica en DFLT se asocia a la proteína progranulina (PGRN) codificada por el gen GRN. En el cerebro PGRN se expresa principalmente en neuronas maduras y microglía, está implicada en múltiples vías y su expresión en células gliales aumenta en respuesta a las señales inflamatorias después de un daño neuronal (100)(88).

La relación entre PGRN y TDP-43 (proteína que participa en la regulación de la expresión genética) no es clara, algunos estudios histopatológicos muestran que TDP 43 está ubiquitinada, hiperfosforilada y clivada por caspasa 3 mediada por progranulina (proceso que genera *inclusiones ubiquitin-positivas*); otros estudios muestran que TDP43 está clivada y agregada sin intervención de PGRN; en algunos casos no se han encontrado cambios en TDP43 después de silenciar la expresión de PGRN y otros estudios sugieren que TDP43 puede desestabilizar y reducir la expresión de PGRN (100)(88).

En condiciones normales la PGRN es reincorporada a los lisosomas por medio de una proteína transmembrana expresada predominantemente en el lóbulo frontal y codificada por el gen TMEM106B; el aumento en la expresión de esta proteína eleva el nivel de PGRN intracelular. Por otra parte Sortilin es un receptor que regula los niveles de PGRN extracelular, por lo que su baja expresión eleva la cantidad de PGRN en el cerebro (100).

Con base en los hallazgos descritos, se ha planteado un modelo para exponer el rol de la PGRN en el cerebro (figura 3), en donde esta proteína inicialmente localizada en endosomas y los lisosomas por medio de TMEM106b, después es transportada en vesículas y liberada al espacio sináptico, en ese espacio extracelular es endocitada por el receptor sortilin y enviada a los lisosomas para su degradación. Cuando disminuyen los niveles de PGRN aumenta la producción y liberación de citocinas como la interleukina 6 (IL-6) que llevan a procesos excitotóxicos y pueden promover neurodegeneración (100)(88).

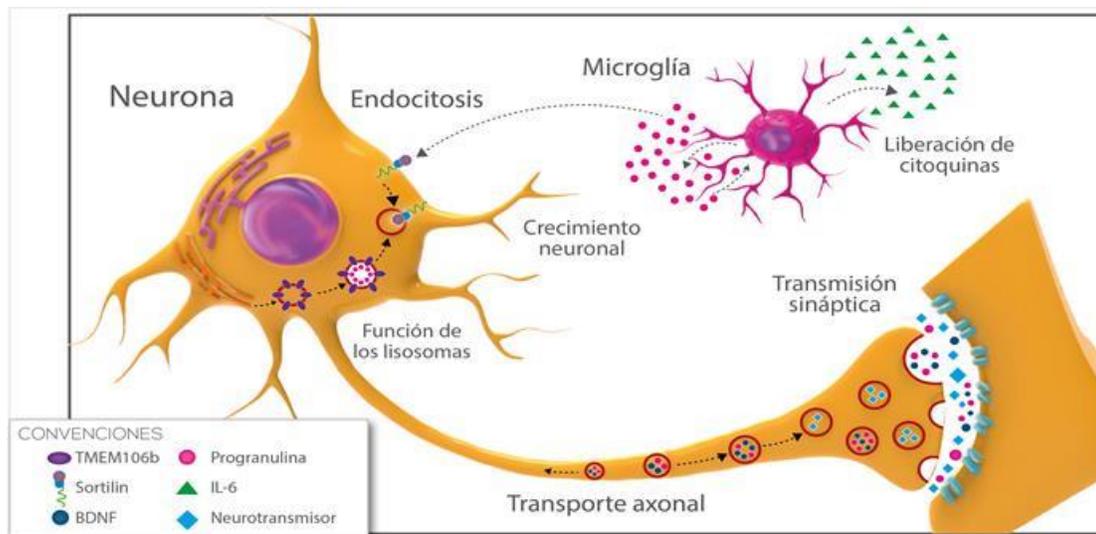


Figura 3 Función potencial de progranulina en el cerebro.

Tomado de la propuesta original de Petkaw et al., 2014 y adaptado por Santiago Cruz 2015

En algunos casos de DLFT se han reportado mutaciones (una expansión repetida en una región no codificante) en el gen C9ORF72 que codifica una proteína expresada en neuronas y asociada al tráfico celular, en los casos clínicos se ha identificado una regulación a la baja de este gen. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos se plantea que las expansiones repetidas silencian la transcripción del gen C9ORF72 por rutas epigenéticas y llevan a la pérdida de su función normal, también se sugiere que los fragmentos de las secuencias repetidas se unen a proteínas en el citoplasma y alteran los procesos celulares (101).

Finalmente, los hallazgos histopatológicos son heterogéneos, según estudios, el 40% de casos de FTLT tienen patología TAU positiva, el 50% muestra acumulación de proteína TDP 43 y el 10% tiene inclusiones positivas para FUS (FTLT – FUS)(89)(87). No hay una clara relación entre el fenotipo clínico y las características patogénicas, pues pacientes con un mismo subtipo de la enfermedad pueden diferir en el patrón y severidad de la atrofia (34).

1.2.3 Hallazgos en Neuroimagen

La progresión de la DFT compromete regiones que se extienden más allá de los lóbulos frontales y temporales, implicando áreas posteriores y estructuras subcorticales (34). Aunque en general la atrofia es bilateral se ha reportado leve asimetría hacia el hemisferio derecho (33)(102)(87).

La CPF participa en procesos cognitivos como la planeación, la capacidad de tomar decisiones, la regulación de respuestas en función de la recompensa y en cognición social (93); por lo que su implicación en la sintomatología de la DFT-vc es determinante.

Los estudios han reportado disminución en densidad de sustancia gris en la CPFVM (103)(33), en la OFC (87)(104)(33)(105)(106), en la CPFDL y la corteza premotora izquierda (33)(104), en el polo frontal (87)(103) y en la ínsula (35)(107)(90).

La variante conductual de la DFT por lo general se asocia a atrofia predominante de los lóbulos frontales, sin embargo algunos pacientes presentan una marcada atrofia en regiones anteriores del lóbulo temporal (105)(108)(104) y poca atrofia de las regiones frontales, por lo que se han sugerido cuatro subtipos: dominante frontal, frontotemporal, dominante temporal y temporo-fronto parietal(109). Específicamente, se ha documentado alteración en el giro temporal inferior izquierdo, el polo temporal y el giro fusiforme(33) (103).

Estructuras del sistema límbico como la amígdala, el cíngulo anterior, el giro subcalloso, el hipocampo (104)(35)(103) el giro parahipocampal (105) y núcleos como el estriado, el tálamo bilateral y el hipotálamo, también se han reportado disminuidos (108)(33)(87) en pacientes con las variantes conductuales de DFT.

Los estudios también reportan compromiso en regiones posteriores como el giro supramarginal, el giro angular (87)(33) y en componentes del tronco cerebral incluyendo el mesencéfalo , el puente y el tegmento (33).

Las alteraciones en sustancia blanca presentes en DFT generan disrupción en las redes frontolimbicas con implicación de la CPFM, la CCA, la ínsula anterior, los ganglios basales y el estriado (110). Se ha propuesto que esa disrupción genera un aumento en las conexiones locales de la corteza prefrontal y conduce a un *aislamiento prefrontal* (35). La red frontoinsular que involucra la corteza frontal, la ínsula y el cíngulo es altamente vulnerable en DFT (87). Otros estudios reportan compromiso en la red parieto-occipital (111) en el fascículo longitudinal inferior y frontooccipital inferior (104).

1.2.4 Alteraciones Cognitivas

La progresión de la DFT puede llevar a sobreposición de las alteraciones cognitivas entre las diferentes variantes clínicas (112). Aunque se ha descrito que en DFT-vc existe una relativa conservación de la memoria (84)(93), estudios revelan que estos pacientes pueden presentar alteraciones en los procesos de aprendizaje de nueva información (113). En algunos casos los desempeños en pacientes con DFT-vc son similares a los observados en pacientes con DTA (114)(115). Sin embargo en DFT las fallas se asocian a procesos de recobro libre de la información y se atribuyen a correlatos neurales diferentes (116)(117)(114)(117). La memoria autobiográfica también puede estar comprometida (116).

Las alteraciones en funciones ejecutivas son características de las variantes conductuales y comprometen las capacidades como toma de decisiones, resolución de problemas,

control inhibitorio, flexibilidad mental, abstracción, memoria de trabajo, rastreo de información verbal, planeación e iniciación de conductas (119)(117)(120)(115)(93). La atención sostenida y dividida también puede alterarse en DFT-vc (121)(122)(84).

Generalmente en etapas tempranas de la DFT-vc el lenguaje está conservado (84), y las fallas que se presentan en este dominio se deben más a procesos ejecutivos como la capacidad de nombrar verbos y el rastreo activo de información verbal (fluidez verbal). Los desempeños son más bajos en la búsqueda por vías fonológicas respecto a categorías semánticas, pues aunque ambas dependen de recursos ejecutivos para la organización y producción de la información, la búsqueda semántica implica redes de conocimiento categorial asociadas al lóbulo temporal, que según algunos autores, en etapas iniciales no se alteran significativamente (112).

Las fallas en praxias visoconstruccionales se asocian a dificultades en la planeación de estrategias para resolver la tarea y en memoria de trabajo (122); esto reitera que las alteraciones en la ejecución de estas tareas dependen de correlatos anatómicos y mecanismos cognitivos diferentes a los que se ven implicados en DTA (123).

En etapas iniciales los pacientes con DFT-vc pueden obtener buenas puntuaciones en tareas tradicionales que evalúan funcionamiento ejecutivo (124); por lo cual algunos autores sugieren indicadores cualitativos que no son capturados por las pruebas, como dificultad para adherirse a las reglas de las tareas, respuestas impulsivas, pobre organización y escasa utilización de estrategias (112)(84).

Los buenos desempeños se han explicado considerando que las tareas tradicionales que evalúan funciones ejecutivas pueden no ser lo suficientemente ecológicas. Además abordan procesos cognitivos que corresponden a regiones de la CPFDL; mientras que en DFT en estadios iniciales se compromete la CPFVM, región más asociada a emoción, procesamiento social y toma de decisiones (125).

Se ha sugerido que las tareas de cognición social son más sensibles en etapas iniciales de la enfermedad y solo con la evolución de la enfermedad los desempeños en test clásicos como WCST y fluidez verbal presentan un declive significativo(124). En etapas tempranas de la enfermedad las alteraciones en cognición social comprometen la capacidad de reconocer emociones en rostros, la generación de respuestas empáticas (103)(120) y la capacidad de atribuir tanto intenciones como emociones a los otros (118)(119).

1.3 Asociaciones entre TAB de larga evolución y DFT variante conductual

La literatura en este campo consiste en estudios de caso publicados recientemente, en los que se describen pacientes con historia de TAB-le que desarrollan un cuadro de demencia con fenotipos semejantes a los observados en DFT-vc, constituyendo dificultades para el diagnóstico diferencial. No se encuentran estudios con muestras de tamaño considerable.

Se ha descrito el caso de un paciente con veinte años de evolución de un TAB, con manejo farmacológico efectivo durante el curso de la enfermedad, que a los 60 años desarrolla un cuadro de cambio comportamental asociado a desinhibición. El paciente no está en episodio de manía, también presenta déficit cognitivo de predominio en funciones ejecutivas, junto con síntomas motores (extrapiramidalismo) y atrofia frontotemporal bilateral con mayor implicación de la corteza orbitofrontal. Los estudios genéticos arrojan una mutación asociada al gen C9ORF72 (implicado en casos de esclerosis lateral amiotrófica y DFT-vc). Considerando el curso progresivo de los síntomas y el diagnóstico diferencial en este estudio se concluye un posible diagnóstico de DFT-vc (26).

Otra publicación expone dos pacientes con diagnóstico de TAB de treinta años de evolución. El primero de ellos, a los 62 años presenta alteraciones cognitivas rápidamente progresivas, cambio comportamental y atrofia cortical. En el diagnóstico diferencial se descarta DTA por la edad de inicio de los síntomas y por los resultados en biomarcadores, también se descartan signos de demencia por cuerpos de lewy, y aunque el fenotipo es similar a una DFT-vc, el progreso del cuadro clínico es más acelerado de lo esperado y pone en duda el diagnóstico (24).

El segundo caso describe un cuadro de TAB de alta cronicidad, caracterizado por episodios múltiples, algunos de ellos acompañados de alucinaciones, presenta cambio comportamental permanente y alteración cognitiva significativa. Los hallazgos en neuroimagen indican atrofia cortico-subcortical predominante en regiones frontotemporales bilaterales. En ambos casos se evidencia la dificultad para realizar el diagnóstico diferencial, en el primero de ellos por el curso acelerado y en el segundo porque los múltiples episodios y componentes psicóticos podrían contribuir con la cronicidad del cuadro; no obstante en las conclusiones los autores no descartan una asociación entre TAB-le y DFT-vc, dada la gran similitud en el fenotipo (24)

Realizar un diagnóstico de DFT-vc posterior a un TAB-le puede constituir un desafío para los clínicos, esto se concluye después de presentar el caso de un paciente con 35 años de evolución de un TAB quien a los 68 años desarrolla alteraciones en la conducta social, disminución de la iniciativa, hiperoralidad, predilección por los dulces, respuestas

estereotipadas y perseverativas, conductas de utilización, y mutismo; síntomas que se acompañan de alteraciones cognitivas y compromiso en regiones frontales. En el diagnóstico diferencial se descartan alteraciones metabólicas y se cuestiona una posible DFT-vc (27).

Sin el objetivo de entrar en una discusión sobre el desarrollo de DFT-vc después de TAB-le, se ha expuesto la efectividad de la terapia electroconvulsiva en el caso de un paciente con historia psiquiátrica premórbida de TAB-le y comorbilidad actual con DFT-vc; quien presenta un cuadro de catatonía severa(28).El objetivo principal de esta publicación es señalar que la terapia electroconvulsiva logra resolver significativamente las alteraciones motoras y parcialmente la gravedad de las alteraciones en cognición y afecto. Aunque los efectos no llegan a revertir los síntomas asociados a demencia.

Otro reporte que involucra alteraciones motoras significativas, se exponen en tres pacientes con alteración premórbida en el estado de ánimo y un cuadro actual de catatonía acompañado de atrofia en el lóbulo temporal. Aunque se cuestiona una DFT-vc, los autores descartan el diagnóstico por la rápida progresión de los síntomas (25).

Se ha planteado que TAB y DFT pueden compartir susceptibilidad genética (36). El gen de la PGRN altamente correlacionado con DFT-vc también se ha asociado a enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y el TAB en las que los pacientes presentan una regulación a la baja en su expresión(37).

El caso de dos pacientes con diagnóstico perteneciente al espectro de la FTLD, específicamente DFT-vc y Afasia Primaria Progresiva, y una historia psiquiátrica premórbida de TAB-le; en donde ambos pacientes son portadores de una mutación en el gen PGRN, lleva a los autores a sugerir que el TAB puede ser una fase preclínica de larga evolución que precede a cuadros de FTLD(23).

Finalmente los estudios expuestos están basados en casos clínicos que exponen la experiencia de los expertos y brindan elementos a los profesionales que tratan pacientes con este tipo de patologías, sin embargo, no aportan conocimientos teóricos sólidos debido a que se trata de estudios de casos particulares. La importancia de este tipo de aproximaciones radica en que ponen en evidencia que varios grupos comparten inquietudes sobre los puntos de convergencia entre el TAB-le y cuadros pertenecientes al espectro de la DLFT, señalando la pertinencia de realizar mayores estudios en este campo.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Comparar los patrones fenotípicos clínicos y neuroanatómicos en una muestra de pacientes colombianos diagnosticados con Trastorno Afectivo Bipolar de larga evolución (TAB-le) y pacientes con Demencia Frontotemporal variante conductual (DFT-vc).

2.2 Objetivos específicos

- Estudiar el funcionamiento cognoscitivo en pacientes con diagnóstico de TAB-le, pacientes con DFT-vc y sujetos sanos con características sociodemográficas similares.
- Explorar los factores de riesgo que se asocian a déficit cognoscitivo en pacientes con TAB-le y evaluar su asociación en pacientes con DFT-vc.
- Realizar análisis de volumetría que permitan comparar los grupos de pacientes con TAB-le, pacientes con DFT-vc y controles por medio de la técnica de morfometría basada en vóxel.

3. Marco metodológico

3.1 Diseño

Estudio exploratorio, descriptivo y analítico de tipo transversal en una cohorte seleccionada de casos por método no probabilístico, a conveniencia.

3.2 Participantes

Selección de la Muestra

En este estudio los participantes son seleccionados a través de un método de muestreo no probabilístico, a conveniencia, en donde se reclutan pacientes que han asistido por motivación propia o por remisión de su médico tratante, a valoración por clínica de memoria en el *Centro de Memoria y Cognición Intellectus del Hospital Universitario San Ignacio* y se seleccionan de acuerdo con los criterios de la investigación.

Se incluyen pacientes que cumplen los siguientes criterios:

- Pacientes con diagnóstico previo de TAB I o II con base en los criterios del DSM V (ver anexo 1) con larga evolución de la enfermedad, para este efecto se delimita un tiempo igual o mayor a 20 años de duración de la enfermedad.
- Pacientes con diagnóstico por consenso de DFT-vc con base en los criterios sugeridos por el grupo de Rasovsky y colegas en el 2011 (ver anexo 2).
- Pacientes que firmen del consentimiento informado

Se consideran criterios de exclusión:

- Pacientes que presenten discapacidad visual y auditiva que impida realizar la aplicación de las pruebas neuropsicológicas
- Alteración severa de movilidad que impida traslado al centro de evaluación.
- Delirium activo o en resolución
- Ausencia de cuidador o informante
- Para la toma de la resonancia magnética funcional se excluyen pacientes con implantes metálicos o prótesis (ver anexo 5).

3.3 Procedimiento

Inicialmente los pacientes asisten al Centro de Memoria y Cognición Intellectus, por remisión de su médico tratante o por motivación personal y son evaluados por un grupo de especialistas en Psiquiatría, Neurología, Geriátrica y Neuropsicología. Esta evaluación implica entrevistas estructuradas y semiestructuradas, así como la aplicación de instrumentos de medición. La funcionalidad se evalúa a partir del Índice de Barthel y la Escala de Lawton; la esfera afectiva es abordada a través de la Escala de depresión geriátrica Yesavage (126), la Escala de depresión Cornell(127) y la Escala de Hamilton(128). Las alteraciones motoras son evaluadas en el examen físico, los procesos cognoscitivos se estiman a partir de la aplicación del protocolo de neuropsicología (ver tabla 3) y de escalas de tamiz como el MOCA test(129) y el MMSE(130). El grado de severidad de la enfermedad se establece con base en la Escala de estadificación clínica de la demencia CDR(131).

A partir de la información recolectada se realiza un diagnóstico por consenso, el cual es definido por un grupo de expertos que previamente han estado expuestos a las patologías estudiadas y han estado vinculados a investigaciones enfocadas en el manejo de estos tópicos; por lo que su trayectoria y experiencia en el campo puede ser considerada como una variable que contribuye con el control de riesgos de clasificación. No obstante, aunque la presente investigación controla los sesgos de clasificación diagnóstica por medio de la metodología de diagnóstico por consenso entre expertos, se reconoce la complejidad de las patologías estudiadas y la dificultad que representa la realización de su diagnóstico diferencial.

Los pacientes que han sido diagnosticados en la *clínica de memoria* o proceden de las consultas particulares de especialistas vinculados a la investigación, y que cumplen con los criterios de inclusión, son invitados a participar en el estudio. Después de informar a los pacientes y familiares sobre las condiciones de la participación y de firmar el consentimiento informado (ver anexo 5), los pacientes asisten a una *clínica complementaria* en donde se realiza:

- Entrevista psiquiátrica a profundidad:

Se realiza una entrevista semiestructurada enfocada en los cambios conductuales y las características de la personalidad premórbida del paciente, en donde se indaga tanto al familiar como al paciente acerca de la historia de vida del paciente, abarcando información acerca de la infancia, la adolescencia temprana, el desempeño escolar, la relación con pares, la adultez temprana, el ajuste al entorno laboral y familiar y las condiciones en que debutaron los primeros síntomas. Se complementa información sobre el curso de la enfermedad actual y el impacto de la misma a nivel familiar. En esta segunda valoración se confirma la ausencia de episodios de alteración afectiva, en el caso de pacientes con diagnóstico de TAB.

Por efectos de diseño, el presente estudio no toma variables conductuales en consideración, por tanto de la información recolectada en la entrevista psiquiátrica solo se toman en cuenta aspectos sobre el estado de ánimo del paciente al momento de la evaluación, el número de episodios, los antecedentes de consumo de sustancias y los antecedentes psicóticos. Las variables conductuales se analizan en otro fragmento del proyecto de investigación del cual hace parte este estudio (ver apartado de consideraciones éticas – página 27).

- *Evaluación neuropsicológica complementaria:*

Se evalúan dominios cognitivos enfocados en funciones ejecutivas (ver tabla 3) y en procesos que hacen parte de la cognición social tales como el reconocimiento de emociones en rostros y la lectura de la mente en ojos.

- Se selecciona una sub-muestra de pacientes para la toma de una resonancia magnética funcional, con base en el cumplimiento de criterios (ver anexo 5).
- Paralelamente se seleccionan sujetos sanos con edad y nivel de escolaridad similar a la de los pacientes (Controles), quienes asisten de forma voluntaria al estudio a partir de convocatorias públicas realizadas por el grupo de investigación.

Instrumentos

Tabla 3 Instrumentos de evaluación neuropsicológica incluidos en clínica básica y complementaria	
INECO Frontal Screening (IFS) (132)	<i>Descripción:</i> Evalúa procesos ejecutivos que incluyen la programación de respuestas motoras, la inhibición de respuestas tanto motoras como verbales, la capacidad de abstracción y la memoria de trabajo verbal y espacial. Puntaje máximo = 30.
Memoria de Trabajo (IFS) (132)	<i>Descripción:</i> Índice que se extrae del INECO frontal screening, sumando los desempeños en dígitos inversos y cubos de corsi (memoria espacial). Puntaje máximo= 10.
Prueba de Memoria explícita verbal (Grober y Buschke (133) y California Verbal Learning Test)	<i>Descripción:</i> Tarea que evalúa la codificación, almacenamiento y recobro de nueva información, mediante el aprendizaje de palabras a través de ensayos de recobro libre a corto plazo (MCP-L) y a largo plazo (MLP-L), ensayos facilitados con clave a corto plazo (MCP-CL) y a largo plazo (MLP-CL). También permite identificar fenómenos patológicos como intrusiones (palabras que no estaban en la lista), Perseveraciones (palabras repetidas durante el recobro) y Falsos positivos (Palabras identificadas de forma incorrecta en la lista de reconocimiento).
Dígito símbolo (134)	<i>Descripción:</i> Consiste en emparejamiento de símbolos y números. Evalúa la capacidad de alternar el foco atencional y la velocidad de procesamiento de información. Puntaje: Ítems correctos durante 2 minutos
Hayling test versión completa (135)	<i>Descripción:</i> Evalúa control inhibitorio verbal y la omisión de información irrelevante mediante un ejercicio que requiere completar frases con una palabra que no se relacione con su contenido. Se puntúa: 0 = correcto (palabra no relacionada) / 1= palabra con relación indirecta / 2= omisión de respuesta / 3= palabra relacionada. Puntaje esperado: 0
Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (136)	<i>Descripción:</i> Evalúa flexibilidad mental mediante la clasificación de una serie de tarjetas según tres criterios: color, forma y número; en función de la retroalimentación del evaluador. También evalúa planificación, atención y modulación de las respuestas impulsivas. De esta prueba se extraen dos indicadores: a) Conceptualización: Porcentaje de respuestas correctas sobre total de ensayos y b) Perseveración: Porcentaje de respuestas erróneas repetidas.

Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución y Demencia frontotemporal Variante Conductual. Hallazgos en Patrones Fenotípicos Clínicos y Neuroanatómicos.

Figura compleja de Rey (137) Descripción: Evalúa la capacidad de trasladar información visual en una respuesta motora por medio de la copia de una figura compleja. (Puntaje máximo: 36).
Fluidez verbal fonológica y semántica (138) Descripción: Capacidad de rastrear palabras que inicien por P y por M (fonológica) y palabras que pertenezcan a las categorías animales y frutas (semántica). Puntaje: palabras en un minuto
Reconocimiento de emociones (139) Descripción: Observación de 17 fotografías a color del rostro de una mujer que muestra varias expresiones faciales. Cada fotografía muestra el nombre de dos emociones opuestas ubicadas en la parte inferior, donde el participante debe escoger el que corresponde a la emoción que el rostro expresa (puntaje máximo: 17).
Lectura de la mente en los ojos (140) Descripción: Consta de 17 fotografías a color de los ojos de una persona que expresa diferentes emociones, el participante nuevamente debe escoger entre el nombre de dos emociones opuestas ubicadas en la parte inferior de la fotografía que mejor identifique la expresión emocional de los ojos presentados (puntaje máximo: 17)

Procesamiento y análisis de los datos

Objetivo 1. Estudiar el funcionamiento cognoscitivo en pacientes con diagnóstico de (TAB-le), pacientes con (DFT-vc) y sujetos sanos con características sociodemográficas similares.

A partir de los puntajes directos obtenidos por cada paciente en los instrumentos neuropsicológicos (Tabla 3) se calculan distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central y de variabilidad. Se emplean pruebas no paramétricas (dada la distribución no normal de los datos) para comparar los desempeños entre grupos y se asume que no hay diferencias significativas con un coeficiente alfa <0.05. Para la ejecución de los análisis se utiliza el software SPSS (SPSS ® Inc) y Excel ® 2010.

Tabla 4 Variables Cognitivas y codificación para comparación entre grupos.		
Variable	Instrumento	Codificación en Puntajes Directos
Memoria	Prueba de Memoria explícita verbal	Aprendizaje a corto plazo, libre (MCP-libre) y con clave (MCP-clave). Número de intrusiones.
Funciones Ejecutivas IFS	INECO frontal screening test.	Ítems correctos. Puntaje máximo: 30
Memoria de Trabajo	Dígitos inversos + cubos de corsi	Ítems correctos. Puntaje máximo: 10
Índice de conceptualización en WCST	$\% \text{ Conceptualización} = \frac{\# \text{ Rtas Correctas. (3 o más consecutivas)}}{\# \text{ total de Ensayos}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}}$	
Índice de perseveración en WCST	$\% \text{ Perseveración} = \frac{\text{Errores perseverativos}}{\text{No total de ensayos}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}}$	
Control inhibitorio	Hayling test.	Puntaje Esperado= 0 Puntaje máximo de error= 45
Atención	Dígito símbolo	Ítems correctos en 120 segundos.
Praxias	Figura compleja de Rey	Puntaje máximo: 36
Fluidez verbal	Rastreo de información verbal vías	Número de palabras evocadas en un

	fonológicas y semánticas	minuto
Cognición Social	Reconocimiento de emociones en rostros, lectura de la mente en ojos	Ítems correctamente identificados Máximo: 17.

Objetivo 2. *Explorar los factores de riesgo que se asocian a déficit cognoscitivo en pacientes con (TAB-le) y evaluar su asociación en pacientes con (DFT-vc).*

Para estudiar la asociación entre factores de riesgo (Tabla 5) y procesos cognoscitivos se realiza un análisis de correspondencias múltiples, método descriptivo y exploratorio que permite maximizar el análisis de la información cuando se emplea un tamaño de muestra discreto y cuando se manejan varias categorías de variables, facilitando la interpretación de los resultados. En este método las variables se organizan en tablas de contingencias y a partir de las frecuencias cruzadas entre los perfiles de las filas y las columnas se generan las distancias χ^2 (una distancia ponderada basada en las proporciones de las columnas) que posteriormente se van a reproducir en las gráficas. Al interpretar las gráficas la cercanía entre categorías se puede asumir como un indicador del grado de asociación entre las categorías.

Variable	Definición Operacional	Codificación	Mínimo	Máximo	Rangos
Edad actual	Edad actual en años	TAB	50	81	3
		DFT	51	78	3
Tiempo de evolución	Años de evolución de la enfermedad	DFT	1	16	3
		TAB	20	51	3
Escolaridad	Nivel de estudios	1= Primaria 2= Bachillerato 3=Universitario			
Síntomas psicóticos	Antecedente de alucinaciones, ideas delirantes, etc.	Si / No (1/0)			
Consumo de sustancias	Antecedente de Uso y Abuso de sustancias	0 = Ninguna sustancia 1 = Cigarrillo 2 = Alcohol y cigarrillo 3 = psicoactivos			
Número de episodios	Número de episodios de manía y depresión	1= Entre 1 y 10 episodios 2= Entre 11 y 20 episodios 3= Entre 21 y más episodios			

Para el análisis de correspondencias se toman las variables cognitivas más relevantes, según lo reportado en la literatura en TAB (Memoria, funciones ejecutivas y procesos atencionales). En la variable memoria se totaliza el desempeño tanto libre como con clave para lograr un índice general que se pueda reducir en rangos de intervalo regular.

Variable	Definición Operacional	Calificación	Mínimo	Máximo	Rangos
Memoria	Memoria explícita verbal totalización del desempeño	Índice sobre 100	0	100	3
Atención	Puntaje en Dígito símbolo	Máximo: 66	0	66	3
Funcion Ejecutiva	INECO frontal screening	máximo: 30	0	30	3
Conceptualización	Conceptualización en WCST	sobre 100	0	100	3

Procedimiento para el análisis de correspondencias múltiples (141)

1. Los puntajes de las pruebas cognitivas se transforman en rangos uniformes que se codifican como: 1 =bajo / 2=Medio / 3= Alto.
2. Las variables edad y años de evolución de la enfermedad se transforman en rangos de intervalo regular. La variable escolaridad se agrupa en categorías (Primaria: 1 / Secundaria: 2/ Universitaria: 3) y las variables dicotómicas como antecedentes psicóticos no requieren transformación.
3. La matriz codificada en rangos genera una tabla de contingencias que permite correr el análisis de correspondencias por medio del paquete estadístico SPSS, en donde a partir de las frecuencias cruzadas entre perfiles (filas/columnas) se generan las "distancias chi²" que posteriormente se reproducen en las gráficas.
4. Se corren modelos por cada grupo clínico, en donde se introducen las cuatro variables cognitivas seleccionadas y un factor de riesgo.
5. Los resultados generan un gráfico que representa las asociaciones entre el conjunto de variables de modo que la cercanía o lejanía entre los puntos reflejan relaciones de dependencia y semejanza existentes entre las categorías.

Objetivo 3. *Realizar análisis de volumetría que permita comparar los grupos de pacientes con (TAB-le), pacientes con (DFT-vc) y controles por medio de la técnica de morfometría basada en vóxel*

La Técnica de Morfometría Basada en Voxel (VBM) permite evaluar de manera simultánea múltiples regiones con base en valores estadísticos precisos para determinar diferencias en la densidad de los tejidos (142).

Protocolo de la Resonancia Magnética (RM). Las imágenes son tomadas en un escáner de 3 Teslas (Philips Achieva). Se obtienen imágenes estructurales recolectadas con una secuencia MPRAGE con TE (Tiempo de eco) = 4.3 y un TR (Tiempo de repetición) = 8.5 s; con una matriz 256 x 256, FOV 74%, 160 cortes de 1mm, con un tamaño de voxel de 0.97 x 0.97 x 1mm, y un flipangle de 15°. Se emplea un explorador sagital para identificar el plano de la comisura anterior y la comisura posterior (AC –PC).

Descripción del proceso VBM. Los datos son procesados en el programa SPM8 (*Statistical Parametric Mapping*) que a su vez, es ejecutado en MATLAB 2015. Se utilizan los datos de la secuencia T1. Se realiza el pre-procesamiento de los datos en el que se normalizan las imágenes para que sean comparables y permitan identificar diferencias volumétricas entre grupos. Los pasos se realizan según lo descrito en la literatura (142).

- *Segmentación:* Las imágenes se descomponen en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo.
- *Normalización espacial:* Las imágenes se transforman a partir de su espacio original a un espacio estereotáxico común basado en el atlas del Instituto

Neurológico de Montreal [MNI] en el que las imágenes pueden ser comparables. Se crea una plantilla *local* en donde las imágenes se filtran espacialmente y se promedian, generando una plantilla para los grupos de clínicos y el grupo control.

- *Modulación*: En la normalización espacial se puede alterar el volumen total de la sustancia gris o blanca, debido a que las regiones pueden comprimirse o expandirse, para disminuir este riesgo la modulación restaura el volumen del tejido prenormalizado, en donde el valor de un vóxel aumenta o disminuye en función del grado de compresión o expansión de la región circundante.

Análisis Estadístico: Las comparaciones entre grupos se realizan a partir de análisis de covarianza, utilizando el estadístico T con un P valor corregido $FDR < 0.01$, $FDR < 0.001$ y un P no corregido < 0.0001 . Los volúmenes se comparan de acuerdo con contrastes definidos en función de más o menos volumen de sustancia gris entre un grupo y el otro. Se crean tres contrastes: *Control <TAB-le*, *Control >DFT-vc* y *TAB-le >DFT-vc*. En caso de utilizar el umbral con un P no corregido < 0.0001 la selección de los clúster que representan una diferencia significativa entre los grupos se determina por una puntuación $Z > 4,00$, según reportan otros estudios (60).

Consideraciones éticas

Este estudio se enmarca dentro de un proyecto general de investigación denominado *Estudio Clínico y Genético de la Demencia Frontotemporal y su Enlace con el Trastorno Afectivo Bipolar*, que hace parte del Programa: *“Intervenciones en salud orientadas por la APS y reducción de la carga de trastornos mentales generadores de mayor cronicidad y discapacidad”*; el cual ejecutó la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) con el apoyo de Colciencias, entre el año 2012 y 2014.

El proyecto general está registrado en el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario San Ignacio con el número 3708, aprobado en la fecha 12/04/2012. Por otra parte el presente estudio está avalado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia a través del acta de evaluación número 092-14 aprobada el 28 de agosto del año 2014.

Todos los pacientes participan en el estudio una vez firmado el consentimiento informado (ver anexo 5) en donde se establecen las condiciones, derechos y deberes del paciente durante su participación en la investigación.

4. Resultados

Antes de realizar los análisis estadísticos se estudió la dispersión de los datos para identificar datos fuera de rango, aquellos que se encontraron fueron confirmados a partir de la fuente original de información con el fin de controlar la posibilidad de errores de digitación. En el caso de datos faltantes, que no superan el 10% del conjunto de datos global, los análisis descriptivos se han llevado a cabo sin procesos de imputación de datos, mientras que en el análisis de correspondencias múltiples se utilizó el método de imputación de datos con base en la moda de la variable analizada.

Descripción de la Muestra.

Dada la distribución no normal de los datos (Test de Shapiro Wilk, ver anexo 3), se evalúan las diferencias entre grupos por medio de la prueba no paramétrica U de Mann Withney. En la tabla 7 se resumen los datos descriptivos de las variables demográficas.

Tabla 7 Descripción de variables demográficas en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles					
Variables demográficas	DFT Grupo 1 N =30	TAB Grupo 2 N =20	CONTROL Grupo 3 N =32	Grupo	Prueba U de Mann Withney Sig (bilateral)
	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)		Valor P
EDAD	65,47	64,7	61,7	1 – 2	0,655
	65	64,0	61,0	1 – 3	0,030**
	6,79	8,71	7,3	2 – 3	0,210
ESCOLARIDAD	12,83	14,35	14,31	1 – 2	0,207
	15,0	16,0	16,0	1 – 3	0,092
	4,74	6,58	5	2 – 3	0,963
GÉNERO	F= 20	F: 14	F:21		
Femenino	66,6%	70,0%	65,6%		

a. Prueba U de Mann Withney con un nivel de significancia <0,05 se asume que los valores son diferentes entre grupos-. DE: Desviación estándar

En las variables edad y escolaridad no existen diferencias significativas entre pacientes con diagnóstico de TAB-le en comparación con el grupo DFT-vc y controles. Únicamente

hay diferencias significativas en edad entre el grupo DFT-vc y el grupo control. La distribución del género en los tres grupos señala un mayor porcentaje de mujeres, siendo el grupo de TAB-le en el que más se evidencia la diferencia, con un 70%.

Tabla 8. Distribución del grado de severidad de la enfermedad

Escala de clasificación clínica de la demencia CDR	DFT		TAB	
	N°	%	N	%
0 = Sano	0	0%	1	5%
0,5= Demencia Cuestionable	0	0%	6	30%
1= Demencia leve	15	50%	7	35%
2= Demencia Moderada	10	33%	6	30%
3= Demencia Severa	5	16%	0	0%

La distribución de la severidad de la enfermedad, determinada por medio de la escala CDR(131)(Tabla 8) refleja que los pacientes con mayor compromiso se encuentran en el grupo con diagnóstico de DFT-vc, con un 16% de ellos en etapa severa. Por otra parte estadios de demencia leve y moderada agrupan el 83% en DFT-vc y el 65% en TAB-le, logrando mayor homogeneidad, mientras que solo en el grupo con diagnóstico de TAB se encuentran pacientes sanos o con una demencia cuestionable, en quienes las fallas cognitivas son leves y no llegan a interferir de forma significativa con la funcionalidad. Esta variable se determina con fines de caracterizar la muestra, pero en el presente estudio no se utiliza como variable para discriminar los pacientes en los análisis estadísticos o en las comparaciones entre grupos.

Tabla 9. Perfil clínico de los pacientes – Estado de ánimo

	TAB	DFT	Prueba U de Mann Withney
	Media (DE)	Media (DE)	
HAM-D	7,63 (6,2)	8,86 (4,8)	,303
YESAVAGE	3,87 (4,4)	5,25 (3,6)	,079
CORNEL	4,94 (5,2)	7,44 (4,6)	,045*

HAM-D: Escala de depresión de Hamilton, Escala de depresión geriátrica Yesavage y Escala de depresión Cornell. Prueba U de Mann Withney con un nivel de significancia <0,05 se asume que los valores son diferentes entre grupos-. DE: Desviación estándar

En cuanto a la valoración del estado de ánimo, en donde se aplicaron escalas formales al 98% de pacientes con DFT-vc y al 80% de pacientes con TAB-le, la distribución de los datos globales de los grupos (Tabla 9), muestra que solo existen diferencias significativas en la escala de Cornell; en todas las escalas el grupo de DFT-vc tiene los puntajes más altos, señalando que en este cuadro clínico existen pacientes con leve alteración en su estado de ánimo. En el grupo de pacientes con diagnóstico de TAB-le de forma global las escalas señalan ausencia de depresión, y aunque las desviaciones son amplias, durante la junta de expertos solo una paciente tenía signos de depresión, pero sus desempeños cognitivos fueron aceptables y se ubicaron dentro de lo esperado; e los demás pacientes de descartó un diagnóstico de episodio depresivo o maniaco. No se emplearon escalas estructuradas para evaluar síntomas asociados a manía.

Descripción de los resultados de acuerdo con los objetivos planteados.

Objetivo 1. *Estudiar el funcionamiento cognoscitivo en pacientes con diagnóstico de (TAB-le), pacientes con (DFT-vc) y Controles. (Tablas 10, 11 y 12 - Gráficas 1 – 14).*

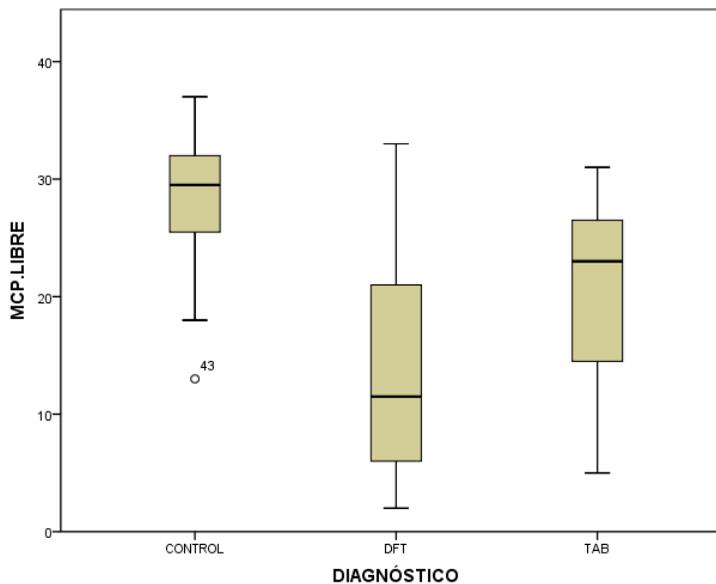
Tabla 10. Puntuaciones directas en memoria en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles

MEMORIA	DFT (1)	TAB (2)	Control (3)	Prueba U de Mann Withney	
	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Grupo	Valor P
MEMORIA A CORTO PLAZO LIBRE	13,50	21,05	28,22	1 – 2	0,005**
	11,50	23,00	29,50	1 – 3	0,000***
	8,64	7,96	5,5	2 – 3	0,001**
MEMORIA A CORTO PLAZO CON CLAVE	30,70	38,79	45,97	1 – 2	0,030*
	31	42	47	1 – 3	0,000***
	13,10	9,6	2,20	2 – 3	0,002**
INTRUSIONES	14,13	3,89	1,06	1 – 2	0,022*
	7,50	1,00	0,0	1 – 3	0,000***
	5,57	4,5	1,6	2 – 3	0,010**

Prueba U de Mann Whitney con un nivel de significancia <0,05 se asume que los valores son diferentes entre grupos-. DE: Desviación estándar

En todas las variables que evalúan memoria, existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos clínicos al ser comparados con los sujetos sanos, y también al comparar entre el grupo de TAB-le y DFT-vc. Los grupos clínicos muestran amplia dispersión en los datos alrededor de la mediana (grafica1).

Gráfica 1. Distribución de datos para la variable memoria a corto plazo libre



En el grupo de TAB-le las tareas de recobro libre muestran datos extremos que denotan pacientes con compromiso importante, mientras que en el recobro con clave los datos tienden a agruparse y mejorar. En el grupo de DFT-vc se obtienen los puntajes más bajos. La marcada diferencia entre grupos clínicos y controles en recobro con clave (Gráfica 2) indica que en algunos pacientes se altera tanto el almacenamiento como el recobro. Las intrusiones son significativamente altas en DFT-vc, y pueden constituir un indicador diferencial respecto al grupo de TAB-le (Gráfica 3).

Gráfica 2. Distribución de datos para la variable intrusiones en tareas de memoria

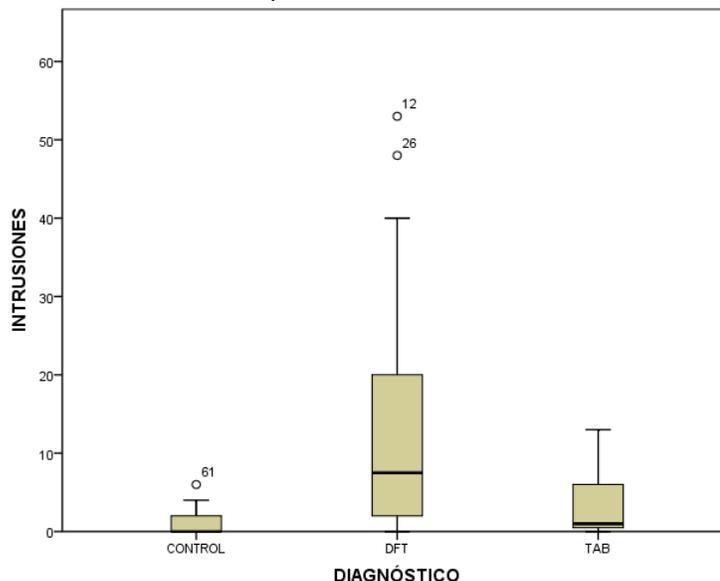


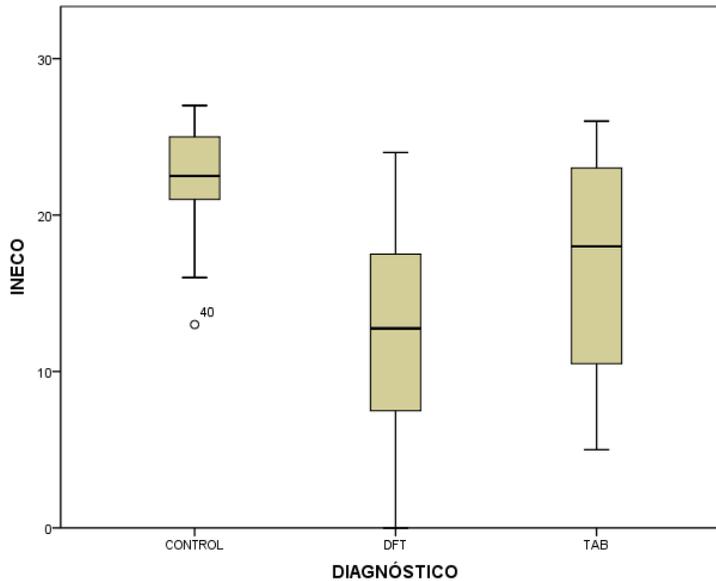
Tabla 11. Puntuaciones directas en pruebas que evalúan funciones ejecutivas en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles

FUNCIONES EJECUTIVAS	DFT (1)	TAB (2)	Control (3)	Prueba U de Mann Withney	
	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Grupo	Valor P
INECO	12,93	16,83	22,5	1 – 2	0,054
	12,75	18,00	22,5	1 – 3	0,000***
	6,4	6,8	3,2	2 – 3	0,003***
MEMORIA DE TRABAJO	3,33	3,78	5,53	1 – 2	0,470
	3,50	4,00	5,50	1 – 3	0,000***
	1,4	1,5	1,6	2 – 3	0,001**
WCST CONCEPTUALIZACIÓN	40,61	58,16	76,44	1 – 2	0,023*
	41,67	54,16	85,41	1 – 3	0,000***
	22,8	25,8	18,3	2 – 3	0,009**
WCST PERSEVERACIÓN	24,542	16,74	10,5	1 – 2	0,124
	18,75	8,32	6,81	1 – 3	0,001***
	21,20	18,73	11,5	2 – 3	0,358
CONTROL INHIBITORIO VERBAL	23,52	18,6	7,48	1 – 2	0,179
	24,00	17,00	5,00	1 – 3	0,000***
	12,47	11,4	6,32	2 – 3	0,000***

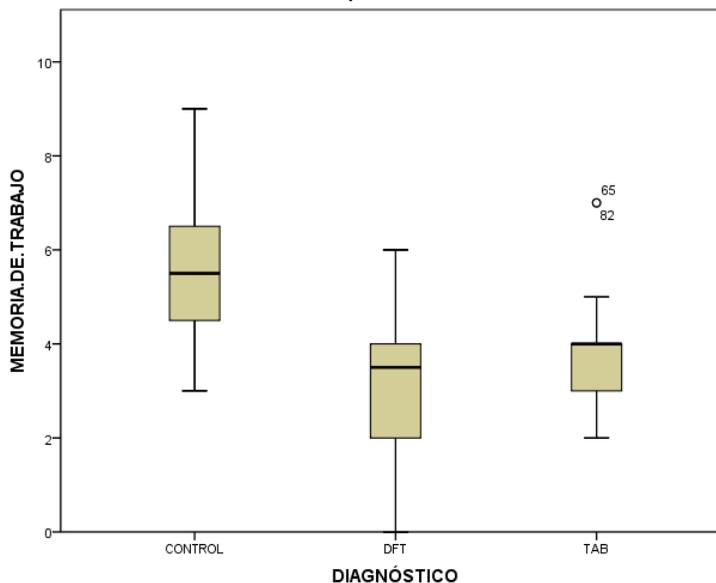
Prueba U de Mann Whitney con un nivel de significancia <0,05 diferencias significativas entre grupos

En todas las pruebas que evalúan funciones ejecutivas (Tabla 11) el grupo con DFT-vc tiene diferencias significativas respecto a controles; mientras que respecto al grupo de TAB-le solo se diferencia en la variable conceptualización. Entre TAB-le y controles hay diferencias significativas en todas las variables, excepto en perseveración.

Gráfica 3. Distribución de datos para la variable INECO Total



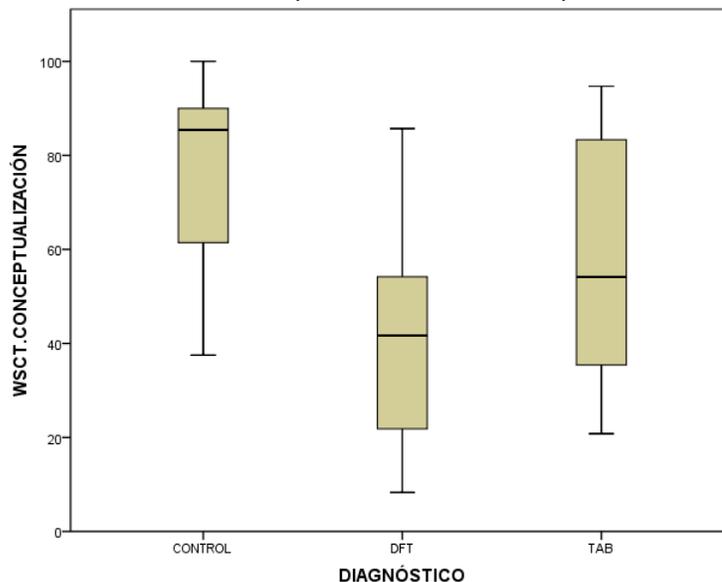
Gráfica 4. Distribución de datos para la variable memoria de trabajo



En el INECO frontal screening (IFS) los estadísticos no arrojan diferencias significativas entre TAB-le y DFT-vc. Ambos grupos clínicos tienen un alto grado de dispersión en los resultados, pero es en DFT-vc en donde algunos pacientes llegan incluso a un

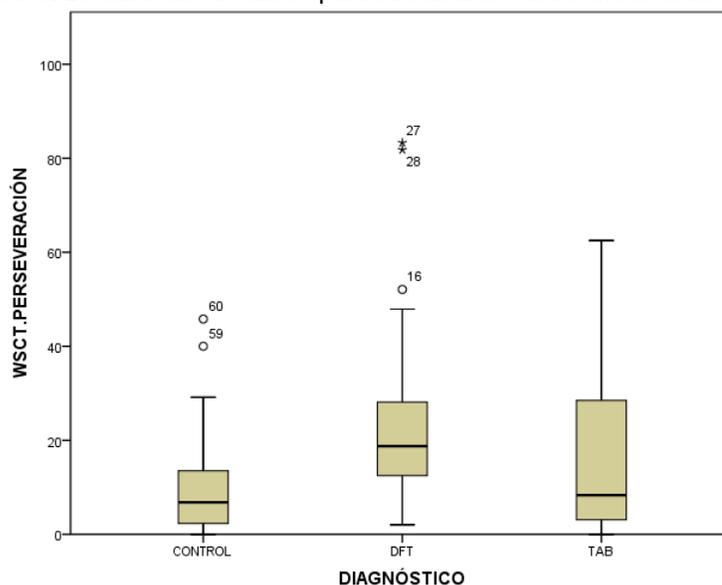
desempeño nulo (Gráfica 4). En la variable Memoria de trabajo, algunos controles obtienen bajas puntuaciones, sugiriendo que requiere una alta demanda cognitiva incluso en personas sanas (Gráfica 5).

Gráfica 5. Distribución de datos para la variable Conceptualización en WCST

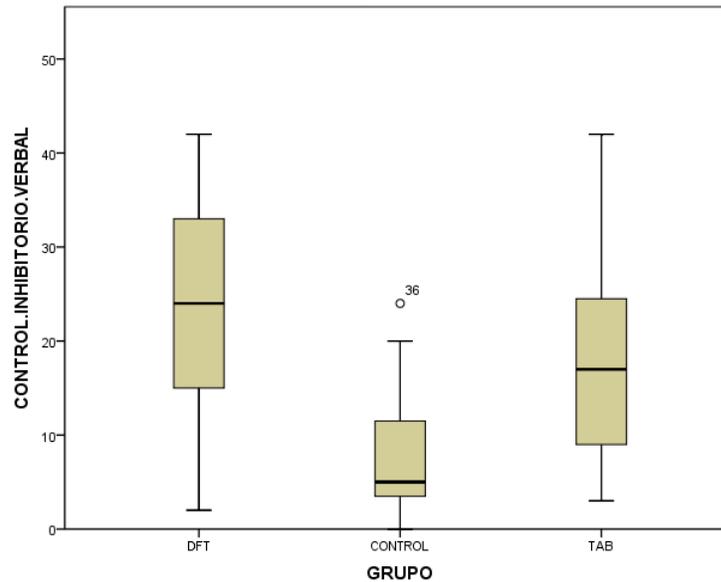


En el índice de conceptualización del Test de Wisconsin (WCST) (Gráfica 6) los grupos clínicos llegan a puntajes bajos, sin embargo hay pacientes con desempeños comparables con los de sujetos sanos. En el índice de *perseveración los pacientes con DFT-vc* obtienen datos extremos que denotan marcado compromiso en la capacidad de cambiar de estrategia (Gráfica 7). En TAB-le aunque la mediana se acerca a los controles, la dispersión señala que algunos sujetos presentan fenómenos perseverativos.

Gráfica 6. Distribución de datos para la variable Perseveración en WCST



Gráfica 7. Distribución de datos para la variable Control Inhibitorio



La variable control inhibitorio verbal (Gráfica 8) en los grupos clínicos arroja datos dispersos, por lo que se puede inferir que los desempeños son bastante variables, ampliando el tamaño de los rangos. Las medianas señalan una marcada diferencia respecto a los controles, pero la dispersión de los datos muestra que algunos pacientes con TAB-le pueden tener desempeños comparables con los de sujetos sanos.

Tabla 12. Puntuaciones directas en otros procesos cognoscitivos en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles

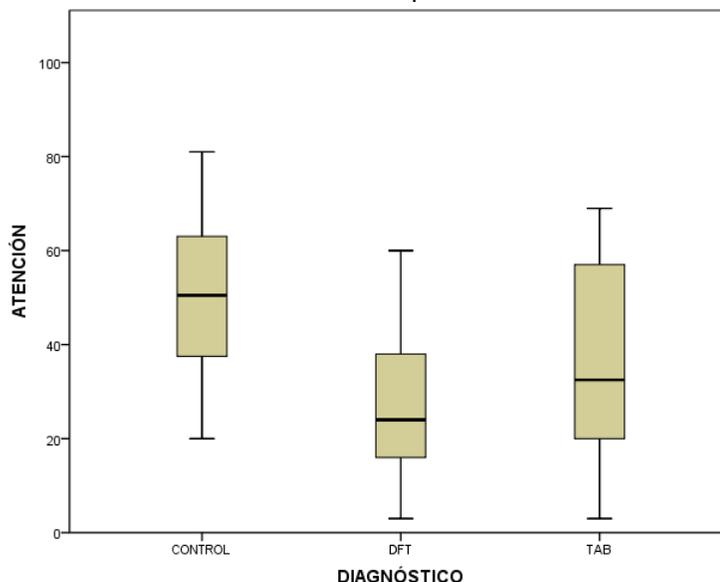
OTRAS VARIABLES COGNITIVAS	DFT (1)	TAB (2)	Control (3)	Prueba U de Mann Withney	
	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Grupo	Valor P
ATENCIÓN	26,88	36,39	49,44	1 – 2	0,124
	24,00	32,50	50,50	1 – 3	0,000***
	15,34	21,41	17,18	2 – 3	0,031***
PRAXIAS	22,55	25,48	32,80	1 – 2	0,184
	27,00	31,00	34,00	1 – 3	0,000***
	11,76	10,89	4,79	2 – 3	0,049**
FLUIDEZ VERBAL FONOLÓGICA	10,32	12,90	15,11	1 – 2	0,111
	10,25	14,00	15,00	1 – 3	0,001***
	5,22	6,09	4,88	2 – 3	0,255
FLUIDEZ VERBAL SEMÁNTICA	10,93	13,18	16,68	1 – 2	0,148
	10,75	14,25	16,50	1 – 3	0,000***
	5,38	5,07	3,38	2 – 3	0,017**

Prueba U de Mann Whitney con un nivel de significancia <0,05 se asume que los valores son diferentes entre grupos-. DE: Desviación estándar

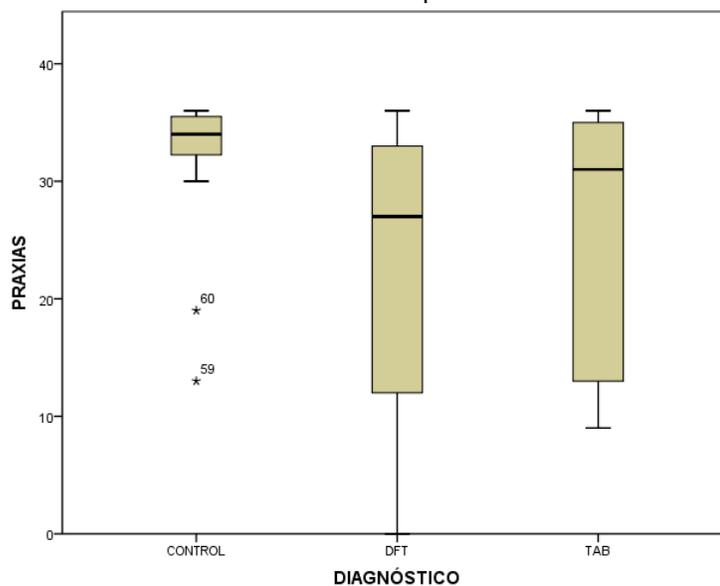
Entre DFT-vc y TAB-le no hay diferencias estadísticamente significativas en atención, praxias y fluidez verbal tanto fonológica como semántica. En todas las variables el grupo

de pacientes con DFT-vc tiene diferencias significativas respecto a controles. Existe amplia dispersión de los datos, principalmente en grupos clínicos (Gráfica 9,10,11).

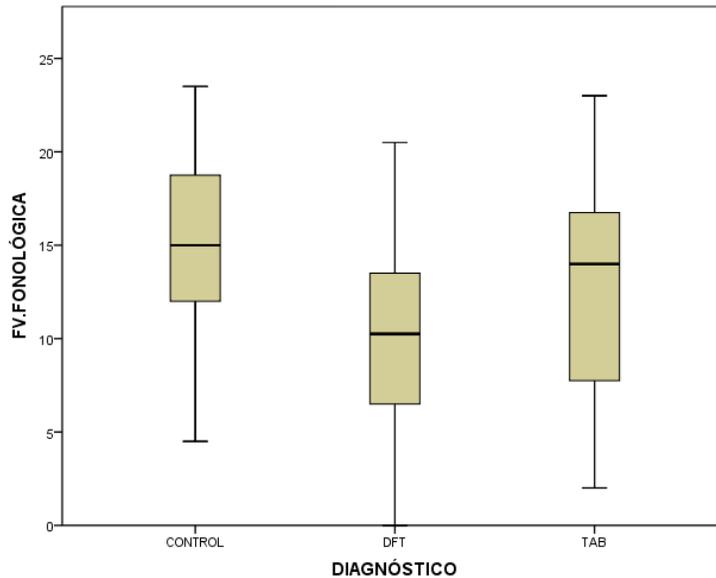
Gráfica 8. Distribución de datos para la variable Atención



Gráfica 9. Distribución de datos para la variable Praxias



Los desempeños en tareas de praxias visoconstruccionales evaluadas por medio de la copia de la Figura Compleja de Rey muestran que la distribución de los datos en los sujetos control se ajusta a desempeños globales altos y bien agrupados, a pesar de tener un par de datos aislados; contrario a lo anterior, en los grupos clínicos a pesar de tener unas medianas relativamente altas, los datos son dispersos y pueden llegar a desempeños nulos en DF-vc. En esta variable los estadísticos arrojaron que no existen diferencias significativas entre los grupos clínicos.

Gráfica 10. Distribución de datos para la variable fluidez verbal fonológica

En el rastreo de información por vías fonológicas (Gráfica 11) pacientes con DFT-vc tienen diferencias significativas frente a los controles, mientras que entre pacientes con TAB-le y controles no hay diferencias. Existen diferencias significativas entre los dos grupos clínicos y los controles en rastreo de información verbal por vías semánticas (Gráfica 12). En DFT-vc, como se espera, la fluidez fonológica parece levemente más afectada que en la fluidez semántica.

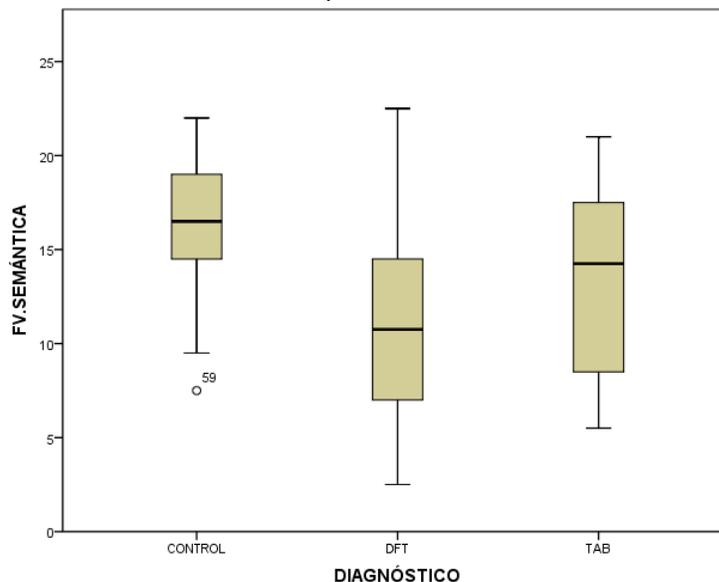
Gráfica 11. Distribución de datos para la variable fluidez verbal semántica

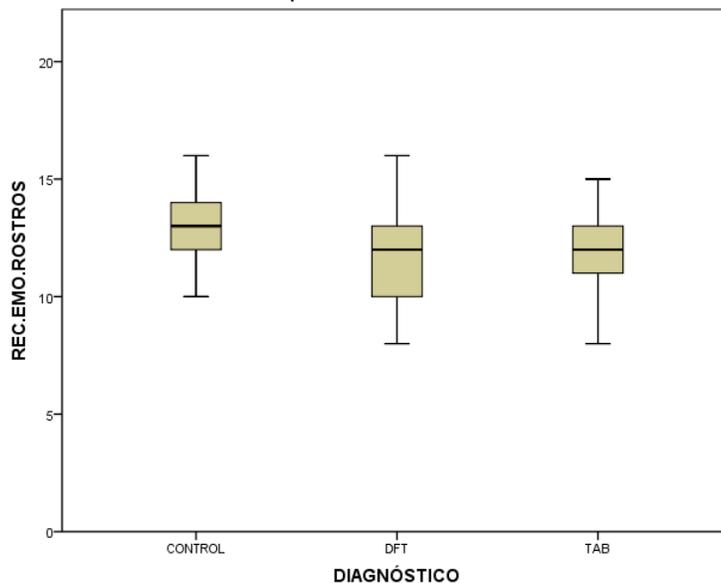
Tabla 13. Puntuaciones directas en reconocimiento de emociones en una muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, pacientes con diagnóstico de TAB-le y controles

COGNICIÓN SOCIAL	DFT	TAB	CONTROL	Prueba U Mann Withney	
	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Media Mediana (DE)	Grupo	Valor P
Reconocimiento de emociones en rostros	11,93	12,00	13,2	1 – 2	0,777
	12,00	12,00	13,00	1 – 3	0,016*
	2,11	1,71	1,495	2 – 3	0,020*
Lectura de la mente en ojos	11,74	12,05	12,45	1 – 2	0,222
	12,00	12,00	13,00	1 – 3	0,853
	2,8	1,8	2,7	2 – 3	0,163

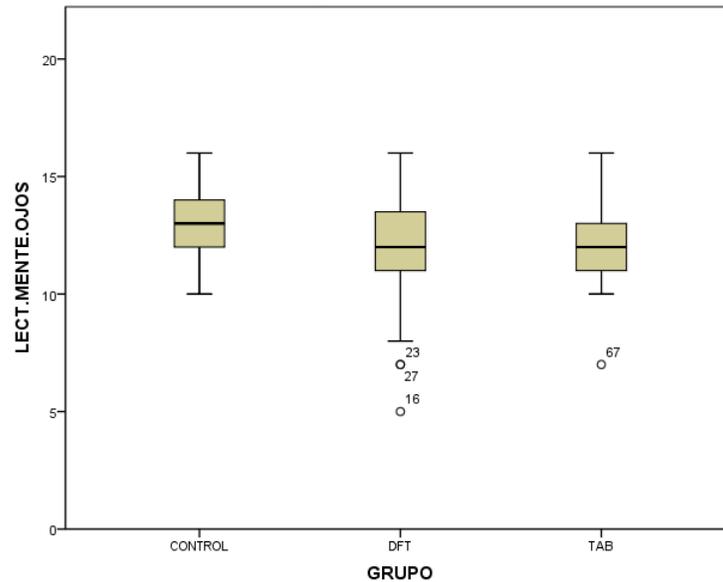
Prueba U de Mann Whitney con un nivel de significancia <0,05 se asume que los valores son diferentes entre grupos-. DE: Desviación estándar

En tareas de cognición social se encuentra mayor agrupación de los datos, con puntuaciones globales altas. Los estadísticos (Tabla 13) no arrojan diferencias significativas entre los grupos en la tarea de lectura de la mente en ojos, aun cuando en los grupos clínicos pueden presentarse puntajes extremos bajos, principalmente en DFT-vc, por otra parte, en el reconocimiento de emociones en rostros existen diferencias entre TAB-le y controles y entre DFT-vc y controles, mas no al interior de los grupos clínicos. (Gráfica 13 y 14).

Gráfica 12. Distribución de datos para la variable Reconocimiento de emociones



Gráfica 13. Distribución de datos para la variable lectura de la mente en ojos



En síntesis, los resultados obtenidos sugieren que las pruebas que arrojan diferencias tanto entre los grupos clínicos y los controles, como al comparar entre DFT-vc Y TAB-le, son memoria a corto plazo libre y a corto plazo con clave, con una marcada diferencia respecto a la cantidad de intrusiones así como el índice de conceptualización del WCST.

La gran mayoría de las pruebas empleadas en la valoración arroja diferencias significativas entre TAB-le y controles, así como entre DFT-vc y controles, sin embargo no arroja diferencias entre TAB-le y DFT-vc, entre éstas INECO frontal Screening, índice de memoria de trabajo, control inhibitorio verbal evaluado por medio del Hayling test, Atención evaluada por medio de dígito símbolo, praxias visconstruccionales evaluadas por medio de la figura compleja de rey, fluidez verbal semántica y reconocimiento de emociones en rostros.

Las pruebas que muestran diferencias entre DFT-vc y controles son Índice de perseveración del WCST y fluidez verbal fonológica, en éstas dos, los pacientes con TAB-le tienen un desempeño comparable al de los controles. La prueba de lectura de la mente en ojos no arroja diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos, aunque se observan datos extremos en los grupos clínicos.

Objetivo 2. Identificar los factores de riesgo que se relacionan con la presencia de déficit cognoscitivo en pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar de larga evolución y pacientes con Demencia Frontotemporal variante conductual.

La distribución de los factores de riesgo en la muestra (tabla 14) muestra la diferencia en la cronicidad, en donde el grupo con TAB-le tiene un tiempo de evolución de la enfermedad en un rango entre 20 y 51 años, con un promedio de 37, mientras que en DFT-vc el rango abarca entre 1 y 16 años, con un promedio de 6. La presencia de antecedentes tóxicos y síntomas psicóticos, como se espera es más alta en TAB-le.

Tabla 14. Factores de Riesgo en una muestra de pacientes con diagnóstico de TAB-le y DFT-vc

Factores de Riesgo	DFT	TAB
	N:30	N:20
	Media (DE)	Media (DE)
Edad	65,4 (6,7)	64,7 (8,1)
	Rango: 51 - 78	Rango: 50 - 81
Tiempo de Evolución en años	6,4(3,57)	37 (8,8)
	Rango: 1 - 16	Rango: 20 - 51
Escolaridad en años	12,8 (4,4)	14,3 (6,5)
Antecedentes consumo de sustancias	12 (40%)	11 (55%)
Cigarrillo	9	4
Alcohol y cigarrillo	3	5
Psicoactivos	0	2
Síntomas Psicóticos	11 (36,7%)	11 (55%)
	Entre 1 y10	0
	Entre 11 y 20	12 (60%)
Número de episodios	Entre 11 y 20	0
	Mas de 21	4 (20%)
	Mas de 21	0
		4 (20%)

En cada modelo de correspondencias se ingresan las cuatro variables cognitivas y un factor de riesgo, con el fin de estudiar la distribución de los rangos de desempeño cognitivo (alto, medio, bajo) junto con las categorías relacionadas con cada factor de riesgo (ver marco metodológico).

Antes de describir los resultados se debe considerar que el análisis de correspondencias múltiples permite representar gráficamente relaciones entre variables categóricas, para este efecto, parte de una matriz de contingencias en donde cada categoría tiene un valor con base en su frecuencia relativa, condicionada por los perfiles de la fila y la columna a la que pertenece. En el gráfico, con base en los perfiles fila/columna se establece un promedio que se representa como el *punto de gravedad* (punto central en el plano cartesiano, denominado también punto de origen o centroide), la distancia que existe entre ese punto de gravedad y cada categoría (con base en sus frecuencias relativas) da lugar a la inercia, y permitirá posicionar las categorías en el plano cartesiano. De esta manera, las gráficas reflejan la distribución de las categorías respecto a los valores promedio. En la medida en que las categorías se acerquen entre sí, el estadístico permite inferir un grado de asociación entre las mismas y entre más se alejen del punto de origen, se considera que tienen una mayor inercia y que logran discriminar mejor.

En este apartado se exponen los resultados obtenidos en cada modelo de correspondencias incluyendo el resumen que da cuenta de la fiabilidad a partir del valor de alfa y la inercia de cada dimensión (Tablas 15 a 20) y el gráfico con la distribución de las categorías (Gráfica 15 a 20). Las *medidas de discriminación* se encuentran en la sección de **anexos**, así como el *eje de las dimensiones*; en éste último se representan las variables y la proporción de la inercia total que logran explicar, con base en las variables más explicativas (con mayor inercia, cuyas frecuencias relativas se alejan más del centroide), se trazan las dos dimensiones del plano cartesiano, las cuales solo sirven como punto de referencia para representar la dispersión de las categorías en el modelo.

Correspondencias en el grupo con diagnóstico de TAB-le.

Tabla 15. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Número de episodios en pacientes con TAB-le

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,808	2,827	,565	56,544
2	,594	1,906	,381	38,126
Total		4,734	,947	
Media	,722 ^a	2,367	,473	47,335

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

El modelo que explora los rangos cognitivos en función del número de episodios afectivos arroja un alfa de Cronbach de 0,722 que puede considerarse elevado (máximo posible=1) y señala fiabilidad, además la inercia explicada por cada variable supera el 0,2 que es el valor mínimo aceptable. En el gráfico 15, se observa que la categoría con mayor número de episodios (más de 21) se acerca a categorías de rangos de desempeño bajos en las variables cognitivas, mientras que bajo número de episodios (1 a 10 episodios) se acerca a desempeños cognitivos altos. Además la mayoría de categorías se alejan del punto de origen, señalando que aportan al modelo, y muestran agrupaciones permitiendo inferir asociaciones entre ellas. Las medidas de discriminación (ver anexos) señalan que el factor de riesgo número de episodios aporta .21 y .39 a cada dimensión, lo que indica que participa parcialmente en ambas dimensiones y podría tener un impacto en la distribución de las variables cognitivas. Solo la variable memoria se distancia de los grupos y aporta poco al modelo.

Gráfica 14. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Número de episodios en pacientes con TAB

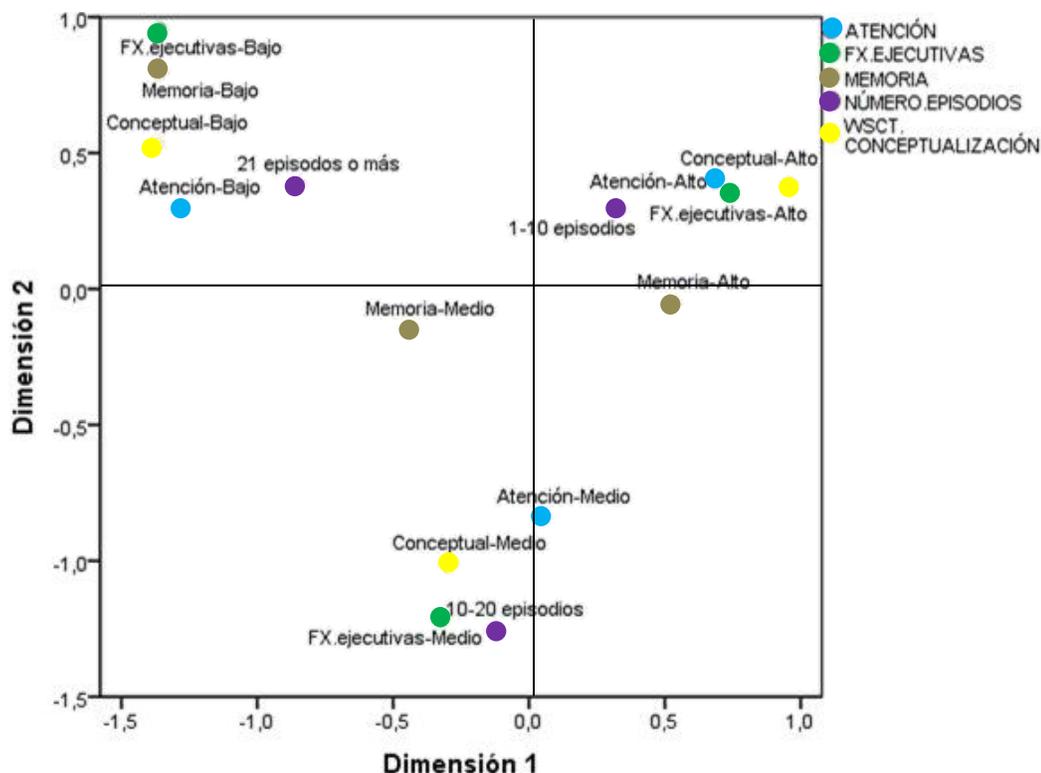


Tabla 16. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Tiempo de Evolución en pacientes con TAB-le

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,820	2,905	,581	58,102
2	,673	2,167	,433	43,334
Total		5,072	1,014	
Media	,757 ^a	2,536	,507	50,718

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

En la variable tiempo de evolución el alfa de 0,757 indica la fiabilidad del modelo. En la gráfica (16) el tiempo de evolución alto (40-50 años) se ubica en el eje x positivo, en donde se agrupan rangos de desempeño cognitivo bajos y medios, mientras que en el eje positivo de x se ubican los desempeños cognitivos altos junto con tiempo de evolución medio y bajo. Las medidas de discriminación (ver anexo 4.2) indican que el tiempo de evolución aporta .39 y .42 a cada dimensión, lo que indica que participa de en ambas dimensiones, impactando parcialmente sobre la distribución de las variables cognitivas, No obstante en el gráfico las cercanías entre las categorías no son tan marcadas como en la variable número de episodios.

Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución y Demencia frontotemporal Variante Conductual. Hallazgos en Patrones Fenotípicos Clínicos y Neuroanatómicos.

Gráfica 15. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Tiempo de Evolución en pacientes conTAB-le

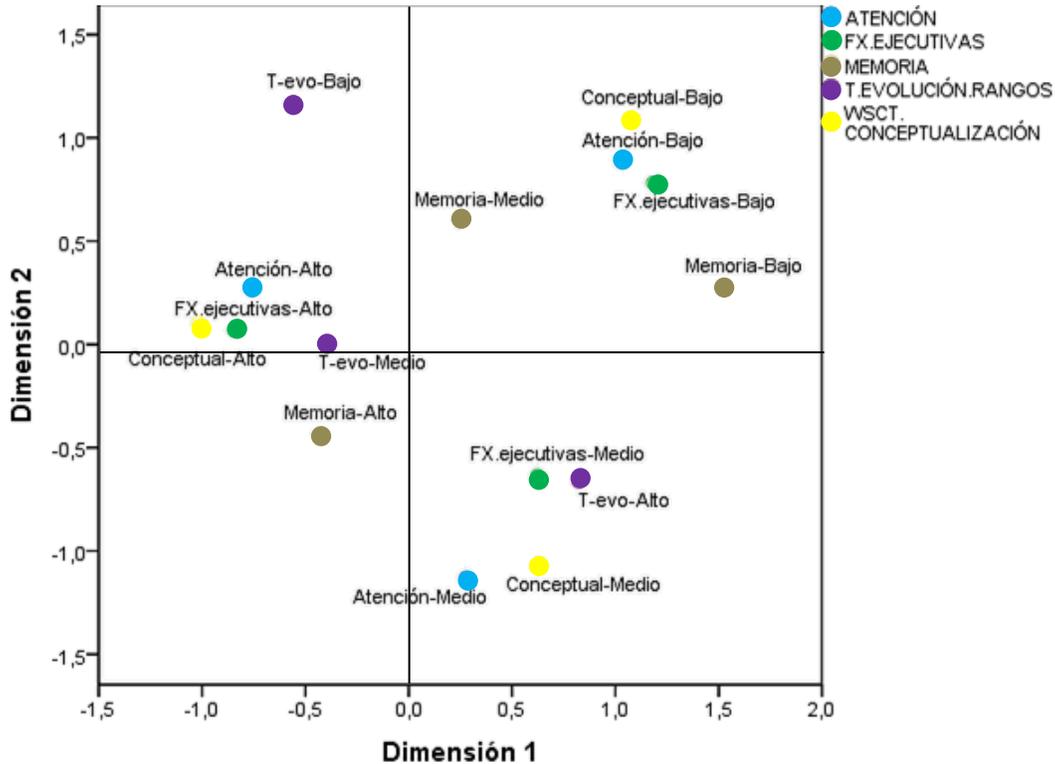


Tabla 17. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Presencia de síntomas psicóticos en pacientes con TAB-le

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,787	2,697	,539	53,945
2	,574	1,848	,370	36,969
Total		4,546	,909	
Media	,700 ^a	2,273	,455	45,457

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

En cuanto a síntomas psicóticos el alfa de 0,70 señala fiabilidad del modelo. Las medidas de discriminación (ver anexo 4.3) señalan que los síntomas psicóticos aportan 0.015 y 0.194 a cada dimensión, lo que indica que aporta poco al modelo, esto se ve reflejado también porque éstas categorías se acercan al punto de origen del plano cartesiano señalando un impacto muy discreto sobre la distribución de las variables cognitivas, Aún cuando los rangos de desempeño Alto, están más cerca del grupo de pacientes que *No han presentado síntomas psicóticos*, la agrupación alrededor del grupo que *Si ha tenido síntomas psicóticos* es parcial, sugiriendo que esta variable puede no estar asociada de manera determinante con el desempeño cognitivo en la muestra estudiada.

Gráfica 16. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Síntomas psicóticos en pacientes con TAB-le

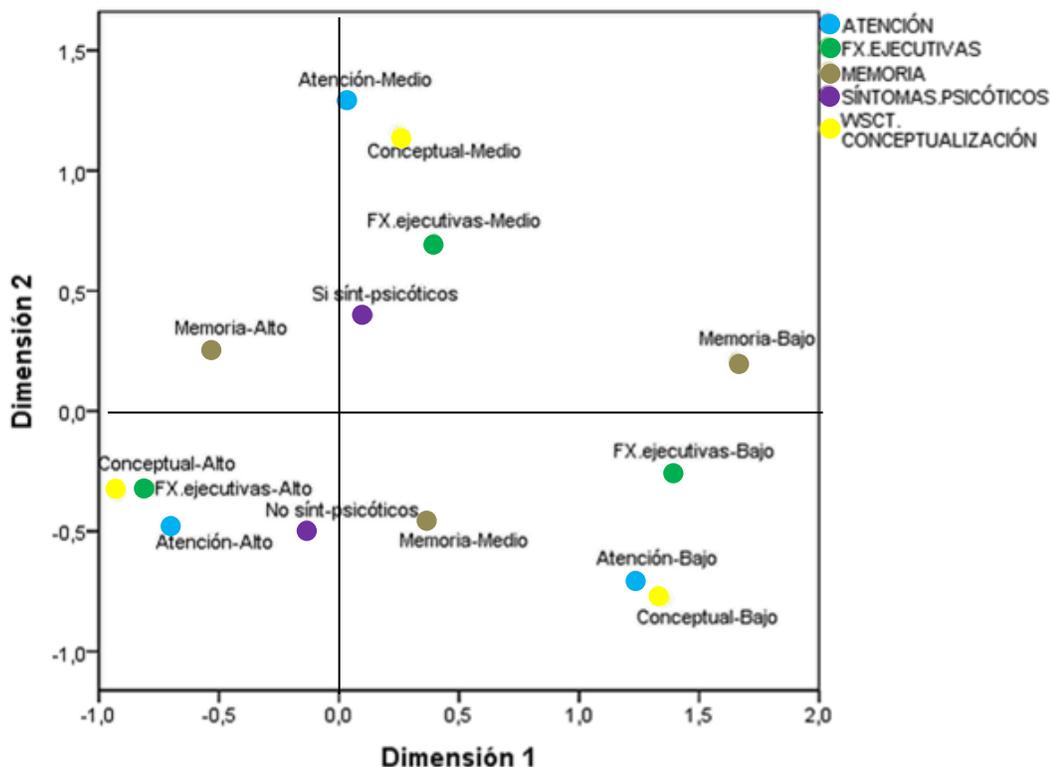


Tabla 18. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Antecedente de consumo de sustancias en pacientes con TAB-le

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,823	2,929	,586	58,576
2	,544	1,772	,354	35,430
Total		4,700	,940	
Media	,718 ^a	2,350	,470	47,003

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

En cuanto al consumo de sustancias, el alfa de 0,718 señala fiabilidad del modelo. Las medidas de discriminación (ver anexo 4.4) señalan que consumo de sustancias aporta 0.32 y 0.05 a cada dimensión, lo que indica que participa poco en el modelo. El gráfico 18 muestra que desempeño cognitivo *Bajo* se agrupa cerca de la categoría de *consumo de cigarrillo y alcohol*, mientras que desempeño cognitivo *Alto* y *Medio* están más cerca de la categoría *No sustancias* o únicamente *consumo de cigarrillo*. *Consumo de psicoactivos* se acerca a los rangos altos en cognición, no obstante se debe interpretar con precaución, pues solo dos individuos en la muestra reportaron positiva esta variable. Además hay bastantes categorías cerca del punto de origen del plano cartesiano señalando poca inercia del modelo y permitiendo inferir que este factor de riesgo, en la muestra estudiada no impacta significativamente en la distribución de las categorías.

Gráfica 17. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Consumo de sustancias en pacientes con TAB-le

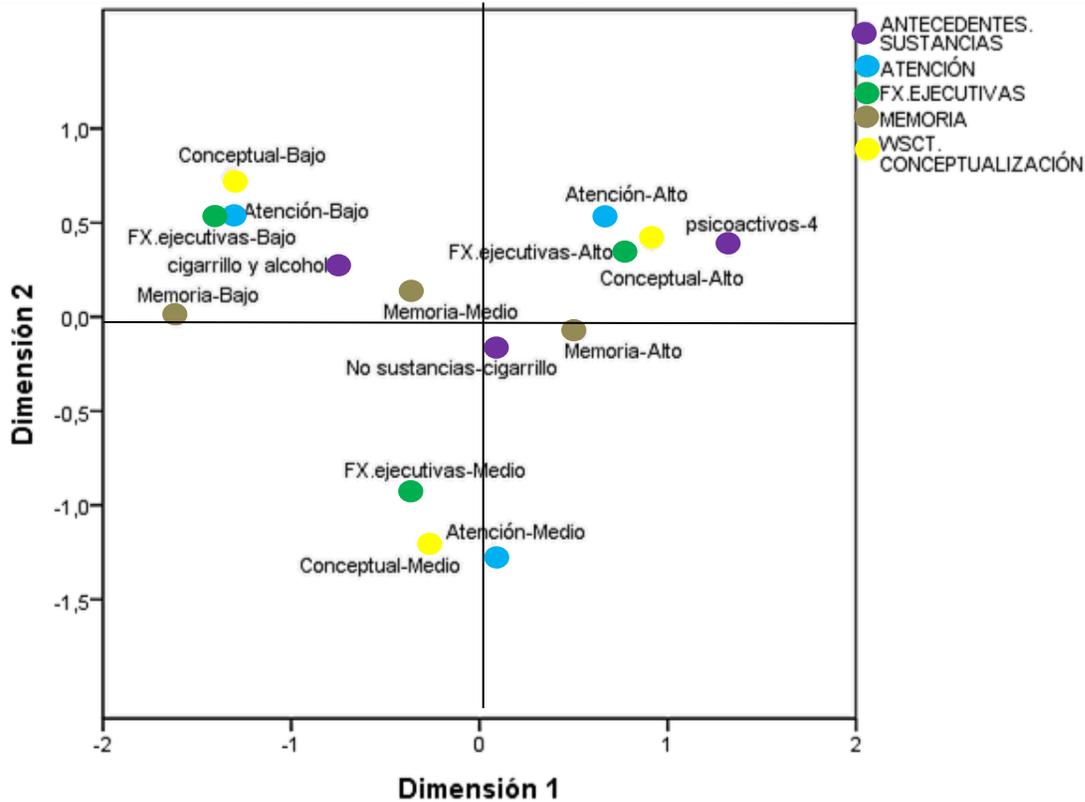


Tabla 19. Correspondencias entre Variables Cognitivas y Edad en pacientes con TAB-le

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,824	2,932	,586	58,648
2	,676	2,179	,436	43,582
Total		5,111	1,022	
Media	,761 ^a	2,556	,511	51,115

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

En el modelo las correspondencias entre variables cognitivas y el factor de riesgo *Edad* en pacientes con TAB-le arroja un alfa aceptable, la gráfica 19 señala que el eje x en las coordenadas negativas implica rangos de edades altos que se acercan a desempeños cognitivos bajos, mientras que coordenadas positivas implican rangos de edades bajos y desempeños cognitivos altos. Las medidas de discriminación (ver anexo 4.5) señalan que este factor de riesgo aporta 0.4 y 0.4 a cada dimensión, lo que indica que aporta al modelo; no obstante como se observa en el gráfico, las agrupaciones entre categorías no llegan a ser significativas.

La variable *Escolaridad* arroja escasas agrupaciones (ver anexo 4.5), señalando que no constituye un factor de riesgo que influya en la distribución de los desempeños cognitivos en la muestra estudiada.

Gráfica 18. Correspondencias entre Variables Cognitivas y edad en pacientes con TAB-le

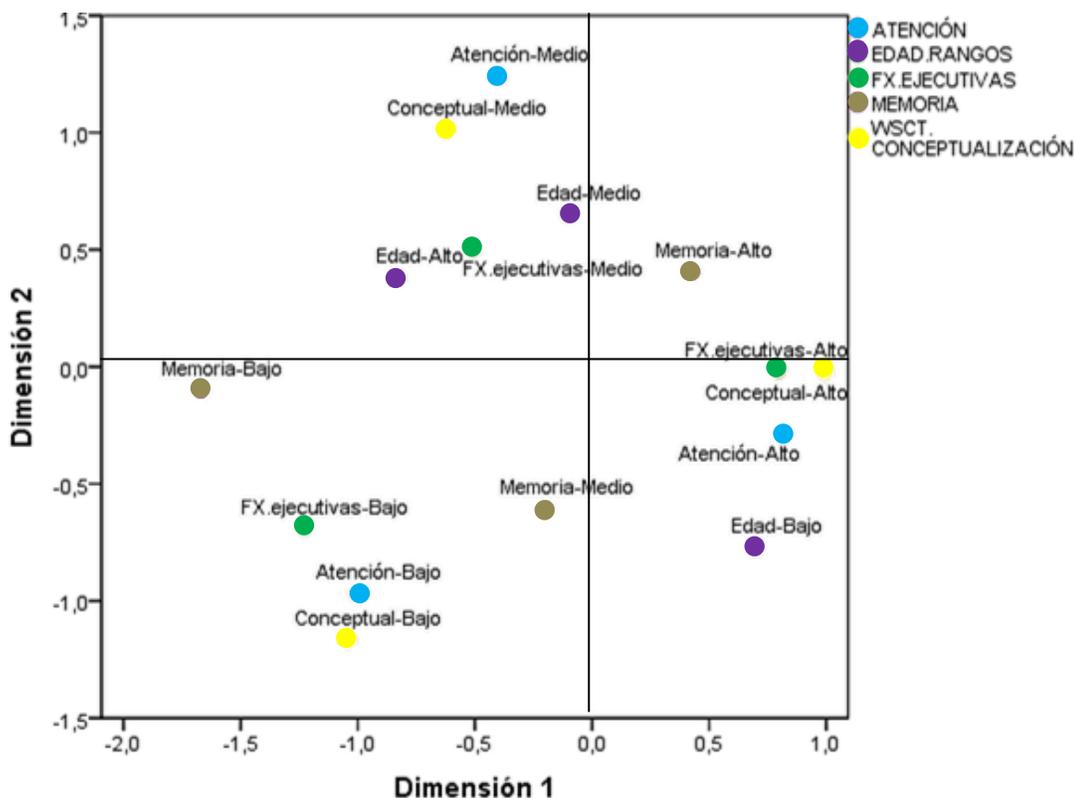


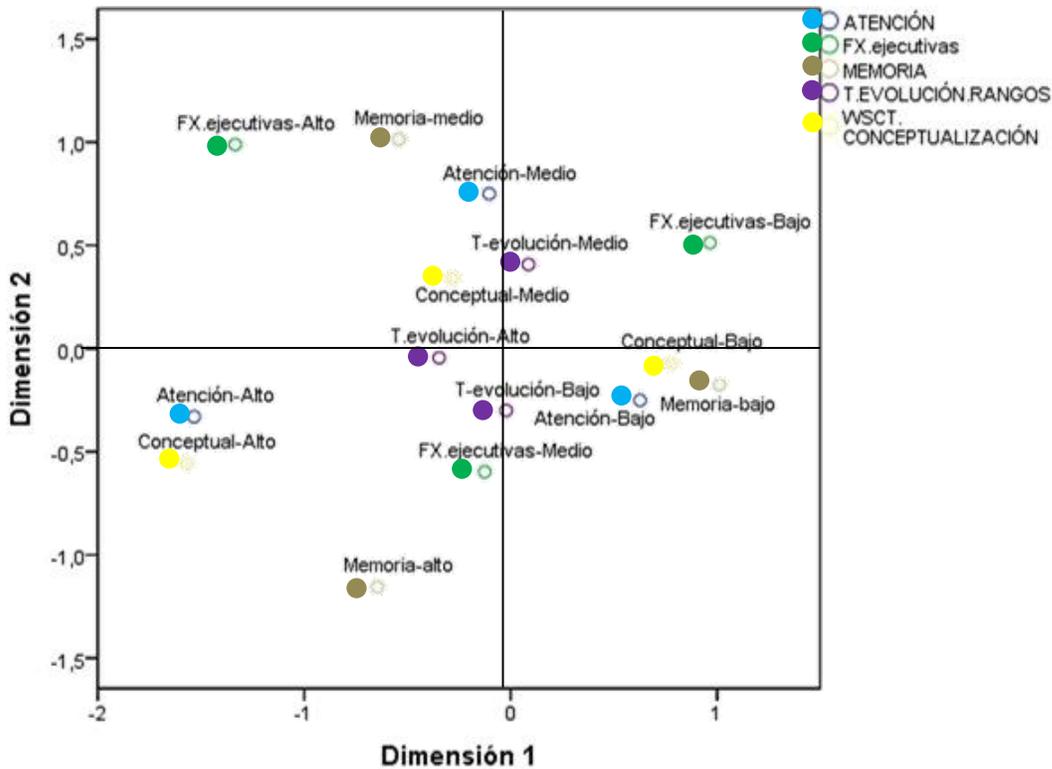
Tabla 20. Correspondencia entre Variables Cognitivas y Tiempo de evolución en pacientes con DFT.vc

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,769	2,596	,519	51,928
2	,466	1,595	,319	31,904
Total		4,192	,838	
Media	,654 ^a	2,096	,419	41,916

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

El modelo ejecutado para evaluar las correspondencias entre desempeños cognitivos y tiempo de evolución en pacientes con DFT-v arroja un alfa de 0,6 que indica leve disminución en la fiabilidad del modelo. En la gráfica 20 se observa que los rangos en las variables cognitivas y de tiempo de evolución no discriminan claramente entre grupos y efectivamente las medidas de discriminación (ver anexo 4.6) señalan que el tiempo de evolución en DFT aporta 0.01 y 0.01 a cada dimensión, lo que indica que aporta poco y genera un impacto escaso sobre la distribución de los rangos de desempeño cognitivo. Esto también se ve reflejado en la cercanía de las categorías al centroide, sugiriendo poca inercia y escaso poder explicativo del modelo.

Gráfica 19. Correspondencias entre variables cognitivas y tiempo de evolución en pacientes con DFT-vc



En DFT-vc Los análisis diseñados para evaluar la relación entre rangos de desempeño cognitivo y antecedentes de consumo de sustancias, síntomas psicóticos, edad y escolaridad, no arrojan agrupaciones evidentes (ver anexo 4.7, 4.8, 4.9 y 4.10), los valores alfa están alrededor de 0.6 señalando disminución de la fiabilidad, a excepción de la variable edad en donde aumenta levemente. Las medidas de discriminación muestran que cada factor de riesgo aporta de forma escasa a las dimensiones de los modelos, y además la distribución de las categorías en los planos cartesianos está significativamente cerca del centroide, señalando poca inercia en el modelo y escasa discriminación de las variables, en donde las agrupaciones son casi nulas. Estos resultados pueden sugerir que en el grupo de DFT-vc el compromiso cognitivo es independiente de los factores de riesgo a los que se hayan expuesto los pacientes, lo cual es coherente en el contexto de una enfermedad neurodegenerativa ue indefectiblemente conduce a deterioro en cognición.

Objetivo 3. *Realizar análisis de Morfometría basada en vóxel (VBM) en pacientes con TAB de larga evolución y pacientes con DFT variante conductual*

Los análisis de neuroimagen se realizaron con una submuestra de 26 sujetos sanos (Control), 23 pacientes con DFT-vc y 18 pacientes con TAB-le. Las Resonancias Magnéticas se convirtieron de formato DICOM a formato NIfTI con el programa Dcm2nii, se segmentaron, se normalizaron al espacio (MNI) y se modularon con un Kernel Gaussiano de 12mm (para mas detalles ver marco metodológico).

Para el análisis estadístico, las comparaciones entre grupos (contrastes) se definieron con un valor umbral fijado en P corregido de $FDR < 0.001$ en el contraste CONTROL>DFT, mientras que para el contraste CONTROL >TAB se definió un umbral de $FDR < 0.01$, que es menos restrictivo y permitió identificar otras regiones de interés; así mismo el valor umbral de $FDR < 0.01$ no arrojó ningún clúster con significancia estadística en el contraste TAB>DFT por tanto se procedió a correr el contraste con un P no corregido < 0.001 .

Estas variaciones en los umbrales de cada contraste se han ejecutado con el fin de identificar la mayor cantidad de regiones con diferencias significativas entre grupos, con el mayor umbral de corrección posible para cada contraste. La corrección FDR evita la obtención de falsos positivos, pero puede ser restrictiva y eliminar datos con significancia (143), por tanto con base en otros estudios que utilizan el valor p no corregido < 0.001 (60), la significancia de los clúster se determina por una puntuación $Z > 4.00$ y un umbral de P no corregida $< .001$ y P corregida < 0.05 .

Los estadísticos para los clúster significativos se presentan en las tablas 21, 22, 23. Las imágenes se presentan por medio del software xjview basado en las coordenadas MNI.

Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución y Demencia frontotemporal Variante Conductual. Hallazgos en Patrones Fenotípicos Clínicos y Neuroanatómicos.

Tabla 21. Análisis de Morfometría basada en vóxel comparando pacientes con diagnóstico de DFT-vc y sujetos sanos.

Cluster	cluster	peak P	peak	peak	peak	Coordenadas MNI			Estructura
K	p-unc	FDR-corr	T	Z	p-unc	x	y	z	Neuroanatómica
26524	0,00	0,00	6,54	5,60	0,00	45	7,5	-16,5	Polo temporal superior Dr
		0,00	6,49	5,57	0,00	22,5	-9	-24	Giro parahipocampal Dr
		0,00	6,45	5,54	0,00	-22,5	3	-24	Giro parahipocampal izq
3163	0,00	0,00	6,65	5,67	0,00	-54	-69	13,5	Giro temporal Medio Iz
		0,00	6,01	5,25	0,00	-46,5	-76,5	7,5	
		0,00	5,68	5,02	0,00	-57	-69	-9	
2593	0,00	0,00	5,86	5,14	0,00	3	3	34,5	Cíngulo medio Dr
		0,00	5,36	4,79	0,00	-4,5	-33	45	
		0,00	5,20	4,67	0,00	-12	-37,5	45	
2560	0,00	0,00	5,93	5,19	0,00	40,5	-90	9	Occipital Medio Dr
		0,00	5,79	5,09	0,00	43,5	-85,5	18	
		0,00	5,65	4,99	0,00	51	-58,5	30	
1626	0,00	0,00	5,83	5,12	0,00	-28,5	60	0	Giro frontal Superior Iz
		0,00	5,40	4,81	0,00	-43,5	52,5	-9	
		0,00	5,28	4,73	0,00	-37,5	57	1,5	
1255	0,00	0,00	6,10	5,31	0,00	-25,5	-79,5	43,5	Parietal superior Iz
		0,00	5,45	4,85	0,00	-34,5	-67,5	48	
		0,00	5,12	4,61	0,00	-28,5	-88,5	27	
806	0,00	0,00	5,93	5,19	0,00	-37,5	-25,5	-25,5	Fusiforme Iz
534	0,00	0,00	4,84	4,40	0,00	-1,5	-69	18	Calcarino Iz,
		0,00	4,55	4,18	0,00	-7,5	-66	10,5	Cíngulo posterior
		0,00	4,52	4,15	0,00	-18	-61,5	19,5	
246	0,02	0,00	5,03	4,55	0,00	-39	-36	58,5	Giro Postcentral Iz
		0,00	4,24	3,92	0,00	-42	-28,5	45	
75	0,18	0,00	5,02	4,54	0,00	16,5	-69	60	Parietal superior Dr
253	0,02	0,00	4,95	4,48	0,00	-4,5	52,5	-4,5	Giro frontal medial Izq
		0,00	4,41	4,06	0,00	3	61,5	-3	
		0,00	4,32	3,99	0,00	-7,5	51	3	
94	0,14	0,00	4,88	4,43	0,00	31,5	-81	39	Precuneo Dr
182	0,05	0,00	4,80	4,37	0,00	43,5	57	0	Giro Frontal medio Dr
343	0,01	0,00	4,73	4,31	0,00	57	-40,5	3	Giro temporal medio Dr
40	0,33	0,00	4,62	4,23	0,00	43,5	-37,5	-19,5	Fusiforme Dr
72	0,19	0,00	4,49	4,13	0,00	52,5	12	27	Giro frontal inferior D
		0,00	4,29	3,96	0,00	57	13,5	19,5	opercular
205	0,04	0,00	4,49	4,13	0,00	-51	-48	1,5	Giro temporal medio Iz
37	0,35	0,00	4,43	4,08	0,00	42	-13,5	12	Insula Dr
29	0,41	0,00	4,38	4,04	0,00	21	-64,5	-10,5	Giro Lingual Dr
36	0,35	0,00	4,35	4,01	0,00	55,5	-25,5	43,5	Giro Postcentral -
		0,00	4,16	3,86	0,00	58,5	-19,5	39	supramarginal Dr
28	0,41	0,00	4,34	4,01	0,00	51	37,5	15	Giro frontal inferior Tri Dr
28	0,41	0,00	4,33	4,00	0,00	0	18	-10,5	Cingulo anterior Izq

Diferencias volumétricas entre el Grupo Control (n=26) y DFT-vc(n=23). Los valores de vóxel para el contraste (Control >DFT-vc) se obtienen a partir de un valor umbral fijado en FDR-corrected=<0.001 determinado después de múltiples comparaciones.

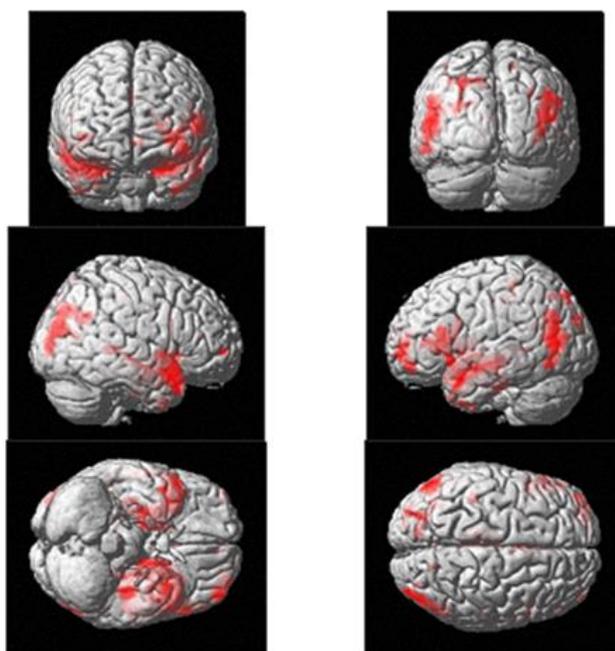


Figura 4. Contraste Control>DFT-vc – Vista Global

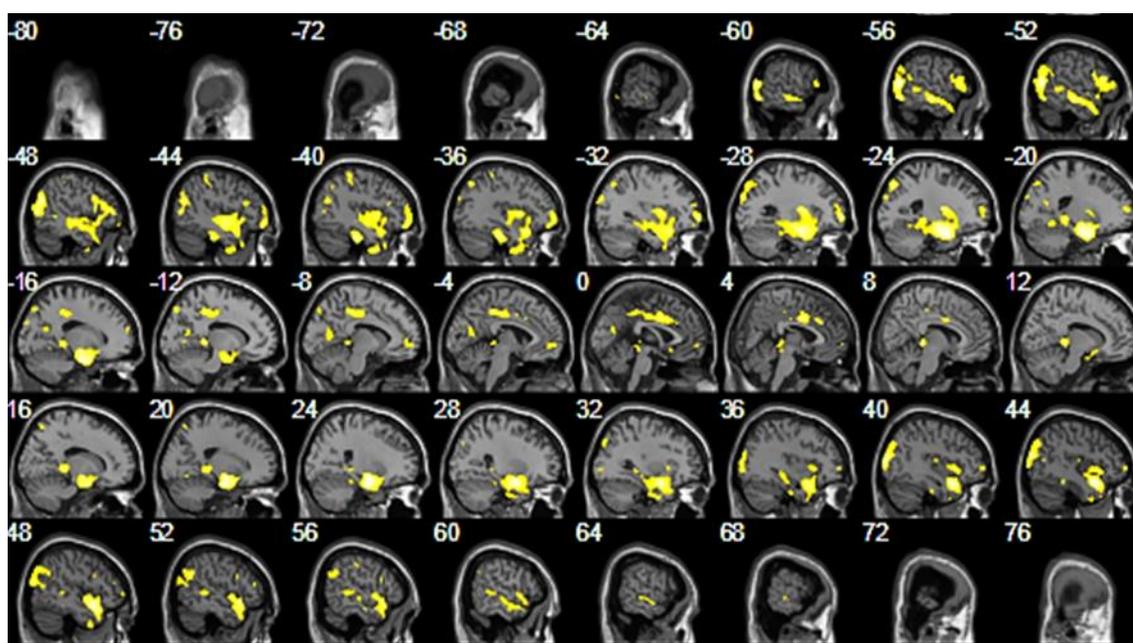


Figura 5. Resultados de VBM para el contraste Control>DFT-vc con un umbral P FDR-correctado < 0.001 . Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Sagital.

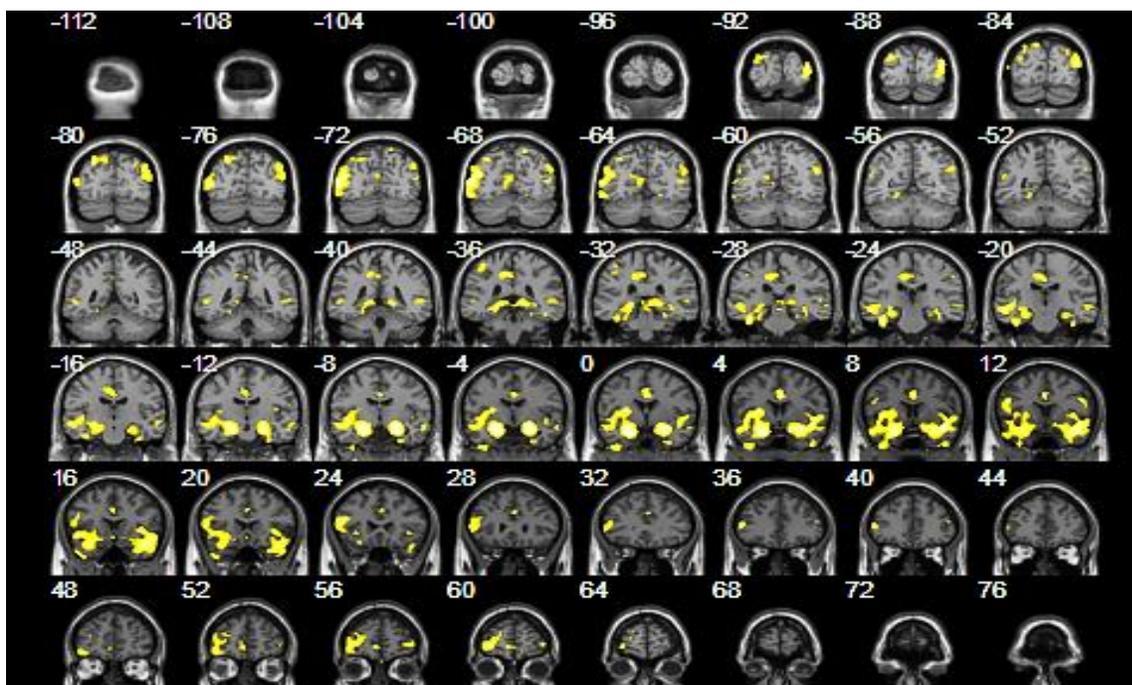


Figura 6. Resultados de VBM para el contraste Control>DFT-vc con un umbral P FDR-correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Coronal

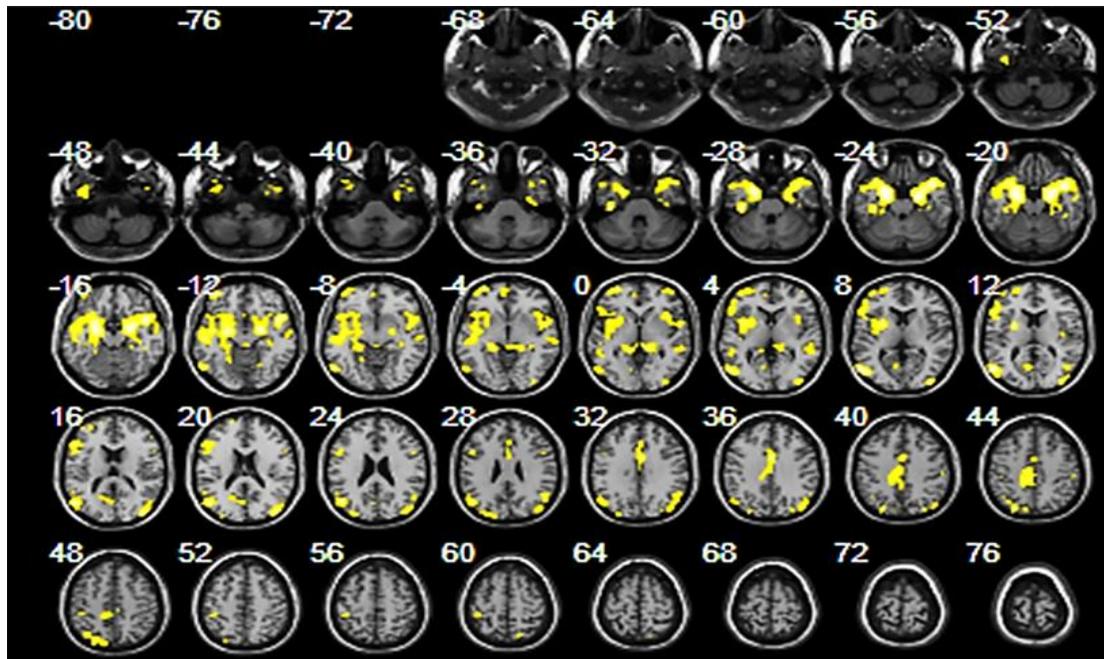


Figura 7. Resultados de VBM para el contraste Control>DFT-vc con un umbral P FDR-correctado<0.001 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Transversal

Las comparaciones morfométricas arrojan varias regiones en las que los pacientes con DFT-vc tienen menor densidad de sustancia gris que los controles. Para un análisis más detallado se considera el clúster que compromete más regiones (clúster con mayor número de vóxeles), ubicado en las coordenadas MNI $x=45$, $y=7.5$ $z=-16.5$ compuesto por 26.524 vóxeles con un valor $Z= 5.6$ y P corregida= $FDR<0.001$ el cual agrupa una gran cantidad de estructuras determinantes en la fisiopatología de la DFT-vc. Figura 8.

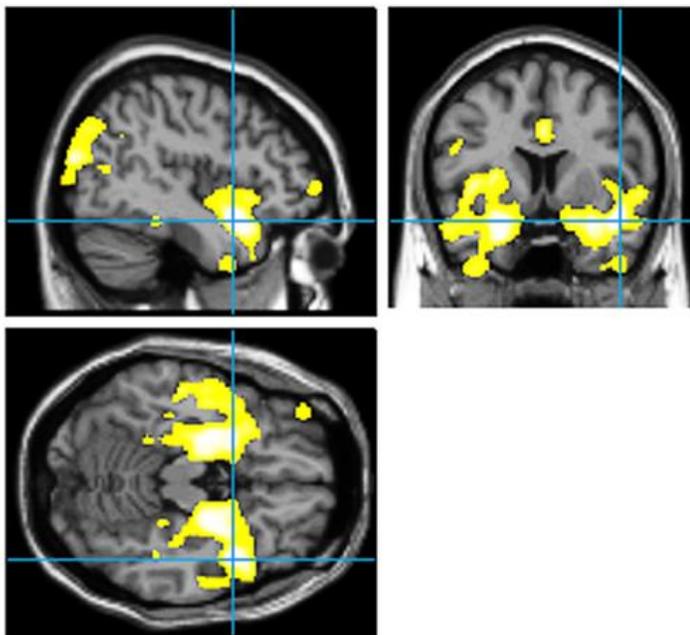


Figura 8. Clúster de mayor tamaño para el contraste Control>DFT-vc. Coordenadas: $X=45$, $Y=-7,5$ $Z=-16,5$ con un umbral de P FDR corregido < 0.001

En el plano de coordenadas MNI $x=45$, $y=7.5$ $z=-16.5$, el grupo de pacientes con DFT-vc muestra disminución en volumen de sustancia gris en regiones temporales a nivel bilateral, en el giro temporal superior medio e inferior, en el polo temporal, en el giro fusiforme y en regiones límbicas como el giro parahipocampal, el hipocampo y la amígdala bilateral. El lóbulo frontal, se compromete en el giro orbital bilateral, el giro recto bilateral, la región triangular y opercular del el giro frontal inferior, el giro medio bilateral y el área de brodman 46. Este clúster también involucra el giro precentral izquierdo, el giro subcalloso, el cíngulo anterior izquierdo, regiones de la ínsula bilateral, así como el putamen y el tálamo; por último aunque con pocos vóxeles, también llega a comprometer regiones como el globo pálido y el caudado.

Por otra parte en el contraste **Control>TAB-vc** las comparaciones que constituyen el mapa estadístico paramétrico con un valor umbral fijado en P corregido de $FDR < 0.001$ (como se realizó en DFT-vc) solo arrojan un clúster con significancia estadística en las coordenadas MNI $X= 6$, $Y=-31,5$ $Z= 4,5$, que hace referencia a regiones próximas al tálamo. Se procede a correr el contraste con un P corregido en $FDR<0.01$ para identificar regiones de interés con una corrección menos restrictiva que $FDR<0.001$.

Trastorno Afectivo Bipolar de Larga Evolución y Demencia frontotemporal Variante Conductual. Hallazgos en Patrones Fenotípicos Clínicos y Neuroanatómicos.

La significancia de los clúster se determina después de múltiples comparaciones por una puntuación $Z > 4.00$ y un umbral de P no corregida $< .001$ y P corregida < 0.05 ; estos parámetros se definen con base en otros estudios reportados (60) y se exponen en la Tabla 22.

Tabla 22. Análisis de Morfometría basada en vóxel comparando pacientes con diagnóstico de TAB-le con sujetos sanos

Vóxel N°	cluster p(unc)	peak P FDR-corr	peak T	peak Z	peak p-unc	Coordenadas MNI			Estructura Neuroanatómica
						x	y	z	
3926	0,00	0,01	5,48	4,77	0,00	-39	10,5	-18	Giro Temporal Superior Iz
		0,01	5,33	4,67	0,00	-40,5	13,5	-9	
		0,01	5,28	4,64	0,00	-42	-6	-3	
845	0,00	0,01	5,33	4,67	0,00	21	-10,5	-21	Giro Parahipocampal D
		0,01	4,66	4,19	0,00	18	4,5	-21	
		0,01	4,55	4,10	0,00	27	15	-22,5	
716	0,00	0,01	5,57	4,83	0,00	42	9	-16,5	Giro Temporal Superior D
		0,01	4,78	4,28	0,00	42	19,5	-6	
		0,01	4,67	4,19	0,00	48	22,5	-21	
508	0,00	0,01	5,94	5,08	0,00	6	-31,5	4,5	Tálamo D
456	0,00	0,01	5,46	4,76	0,00	3	0	43,5	Cingulo medio D
385	0,00	0,01	5,25	4,61	0,00	45	-85,5	15	Giro medio Occipital D
		0,01	5,12	4,52	0,00	37,5	-88,5	7,5	
282	0,01	0,01	5,19	4,57	0,00	-27	-21	69	Giro precentral Iz
131	0,05	0,01	5,45	4,75	0,00	27	-87	-13,5	Occipital inferior D
44		0,01	4,56	4,12	0,00	34,5	-75	-19,5	Giro Fusiforme
171	0,03	0,01	5,29	4,64	0,00	-3	24	58,5	Área motora suplementaria Iz
179	0,03	0,01	5,28	4,64	0,00	24	-10,5	63	Giro frontal superior D
81	0,12	0,01	5,18	4,56	0,00	-36	48	-16,5	Frontal inferior orbital Iz
153	0,04	0,01	5,11	4,51	0,00	52,5	-64,5	12	Giro medio temporal D
157	0,04	0,01	5,07	4,48	0,00	22,5	21	51	Giro frontal superior D
107	0,08	0,01	4,99	4,43	0,00	19,5	25,5	34,5	Frontal Superior D
168	0,03	0,01	4,97	4,42	0,00	39	-19,5	9	Giro de Heschl, Ínsula
53	0,20	0,01	4,88	4,35	0,00	-24	-91,5	25,5	Occipital Superior Iz
36	0,29	0,01	4,87	4,34	0,00	-3	-34,5	45	Cingulo medio Iz
105	0,08	0,01	4,78	4,28	0,00	3	-19,5	48	motora suplementaria D
99	0,09	0,01	4,63	4,16	0,00	3	12	-13,5	Giro subcalloso D
51	0,21	0,01	4,52	4,08	0,00	9	19,5	4,5	Caudado D
38	0,27	0,01	4,51	4,08	0,00	66	-55,5	4,5	Temporal medio D
29	0,34	0,01	4,44	4,02	0,00	-40,5	-28,5	43,5	Giro postcentral Iz
20	0,43	0,01	4,41	4,00	0,00	31,5	-19,5	1,5	Putamen D

Diferencias volumétricas entre el Grupo Control (n=26) y TAB-le (n=18). Los valores de vóxel para el contraste (Control >TAB-le) se obtienen a partir de un valor umbral fijado en FDR-correctado= < 0.01 determinado después de múltiples comparaciones.

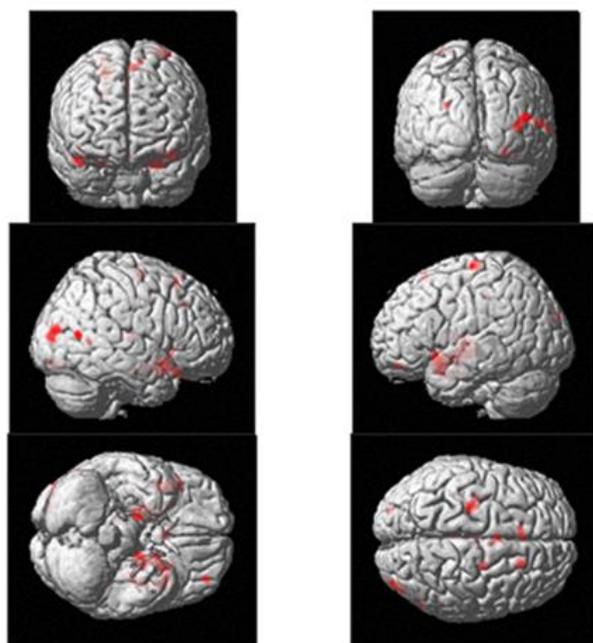


Figura 9. Contraste Control>TAB-le – Vista Global

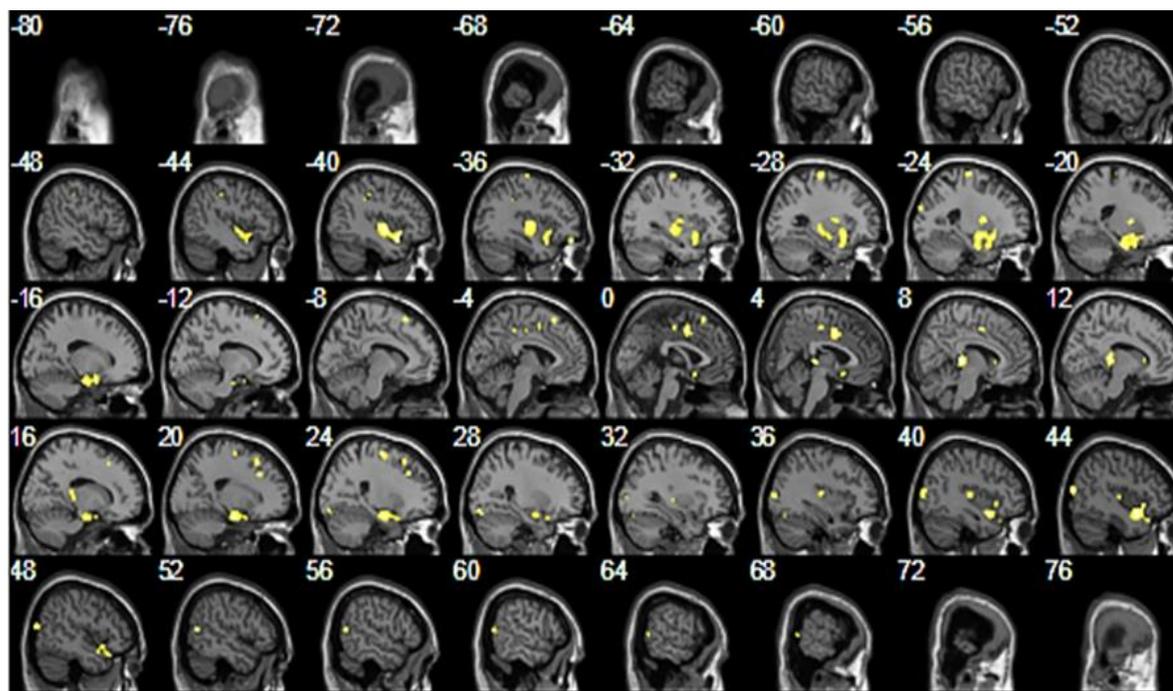


Figura 10. Resultados de VBM para el contraste Control>TAB-le con un umbral P FDR-correctado <0.01 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Sagital.

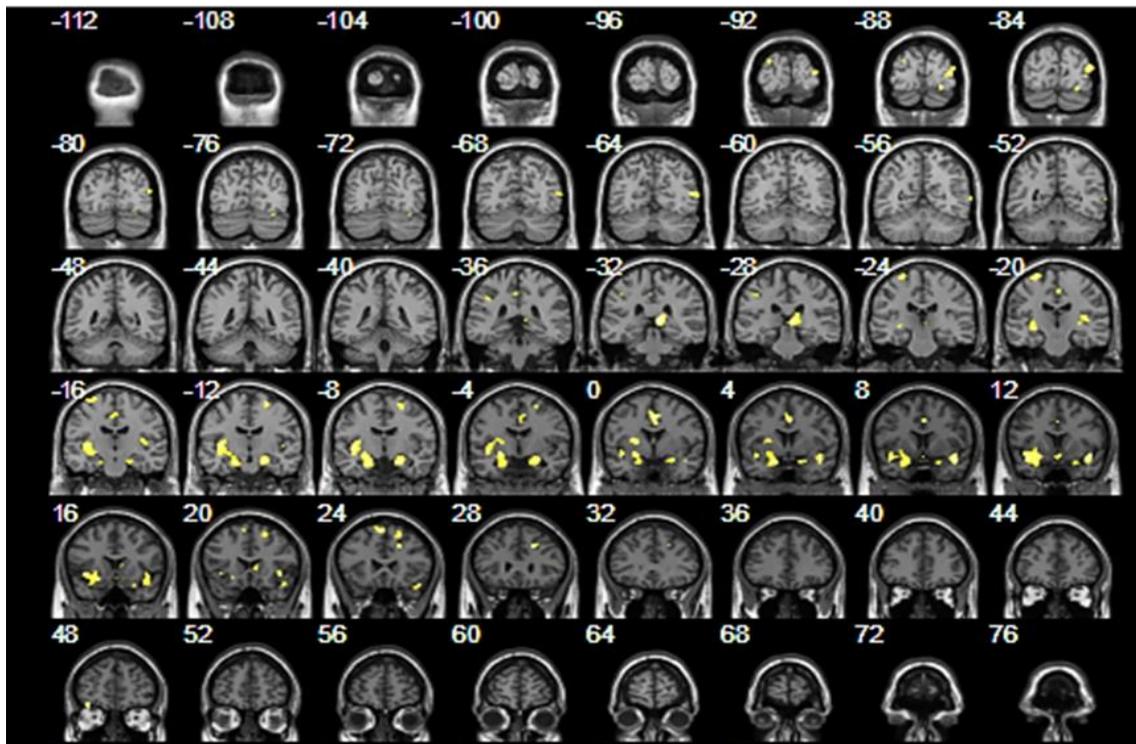


Figura 11. Resultados de VBM para el contraste Control>TAB-le con un umbral P FDR-correctado<0.01 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano Coronal.

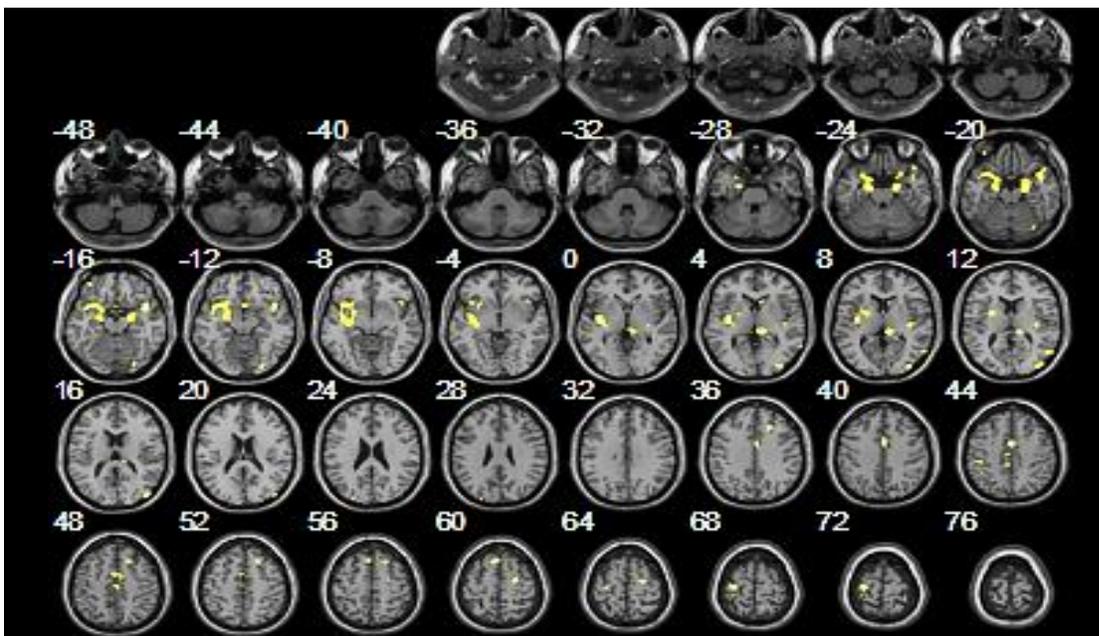


Figura 12. Resultados de VBM para el contraste Control>TAB-le con un umbral P FDR-correctado<0.01 Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en sujetos con DFT-vc comparado con sujetos sanos. (Región amarilla), Plano transversal.

Para el contraste CONTROL>TAB-le, el clúster que compromete más regiones se ubica en las coordenadas MNI $x=-39$, $y=10$ y $z=-18$ compuesto por 3.926 vóxeles con un valor $Z=4.7$ y una P corregida $FDR < 0.01$ Figura 13. Este clúster agrupa estructuras temporales, frontales y del sistema límbico, entre estas la ínsula con 1057 vóxeles, el giro parahipocampal, la amígdala, el hipocampo, el giro frontal inferior, el giro temporal medio y superior, el polo temporal superior, el cíngulo medio, el uncus y núcleos como el putamen y el globo pálido. Se observan algunos vóxeles en el giro fusiforme derecho.

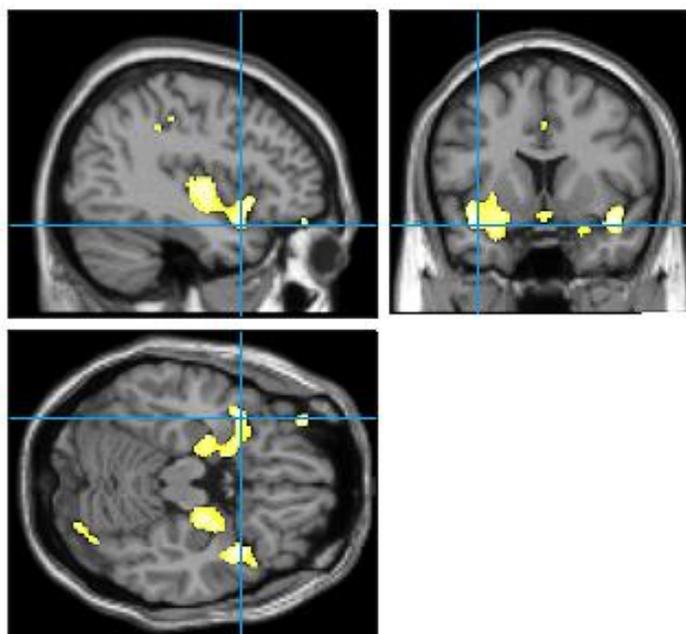


Figura 13. Clúster de mayor tamaño para el contraste Control>TAB-le. Coordenadas: $X = -39$ $Y = 10,5$ $Z = -18$ con un umbral P corregido $FDR < 0.01$.

Por último, en el contraste **TAB-le>DFT-vc** las comparaciones que se realizan con un valor umbral fijado en P corregido de $FDR < 0.01$ no arrojan ningún clúster con significancia estadística por tanto se procede a correr el contraste con un P no corregido < 0.001 para identificar regiones de interés. La significancia de los clúster se determina después de múltiples comparaciones por una puntuación $Z > 4.00$ y un umbral de P no corregido $< .001$, según reportan otros estudios con un $P < 0.001(60)$.

Tabla 23. Análisis de Morfometría basada en vóxel comparando pacientes con diagnóstico de DFT-vc con pacientes con TAB-le.

Cluster	cluster K	p(unc)	Peak p		peak p-unc	Coordenadas MNI			Estructura Neuroanatómica
			FDR-corr	T		Z	X	Y	
569	0,01	0,25	4,61	4,10	0,00	-43,5	-33	-28,5	Temporal Inferior Iz
			0,25	4,44	3,98	0,00	-37,5	-30	
164	0,13	0,25	4,55	4,06	0,00	49,5	-42	-13,5	Giro Fusiforme
96	0,24	0,25	4,51	4,03	0,00	-58,5	-43,5	13,5	Giro temporal sup Iz

Diferencias volumétricas entre el Grupo DFT-vc ($n=23$) y TAB-le ($n=18$). Valores de vóxel para el contraste (TAB-le>DFT-vc) con un valor umbral fijado en P unc < 0.001 . significancia de los clúster determinada después de múltiples comparaciones con $Z > 4.00$ y un umbral de P unc $< .001$.

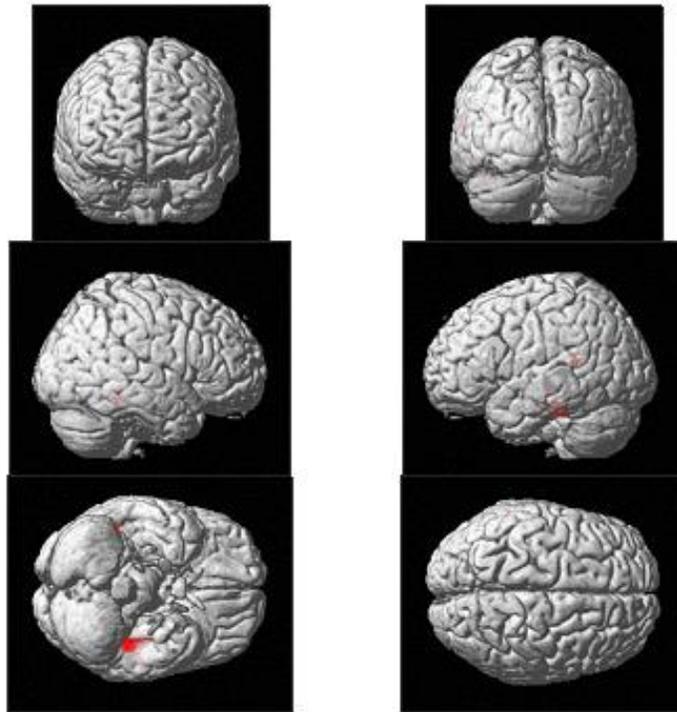


Figura 14. Contraste TAB-le>DFT-vc – Vista Global

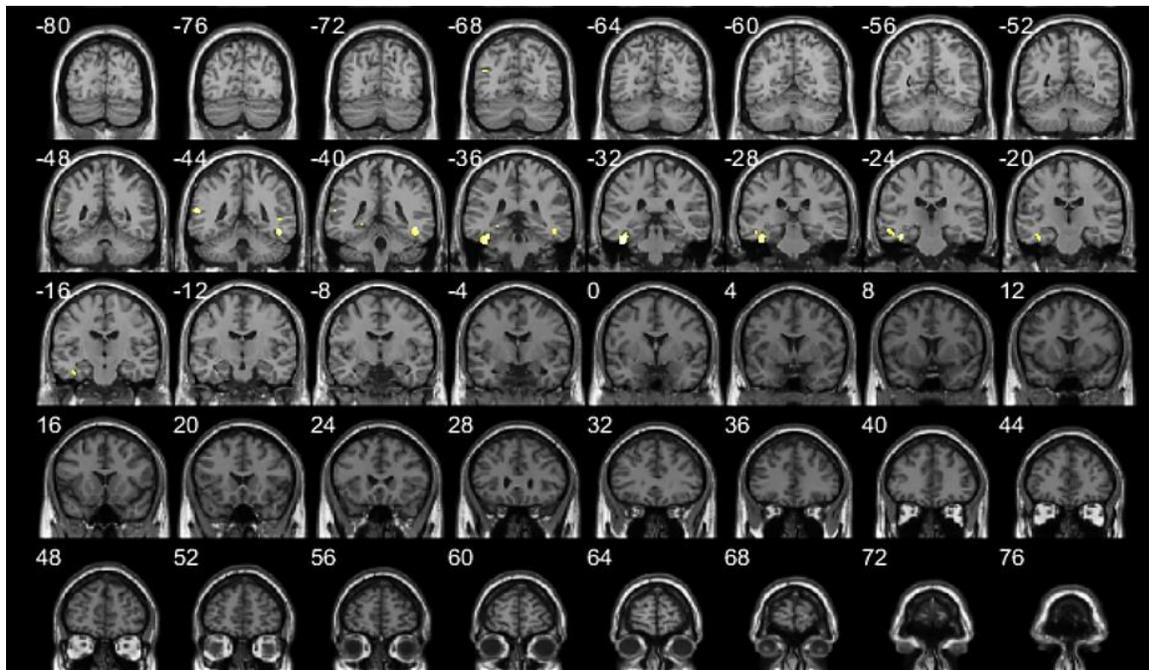


Figura 15. Resultados de VBM para el contraste TAB-le>DFT-vc con un umbral P no corregido <math><0.001</math>. Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en el grupo DFT-vc comparado con sujetos diagnóstico TAB-le (Región amarilla), plano Coronal.

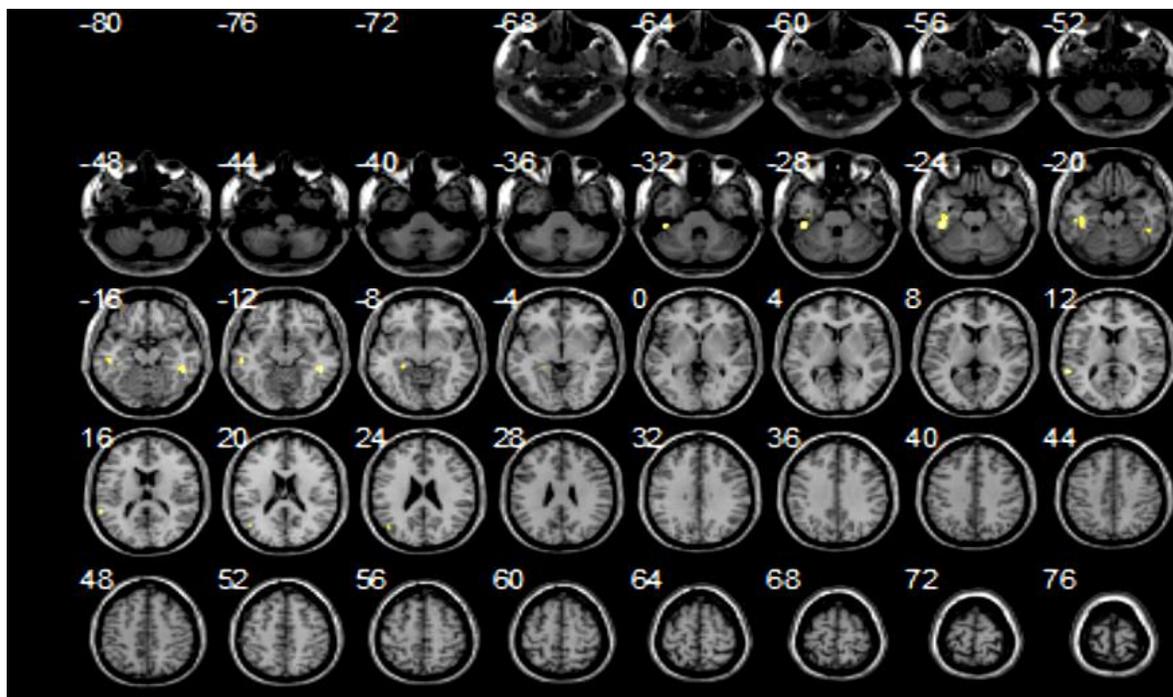


Figura 16. Resultados de VBM para el contraste TAB-le>DFT-vc con un umbral P no corregido<0.001. Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en el grupo DFT-vc comparado con sujetos diagnóstico TAB-le (Región amarilla), plano Transversal.

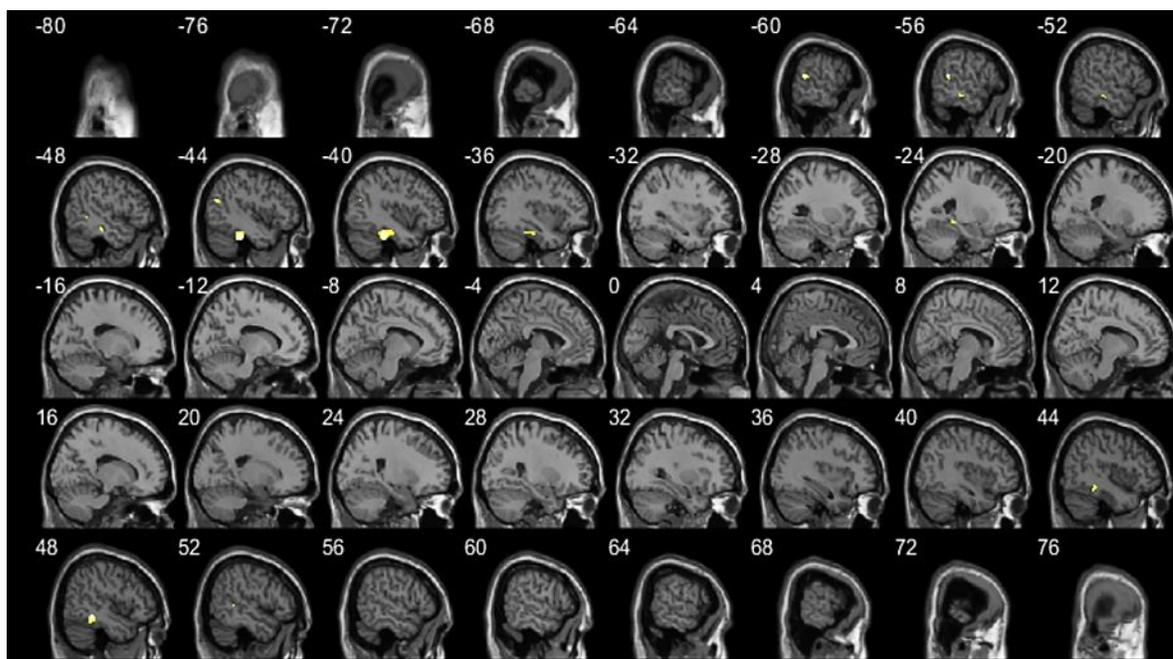


Figura 17. Resultados de VBM para el contraste TAB-le>DFT-vc con un umbral P no corregido<0.001. Regiones con disminución de densidad de sustancia gris en el grupo DFT-vc comparado con sujetos diagnóstico TAB-le (Región amarilla), plano sagital.

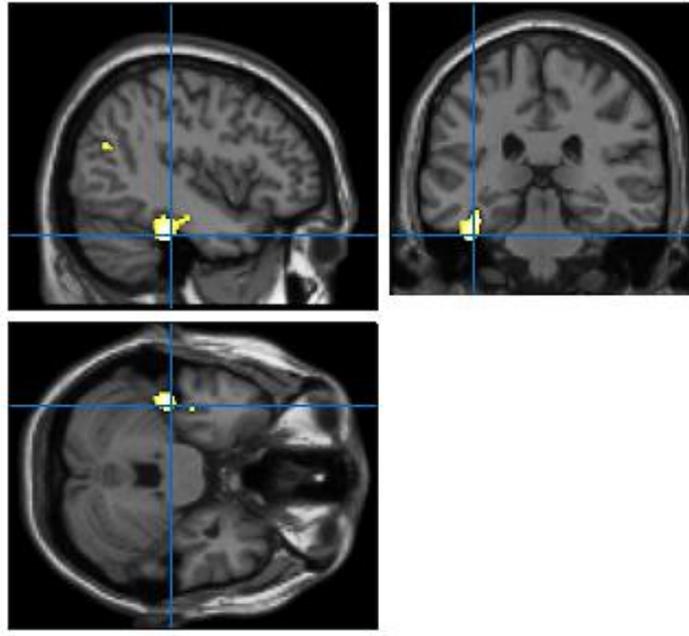


Figura 18. Clúster de mayor tamaño para el contraste TAB-le>DFT-vc. Coordenadas: X=-43,5, Y=-33 y Z=-28.5 con una puntuación Z >4.10 y un umbral de P no corregida <0.001)

Para el contraste TAB-le>DFT-vc, el clúster que agrupa más regiones se ubica en las coordenadas MNI x=-43,50, y=-30 y z=-28.5 compuesto por 569 vóxeles, con un Z=4.10 y una P corregida < 0.001, implica regiones correspondientes al giro temporal inferior izquierdo, el giro fusiforme y de forma discreta el giro parahipocampal izquierdo. (Figura 18).

5. Discusión

Este trabajo se ha enfocado en el estudio de la Demencia Frontotemporal variante conductual y el Trastorno Afectivo Bipolar de larga evolución, enfermedades con una etiología distinta que pueden compartir características clínicas; para este propósito se estimaron las diferencias en los desempeños cognitivos capturados por medio de la valoración neuropsicológica, se exploraron correspondencias entre los factores de riesgo y el rendimiento cognitivo, y se hicieron comparaciones volumétricas por medio de análisis de morfometría basada en vóxel. Los resultados señalan puntos de convergencia entre ambos cuadros clínicos. En este apartado se exponen los hallazgos en función de cada objetivo propuesto y se discuten sus implicaciones a la luz de lo reportado en otros estudios.

- Objetivo 1: Estudiar el funcionamiento cognoscitivo en pacientes con diagnóstico de (TAB-le), pacientes con (DFT-vc) y sujetos sanos con características sociodemográficas similares.

En la valoración neuropsicológica la mayoría de los instrumentos arrojó diferencias significativas entre los grupos clínicos y el grupo control, pero no entre TAB-le y DFT-vc; en ambos grupos clínicos existen pacientes con desempeños bajos en instrumentos que evalúan funcionamiento ejecutivo, atención, praxias visoconstruccionales y fluidez verbal semántica; sin embargo se debe resaltar que existe una amplia variabilidad en la distribución de los datos.

Respecto a las variables que arrojaron diferencias significativas entre TAB-le y DFT-vc, se encuentra la flexibilidad mental medida a través del índice de conceptualización del WCST y las variables que evalúan procesos mnésicos. Se encontró una marcada discrepancia respecto a los fenómenos patológicos de la memoria, en donde los pacientes con DFT-vc presentaron un alto número de intrusiones, mientras que el grupo de TAB-le obtuvo un número comparable a los controles, haciendo de esta variable un posible indicador diferencial entre ambos cuadros clínicos.

La amplia variabilidad en la distribución de los resultados obtenidos en los desempeños cognitivos muestra que algunos pacientes obtuvieron puntajes extremadamente bajos, mientras otros mostraron desempeños dentro de lo esperado. Si bien, se dispone de una

muestra pequeña, los datos de los sujetos sanos en la mayoría de variables cognoscitivas se agruparon mejor, por lo que se puede atribuir la variabilidad a una característica de los cuadros clínicos y no únicamente al tamaño de la muestra.

La variabilidad en los desempeños cognoscitivos ha sido reportada en otros estudios. En TAB, algunos autores han mostrado cómo el déficit es transversal en todos los pacientes mientras que la gravedad y cantidad de dominios comprometidos es heterogénea (15)(2). Por otra parte, una fuente de variabilidad en los pacientes con DFT-vc parece ser el tiempo de evolución, pues se ha reportado que solo con la progresión de la enfermedad, se alteran significativamente los procesos ejecutivos, en la medida en que las regiones dorsolaterales se comprometen (125)(124)(144)(120); en el presente estudio la muestra de DFT-vc tiene un tiempo de evolución entre 1 y 16 años, lo cual podría explicar la variabilidad en los perfiles cognitivos.

La literatura señala que la memoria se puede alterar en DFT-vc (116)(117)(117), con mayor compromiso en el recobro libre de información y una relativa conservación del almacenamiento (113)(114)(115); contrario a esto, el presente estudio también encontró déficit en recobro facilitado con clave, lo que sugiere fallas tanto en almacenamiento como en recobro. Por otra parte en el grupo de TAB-le, el almacenamiento está parcialmente mejor conservado, lo que podría apoyar la postura de un perfil subcortical en estos pacientes (74).

El compromiso en funciones ejecutivas se ha documentado tanto en TAB (13)(19)(18)(70)(72)(12)(73) como en DFT (144)(119)(117)(120)(115)(93). Los resultados obtenidos arrojaron bajos desempeños en ambos grupos; pero es en el grupo de DFT-vc en el que algunos pacientes llegan a tener desempeños nulos; en este grupo también se registra un alto número de errores perseverativos, mientras que en TAB las perseveraciones no arrojaron diferencias significativas respecto a los controles.

El control inhibitorio, evaluado con el instrumento Hayling test mostró desempeños igualmente bajos en ambos grupos clínicos. Por otra parte un fenómeno patológico que se ha atribuido a fallas en control inhibitorio, como las intrusiones (145), solo se presentó de forma significativa en pacientes con DFT. Estos resultados podrían sugerir que los mecanismos inhibitorios requeridos para suprimir respuestas no relacionadas que contaminan el recobro (intrusiones) son diferentes de aquellos implicados en una búsqueda aleatoria de información con control de respuestas automáticas (requerido en tareas como el Hayling test), tal como exponen algunos autores (145).

Lo anterior demuestra la complejidad de los constructos cognitivos, que es evidente no solo en la dificultad para delimitar procesos de control inhibitorio (145), sino, por ejemplo, en la estrecha relación que existe entre atención y memoria de trabajo, o en la interdependencia entre funciones ejecutivas y memoria, haciendo referencia a los procesos que se requieren para organizar y rastrear la información aprendida; esto

reitera la importancia de interpretar los dominios cognitivos como constructos que se han definido para facilitar la aproximación psicométrica y los criterios diagnósticos, pero que en realidad constituyen procesos que funcionan de manera integrada e interdependiente.

En TAB algunos autores atribuyen las fallas cognoscitivas a episodios de manía y depresión (11), pero en el presente estudio algunos pacientes tuvieron desempeños por debajo de lo esperado a pesar de haber sido evaluados en estado de eutimia; lo cual es consistente con otros estudios (17)(2)(18). En esta investigación el estado de ánimo se evaluó a través de escalas estructuradas enfocadas en identificar síntomas depresivos (126)/(127)(128) pero no se emplearon escalas para evaluar manía. A partir del consenso entre expertos solo en una paciente dentro de la muestra de TAB-le se concluyó presencia de síntomas depresivos pero sus desempeños cognitivos estuvieron dentro de lo esperado, mientras que en el resto del grupo se descartó la presencia de un episodio de manía o depresión. Futuros estudios deben incluir escalas que evalúen presencia de manía y ansiedad para obtener un perfil clínico más completo. Resulta llamativo observar que de manera global las escalas que evalúan síntomas depresivos reflejan puntajes más altos en el grupo de DFT-vc, no obstante en ninguno de los casos se concluyó la presencia de un episodio depresivo instaurado.

La atención ha sido descrita como uno de los dominios más comprometidos en este cuadro psiquiátrico (19)(13)(12)(17), sin embargo los resultados obtenidos en este grupo mostraron alta variabilidad en tareas de atención dividida y algunos pacientes lograron desempeños cercanos a los de sujetos sanos.

Las *praxias visoconstruccionales* generalmente no se describen como parte del perfil de deterioro cognitivo en TAB (12) y en DFT (84)(93); no obstante en la muestra estudiada se encontraron pacientes con desempeños bajos, que difieren significativamente de los controles. En DFT las fallas en este dominio se han asociado a dificultades en la planeación de estrategias y en memoria de trabajo (122)(123), mientras que en el grupo de TAB se han vinculado a mayor tiempo de evolución de la enfermedad (74). Futuros estudios podrían caracterizar la ejecución de los dos grupos frente a este tipo de tareas.

Como se espera, en DFT-vc algunos pacientes presentaron marcada dificultad en el rastreo de información verbal por vías fonológicas; pero también evidenciaron déficit en el rastreo por vías semánticas, proceso que según algunos autores se conserva en este grupo (112). En el presente estudio los resultados en tareas de fluidez verbal podrían asociarse al compromiso en regiones temporales encontrado en este grupo de pacientes.

La aproximación a la *cognición social* se realizó a través de la tarea de lectura de la mente en ojos y de reconocimiento de emociones en rostros. Los resultados arrojaron puntuaciones globales altas principalmente en lectura de la mente en ojos; que no logró discriminar claramente entre sujetos sanos y grupos clínicos que por definición presentan déficit en cognición social (82)(83)(73)(76)(103)(120)(118). Estos hallazgos se pueden atribuir a la naturaleza de la prueba, cuya estructura solo requiere que los sujetos elijan

dentro de una serie de opciones escritas la emoción que están observando, lo cual puede facilitar su desempeño, al tener palabras estímulo que les permiten hacer asociaciones con la emoción vista. Podría ser más sensible evaluar la cognición social por medio de otros procesos como la generación de respuestas empáticas y el manejo de reglas sociales, que implica una demanda cognitiva más alta y por tanto podrían llegar a brindar información diferencial.

Finalmente en ambos grupos clínicos se encuentran pacientes con compromiso importante en múltiples dominios cognitivos y desempeños significativamente bajos en tareas de memoria, funciones ejecutivas y praxias visoconstruccionales, principalmente en el grupo de DFT-vc; esto puede abrir cuestionamientos acerca de los perfiles clínicos y la precisión de los diagnósticos, pues aunque este estudio intenta controlar el sesgo de clasificación por medio de la metodología de diagnóstico por consenso, existe riesgo de errores en la selección de casos debido a la naturaleza de las patologías estudiadas, cuyo diagnóstico es probable y solo llega a ser definitivo a partir de estudios histopatológicos.

La dificultad del diagnóstico diferencial aumenta, al considerar que existe un grupo de pacientes con una presentación clínica de tipo “frontal” caracterizada por alteraciones en conducta y funciones ejecutivas, cuya etiología en realidad corresponde a una DTA. Las características clínicas llegan a sobreponerse de tal manera, que hasta el 52% de los pacientes con la variante conductual de la DTA podría cumplir criterios clínicos para el diagnóstico de una DFT-vc (146) y hasta un 21% de los pacientes que cumplen criterios clínicos para una DFT-vc, tienen biomarcadores de DTA, tanto en análisis de líquido cefalorraquídeo como en estudios con PET amiloide (147). Estos hallazgos confirman que el diagnóstico diferencial entre DFTvc y DTA frontal puede ser difícil, en especial, cuando solo se cuenta con datos clínicos.

Al interior de las variantes frontales de la DTA se ha sugerido que pueden existir perfiles de predominio conductual y otros perfiles de predominio dis-ejecutivo, en donde aunque ambas variantes presentan atrofia temporo-parietal, pueden diferenciarse en que las variantes conductuales tienen un déficit cognitivo más profundo, caracterizado por una memoria tan alterada como la de pacientes con DTA típica y con un compromiso en funciones ejecutivas incluso más significativo que el de pacientes con DFT-vc (146). El perfil descrito brinda herramientas que pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial ya que la mayoría de ocasiones no se tiene acceso a estudios con biomarcadores y las variables clínicas son el punto de referencia para el diagnóstico.

Recientemente los análisis genéticos realizados en la investigación global a la que pertenece el presente estudio, han arrojado que dentro de la muestra con diagnóstico de DFT-vc solo un paciente marcó positivo para el APOE E4/E4, el cual se ha reportado de riesgo para DTA (148,149), en un paciente se encontró una mutación en el gen de la presenilina PSEN1, cuya asociación con fenotipos frontotemporales se ha cuestionado

(150)(151). Los demás pacientes de la muestra no evidenciaron marcadores asociados a DTA. Lo cual podría ser un punto de referencia para reducir el riesgo de haber incluido pacientes con DTA en la muestra. Sin duda, futuros estudios deben continuar perfilando las características diferenciales entre pacientes con la variante frontal de la DTA respecto a pacientes con DFT-vc.

Por otra parte en uno de los pacientes de la muestra se encontró una variante patogénica en el gen GRN (NP_002078.1:p. Arg110Ter rs63750411), siendo éste uno de los genes más asociados a DFT (152)(88)(100). Los demás pacientes no resultaron ser portadores de mutaciones en los genes clásicamente asociados a DTA y DFT, lo que reitera la complejidad de los cuadros neurodegenerativos, en donde las variables genéticas y clínicas continúan siendo solo rutas para caracterizar y aproximarse a las patologías, pero en ningún caso tienen un valor determinístico.

Futuros estudios podrían incluir biomarcadores que permitan discriminar cada grupo clínico y brinden mayor certeza sobre la fiabilidad de los diagnósticos diferenciales. En la literatura se encuentran estudios en DFT que emplean tomografía por emisión de positrones (PET) y describen patrones de hipometabolismo en regiones frontales, temporales anteriores y en el cíngulo anterior (153). También es relevante el uso de marcadores que se enlazan a los agregados de TAU y betaamiloide (A β), tales como FDDNP, Arilquinolina (THK5) y ligandos selectivos de TAU como T808 y AV-1451, este último, en casos de DFT asociados a mutación MAPT, se enlaza en corteza frontal, insular y temporal anterior (154). También se han realizado estudios con ligandos asociados a activación de microglía, que constituye un indicador de neuroinflamación (155).

En cuanto a biomarcadores de DFT identificados en líquido cefalorraquídeo (LCR), los estudios reportan niveles bajos de TAU (156) cambios en niveles de AB42 (157) y aumento en los niveles de la proteína del Neurofilamento (NFL) un componente del citoesqueleto que refleja muerte neuronal (158). También se ha reportado desequilibrio los niveles de encimas inflamatorias en portadores y no portadores de mutaciones en el gen de la progranulina (159).

En TAB los estudios en LCR han descrito cambios en biomarcadores asociados a neurodegeneración, que incluyen TAU, NFL y A β (160), pero algunos autores señalan que las alteraciones en el metabolismo de la proteína precursora de amiloide no se acompañan de un proceso neurodegenerativo tipo Alzheimer en curso (161). También se ha identificado disminución en los niveles de progranulina (37), alteración en el metabolismo de aminoácidos relacionados con la señalización de glutamato (162) y marcadores neuroinflamatorios como aquellos que reflejan activación de microglía (163).

Ahora bien, aunque existen recursos como la caracterización genética, el PET, estudios en LCR, los estudios muestran que tanto en TAB como en DFT existen cambios en biomarcadores asociados a neurodegeneración (TAU, NFL y A β) y procesos inflamatorios (PGRN y marcadores de activación de microglía), lo cual sugiere convergencia en fragmentos de las rutas fisiopatológicas y reitera que en la actualidad no se dispone de un marcador suficientemente sensible y específico para discriminar a los pacientes de manera precisa.

- **Objetivo 2:** Explorar los factores de riesgo que se asocian a déficit cognoscitivo en pacientes con (TAB-le) y evaluar su asociación en pacientes con (DFT-vc).

Para responder a este objetivo, inicialmente se diseñaron modelos de correspondencias en donde se incluyeron ambos grupos clínicos o varios factores de riesgo de manera simultánea; en estos modelos se obtuvieron gráficos difusos, pues las agrupaciones de los datos dependen de la forma en que los sujetos se ubican en una categoría u otra, y al incluir un número alto de variables también aumentan las posibles agrupaciones generando resultados poco interpretables. Esto permitió concluir que la mejor manera de estudiar los factores de riesgo y los desempeños cognitivos era evaluando cada factor de riesgo por separado, en cada grupo clínico y con el menor número de rangos posible.

El modelo de correspondencias no pretende establecer relaciones de causalidad entre las variables, sin embargo, permite identificar tendencias de agrupación en los datos. No se encuentran reportes que hayan empleado este tipo de análisis en pacientes con TAB, por tanto, puede considerarse como un punto de referencia para futuras investigaciones. Según los resultados obtenidos en el presente estudio es pertinente abordar el impacto del número de episodios sobre el deterioro cognitivo, siendo el factor que arrojó las agrupaciones más evidentes en la representación gráfica.

Las correspondencias en el grupo de DFT-vc se tomaron como control, al ser una enfermedad neurodegenerativa que conduce a compromiso cognitivo de forma relativamente independiente de los factores de riesgo a los que estén expuestos los pacientes; de acuerdo con lo anterior, los resultados mostraron que tanto en las variables cognitivas como en los factores de riesgo las categorías se dispersaron significativamente sugiriendo poca asociación entre las variables.

En el grupo de TAB-le la cantidad de episodios afectivos fue el factor de riesgo que arrojó las asociaciones más precisas en la representación gráfica, en donde un alto número de episodios se agrupó cerca de bajos desempeños cognitivos. Esto es consistente con reportes de otros estudios (75)(21)(23)(24)(74)(22)(20)(1) y podría apoyar las posturas que atribuyen a los episodios recurrentes un mayor riesgo de demencia debido al incremento en los mecanismos excitotóxicos (1)(30)(21).

Estos resultados reiteran que el número de episodios se debe considerar de manera importante en futuros estudios, pues se ha documentado que con la progresión de la enfermedad los episodios se pueden presentar de forma más recurrente y espontánea, sin un estímulo externo que los desencadene; lo cual se ha atribuido a cambios en la expresión genética y por consiguiente a cambios funcionales que se establecen a largo plazo(164). Este proceso puede interpretarse en el contexto del fenómeno de kindling, cuyos mecanismos se asemejan a aquellos que subyacen a la epilepsia y pone en evidencia el impacto de la recurrencia de los episodios afectivos en la funcionalidad y estructura cerebral. Según algunas hipótesis, la estimulación repetida conduce a la amígdala a generar descargas que paulatinamente aumentan en duración y complejidad, afectando otras regiones además del sistema límbico y generando cambios a largo plazo. Esto permite conceptualizar el proceso del curso longitudinal de la enfermedad y reflexionar sobre la importancia de realizar esfuerzos desmedidos para evitar la recurrencia de los episodios en pacientes bipolares(165,166) .

Un hallazgo llamativo hace referencia a que la variable *Memoria* en pacientes con TAB, mostró discreto distanciamiento en las distribuciones, el comportamiento levemente diferente de esta variable respecto a las otras variables cognitivas podría sugerir que su compromiso depende de factores diferentes; al respecto, otros estudios han descrito asociación entre la alteración en memoria verbal y la duración de la enfermedad (1).

Al estudiar el tiempo de evolución de la enfermedad, como factor de riesgo, se evidenció cercanía entre mayor tiempo de evolución y desempeños cognitivos bajos y medios, sin embargo la representación gráfica de las agrupaciones entre las categorías fue menos definida y arrojó resultados concluyentes. Esta variable es particularmente importante debido a que en TAB, los defectos en cognición parecen modificarse con el paso del tiempo y el presente estudio al tener un diseño transversal, solo permite una estimación puntual de la cognición en el momento de la medición, lo cual brinda una aproximación parcial a sus defectos. Esto confirma la importancia de hacer mediciones repetidas con intervalos de tiempo regulares para evaluar la consistencia en la medición de la cognición, la aparición de nuevos casos de deterioro cognitivo o densidad de incidencia, y el curso progresivo de los defectos.

En la literatura, variables como la edad o la escolaridad no están reportadas como factor de riesgo para declive cognitivo en TAB, sin embargo, en el presente estudio se analizaron considerando que constituyen factores de riesgo en enfermedades neurodegenerativas típicas. En ambos casos la representación gráfica de las agrupaciones resultó ser parcial; aunque se evidenciaron leves agrupaciones entre rangos de edades bajos y desempeños cognitivos altos, mientras que el modelo que evalúa el impacto de la escolaridad no mostró claras agrupaciones.

Antecedentes de abuso de sustancias, episodios con síntomas psicóticos y enfermedades vasculares también pueden contribuir con déficit cognitivo en TAB (16)(77)(11)(78)(1). En el presente estudio, la presencia de síntomas psicóticos arrojó

agrupaciones escasas, señalando una relación menos directa con el declive cognitivo, en comparación con las variables número de episodios y tiempo de evolución.

Respecto al consumo de sustancias, en la muestra de TAB-le los desempeños más bajos en tareas cognitivas se acercaron a la categoría *consumo de cigarrillo y alcohol*, mientras que rangos cognitivos altos y medios se aproximaron a la categoría conformada por pacientes sin antecedente de consumo de sustancias o aquellos que únicamente reportan consumo de cigarrillo. Aunque la categoría consumo de psicoactivos se acercó a rangos altos de desempeño cognitivo, solo dos individuos en la muestra reportaron positiva esta variable y resultaron obtener puntajes altos en las pruebas; esto no constituye un resultado generalizable y refleja una debilidad del método estadístico, haciendo referencia al impacto que las categorías tienen sobre las tendencias en los grupos de datos, a pesar de tener pocos sujetos. No obstante, este sesgo se reduce por defecto en el método de correspondencias a través de la ponderación de la importancia de las categorías en las dimensiones con base en el número de sujetos que las conforman (141).

En el presente estudio no se han tomado en consideración los factores de riesgo vascular, sin embargo, se debe considerar que éstos generan un impacto importante y diferencial en las patologías estudiadas. Por una parte, en TAB se ha establecido que en pacientes que desarrollan la enfermedad de manera tardía, pueden influir condiciones asociadas a daños vasculares que facilitan alteraciones en el estado de ánimo secundarias (167). Aunque en el presente estudio no se analizan pacientes que debutan con la enfermedad a la edad de adulto mayor, como es el caso del TAB tardío, se debe considerar que en pacientes con TAB-le también se ha reportado predisposición a obesidad, alteraciones en la dieta y procesos inflamatorios que se asocian a riesgo vascular (78) y pueden incrementar el riesgo de compromiso cognitivo.

La comorbilidad con enfermedades cerebrovasculares también se ha reportado en algunos casos de DFTvc, en quienes se ha descrito que la edad de inicio del declive cognitivo es más tardía y el curso de la enfermedad parece ser menos severo que en casos de DFT-vc pura (168). De esta manera se pone en evidencia que tanto pacientes con DFTvc como pacientes con TAB de inicio temprano (167) y de inicio tardío (78) pueden tener riesgo vascular, el cual tiene un impacto diferencial en la evolución de cada cuadro clínico y por lo tanto, se debe considerar como una variable de control en futuros estudios.

Objetivo 3: Realizar análisis de volumetría que permitan comparar los grupos de pacientes con (TAB-le), pacientes con (DFT-vc) y controles por medio de la técnica de morfometría basada en vóxel.

Para determinar las diferencias volumétricas estadísticamente significativas, las comparaciones entre cada grupo clínico respecto a los sujetos sanos (CONTROL>DFT y

CONTROL>TAB) se definieron con un valor umbral P con la corrección FDR, mientras que para comparaciones al interior de los grupos clínicos (TAB>DFT) se empleó un umbral P no corregido. Las variaciones en los umbrales se ejecutaron con el fin de identificar la mayor cantidad de diferencias significativas entre grupos, con el mayor umbral de corrección posible para cada contraste. Aunque el objetivo de la corrección FDR es controlar la obtención de falsos positivos, puede ser un umbral restrictivo y eliminar datos con significancia (143), generando falsos negativos; por esta razón se usó un umbral menos restrictivo para hacer las comparaciones al interior de los grupos clínicos, utilizando los parámetros establecidos en otros estudios para la selección de los clúster con significancia (60).

En cuanto a los resultados, los análisis de volumetría diseñados para comparar los grupos clínicos frente a sujetos sanos, revelaron que los pacientes presentan disminución en densidad de sustancia gris en regiones frontotemporales, y que el compromiso se extiende hacia regiones posteriores y estructuras subcorticales; esta amplia extensión de las lesiones había sido reportada tanto en DFT (34)(109) como en TAB (62).

Las regiones prefrontales ventrales están comprometidas en ambos grupos de pacientes. En DFT-vc se encontró disminución en el giro recto y en la corteza orbitofrontal bilateral, mientras que en TAB-le la corteza orbital mostró compromiso con predominio izquierdo. Un estudio histopatológico ha descrito que en etapas avanzadas de la DFT se conserva la integridad del giro frontal inferior (34). No obstante en el presente análisis se identificó disminución en el giro frontal inferior Tanto en pacientes con DFT-vc como en pacientes con TAB-le.

Los resultados son consistentes con estudios de neuroimagen que reportan disminución en densidad de sustancia gris en regiones de la corteza prefrontal ventromedial y ventrolateral en TAB (54)(29)(55)(52) y en DFT (87)(103)(104)(33)(106) Estas regiones implicadas en cognición social, toma de decisiones y control inhibitorio(93)(113)(115) también se han implicado en la fisiopatología del TAB, pues junto con el hipotálamo y estructuras límbicas coordinan respuestas autónomas y endocrinas que modifican la conducta en función de información emocional (30).

Las regiones prefrontales dorsolaterales, asociadas a memoria de trabajo, flexibilidad mental, planeación, atención, fluidez verbal y razonamiento (117)(93) se encontraron disminuidas en el grupo de DFT-vc particularmente el giro frontal medio bilateral y el giro frontal superior, hallazgo consistente con lo reportado en otros estudios (33)(104); mientras que en TAB-le se encontró disminución de densidad en el giro frontal superior y medio derecho, tal como sugieren otros estudios (56)(55)(Delvecchio et al., 2012)(55)(32).

Se ha documentado que áreas involucradas con el control motor pueden presentar déficit en densidad de sustancia gris, específicamente en la corteza premotora y el giro

precentral bilateral en pacientes con TAB (54)(51). Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran compromiso en el giro precentral de predominio izquierdo, pero no en la corteza premotora; además se evidenció disminución en el área motora suplementaria izquierda. En pacientes con DFT el giro precentral izquierdo está disminuido; contrario a lo que reportan algunos estudios, no se evidenció compromiso significativo en la corteza premotora en este grupo (33)(104).

Los grupos clínicos mostraron una disminución significativa en la densidad de la ínsula a nivel bilateral, hallazgo descrito por otros autores en estudios de neuroimagen, tanto en DFT (35)(107)(90) (103) como en TAB (58)(51). Se ha planteado que en ambas patologías existe alta vulnerabilidad en la red frontoinsular que participa en la integración de información emocionalmente relevante y en estados de autoconciencia (51)(79).

En la presente muestra, las regiones temporales muestran disminución en el giro superior bilateral, el giro medio derecho, el polo temporal y el giro fusiforme derecho en el grupo de pacientes con TAB-le, hallazgos consistentes con otros estudios (32)(55)(29). En el grupo de DFT-vc también se evidenció déficit de sustancia gris en el polo temporal, el giro fusiforme bilateral y la corteza temporal, pero con un compromiso más extenso abarcando el giro superior medio e inferior bilateral; resultados similares han sido reportados por otros estudios de neuroimagen (105)(108) y de histopatología (34).

Estos hallazgos ponen en evidencia que pacientes con DFT tienen un compromiso más generalizado de la corteza temporal, lo que podría explicar parcialmente sus alteraciones más marcadas en tareas de memoria y fluidez semántica, pues es bien conocido que el lóbulo temporal contiene estructuras esenciales para la memoria semántica como el hipocampo, la corteza entorrinal, peririnal y el giro parahipocampal (93).

En TAB los resultados obtenidos muestran disminución en la densidad de estructuras que hacen parte del sistema límbico, como el giro parahipocampal, el hipocampo, la amígdala bilateral y estructuras subcorticales como el caudado, el globo pálido, el tálamo y el putamen; lo cual es consistente con estudios que reportan cambios en estas estructuras tanto en volumen como en niveles de activación (79)(30)(29)(9)(61). En la corteza del cíngulo algunos autores han reportado disminución en la región anterior, medial y posterior (54)(60)(52)(51), y en etapas iniciales se ha documentado aumento de volumen en la región posterior (57), en el presente estudio solo se encontró disminución en la región media del cíngulo en el grupo de TAB-le.

De igual manera, en pacientes con DFT-vc se encontró disminución en todas las estructuras límbicas comprometidas en TAB-le, con la única diferencia que en DFT-vc está alterado tanto en el cíngulo medial como posterior; esto apoya hallazgos documentados en otros estudios (108)(35)(34)(Krill et al., 2005)(104)(103)(105).

En el grupo de DFT los resultados mostraron que el compromiso alcanza la corteza parietal superior a nivel bilateral, el giro postcentral, y el giro supramarginal derecho, así

como regiones del lóbulo occipital medial derecho, el giro lingual y el calcarino izquierdo. En la literatura estudios también refieren disminución en el giro supramarginal y angular(87)(33), mientras que en regiones occipitales, los estudios en DFT han descrito lesiones en sustancia blanca, con compromiso en la red parieto-occipital (111) y en el fascículo longitudinal inferior y fronto-occipital inferior (104), no es común encontrar estudios que reporten cambios en materia gris en regiones occipitales en este grupo clínico.

Solo algunos estudios han señalado disminución del volumen en regiones parietales (59)(62) en pacientes con TAB, lo cual es consistente con lo encontrado en la muestra estudiada, en donde se evidenció compromiso en el giro postcentral izquierdo. La región occipital media e inferior derecha y superior izquierda también presenta disminución en densidad en el grupo de pacientes con TAB; contrario a lo propuesto por algunos autores que sugieren un aumento en volumen de sustancia gris en regiones occipitales(29), particularmente en el cúneo, en donde la muestra del presente estudio mostró disminución.

Los resultados descritos señalan que los contrastes diseñados para comparar controles frente a pacientes con TAB-le y DFT-vc, respectivamente, mostraron que ambos cuadros clínicos comparten el compromiso en correlatos neuroanatómicos determinantes en su fisiopatología. Por otra parte, al comparar al interior de los grupos clínicos, las diferencias son escasas, y solo sugieren menor densidad de sustancia gris en el giro fusiforme bilateral y en el giro temporal superior izquierdo en los pacientes con DFT-vc, respecto a los pacientes con TAB-le. No obstante, los pacientes con TAB mostraron disminución en estas mismas regiones cuando se compararon con controles, por lo que se puede considerar que en la muestra estudiada estas estructuras se pueden comprometer en ambas patologías, aunque posiblemente a un nivel distinto.

El giro fusiforme ha sido asociado al procesamiento de emociones en rostros (103) y el giro temporal superior participa en el procesamiento de estímulos con contenido social, en la elaboración de juicios y en la capacidad de inferir intenciones en otros (169)(170); al ser las únicas regiones que arrojaron diferencias significativas entre los grupos clínicos, los hallazgos sugieren la pertinencia de profundizar en la evaluación de procesos de cognición social en futuros estudios que aborden estas patologías.

Finalmente, es importante considerar que los resultados de las comparaciones volumétricas entre el grupo de TAB-le y DFT-vc deben interpretarse con precaución, pues, si bien, es cierto que el método arroja pocas diferencias significativas en este contraste; claramente los contrastes diseñados para comparar cada grupo clínico frente a los controles muestran mayores diferencias en el grupo de DFT-vc, lo cual conduce a esperar mayores diferencias entre DFT-vc y TAB-le. Al respecto se puede considerar por una parte, que en este método los resultados se interpretan en términos de probabilidades de diferencias significativas entre los grupos de voxels, pero esto no constituye directamente diferencias en términos de tamaño en regiones de la corteza y

las estructuras cerebrales implicadas, por lo que los resultados se deben interpretar en términos estadísticos, con las limitaciones que esto implica.

Por otra parte, se reconoce que en la muestra existen co-variables que pueden limitar la fuerza de las comparaciones y a la vez pueden aumentar la heterogeneidad intragrupo; en este sentido para estudios futuros puede ser conveniente incluir co-variables dentro del modelo, tales como edad, género, tiempo de evolución de la enfermedad, perímetro craneal e incluso, grado de severidad del deterioro. También podría ser recomendable excluir los casos extremos de imágenes que si bien, pasaron por el criterio de calidad de movimiento, en el chequeo de revisión de homogeneidad se encontraban a más de 3 en la distancia cuadrática desde la media, lo cual afecta la distribución de los datos al realizar las comparaciones estadísticas. Estos casos extremos se incluyeron considerando que se trata de un estudio exploratorio descriptivo con el cual solo se pretende generar hipótesis que puedan ponerse a prueba en futuras investigaciones, pero se reconoce que futuros estudios deben procurar mayor homogeneidad en la muestra.

➤ *Perspectivas de los resultados*

En el planteamiento del problema que abre lugar al presente estudio, se exponen las diferentes posturas respecto al curso que puede tomar el TAB después de un largo tiempo de evolución, haciendo referencia al riesgo de desarrollar demencia en algunos casos y a la similitud que puede existir con cuadros neurodegenerativos pertenecientes al espectro de la DLFT. Los hallazgos obtenidos señalan que los grupos de TAB-le y DFT-vc presentan disminución en densidad de sustancia gris en regiones similares y determinantes en la fisiopatología de ambos cuadros clínicos, así mismo, las diferencias estadísticamente significativas en los procesos cognitivos evaluados son escasas.

A pesar de las semejanzas descritas entre ambos grupos clínicos, la distribución de los datos muestra que los pacientes con TAB-le tienen mejores desempeños cognitivos en todas las pruebas, aun cuando tienen un tiempo de evolución de la enfermedad considerablemente mayor que el grupo con DFT-vc; estos hallazgos pueden relacionarse con el grado de severidad de la enfermedad, pues solo en el grupo con DFT-vc se encontraron pacientes con una demencia en etapa severa, mientras que en el grupo de TAB-le solo llega a ser leve o moderada y algunos pacientes no tienen compromiso en su funcionalidad por lo que el diagnóstico de demencia se descarta.

En el presente estudio no se han comparado los grupos clínicos en función del grado de severidad de la enfermedad, pues el tamaño de la muestra es reducido y los análisis podrían carecer de significancia estadística. Futuros estudios, con una muestra de mayor número, podrían discriminar por el grado de severidad con el fin de procurar mayor homogeneidad en los perfiles clínicos. En este punto, se debe considerar que el interés de esta investigación es comparar perfiles de pacientes con DFT-vc respecto a pacientes

con una historia crónica de TAB, independientemente de si éstos últimos tienen una demencia o no, por lo cual se considera válido incluir pacientes con TAB-le cuyo grado de compromiso es menor o incluso en quienes no se cumplen criterios para demencia, pues esto permite reducir el sesgo de selección que implicaría incluir únicamente pacientes con TAB-le y demencia instaurada, considerando que esto no sucede en todos los casos.

Por otra parte, además de la severidad del compromiso cognitivo y funcional, otra diferencia entre los grupos de TAB-le y DFT-vc, es que en los análisis de correspondencias del grupo de DFT-vc no se evidencian agrupaciones entre los factores de riesgo y el rango de desempeño cognitivo, confirmando que en estos pacientes se compromete la cognición independientemente de factores como el tiempo de evolución, el abuso de sustancias o antecedentes de síntomas psicóticos. A diferencia de ello, en el grupo de TAB-le factores como el número de episodios afectivos y el tiempo de evolución de la enfermedad muestran mayor impacto en la distribución de los desempeños cognitivos, lo cual podría apoyar las hipótesis que asocian la cronicidad de la enfermedad con mayor susceptibilidad frente al desarrollo de demencia(70)(6)(9).

En la experiencia clínica, los casos de pacientes con TAB-le que presentan demencia abren varios interrogantes, por una parte, se cuestiona si se trata de la enfermedad psiquiátrica que ha tomado un curso con ese desenlace en particular y por otra parte, podrían ser pacientes con una mayor susceptibilidad de desarrollar comorbilidad con una enfermedad propiamente neurodegenerativa con la que comparten la vulnerabilidad de ciertas estructuras y redes neuroanatómicas.

Algunos autores han sugerido la posibilidad de considerar el TAB como una fase preclínica de larga evolución que precede a algunos cuadros pertenecientes al espectro de la FTLD (23), también se ha cuestionado la posibilidad de que pacientes con TAB-le desarrollen un cuadro de DFT-vc, según se expone en los reportes de caso descritos (28)(27)(24)(26), sin embargo esto último se debe examinar críticamente, pues aunque ambas enfermedades pueden compartir características clínicas y cierta susceptibilidad genética (36)(37), se trata de patologías complejas, en las que intervienen múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales; así como diferentes rutas fisiopatológicas, pues mientras en DFT los estudios histopatológicos encuentran que los agregados proteicos afectan los cuerpos neuronales(100)(88)(98)(98)(Del Carmen Alonso , A., 2009)(98)(97), en TAB predomina el compromiso en células gliales (48)(4).

Una hipótesis sobre el curso que pueden tomar algunos cuadros de TAB-le y su relación con cuadros del espectro de la DLFT, se puede establecer considerando los planteamientos teóricos sobre la fisiopatología del TAB. Se ha afirmado que el correlato neurobiológico responsable de las alteraciones en la regulación del estado de ánimo, descrito como “hiperactividad límbica junto con hipoactividad prefrontal” (14)(41), se acompaña también procesos excitotóxicos que con el curso crónico de la enfermedad

pueden facilitar vías de neurodegeneración (8)(4)(1)(17) dando lugar a lo que se ha definido como una reestructuración patológica de los circuitos cerebrales como consecuencia de una historia de trastorno mental severo (148).

De esta manera, las alteraciones que al inicio son funcionales, con la evolución de la enfermedad y la participación de componentes neurodegenerativos, pueden afectar también la estructura cerebral(48), comprometiendo particularmente regiones que son vulnerables desde etapas tempranas, tales como las redes frontolimbicas. Se podría sugerir que con la evolución de la enfermedad esta disrupción en redes frontolimbicas puede desencadenar un “*aislamiento prefrontal*”, similar al que algunos autores han propuesto para explicar la fisiopatología de la DFT-vc (35), haciendo referencia a una especie de desconexión entre las redes que comunican estructuras frontales con otras regiones del cerebro.

Los postulados descritos permiten inferir que ambos cuadros clínicos pueden conducir a un escenario común, en donde existe una disrupción entre los centros ejecutivos y las estructuras vinculadas a la respuesta emocional. Este desenlace explicaría la instauración de cambio comportamental, el compromiso cognitivo, el desarrollo de demencia en los casos más crónicos de TAB; así como la similitud con los perfiles vistos en DFT-vc.

En este punto resulta particularmente relevante la esfera comportamental, pues en pacientes con historia crónica de TAB se han descrito cambios asociados a declive en la conducta social, hiperoralidad, predilección por dulces, respuestas perseverativas, conductas de utilización, disminución de la iniciativa, agresividad(27), abulia, indiferencia hacia sí mismo y hacia otros, embotamiento, disminución del autocuidado(24), apatía, aislamiento social, respuestas impulsivas, irritabilidad, conductas ritualísticas(23) desinhibición(26), conducta pueril, desorganización y concretismo en el pensamiento(28). Estos cambios conductuales se instauran de manera permanente, con una respuesta bastante limitada a los tratamientos farmacológicos y un curso progresivo que se acompaña de declive cognitivo y pérdida de funcionalidad. Debido a que estos síntomas coinciden con el amplio espectro de cambios conductuales que configuran la característica nuclear de la DFT-vc (90)(91)(92)(84)(93)(85), pueden constituir una variable que dificulta considerablemente el diagnóstico diferencial.

Es pertinente que futuros estudios se enfoquen en caracterizar los patrones de alteración conductual presentes en TAB-le y DFT-vc, con el fin de explorar la existencia de perfiles diferenciales, considerando que el cambio conductual es una variable compleja, pues puede estar presente en múltiples condiciones neurodegenerativas (171), en DFT-vc los perfiles son variables y pueden comprometer regiones neuroanatómicas diferentes cuando se trata de mayor tendencia hacia la apatía o hacia la desinhibición (172) y lesiones en sustancia blanca asociadas a enfermedad vascular tienen alta asociación con

síntomas neuropsiquiátricos (173); esto último se debe considerar de forma importante en TAB, al ser una patología con compromiso significativo en sustancia blanca.

Por otra parte, respecto a la esfera cognitiva, los resultados obtenidos en el presente estudio, señalan que no todos los pacientes con TAB-le tienen el mismo grado de compromiso cognitivo y posiblemente no todos los casos evolucionan a una demencia, por tanto se debe tener presente que los procesos degenerativos no parecen tener el mismo grado e impacto en todos los casos y que en función de los hallazgos obtenidos, variables asociadas a la cronicidad de la enfermedad como el número de episodios y el tiempo de evolución pueden cambiar el grado de compromiso en cognición y así mismo, el riesgo de desarrollar demencia.

La predisposición al desarrollo de demencia en el contexto de una enfermedad psiquiátrica ha sido abordada ampliamente, de hecho a mediados del siglo XIX Guislain usó el concepto de *demencia vesánica* para hacer referencia al deterioro cognitivo adquirido como consecuencia de múltiples episodios de enfermedad mental, la cual se definía como un deterioro de curso progresivo que se instaura como un estado final de la enfermedad, con un presentación clínica más “orgánica” (174). Sin embargo, actualmente el tema continúa en estudio y dado que el desenlace en demencia no se presenta en todos los casos de TAB, es necesario continuar avanzando en la comprensión de las variables que contribuyen con un curso más severo de la enfermedad.

Finalmente es posible considerar el TAB como una *patología progresiva del neurodesarrollo*(4), que puede tener un curso más severo dependiendo de los factores de riesgo a los que ha estado expuesto el paciente. De esta manera en casos de mayor cronicidad se puede generar un compromiso más marcado en regiones vulnerables que están implicadas desde el inicio de la enfermedad, las cuales pueden superponerse con otros cuadros neurodegenerativos, particularmente aquellos enmarcados en el grupo de las degeneraciones frontotemporales lobares FTLD; en este sentido, el desarrollo de demencia constituye solo uno de los posibles desenlaces de la enfermedad en función del grado de cronicidad de la misma.

5.1 Conclusiones

Los desempeños no arrojaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de variables entre los grupos clínicos; sin embargo la distribución de los datos muestra alta variabilidad y un mejor desempeño en el grupo de TAB-le frente a todas las pruebas cognitivas a pesar de tener un tiempo de evolución significativamente mayor que el grupo con DFT-vc.

En pacientes con TAB-le el número de episodios y el tiempo de evolución son factores de riesgo que evidencian asociaciones más precisas con los rangos de desempeño cognitivo, particularmente, el número de episodios. Las asociaciones entre antecedentes psicóticos y consumo de sustancias frente a desempeños cognitivos son menos definidas. En DFT los factores de riesgo no muestran claras relaciones con desempeños cognitivos confirmando que es una enfermedad neurodegenerativa que conduce a déficit cognitivo independientemente de los factores de riesgo a los que estén expuestos los pacientes.

Los análisis de volumetría diseñados para comparar sujetos sanos respecto a pacientes con TAB-le y DFT-vc señalan que ambos grupos de pacientes comparten la alteración en regiones de la corteza prefrontal ventro-medial, ventro-lateral y dorso-lateral; regiones de la corteza temporal anterior, la corteza del cíngulo y la ínsula; así como estructuras del sistema límbico, entre éstas la amígdala, el hipocampo, el giroparahipocampal y los ganglios basales. En ambos grupos se encontró que las lesiones se extienden a regiones posteriores. Al comparar al interior de los grupos clínicos, las diferencias son escasas.

A pesar de la similitud en el compromiso neuroanatómico y la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en tareas de cognición entre TAB-le y DFT-vc, el grado de alteración cognitiva es mayor en DFT-vc y no se relaciona con los factores de riesgo; lo cual puede constituir indicadores diferenciales entre ambos grupos clínicos.

Los casos más crónicos de TAB pueden presentar mayor declive cognitivo, lo cual apoya hipótesis que asocian la cronicidad de la enfermedad a mayor susceptibilidad frente a procesos neurodegenerativos.

5.2 Limitaciones y perspectivas

El tamaño de muestra es discreto tanto en el grupo de pacientes con DFT-vc como en pacientes con TAB-le, por tanto, los hallazgos solo tienen un alcance exploratorio. Ninguna de las variables estudiadas o asociaciones inferidas entre las mismas tiene un carácter de causalidad o implican resultados generalizables; únicamente reflejan características presentes en la muestra estudiada.

Aunque el diseño del presente estudio intenta controlar los problemas de clasificación por medio de la metodología de diagnóstico por consenso, debido a la naturaleza de las patologías estudiadas y el mecanismo de selección de la muestra existe riesgo de incluir pacientes con otras patologías, generando así un sesgo de clasificación.

Los instrumentos utilizados para realizar la valoración neuropsicológica, aunque están adaptados para población colombiana, no cuentan con procesos rigurosos de estandarización; por tanto, no se cuenta con baremos específicos para nuestra población. Esta limitación se trata de reducir estudiando los desempeños de los pacientes de manera comparativa frente a los desempeños de un grupo de sujetos sanos con características sociodemográficas similares.

En este estudio se utilizan instrumentos para la evaluación de síntomas depresivos y el método de diagnóstico por consenso para examinar la presencia de episodios afectivos, pero no se emplea ninguna escala estructurada para evaluar síntomas maníacos. Futuros estudios deben emplear escalas adaptadas que permitan determinar de manera más precisa el estado de eutimia en pacientes con TAB.

El problema de investigación que se plantea al inicio de este estudio expone inquietudes sobre la posibilidad del desarrollo de cuadros de demencia en pacientes con TAB; sin embargo, un estudio transversal como el que se ha realizado, da cuenta del estado de la cognición en el momento de la valoración; por tanto futuros estudios deben abordar este tipo de pacientes a través de valoraciones longitudinales que permitan identificar la evolución de los síntomas. También sería pertinente abordar variables comportamentales y procesos que involucren cognición social.

La amplia variabilidad en los resultados obtenidos en pruebas cognitivas en la muestra de pacientes con diagnóstico de DFT-vc, puede estar asociada al amplio rango de tiempo de evolución que caracteriza este grupo, esto sugiere la necesidad de seleccionar grupos con rangos de tiempo de evolución más estrechos con el fin de obtener perfiles cognitivos más homogéneos en futuros estudios.

.ANEXOS**Anexo 1. Criterios Diagnósticos para Trastorno Afectivo Bipolar según Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM****Criterios para un Trastorno bipolar y trastornos relacionados**

Para un diagnóstico de trastorno bipolar I, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio maníaco. Antes o después del **episodio maníaco** pueden haber existido **episodios hipomaniacos** o episodios de **depresión mayor**.

Episodio maníaco.

A. Un período definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura mínimo una semana la mayor parte del día, (cualquier duración si requiere hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía o actividad, existen tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción (atención cambia frente a estímulos irrelevantes)
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, trabajo, escuela, sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo).
7. Participación excesiva en actividades que tienen posibilidades de consecuencias dolorosas

C. La alteración del estado del ánimo es suficientemente grave para causar un deterioro importante en el funcionamiento social o laboral, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas.

D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica.

Episodio hipomaniaco.

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable), representan un cambio del comportamiento y han estado presentes en un grado significativo:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.
2. Disminución de la necesidad de dormir
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.
5. Facilidad de distracción (la atención cambia frente a estímulos irrelevantes)
6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o agitación psicomotora.
7. Participación excesiva en actividades que tienen posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.

D. La alteración del estado de ánimo y en el funcionamiento son observables por otras personas.

E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.

F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento).

Episodio de depresión mayor.

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes en el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es:

(1) estado de ánimo deprimido

(2) pérdida de interés o de placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío o sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso).

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días.

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días.

7. Sentimientos de inutilidad o de culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante)

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días (a partir del relato subjetivo o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a efectos fisiológicos de una sustancia o afección médica.

Diagnóstico de Trastorno bipolar I.

A. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco

B. La aparición del episodio(s) maníaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o trastornos psicóticos especificados o no especificados.

Criterios Diagnósticos para Trastorno bipolar II según Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM

Para un diagnóstico de trastorno bipolar II, es necesario que se cumplan los criterios siguientes para un episodio hipomaníaco actual o pasado y los criterios siguientes para un episodio de depresión mayor actual o pasado:

Episodio hipomaníaco.

A. Un período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía, que dura como mínimo cuatro días consecutivos y está presente la mayor parte del día, casi todos los días.

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo y aumento de la energía y la actividad, han persistido tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro si el ánimo es sólo irritable), representan un cambio notorio del comportamiento habitual y presentes en grado significativo:

1. Aumento de la autoestima o sentimiento de grandeza.

2. Disminución de la necesidad de dormir (se siente descansado después de tres horas de sueño).

3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación.

4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad.

5. Facilidad de distracción (es decir, la atención cambia demasiado fácilmente a estímulos externos poco importantes o irrelevantes), según se informa o se observa.

6. Aumento de la actividad dirigida a un objetivo (social, en el trabajo o la escuela, o sexual) o

agitación psicomotora.

7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (p. ej., dedicarse de forma desenfrenada a compras, juergas, indiscreciones sexuales o inversiones de dinero imprudentes).

C. El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.

D. La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas.

E. El episodio no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maníaco.

F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento).

Nota: Un episodio hipomaniaco completo que aparece durante el tratamiento antidepresivo (p. ej., medicación, terapia electroconvulsiva) pero persiste en un grado totalmente sindrómico más allá del efecto fisiológico de ese tratamiento es prueba suficiente de un episodio hipomaniaco. Sin embargo, se recomienda precaución porque uno o dos síntomas (particularmente el aumento de la irritabilidad, nerviosismo o agitación después del uso de antidepresivos) no se consideran suficientes para el diagnóstico de un episodio hipomaniaco, ni indican necesariamente una diátesis bipolar.

Trastorno bipolar II.

A. Se han cumplido los criterios al menos para un episodio maníaco al menos para un episodio de depresión mayor (Criterios A–C en “Episodio de depresión mayor” antes citados).

B. Nunca ha habido un episodio maníaco.

C. La aparición del episodio(s) hipomaniaco(s) y de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno de ideas delirantes, u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos especificados o no especificados.

D. Los síntomas de depresión o de incertidumbre causados por la alternancia frecuente de períodos de depresión e hipomanía provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

Anexo 2. Criterios diagnósticos en Demencia Frontotemporal variante conductual

Enfermedad Neurodegenerativa	Progresivo deterioro de la conducta o la cognición por observación o historia clínica (dada por un informante confiable)
Possible DFT vc	<p>Temprana desinhibición conductual</p> <p>Conducta socialmente inapropiada</p> <p>Pérdida de los modales y el decoro</p> <p>Impulsividad</p> <hr/> <p>Temprana apatía o inercia</p> <hr/> <p>Temprana pérdida de la empatía</p> <p>Disminución de la respuesta a las necesidades o sentimientos de otros</p> <p>Disminución del interés y la interacción social</p> <hr/> <p>Temprana perseveración, o conductas estereotipadas y compulsivas</p> <p>Movimientos simples repetitivos</p> <p>Conductas complejas, ritualistas o compulsivas</p> <p>Lenguaje estereotipado</p> <hr/> <p>Hiperoralidad y cambios en la dieta</p> <p>Alteración en la preferencia por alimentos</p> <p>Incremento en la alimentación o el consumo de alcohol o cigarrillo</p> <p>Exploración oral o ingesta de objetos no comestibles</p> <hr/> <p>Perfil neuropsicológico</p> <p>Déficit en pruebas ejecutivas</p> <p>Relativa conservación de la memoria episódica</p> <p>Relativa conservación de las habilidades visoespaciales</p>
Probable DFT vc	<p>Cumplir con los criterios de DFTvc posible</p> <hr/> <p>Deterioro funcional</p> <hr/> <p>Hallazgos en neuroimagen consistentes con DFTvc</p> <p>Atrofia frontal y/o temporal anterior</p> <p>Hipoperfusión o hipometabolismo en lóbulo frontal y/o temporal anterior</p>
Definitiva DFT vc	<p>Cumplir con criterios de posible o probable DFTvc</p> <p>Evidencia histopatológica de FTLT en biopsia o estudio post-mortem</p> <p>Presencia de una mutación patogénica conocida</p>
Criterios para descartar DFT vc	<p>Déficit explicados por otro desorden médico o nervioso no degenerativo</p> <p>Alteraciones conductuales explicadas por un diagnóstico psiquiátrico</p> <p>Biomarcadores fuertemente indicadores de otro proceso neurodegenerativo</p>

Anexo 3. Pruebas de Normalidad: Test de Shapiro Wilk para comprobar distribución del conjunto de datos

	DX	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
EDAD	1	,970	30	,537
	2	,953	20	,423
	3	,960	33	,251
ESCOLARIDAD	1	,951	30	,332
	2	,954	20	,426
	3	,898	33	,005**

Sig <0,05 señala distribución no normal de los datos.

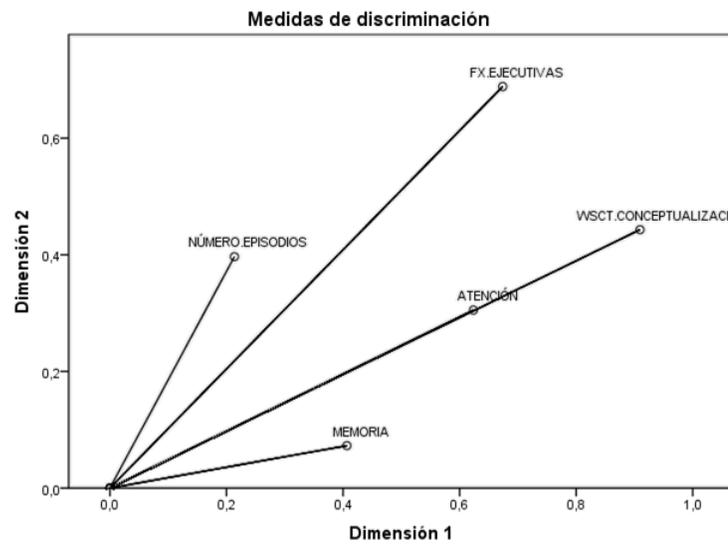
	DX	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
MEMORIA	1	,942	30	,104
	2	,875	20	,015**
	3	,878	33	,003***
ATENCIÓN	1	,952	30	,189
	2	,944	20	,291
	3	,966	33	,468
INECO	1	,974	30	,657
	2	,915	20	,081
	3	,924	33	,040**
MEMORIADETRABAJO	1	,937	30	,075
	2	,929	20	,145
	3	,944	33	,129
WCSTCONCEPTUAL	1	,952	30	,191
	2	,869	20	,011**
	3	,852	33	,001***
WCSTPERSEVERACIÓN	1	,832	30	,000***
	2	,840	20	,004**
	3	,738	33	,000***
HAYLING	1	,946	30	,134
	2	,941	20	,250
	3	,880	33	,003
RECONEMOCIÓN	1	,827	30	,000**
	2	,949	20	,345
	3	,939	33	,093

Sig <0,05 señala distribución no normal de los datos.

Anexo 4. Análisis de Correspondencias

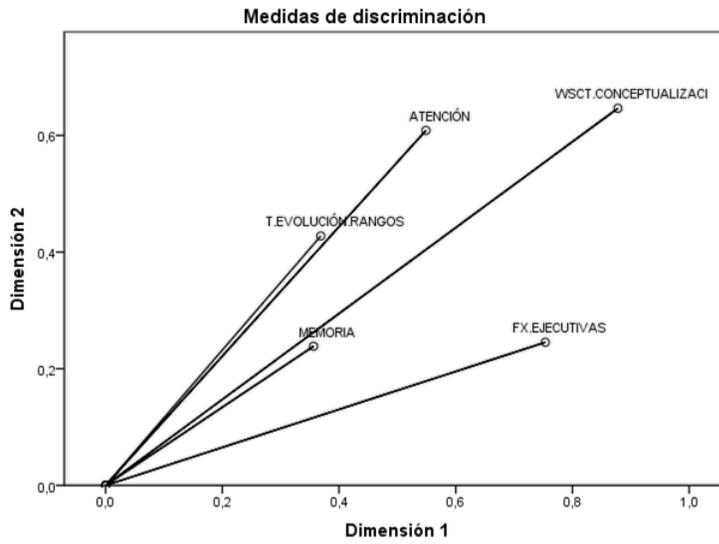
Anexo 4. 1 Correspondencias – Variables cognitivas y número de episodios en pacientes con TAB

Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,624	,305	,464
FX.EJECUTIVAS	,674	,688	,681
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,910	,443	,676
MEMORIA	,407	,073	,240
NÚMERO.EPISODIOS	,214	,397	,305
Total activo	2,827	1,906	2,367
% de la varianza	56,544	38,126	47,335



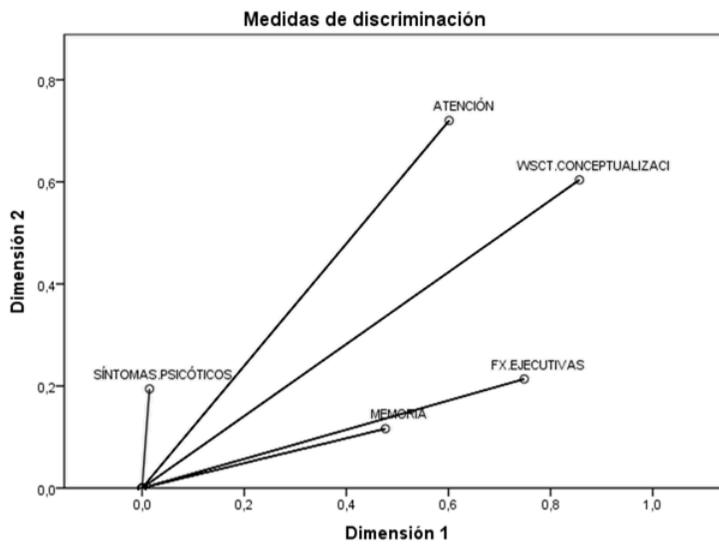
Anexo 4. 2. Grupo TAB. Correspondencias -Variables Cognitivas y Tiempo de evolución

Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,549	,609	,579
FX.EJECUTIVAS	,754	,245	,499
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,878	,647	,762
MEMORIA	,356	,239	,297
T.EVOLUCIÓN.RANGOS	,369	,428	,398
Total activo	2,905	2,167	2,536
% de la varianza	58,102	43,334	50,718



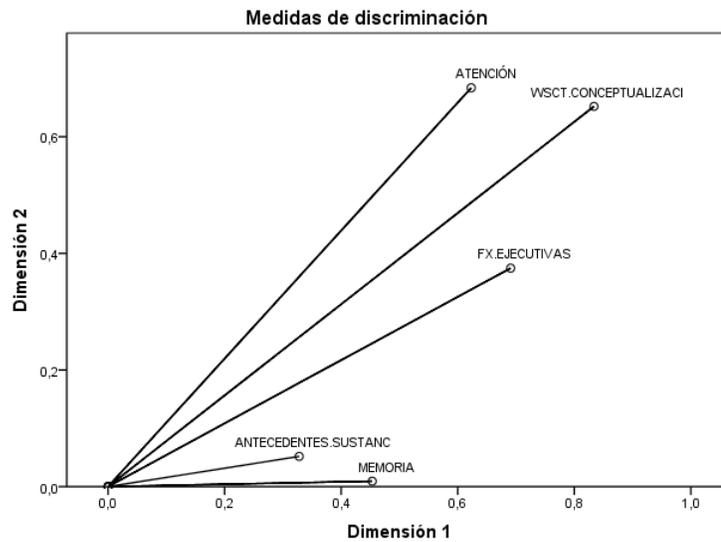
Anexo 4. 3 Grupo TAB. Correspondencias Variables Cognitivas - Síntomas Psicóticos

Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,601	,720	,661
FX.EJECUTIVAS	,748	,214	,481
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,856	,604	,730
MEMORIA	,477	,116	,296
SÍNTOMAS.PSICÓTICOS	,015	,194	,104
Total activo	2,697	1,848	2,273
% de la varianza	53,945	36,969	45,457



Anexo 4. 4 Grupo TAB. Correspondencias Variables Cognitivas - Consumo sustancias

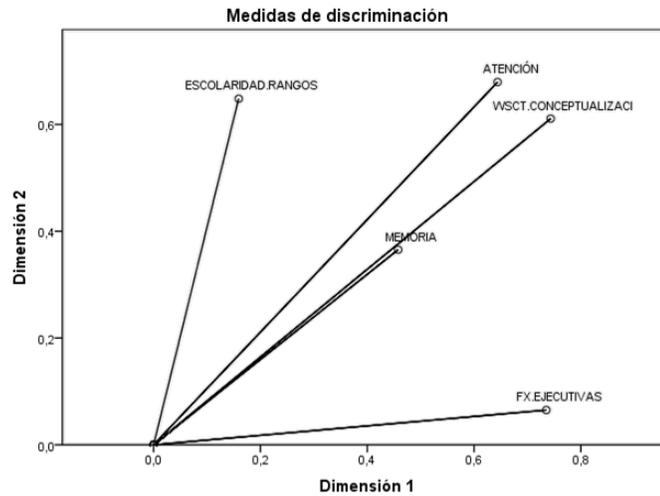
Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,623	,684	,653
FX.EJECUTIVAS	,691	,375	,533
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,834	,652	,743
MEMORIA	,453	,009	,231
ANTECEDENTES.SUSTANCIAS	,328	,052	,190
Total activo	2,929	1,772	2,350
% de la varianza	58,576	35,430	47,003



Anexo 4. 5 Grupo TAB. Correspondencias Variables Cognitivas – Edad

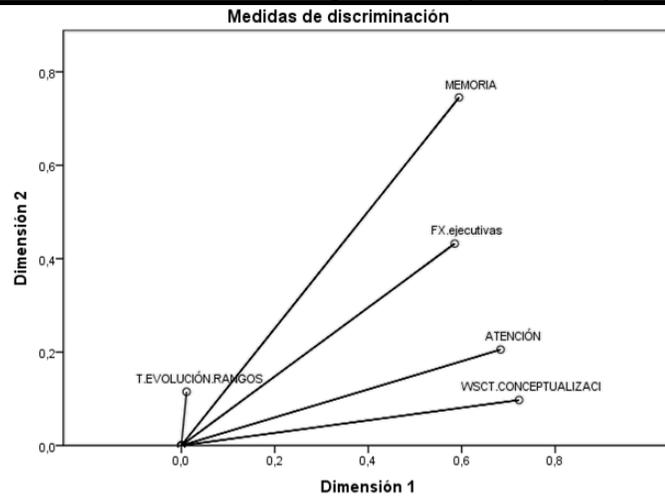
Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,602	,731	,666
FX.EJECUTIVAS	,698	,170	,434
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,835	,650	,742
MEMORIA	,394	,218	,306
EDAD.RANGOS	,404	,410	,407
Total activo	2,932	2,179	2,556
% de la varianza	58,648	43,582	51,115

Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,644	,679	,662
FX.EJECUTIVAS	,735	,065	,400
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,743	,611	,677
MEMORIA	,458	,365	,412
ESCOLARIDAD.RANGOS	,159	,648	,404
Total activo	2,740	2,369	2,554
% de la varianza	54,797	47,380	51,088



Anexo 4. 7 Grupo DFT- Correspondencia Variables Cognitivas - Tiempo de evolución

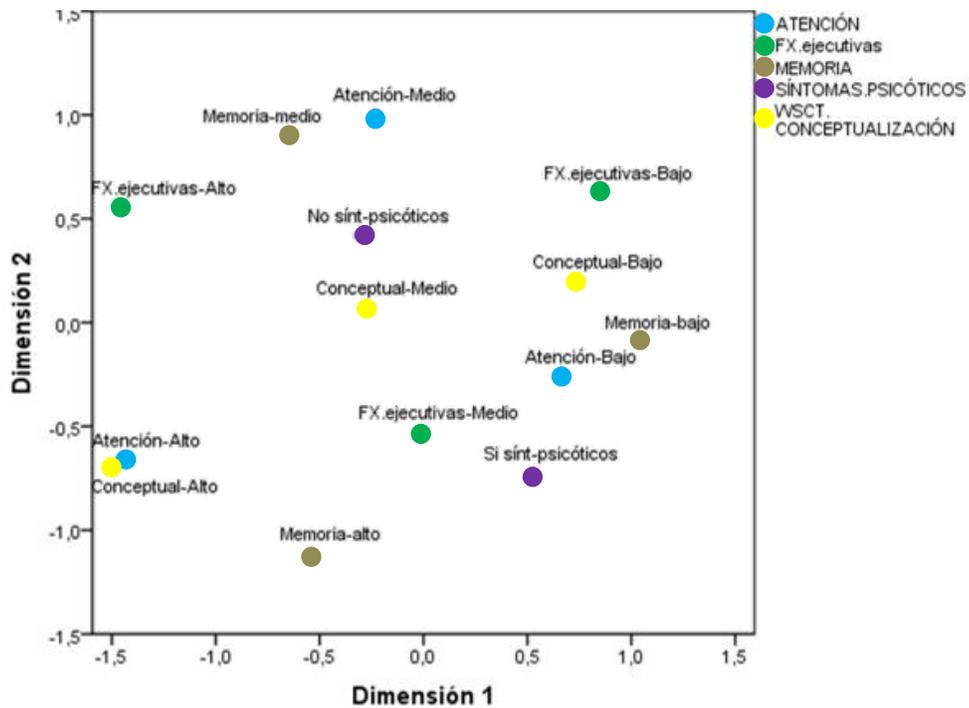
Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,683	,205	,444
FX.ejecutivas	,585	,432	,509
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,723	,097	,410
MEMORIA	,594	,745	,670
T.EVOLUCIÓN.RANGOS	,011	,115	,063
Total activo	2,596	1,595	2,096
% de la varianza	51,928	31,904	41,916



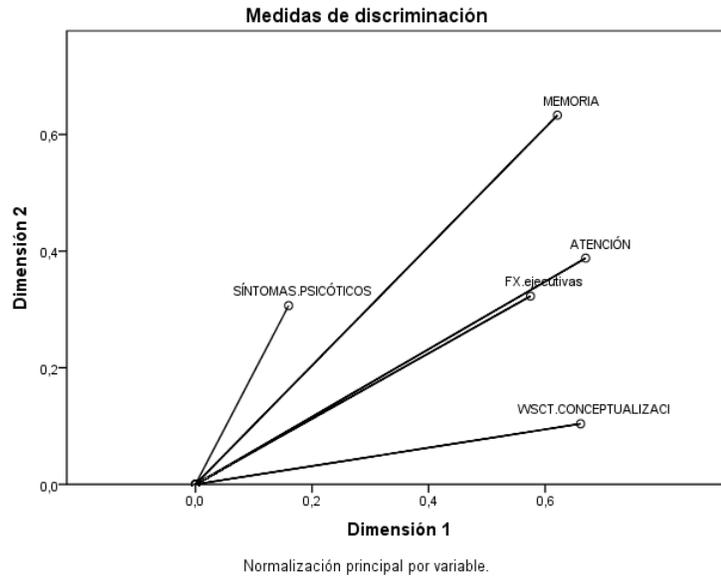
Anexo 4.8 .Grupo DFT- Correspondencia entre Variables Cognitivas y Síntomas Psicóticos

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,785	2,686	,537	53,721
2	,537	1,754	,351	35,085
Total		4,440	,888	
Media	,687 ^a	2,220	,444	44,403

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

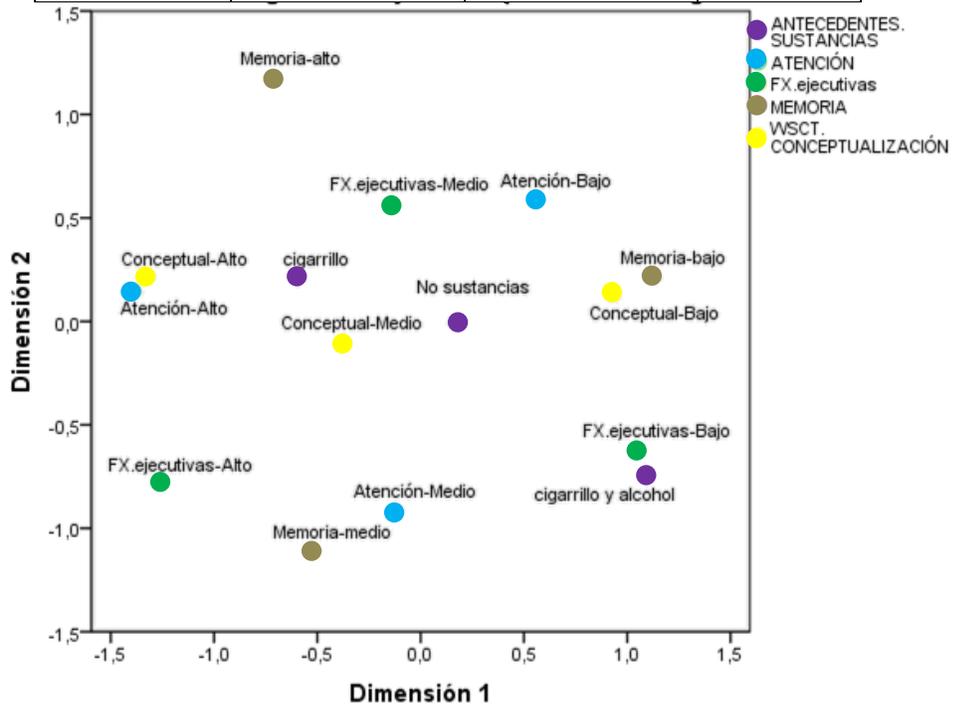


Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,670	,388	,529
FX.ejecutivas	,575	,323	,449
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,661	,104	,382
MEMORIA	,621	,633	,627
SÍNTOMAS.PSICÓTICOS	,160	,307	,233
Total activo	2,686	1,754	2,220
% de la varianza	53,721	35,085	44,403

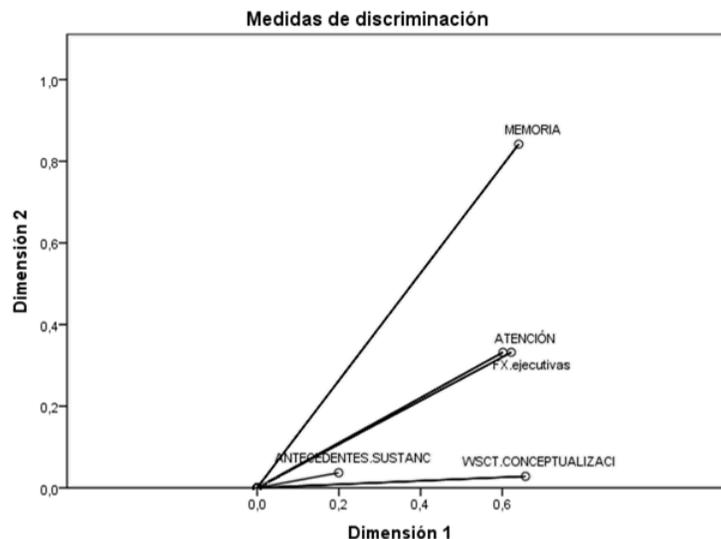


Anexo 4. 9. Grupo DFT- Correspondencia Variables Cognitivas - Consumo Sustancias

Resumen del modelo			
Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada	
		Total (Autovalores)	Inercia
1	,795	2,749	,550
2	,501	1,668	,334
Total		4,416	,883
Media	,684 ^a	2,208	,442



Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,622	,332	,477
FX.ejecutivas	,602	,332	,467
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,657	,028	,342
MEMORIA	,640	,842	,741
ANTECEDENTES.SUSTANCIAS	,199	,037	,118
Total activo	2,720	1,571	2,145
% de la varianza	54,402	31,415	42,909

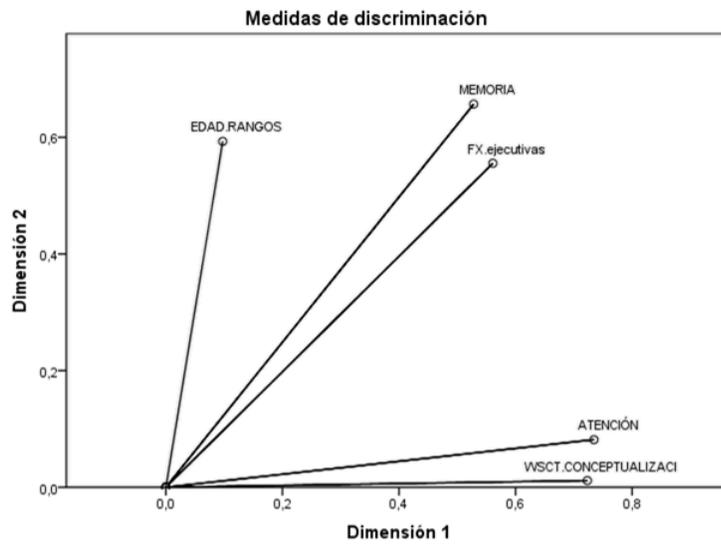
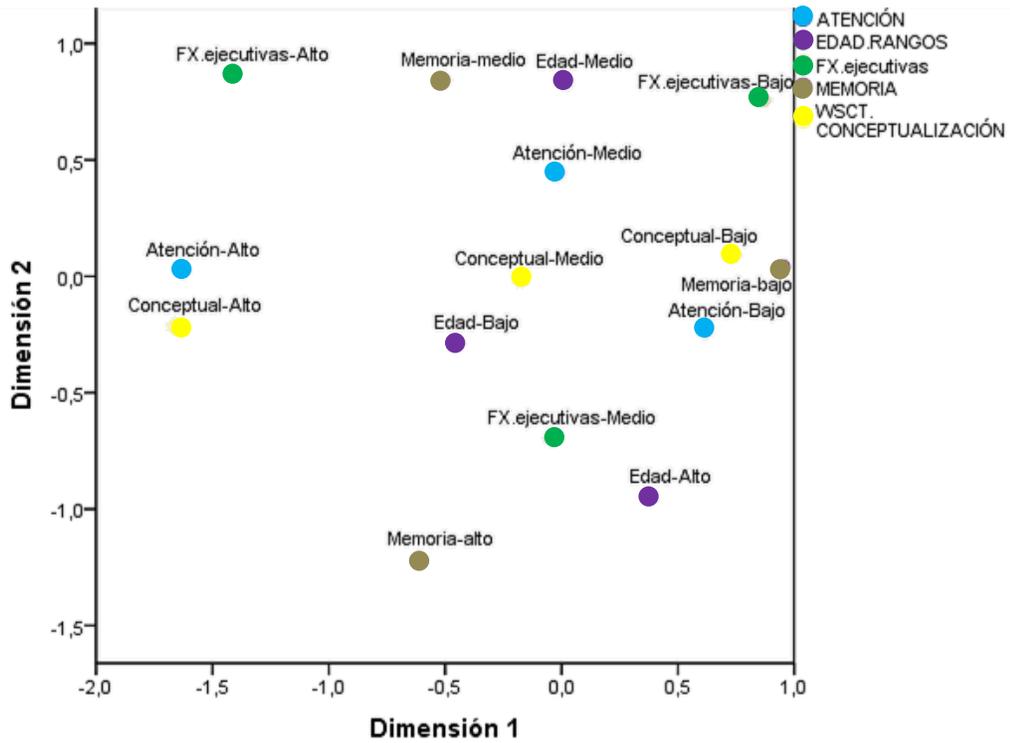


Anexo 4. 10 Grupo DFT- Correspondencia entre Variables Cognitivas y Edad

Resumen del modelo				
Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,777	2,644	,529	52,887
2	,591	1,898	,380	37,964
Total		4,543	,909	
Media	,700 ^a	2,271	,454	45,426

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.

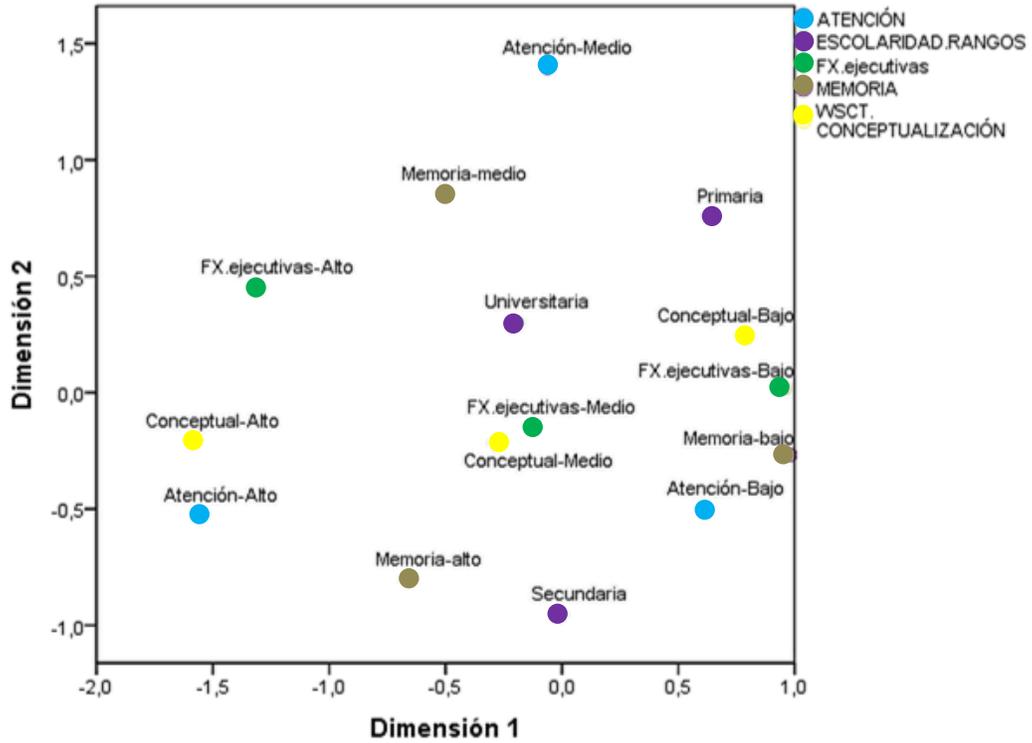
Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,734	,082	,408
FX.ejecutivas	,561	,555	,558
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,723	,011	,367
MEMORIA	,528	,657	,593
EDAD.RANGOS	,098	,593	,345
Total activo	2,644	1,898	2,271
% de la varianza	52,887	37,964	45,426



Anexo 4. 11 Grupo DFT- Correspondencia entre Variables Cognitivas y Escolaridad

Dimensión	Alfa de Cronbach	Varianza explicada		
		Total (Autovalores)	Inercia	% de la varianza
1	,777	2,645	,529	52,901
2	,510	1,689	,338	33,779
Total		4,334	,867	
Media	,673 ^a	2,167	,433	43,340

a. El Alfa de Cronbach Promedio está basado en los autovalores promedio.



Medidas de discriminación	Dimensión		Media
	1	2	
ATENCIÓN	,684	,708	,696
FX.ejecutivas	,569	,046	,307
WCST.CONCEPTUALIZACIÓN	,740	,052	,396
MEMORIA	,564	,468	,516
ESCOLARIDAD.RANGOS	,088	,415	,251
Total activo	2,645	1,689	2,167
% de la varianza	52,901	33,779	43,340



Anexo 5

CONSENTIMIENTO INFORMADO



PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA - HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO

Lugar y fecha: _____

POR FAVOR LEA DETENIDAMENTE ESTA INFORMACIÓN SOBRE EL PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO. SI TIENE ALGUNA DUDA O PREGUNTA POR FAVOR SOLICITE QUE UNO DE LOS INVESTIGADORES LE RESPONDA SUS INQUIETUDES ANTES DE FIRMARLO.

Por medio de la presente acepto participar en el programa de investigación titulado **“Los lóbulos frontales: estudio clínico y genético de la demencia Frontotemporal”** y título secundario **“Estudio clínico y genético de la demencia frontotemporal y su enlace con el trastorno afectivo bipolar”** registrado en el Comité de Ética en Investigación con el número: 3708 con fecha 12-04-2013.

INFORMACIÓN GENERAL Y OBJETIVOS

Usted ha sido invitado a participar en el estudio cuyo objetivo es: Determinar el perfil fenotípico (neuropsicológico y radiológico) y genotípico de un grupo de pacientes con DFT (las tres variantes. Caracterizar las diferencias neuroimagenológicas y del desempeño neuropsicológico entre un grupo de pacientes con DFT variante frontal y pacientes con trastorno afectivo bipolar.

PROCEDIMIENTO

Usted (o su pariente) está invitado a participar en un estudio de investigación propuesto por el Grupo de Perspectivas en psiquiatría y salud mental, el Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana y el departamento de Radiología del Hospital Universitario San Ignacio.

Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos importantes en la realización de este estudio: (a) Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. (b) El participar en este estudio puede no beneficiarlo a usted directamente, pero esta investigación nos permite clarificar muchos conceptos sobre la enfermedad y su mecanismo de herencia, de manera que los beneficios posteriores sean para usted, su familia u otros individuos afectados. (c) Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee. La revocación de este consentimiento no tendrá perjuicio alguno sobre la relación médico-paciente. (d) Ninguna persona involucrada en este estudio recibirá beneficios económicos como pago por su participación. (e) Este estudio no tiene ningún interés económico por parte nuestra o de las instituciones colaboradoras, así como tampoco el desarrollo de patentes con base en el material genético. (f) CONFIDENCIALIDAD: Los registros con la información de cada individuo permanecerán archivados en el Hospital Universitario San Ignacio. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de investigación tendrán acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas médicas científicas o en congresos científicos, los nombres de todos aquellos que tomaron parte en el estudio serán omitidos. (g) La naturaleza de este estudio, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información importante está resumida a continuación y será explicada por el grupo investigador. (h) Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, quien con mucho gusto, le contestará sus preguntas.

Valoración Clínica.

Se realizará un examen clínico por parte de los servicios de Neuropsicología, Neurología, Psiquiatría y Geriatría por Clínica de Memoria del Hospital Universitario San Ignacio. Adicionalmente, se realizarán exámenes a profundidad en neuropsicología y psiquiatría. Los datos obtenidos serán almacenados por el centro de estadístico del Hospital Universitario San Ignacio. El tiempo de duración de la valoración clínica es de 6 horas y

se realizará en Intellectus. Algunas de estas valoraciones podrían incluir grabación de audio y video.

Genética. Se realizará una entrevista clínica con usted (su familiar) y se tomará una muestra de aproximadamente 20 ml. de sangre. En caso de que sea necesario repetir los exámenes, usted será notificado para tomar las muestras nuevamente. Estas muestras serán manejadas únicamente por personas involucradas directamente en este proyecto y almacenadas en nuestro laboratorio en el Instituto de Genética Humana. Las muestras para este estudio serán analizadas en su totalidad en los laboratorios del Instituto de Genética Humana y en: la Carrera 7 # 43-82, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Resonancia magnética cerebral. La resonancia magnética nuclear permite visualizar los tractos de sustancia blanca del cerebro (las fibras que se originan en las células o neuronas del cerebro). La resonancia magnética utiliza ondas de radio y un poderoso campo magnético sin empleo de rayos X para producir imágenes claras y detalladas del cerebro. La realización de la resonancia se hará en el Hospital Universitario San Ignacio y su duración es de 50 minutos

RIESGOS E INCOMODIDADES

La participación en este estudio representa riesgo mínimo para su salud e integridad y las molestias y efectos adversos estarán dadas por la toma de muestra referida en el procedimiento y la estancia dentro del resonador.

BENEFICIOS ADICIONALES:

Este estudio tiene para usted el(los) siguiente(s) beneficio(s) adicional(es): Identificar el tipo de polimorfismo que tiene usted (su familiar) para los genes de MAPT y PRGN y que le permitirá poder tener, en un futuro, unas posibles recomendaciones para su (la) salud (de su familiar). Identificar las estructuras cerebrales afectadas o alteradas por la enfermedad. Recibir psicoeducación sobre la enfermedad al momento de la entrega del informe.

RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y PRECAUCIONES

Al tomar parte de este estudio es importante que usted contemple las siguientes responsabilidades y precauciones.

MANEJO DE RESULTADOS:

Los resultados de los estudios genéticos solo le serán revelados cuando representen una ayuda diagnóstica para la entidad objeto de este estudio; estos resultados le serán entregados durante consulta clínica en presencia de un médico genetista. Los resultados de pruebas diagnósticas radiológicas y de la Clínica de Memoria le serán explicados al Familiar y/o paciente en presencia de un médico adscrito al Hospital Universitario San Ignacio.

PATROCINADOR E INVESTIGADOR

La investigación es patrocinada por Colciencias, la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio. Los investigadores principales son: Diana Matallana, Cecilia de Santacruz, Carlos Alberto Cano, Carlos Gómez.

CONSENTIMIENTO

Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento valoración clínica, genética y de neuroimágenes. De esta manera declaro cumplida a satisfacción la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que hace referencia a investigación con seres humanos, y en las demás disposiciones legales que desarrollan el tema del consentimiento informado del paciente. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello genere repercusiones monetarias o de atención en los servicios del hospital.

El investigador me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. Entiendo que mi participación en el estudio no conlleva ningún tipo de o compensación monetaria o remuneración de otra índole.

Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido contestadas satisfactoriamente. Finalmente manifiesto que he leído y comprendido perfectamente lo anterior y que me encuentro en capacidad de expresar mi consentimiento.

Por lo tanto, yo (mi familiar) _____ doy mi consentimiento para ser voluntario en la presente investigación.

AUTORIZACION:

La utilización de la muestra de sangre en estudios posteriores nos podría ayudar en el futuro a entender las causas y/o el comportamiento de la(s) entidad(es) anteriormente mencionada(s). Se puede dar el caso en donde usted y su familia no se beneficien directamente de estos estudios, pero tanto su familia como otros individuos afectados podrían beneficiarse. Por lo tanto, por favor marque su decisión con respecto al almacenamiento de la muestra y los datos de historia clínica y su utilización en estudios de investigación posteriores:

1. Deseo que la muestra que me fue extraída sea DESECHADA una vez completado el estudio de investigación. SI___, NO___
2. Autorizo conservar la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla en las situaciones señaladas a continuación:
 - a. En estudios complementarios de diagnóstico para mi o algún miembro de mi familia SI___, NO___
 - b. En estudios de investigación específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación: SI___, NO___
 - c. En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación: SI___, NO___
 - d. En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación: SI___, NO___
3. Deseo que los datos de la neuroimagen y los datos de la valoración clínica sean almacenados una vez completada la investigación. SI___, NO___
4. Autorizo la conservación y utilización de los datos de radiología (imágenes cerebrales) y las valoraciones clínicas en las siguientes situaciones:
 - a. En estudios complementarios de diagnóstico para mi o algún miembro de mi familia, SI___, NO___
 - b. En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de estos datos, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación: SI___, NO___
 - c. En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y

cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación: SI___, NO__

5. Autorizo realizar grabaciones de audio y video y que tales puedan ser almacenadas para el análisis SI___ NO___

<i>Paciente o voluntario o representante legal</i>	<i>Investigador</i>
<i>Firma:</i>	<i>Firma:</i>
<i>Nombre:</i>	<i>Nombre:</i>
<i>Documento:</i>	<i>Documento:</i>
<i>Testigo 1</i>	
<i>Firma:</i>	<i>firma:</i>
<i>Nombre:</i>	<i>Nombre:</i>
<i>Documento:</i>	<i>Documento:</i>

Este documento deberá incorporarse a la historia clínica del voluntario. El presente documento se firma en _____ a los _____ días del mes de _____ de _____.

CRITERIOS DE INCLUSION RESONANCIA MAGNÉTICA

Muestra

A continuación se presentan los criterios que se deben cumplir para la entrada al estudio; todos los criterios deben aplicarse.

Inclusión		
1. Cumplir criterios de inclusión en valoración clínica.	SI	NO
Exclusión		
1. Vivir fuera de la zona de cobertura del auxilio de transporte (Cundinamarca)	SI	NO
2. Epilepsia sin tratamiento o movimientos involuntarios que impidan la realización de RMN	SI	NO
3. Marcapasos o cualquier otro dispositivo de tipo metálico en el cuerpo	SI	NO
4. Trastorno de ansiedad generalizada o simple (claustrofobia).	SI	NO
5. Peso mayor de 135 kg	SI	NO
6. Baja visión o discapacidad importante de visión o refracción que impidan ver la pantalla. En caso de usar gafas deben ser de plástico.	SI	NO
7. Haber consumido en las últimas 36 horas sustancias estimulantes o psicoactivas (Alcohol, bebidas energizantes, etc.)	SI	NO
8. Pánico, malestar o incomodidad con los procedimientos de la RMf.	SI	NO
9. Movimiento de cabeza superior a 2mm dentro de la RMf.	SI	NO
10. Pacientes y sujetos con retenedores dentales correctivos. (Braces)	SI	NO

INCLUSION SI____, NO____

Observaciones o anotaciones.

Bibliografía

1. Gildengers AG, Mulsant BH, Al Jurdi RK, Beyer JL, Greenberg RL, Gyulai L, et al. The relationship of bipolar disorder lifetime duration and vascular burden to cognition in older adults. *Bipolar Disord*. 2010 Dec;12(8):851–8.
2. Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, van Gorp W, Mintz J. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;157(1–3):289–93.
3. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol*. 18(10):717–22.
4. Savitz JB, Price JL, Drevets WC. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: View from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;42(0):132–47.
5. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov;18(11):787–93.
6. Aprahamian I., Ladeira R., DinizBreno S., Forlenza Orestes V., Nunes P. Cognitive Impairment in Euthymic Older Adults With Bipolar Disorder: A Controlled Study Using Cognitive Screening Tests. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Abril;22:389–97.
7. Rizzo LB, Costa LG, Mansur RB, Swardfager W, Belangero SI, Grassi-Oliveira R, et al. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: Implications for clinical care and research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 May;42(0):157–69.
8. Uribe E, Wix R. Neuronal migration, apoptosis and bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment Engl Ed*. 2012;5(2):127–33.
9. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Bipolar Disord OCD Circuitry Impuls Compuls Behav*. 2007 Oct 15;62(8):894–900.
10. Lebert F, Lys H, Haëm E., Pasquier F. Dementia following bipolar disorder. *Encephale*. 2008 Abril;
11. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2002 Dec;72(3):209–26.
12. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2006 Jul;93(1–3):105–15.
13. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*. 2012 Mar;137(1–3):151–5.
14. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Mar;37(3):418–35.
15. Martino DJ, Strejilevich SA, Scápola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, et al. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008 Jul;109(1–2):149–56.
16. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord*. 2014;164(0):130–8.

17. Bauer IE, Pascoe MC, Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Soares JC. Inflammatory mediators of cognitive impairment in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2014 Sep;56(0):18–27.
18. Boland EM, Alloy LB. Sleep disturbance and cognitive deficits in bipolar disorder: Toward an integrated examination of disorder maintenance and functional impairment. *Clin Psychol Rev.* 2013 Feb;33(1):33–44.
19. Braw Y, Erez G, Sela T, Gvirts HZ, Hare EV, Bloch Y, et al. A longitudinal study of cognition in asymptomatic and mildly symptomatic bipolar disorder patients. *Psychiatry Res.* 210(3):842–9.
20. Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Weber K, Baudois S, Haller S, et al. Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Dec;26(12):1309–18.
21. Strejilevich SA, Samamé C, Martino DJ. Special review article: The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: A critical examination of a hypothesis. *J Affect Disord.* 2015 Apr 1;175:396–402.
22. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds III CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009 Nov;11(7):744–52.
23. Cerami C, Marcone A, Galimberti D, Villa C, Scarpini E, Cappa SF. From Genotype to Phenotype: Two Cases of Genetic Frontotemporal Lobar Degeneration with Premorbid Bipolar Disorder. *J Alzheimers Dis.* 2011 Oct 15;27(4):791–7.
24. Masouy A, Chopard G, Vandell P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, et al. Bipolar disorder and dementia: where is the link? *Psychogeriatrics.* 2011 Mar;11(1):60–7.
25. Utumi Y, Iseki E, Arai H. Three patients with mood disorders showing catatonia and frontotemporal lobes atrophy. *Psychogeriatrics.* 2013 Dec;13(4):254–9.
26. Floris G, Borghero G, Cannas A, Stefano FD, Murru MR, Corongiu D, et al. Bipolar affective disorder preceding frontotemporal dementia in a patient with C9ORF72 mutation: is there a genetic link between these two disorders? *J Neurol.* 2013 Apr;260(4):1155–7.
27. Pavlovic A, Marley J, Sivakumar V. Development of frontotemporal dementia in a case of bipolar affective disorder: is there a link? *BMJ Case Rep [Internet].* 2011 Jan 1;2011. Available from: <http://casereports.bmj.com/content/2011/bcr.09.2010.3303.abstract>
28. Paul S, Goetz J, Bennett J, Korah T. Efficacy of Electroconvulsive Therapy for Comorbid Frontotemporal Dementia with Bipolar Disorder. *Case Rep Psychiatry.* 2013 Jan;1–3.
29. Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Mar;37(3):418–35.
30. Maletic V, Raison C, Salvatore G, Lachowski AM. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry.* 2014 Aug;5:1–24.
31. Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network—functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013 Sep 25;150(3):727–35.
32. Ambrosi E, Rossi-Espagnet MC, Kotzalidis GD, Comparelli A, Casale AD, Carducci F, et al. Structural brain alterations in bipolar disorder II: A combined voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging (DTI) study. *J Affect Disord.* 2013;150(2):610–5.

33. Agosta F, Canu E, Sarro L, Comi G, Filippi M. Neuroimaging findings in frontotemporal lobar degeneration spectrum of disorders. *Cortex*. 2012 Apr;48(4):389–413.
34. Kril JJ, Macdonald V, Patel S, Png F, Halliday GM. Distribution of brain atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol Sci*. 2005 May 15;232(1–2):83–90.
35. Farb NAS, Grady CL, Strother S, Tang-Wai DF, Masellis M, Black S, et al. Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: Evidence for prefrontal isolation. *Cortex*. 2013 Jul;49(7):1856–73.
36. Bora E, Pantelis C. Structural Trait Markers of Bipolar Disorder: Disruption of White Matter Integrity and Localized Gray Matter Abnormalities in Anterior Fronto-Limbic Regions. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):299–300.
37. Kittel-Schneider S, Weigl J, Volkert J, Geßner A, Schmidt B, Hempel S, et al. Further evidence for plasma progranulin as a biomarker in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014 Mar 20;157(0):87–91.
38. Kerstein AH, Schroeder RW, Baade LE, Lincoln J., Khan AY. Frontotemporal dementia mimicking bipolar disorder. *J Psychiatr Pract*. 2013 Nov;19:498–500.
39. Sánchez González R, López Zumeta S, Almendrote Muñoz M, Prats Sánchez L. Demencia frontotemporal y manía: estudio de un caso y revisión de la literatura. (Spanish) [Internet]. 2013. p. 77. Available from: <http://ezproxy.unal.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=84741651&lang=es&site=eds-live>
40. Leandro Damián Sousa. Diagnóstico Diferencial entre Demencia Frontotemporal y Trastorno Bipolar de inicio tardío 1Alcmeon. *Rev Argent Clínica Neuropsiquiátrica*. 2011 Oct;17(2):148–61.
41. Kupferschmidt DA, Zakzanis KK. Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: Quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2011 Aug 30;193(2):71–9.
42. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*. 11;381(9878):1654–62.
43. Guía Clínica AUGÉ Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más. Serie guías clínicas MINSAL, 2013. Gobierno de Chile. Ministerio de salud. Gobierno de Chile; 2013.
44. Posada-Villa JA. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios. resultados preliminares del estudio nacional de salud mental, Colombia, 2003. [Internet]. 2004. Available from: <http://ezproxy.unal.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat01040a&AN=pujbc.743848&lang=es&site=eds-live>
45. Escudero de Santacruz Cecilia, Medina Estela, Santacruz José Manuel. Un Bosquejo De Personas Mayores con Trastorno Mental De Larga Duracion. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriátrica*. 2008 Jun;22(2).
46. Carlino A.R., Stinnett, J. L., Kim D. R. New Onset of Bipolar Disorder in Late Life. *Psychosomatics*. Elsevier Inc Rights Reserv. 2013;
47. McKenna BS, Eyler LT. Overlapping prefrontal systems involved in cognitive and emotional processing in euthymic bipolar disorder and following sleep deprivation: A review of functional neuroimaging studies. *Clin Psychol Rev*. 2012 Nov;32(7):650–63.

48. Maletic V, Raison C, Salvatore G, Lachowski AM. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2014 Aug;5:1–24.
49. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Mol Psychiatry*. 2010 Apr;15(4):384–92.
50. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(5):699–771.
51. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Bipolar Disorder. *Synaptic Dev Mood Disord*. 2010 Jun 1;67(11):1097–105.
52. Bora E, Pantelis C. Structural Trait Markers of Bipolar Disorder: Disruption of White Matter Integrity and Localized Gray Matter Abnormalities in Anterior Fronto-Limbic Regions. *Bipolar Disord Genes Brain Dev*. 2011 Feb 15;69(4):299–300.
53. Kiesepä T, Mäntylä R, Tuulio-Henriksson A, Luoma K, Mantere O, Ketokivi M, et al. White matter hyperintensities and cognitive performance in adult patients with bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders. *Eur Psychiatry*. 2014 May;29(4):226–32.
54. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopoulos CM, Parow AM, Dager SR, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar 15;55(6):648–51.
55. Nugent AC, Milham MP, Bain EE, Mah L, Cannon DM, Marrett S, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *NeuroImage*. 2006 Apr 1;30(2):485–97.
56. Delvecchio G, Fossati P, Boyer P, Brambilla P, Falkai P, Gruber O, et al. Common and distinct neural correlates of emotional processing in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Feb;22(2):100–13.
57. Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM. Voxel-Based Study of Structural Changes in First-Episode Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Mar 15;61(6):776–81.
58. Tang L-R, Liu C-H, Jing B, Ma X, Li H-Y, Zhang Y, et al. Voxel-based morphometry study of the insular cortex in bipolar depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014;224(2):89–95.
59. Adler CM, Levine AD, DelBello MP, Strakowski SM. Changes in Gray Matter Volume in Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58(2):151–7.
60. Lochhead RA, Parsey RV, Oquendo MA, Mann JJ. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry*. 2004 Jun 15;55(12):1154–62.
61. Gao W, Jiao Q, Qi R, Zhong Y, Lu D, Xiao Q, et al. Combined analyses of gray matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in pediatric bipolar mania. *J Affect Disord*. 2013 Aug 15;150(1):70–6.
62. Li M, Cui L, Deng W, Ma X, Huang C, Jiang L, et al. Voxel-based morphometric analysis on the volume of gray matter in bipolar I disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2011 Feb 28;191(2):92–7.
63. Oertel-Knöchel V, Reinke B, Alves G, Jurcoane A, Wenzler S, Prvulovic D, et al. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155(0):223–33.

64. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013 Sep 5;150(2):192–200.
65. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Oct;18(10):717–22.
66. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2002;52(2):93–100.
67. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: Evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord.* 2011;132(3):344–55.
68. Hajek T, Alda M, Hajek E, Ivanoff J. Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders – Combined voxel based and cognitive performance meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2013 Dec;47(12):1955–66.
69. Martino DJ, Strejilevich SA, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Teitelbaum J, et al. Relationship between neurocognitive functioning and episode recurrences in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013 May;147(1–3):345–51.
70. Young RC, Murphy CF, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairment in bipolar disorder in old age: Literature review and findings in manic patients. *Paula Clayton Festschr.* 2006 May;92(1):125–31.
71. Baez S, Ibanez A, Gleichgerrcht E, Perez A, Roca M, Manes F, et al. The utility of IFS (INECO Frontal Screening) for the detection of executive dysfunction in adults with bipolar disorder and ADHD. *Psychiatry Res.* 2014 May 15;216(2):269–76.
72. Pompei F, Dima D, Rubia K, Kumari V, Frangou S. Dissociable functional connectivity changes during the Stroop task relating to risk, resilience and disease expression in bipolar disorder. *NeuroImage.* 2011 Jul 15;57(2):576–82.
73. García-Blanco AC, Perea M, Salmerón L. Attention orienting and inhibitory control across the different mood states in bipolar disorder: An emotional antisaccade task. *Biol Psychol.* 2013 Dec;94(3):556–61.
74. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord.* 2001 Jun;3(3):106–50.
75. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res.* 46(5):561–73.
76. Samamé C. Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: A state-of-the-art overview. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 30;210(3):1275–86.
77. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord.* 2003;73(3):261–9.
78. Mansur RB, Cha DS, Asevedo E, McIntyre RS, Brietzke E. Selfish brain and neuroprogression in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Jun 3;43(0):66–71.
79. Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;103(1–3):29–42.
80. Cusi AM, MacQueen GM, McKinnon MC. Patients with bipolar disorder show impaired performance on complex tests of social cognition. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2–3):258–64.

81. Ruiz-Murugarren S, García-Ramos P, Lahera G. Déficit de cognición social en el trastorno bipolar: relevancia y estrategias de rehabilitación. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2011 Mar;40(1):99–114.
82. Kohler CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: A quantitative review. *Psychiatry Res.* 2011 Aug 15;188(3):303–9.
83. Baez S, Herrera E, Villarin L, Theil D, Gonzalez-Gadea ML, Gomez P, et al. Contextual Social Cognition Impairments in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *PLoS ONE.* 2013 Mar;8(3):1–13.
84. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4(11):771–80.
85. David Neary. Dementia Third edition Dementia Third edition . Part 6 Focal dementias Frontotemporal dementia.
86. 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.* 2011 Sep 10;134(9):2456–77.
87. Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Imaging Brain Aging Neurodegener Dis.* 2012 Mar;1822(3):325–32.
88. Petkau TL, Leavitt BR. Progranulin in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci.* 2014 Jul;37(7):388–98.
89. Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JBJ, et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):686–99.
90. Seeley W. Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia. *Brain Struct Funct.* 2010 Jun 1;214(5-6):465–75.
91. Mendez MF, Perryman KM. Neuropsychiatric Features of Frontotemporal Dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002 Nov 1;14(4):424–9.
92. SNOWDEN JS, NEARY D, MANN DMA. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry.* 2002 Feb 1;180(2):140–3.
93. Kurz A, Kurz C, Ellis K, Lautenschlager NT. What is frontotemporal dementia? *Maturitas.* 2014;(2):216.
94. Evers K, Kilander L, Lindau M. Insight in frontotemporal dementia: Conceptual analysis and empirical evaluation of the consensus criterion “loss of insight” in frontotemporal dementia. *Brain Cogn.* 2007 Feb;63(1):13–23.
95. Díaz Cabezas R, Marulanda Mejía F, Martínez Arias MH. Prevalencia de deterioro cognitivo y demencia en mayores de 65 años en una población urbana colombiana. *Acta Neurológica Colomb.* 2013;29:141–51.
96. Pablo Alexander Reyes Gavilan. ANÁLISIS DE COMPONENTES COGNOSCITIVOS Y PSIQUIÁTRICOS EN PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y ALZHEIMER. UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA FACULTAD DE MEDICINA MAESTRÍA EN NEUROCIENCIAS; 2010.
97. Adamec E, Chang HT, Stopa EG, Hedreen JC, Vonsattel JP. Tau protein expression in frontotemporal dementias. *Neurosci Lett.* 2001 Nov 23;315(1–2):21–4.
98. Mietelska-Porowska A, Wasik U, Goras M, Filipek A, Niewiadomska G. Tau Protein Modifications and Interactions: Their Role in Function and Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2014 Mar;15(3):4671–713.

99. Del Carmen Alonso , A. Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína TAU en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas. Univ Ciudad Nueva York. 2009;
100. Sun L, Eriksen JL. Recent Insights into the Involvement of Progranulin in Frontotemporal Dementia. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Dec;9(4):632–42.
101. Satoh J, Yamamoto Y, Kitano S, Takitani M, Asahina N, Kino Y. Molecular Network Analysis Suggests a Logical Hypothesis for the Pathological Role of C9orf72 in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014;6:69–78.
102. Tosun D, Rosen H, Miller BL, Weiner MW, Schuff N. MRI patterns of atrophy and hypoperfusion associations across brain regions in frontotemporal dementia. *NeuroImage*. 2012 Feb 1;59(3):2098–109.
103. Virani K, Jesso S, Kertesz A, Mitchell D, Finger E. Functional neural correlates of emotional expression processing deficits in behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;(3):174.
104. Muñoz-Ruiz MÁ, Hartikainen P, Koikkalainen J, Wolz R, Julkunen V, Niskanen E, et al. Structural MRI in Frontotemporal Dementia: Comparisons between Hippocampal Volumetry, Tensor-Based Morphometry and Voxel-Based Morphometry. *PLoS ONE*. 2012 Dec 20;7(12):e52531.
105. Peelle JE, Troiani V, Gee J, Moore P, McMillan C, Vesely L, et al. Sentence comprehension and voxel-based morphometry in progressive nonfluent aphasia, semantic dementia, and nonaphasic frontotemporal dementia. *J Neurolinguistics*. 2008 Sep;21(5):418–32.
106. Whitwell JL, Sampson EL, Loy CT, Warren JE, Rossor MN, Fox NC, et al. VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage*. 2007 Mar;35(1):207–13.
107. Whitwell JL, Xu J, Mandrekar J, Boeve BF, Knopman DS, Parisi JE, et al. Frontal asymmetry in behavioral variant frontotemporal dementia: clinicoimaging and pathogenetic correlates. *Neurobiol Aging*. 2013 Feb;34(2):636–9.
108. Perry DC, Whitwell JL, Boeve BF, Pankratz VS, Knopman DS, Petersen RC, et al. Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia. *Eur J Neurol*. 2012 Jun;19(6):911–7.
109. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*. 2009 Nov;132(11):2932–46.
110. Hughes LE, Rowe JB. The Impact of Neurodegeneration on Network Connectivity: A Study of Change Detection in Frontotemporal Dementia. *J Cogn Neurosci*. 2013 May;25(5):802–13.
111. Woost TB, Dukart J, Frisch S, Barthel H, Sabri O, Mueller K, et al. Neural correlates of the DemTect in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration – A combined MRI & FDG-PET study. *NeuroImage Clin*. 2013;2(0):746–58.
112. Harciarek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Apr;25(2):178–96.
113. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*. 2011 Feb;10(2):162–72.

114. Pennington C, Hodges JR, Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2011;24(2):261–8.
115. Hornberger M, Savage S, Hsieh S, Mioshi E, Piguet O, Hodges JR. Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(6):547–52.
116. Wong S, Flanagan E, Savage G, Hodges JR, Hornberger M. Contrasting Prefrontal Cortex Contributions to Episodic Memory Dysfunction in Behavioural Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*. 2014 Feb;9(2):1–13.
117. Cerami C, Cappa S. The behavioral variant of frontotemporal dementia: linking neuropathology to social cognition. *Neurol Sci*. 2013 Aug;34(8):1267–74.
118. Cerami C, Dodich A, Canessa N, Crespi C, Marcone A, Cortese F, et al. Neural correlates of empathic impairment in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):827–34.
119. Poletti M, Lucetti C, Logi C, Baldacci F, Cipriani G, Nuti A, et al. Cognitive correlates of negative symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia: implications for the frontal lobe syndrome. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2013 Nov;34(11):1893–6.
120. Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement*. 2013 Oct;9(5, Supplement):S84–94.
121. Stopford CL, Thompson JC, Neary D, Richardson AMT, Snowden JS. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*. 2012 Apr;48(4):429–46.
122. Tartaglia MC, Zhang Y, Racine C, Laluz V, Neuhaus J, Chao L, et al. Executive dysfunction in frontotemporal dementia is related to abnormalities in frontal white matter tracts. *J Neurol*. 2012 Jun;259(6):1071–80.
123. Possin KL, Laluz VR, Alcantar OZ, Miller BL, Kramer JH. Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2011 Jan;49(1):43–8.
124. Roca M, Manes F, Gleichgerrcht E, Watson P, Ibáñez A, Thompson R, et al. Intelligence and executive functions in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2013 Mar;51(4):725–30.
125. Rascovsky K, Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Apr;25(2):145–58.
126. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1):37–49.
127. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry*. 23(3):271–84.
128. Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56–62.
129. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9.

130. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *J Psychiatr Res.* 12(3):189–98.
131. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;
132. 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—CORRECTED VERSION. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(05):777–86.
133. Grober, E., Buschke, H., Crystal, H, Bang, S, Dresner, R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* 1988;38(6):900–3.
134. Wechsler, D. WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale revised. NY Harcourt Brace Jovanovich Psychol Corp. 1981;
135. Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia.* 1996 Apr;34(4):263–72.
136. Nelson HE. A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. *Cortex.* 1976 Dec;12(4):313–24.
137. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory.]. *Arch Psychol.* 1944;30:206–356.
138. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary / Esther Strauss, Elisabeth M.S. Sherman, Otfried Spreen [Internet]. Oxford New York Oxford University Press 2006; 2006. Available from: <http://ezproxy.unal.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02704a&AN=unc.000426423&lang=es&site=eds-live>
139. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia.* 2007;45(2):342–9.
140. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another Advanced Test of Theory of Mind: Evidence from Very High Functioning Adults with Autism or Asperger Syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997 Oct 1;38(7):813–22.
141. Facultad de Ciencias Ecnómicas y Empresariales. Universidad Autónoma de Madrid. 2011. Análisis de Correspondencias Múltiples.
142. John Ashburner. VBM Tutorial. 2010 Mar; Available from: <http://www.brain-development.org/>
143. Chen S, Wang C, Eberly LE, Caffo BS, Schwartz BS. Adaptive control of the false discovery rate in voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp.* 2009 Jul 1;30(7):2304–11.
144. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4(11):771–80.
145. Macizo P, Bajo T, Soriano MF. [Working memory and executive control: inhibitory processes in updating and random generation tasks]. *Psicothema.* 2006 Feb;18(1):112–6.
146. Ossenkuppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015;138(9):2732–49.

147. Padovani A, Premi E, Pilotto A, Gazzina S, Cosseddu M, Archetti S, et al. Overlap between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: cerebrospinal fluid pattern and neuroimaging study. *J Alzheimers Dis*. 2013;36:49–55.
148. Saunders A, Hulette C, Welsh-Bohmer K, Schmechel D, Crain B, Burke J, et al. Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *The Lancet*. 1996 Jul 13;348(9020):90–3.
149. Corder E, Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, Gaskell P, Small G, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993 Aug 13;261(5123):921–3.
150. Bernardi L, Tomaino C, Anfossi M, Gallo M, Geracitano S, Costanzo A, et al. Novel PSEN1 and PGRN mutations in early-onset familial frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging*. 2009 Nov;30(11):1825–33.
151. Tang-Wai D, Lewis P, Boeve B, Hutton M, Golde T, Baker M, et al. Familial Frontotemporal Dementia Associated with a Novel Presenilin-1 Mutation. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14(1):13–21.
152. Rademakers R, Eriksen JL, Baker M, Robinson T, Ahmed Z, Lincoln SJ, et al. Common variation in the miR-659 binding-site of GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet*. 2008 Dec 1;17(23):3631–42.
153. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007 Sep 26;130(10):2616–35.
154. Dani M, Edison P, Brooks DJ. Imaging biomarkers in tauopathies. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802015003430>
155. Zhang J. Mapping neuroinflammation in frontotemporal dementia with molecular PET imaging. *J Neuroinflammation*. 2015;12:108.
156. Grossman M, Farmer J, Leight S, Work M, Moore P, Van Deerlin V, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005 May 1;57(5):721–9.
157. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology*. 2008 May 6;70(19 Part 2):1827–35.
158. Landqvist Waldö M, Frizell Santillo A, Passant U, Zetterberg H, Rosengren L, Nilsson C, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. *BMC Neurol*. 2013 May 29;13:54–54.
159. Galimberti D, Bonsi R, Fenoglio C, Serpente M, Cioffi SMG, Fumagalli G, et al. Inflammatory molecules in Frontotemporal Dementia: Cerebrospinal fluid signature of progranulin mutation carriers. *Brain Behav Immun*. 2015 Oct;49:182–7.
160. Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Ekman C-J, Blennow K, Zetterberg H, et al. Cognitive Performance and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Neurodegeneration: A Study of Patients with Bipolar Disorder and Healthy Controls. *PLoS ONE*. 2015 May;10(5):1–14.
161. Jakobsson J, Zetterberg H, Blennow K, Johan Ekman C, Johansson AGM, Landén M. Altered concentrations of amyloid precursor protein metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2013 Mar;38(4):664–72.
162. Pålsson E, Jakobsson J, Södersten K, Fujita Y, Sellgren C, Ekman C-J, et al. Markers of glutamate signaling in cerebrospinal fluid and serum from patients with

- bipolar disorder and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jan;25(1):133–40.
163. Haarman BCM (“Benno”), Burger H, Doorduyn J, Renken RJ, Sibeijn-Kuiper AJ, Marsman J-BC, et al. Volume, metabolites and neuroinflammation of the hippocampus in bipolar disorder – A combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography study. *Brain Behav Immun* [Internet]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915911530012X>
 164. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1992 Aug 1;149(8):999–1010.
 165. Wiglusz MS, Landowski J, Cubala WJ, Agius M. Overlapping phenomena of bipolar disorder and epilepsy - a common pharmacological pathway. *Psychiatr Danub*. 2015 Sep;27 Suppl 1:177–81.
 166. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(6):858–73.
 167. Subramaniam H, Dennis MS, Byrne EJ. The role of vascular risk factors in late onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Aug 1;22(8):733–7.
 168. Torralva T, Sposato LA, Riccio PM, Gleichgerrcht E, Roca M, Toledo JB, et al. Role of brain infarcts in behavioral variant frontotemporal dementia: Clinicopathological characterization in the National Alzheimer’s Coordinating Center database. *Neurobiol Aging*. 2015 Oct;36(10):2861–8.
 169. Mason M, Magee JC, Fiske ST. Neural Substrates of Social Status Inference: Roles of Medial Prefrontal Cortex and Superior Temporal Sulcus. *J Cogn Neurosci*. 2014 May;26(5):1131–40.
 170. Bigler ED, Mortensen S, Neeley ES, Ozonoff S, Krasny L, Johnson M, et al. Superior Temporal Gyrus, Language Function, and Autism. *Dev Neuropsychol*. 2007 Apr;31(2):217–38.
 171. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain J Neurol*. 2005 Nov;128(Pt 11):2612–25.
 172. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):736–42.
 173. Lavretsky H, Zheng L, Weiner MW, Mungas D, Reed B, Kramer JH, et al. The MRI brain correlates of depressed mood, anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Oct 1;23(10):1040–50.
 174. Kapczinski F, Streb LG. Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. *Rev Bras Psiquiatr*. 2014;36:187–8.