

Déficit en producción motora y severidad de la demencia en Alzheimer y demencia frontotemporal

Déficit moteur et sévérité de la démence dans la maladie d'Alzheimer et la démence fronto-temporale
Déficit na produção motora e na severidade da doença de Alzheimer e na demência frontotemporal
Motor production deficit and severity of dementia in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia

Gómez Pablo Guillermo¹, Rubinstein Wanda Yanina¹, Politis Daniel Gustavo¹

¹ Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Eva Perón, San Martín, Provincia de Buenos Aires

Resumen

El objetivo de este estudio es valorar las alteraciones práxicas en pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) y demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc), así como estudiar la relación entre la apraxia y el grado de severidad de la demencia en ambos tipos de pacientes. Se evaluaron 82 pacientes con demencia: 50 pacientes con DTA y 32 pacientes con DFTvc. A ambos grupos de pacientes se les administró la batería de evaluación cognitiva de apraxias, el Examen del Estado Mental Mínimo (MMSE) y la escala de Valoración Clínica de la Demencia (CDR). El 90% de los pacientes con DTA y el 69% de los DFTvc presentaron alteraciones práxicas, siendo la alteración del praxicon de salida el déficit más frecuente. En ambos grupos, al aumentar la severidad de la demencia, los pacientes presentaban mayores dificultades en praxicon de entrada, el sistema de semántica de acción y la vía no lexical. Los pacientes con DTA también mostraron alteraciones más frecuentes en el praxicon de salida al incrementarse la severidad de la demencia. A nivel de CDR=0,5, los pacientes con DTA presentaron marcadas alteraciones en la vía no lexical (Chi cuadrado=4,590, $gl=1$, $p=0,032$) en comparación en el grupo DFTvc. Las alteraciones en el praxicon de entrada, el sistema de semántica de acción y la vía no lexical pueden postularse como medidas de la severidad de la demencia. La afectación de la imitación de gestos no familiares podría contribuir al diagnóstico diferencial entre DTA y DFTvc. Estos resultados refuerzan la importancia de la valoración de las praxias en la detección en ambas patologías.

Palabras clave: Neuropsicología, Apraxia, Enfermedad de Alzheimer, Demencia Frontotemporal, Imitación.

Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar as alterações práxicas em pacientes com Doença de Alzheimer (DTA) e demência frontotemporal de variante condutual (DFTvc), assim como estudar a relação entre praxia e o grau de severidade da demência em ambos os tipos de pacientes. Avaliaram-se 82 pacientes com demência: 50 pacientes com DTA e 32 pacientes com DFTvc. Ambos os grupos de pacientes foi administrado à bateria de avaliação cognitiva de praxias, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e a escala de Avaliação Clínica da Demência (CDR). Em 90% dos pacientes com DTA e em 69% dos pacientes com DFTvc apresentou-se alterações práxicas, sendo a de déficit práxico de saída mais frequente. Em ambos os grupos, ao aumentar a severidade da demência, os pacientes apresentavam maiores dificuldades práxicas de entrada; o sistema semântico de ação e na via lexical. Os pacientes com DTA também mostraram alterações mais frequentes no práxica de saída quanto maior a severidade da demência. O nível de CDR=0,5, os pacientes com DTA apresentaram fortes alterações na via lexical (Qui-quadrado=4,590, $gl=1$, $p=0,032$) em comparação ao grupo DFTvc. As alterações na práxica de entrada, o sistema semântico de ação e a via lexical podem postular-se como medidas de severidade da demência. a afetação da imitação de gestos no familiar poderia contribuir no diagnóstico diferencial entre DTA e DFTvc. Estes resultados reforçam a importância da avaliação da praxia quando detectada ambas as patologias.

Palavras-chave: neuropsicologia, praxia, Doença de Alzheimer, Demência Frontotemporal, imitação.

Résumé

Le but de cette étude est d'évaluer l'apraxie chez des patients avec la maladie d'Alzheimer (AD) et la variante comportementale de la démence fronto-temporale (FTDbv), et d'étudier la relation entre l'apraxie et la sévérité de la démence chez les deux types de patients. Nous avons évalué 82 patients avec la démence : 50 patients avec AD et 32 patients avec FTDbv. Les deux groupes de patients ont été évalués avec la batterie d'évaluation cognitive de l'apraxie, le Mini Examen Mental State (MMSE) et l'échelle de notation de la démence clinique (CDR). 90 % des patients AD et 69 % du groupe FTDbv ont montré une apraxie, et la déficience dans la production praxicon était le déficit le plus fréquent. Dans les deux groupes, avec la sévérité croissante de la démence, les patients avaient des difficultés plus grandes en production praxicon. Avec la sévérité croissante de la démence, le groupe AD a aussi montré plus fréquemment un déficit de production lexicon. Au niveau de CDR=0.5, les patients AD ont montré des changements marqués dans le parcours non-lexical (Chi-square=4.590, $df=1$, $p=0.032$) comparé au groupe FTDbv. Les changements dans la production praxicon, le système sémantique d'action et le parcours non-lexical peuvent être utilisés comme les mesures de la sévérité de la démence. Le déficit dans l'imitation de gestes peu familiers pourrait contribuer au diagnostic différentiel entre AD et FTDbv. Ces résultats renforcent l'importance d'évaluer l'apraxie dans les deux pathologies.

Mots-clefs : neuropsychologie; apraxie; maladie d'Alzheimer; démence; démence fronto-temporale; imitation.

Artigo recebido: 23/09/2013; Artigo revisado:24/03/2014; Artigo aceito:30/04/2014.

Toda correspondencia relacionada con este artículo debe ser enviada a Pablo Guillermo Gómez, Rosario 77 6° 14 (C1424CCA) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Email: pabloguillermogomez@yahoo.com.ar

Abstract

The aim of this study is assess apraxia in patients with Alzheimer disease (AD) and behavioral variant of frontotemporal dementia (FTDbv), and study the relationship between apraxia and severity of dementia in both types of patients. We evaluated 82 patients with dementia: 50 patients with AD and 32 patients with bvFTD. Both groups of patients were evaluated with the apraxia cognitive assessment battery, the Mini Mental State Examination (MMSE) and the scale of Clinical Dementia Rating (CDR). 90% of patients with AD and 69% of the bvFTD group showed apraxia, and impairment in output praxicon was the most frequent deficit. In both groups, with increasing severity of dementia, patients had greater difficulties at the input praxicon, the action semantics system and the non-lexical route. With increasing severity of dementia, the AD group also showed more frequently deficit in output praxicon. At CDR=0.5 level, patients with AD showed marked alterations in the non-lexical route (Chi-square=4.590, df=1, p=0.032) compared to the bvFTD group. Alterations in the input praxicon, the action semantics system and the non-lexical route can be used as measures of the severity of dementia. The deficit in imitation of unfamiliar gestures could contribute to the differential diagnosis between AD and bvFTD. These results reinforce the importance of apraxia assessment in both pathologies.

Keywords: Neuropsychology, Apraxia, Alzheimer disease, Frontotemporal dementia, Imitation.

Introducción

La apraxia de los miembros ha sido definida como un amplio espectro de alteraciones motoras de alto nivel que afecta el rendimiento de movimientos hábiles y/o aprendidos de los miembros superiores como consecuencia de una lesión cerebral adquirida, focal o difusa (Leiguarda & Marsden, 2000).

Las primeras ideas contemporáneas sobre la apraxia se derivan de los trabajos de Liepmann (1900). La adquisición de un movimiento cualificado requiere de la adquisición de formulas de movimiento –siendo estas el conocimiento general sobre los procedimientos a ser realizados, que contienen la forma espaciotemporal del movimiento o la secuencia espaciotemporal-, de patrones inervatorios –que adquiridos por medio de la práctica, proveen una eficiente transformación de las fórmulas de movimientos en una inervación que permite posicionar los miembros acorde a las ideas- y de memorias de movimientos –que son un vínculo funcional entre las inervaciones..

Según un popular modelo cogintivo de praxias (González Rothi & Heilman, 1997; González Rothi, Ochipa & Heilman, 1991), la ejecución de movimientos hábiles aprendidos está mediada por distintos subsistemas. En los pacientes con lesiones cerebrales se puede alterar, de manera selectiva, la producción, imitación y/o comprensión de gestos.

Este modelo define tres rutas de acceso al sistema: el ingreso visual / táctil de objetos, el ingreso visual gestual y el ingreso auditivo verbal. Este modelo considera dos praxicones independientes: el praxicón de entrada (que contiene los gestos conocidos y reconocibles) y el praxicón de salida (que contiene los patrones de ejecución aprendidos). También postulan una vía no lexical para la imitación de gestos no familiares, siendo esta es una vía directa entre el sistema visual y el sistema motor. El sistema semántico implicado en el modelo (Roy & Square, 1985; van Elk, van Schie & Bekkering, 2009) contiene información sobre las funciones de las herramientas y los objetos, las relaciones entre objetos y herramientas, y el conocimiento de las ventajas mecánicas de las herramientas. Este será el modelo cognitivo de praxias utilizado para la evaluación de práxias en este trabajo.

(Ver figura 1 en la próxima página)

Apraxia y Demencia

La cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales (American Psychiatric Association, 2000) define a la demencia como un síndrome con múltiples déficit cognitivos, incluyendo trastornos de memoria y al menos uno de los siguientes disturbios cognitivos: afasia, apraxia, agnosia y síntomas disejecutivos.

El estudio del sistema de praxias en pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) no es infrecuente (Dumont & Ska, 2000; Holl et al., 2011; Rousseaux, Rénier, Anicet, Pasquier & Mackowiak-Cordoliani, 2012). Los tempranos cambios patológicos que afectan a la Enfermedad de Alzheimer (EA) preferentemente afectan los lóbulos temporales y parietales (Albert, 1984; Friedland, Brun & Budinger, 1985).

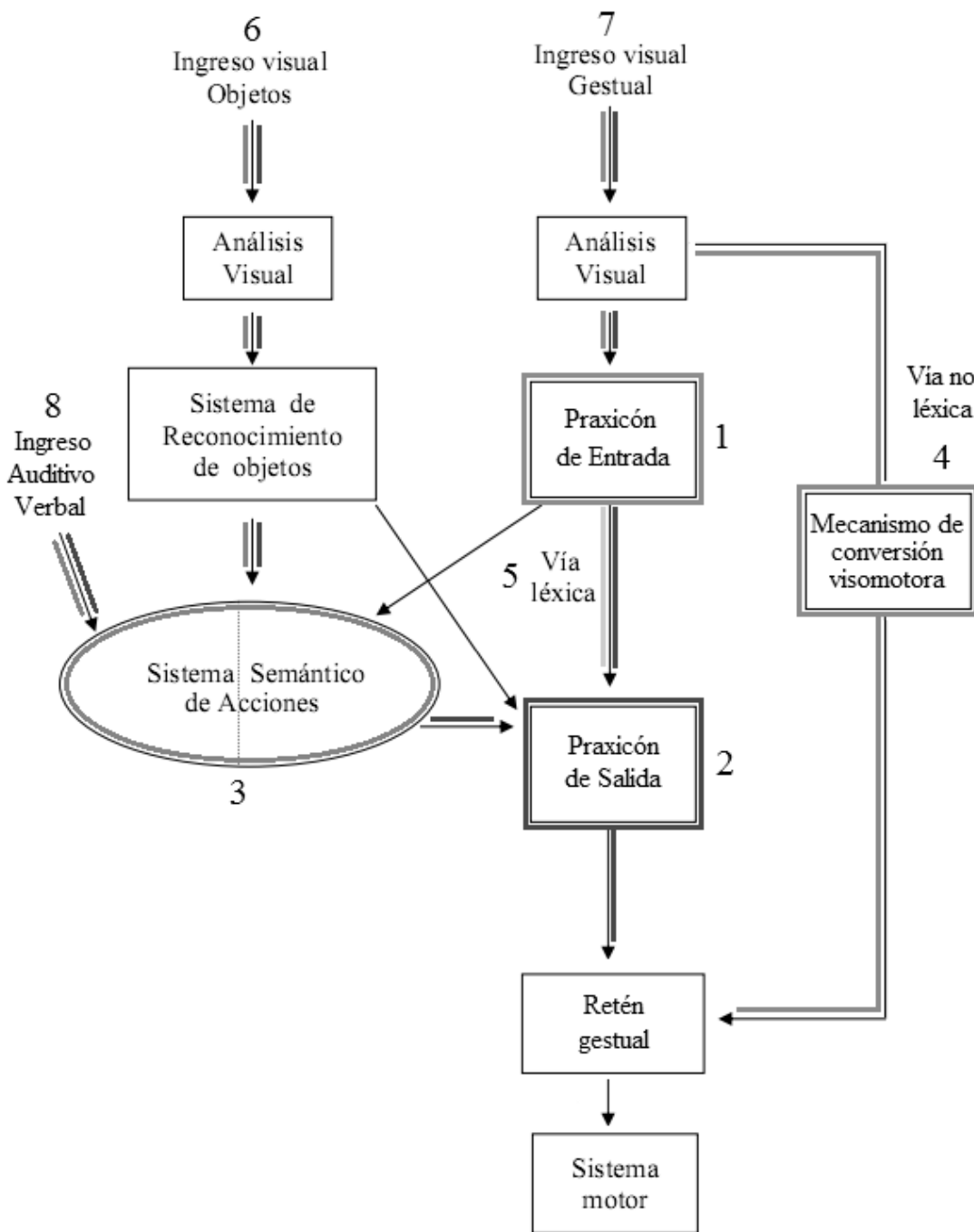
Los pacientes con EA tienen una particular alteración de la memoria semántica (pe. sistema conceptual central) que desarrolla tempranamente en el curso de la enfermedad (Bayles & Kaszniak, 1987). Si el conocimiento conceptual sobre herramientas es parte del sistema conceptual central, uno puede predecir que pacientes con EA van a demostrar una apraxia conceptual. Sin embargo, los reportes de la literatura describieron previamente a la apraxia ideomotora en pacientes con EA (Rapcsak, Crosswell & Rubens, 1989).

En relación la severidad de la demencia y la severidad de la apraxia en pacientes con DTA Foundas et al. (1999) han reportado correlaciones entre ambas variables. En un estudio de progresión y pronóstico de la EA, Yesavage, Brooks, Taylor y Tinklenberg (1993) han encontrado que los pacientes que desarrollan tempranamente apraxia declinan más rápidamente en el Mini-Mental State Examination en comparación con aquellos pacientes que nunca tuvieron dicha alteración.

En varias investigaciones hallaron apraxia únicamente en pacientes en estadios moderados y severos de la enfermedad. Sin embargo, otros autores describieron los dos tipos de apraxia: apraxia ideomotora (AIM) y apraxia ideatoria (AI) en estadios tempranos de la EA (Travniczek-Marterer, Danielczyk, Simanyi & Fischer, 1993; Yesavage et al., 1993) y de la DTA (Taylor, 1994)

Figura 1.

Modelo del sistema de procesamiento de praxias de González Rothi et al. (1991, 1997) con los posibles patrones de rendimiento práxico.



Nota. 1) Déficit en el praxión de entrada; 2) Déficit en el praxión de salida; 3) Déficit en el sistema semántico de acción; 4) Alteración de la vía no léxica; 5) Alteración de la vía léxica; 6) Déficit exclusivo del ingreso visual de objetos; 7) Déficit exclusivo del ingreso visual gestual; 8) Déficit exclusivo del ingreso auditivo verbal.

En un estudio realizado por Rapcsak et al. (1989) hallaron que el MMSE correlacionó significativamente tanto con la presencia de AI como la AIM en pacientes con EA. Sin embargo, Derousné, Laga Pierucci, Thilbault, Bandouin-Madec y Lacomblez (2000) no encontraron clara evidencia de que la severidad de la apraxia esté relacionada con los puntajes del MMSE.

Se ha postulado que la valoración del comportamiento es más útil que las pruebas cognitivas estándar para distinguir pacientes con DTA de pacientes con Demencia Frontotemporal Variante Conductual (DFTvc) (Piguet, Hornberger, Mioshi & Hodges, 2011), puesto que inicialmente, la DFTvc no mostraría un patrón cognitivo particular.

APRAXIA Y SEVERIDAD DE DEMENCIA

Pese a que aún no se han establecido perfiles neuropsicológicos inequívocos para cada patología (Braaten, Parsons, McCue, Sellers & Burns, 2006), se ha presentado evidencia de que el análisis del patrón de alteración cognitiva puede contribuir a la distinción entre DTA y DFTvc.

El primer reporte de demencia de tipo frontal con alteraciones conductuales incluía la descripción de alteraciones práxicas (Pick, 1892). Asimismo, la apraxia ha sido estudiada en la variante temporal de la Demencia Frontotemporal (DFT) (Calabria, Cotelli, Adenzato, Zanetti & Miniussi, 2009; Rohrer, Rössler & Warren, 2010) y en síndromes relacionados, como la degeneración corticobasal (Poletti et al., 2008; Wenning et al., 1998). Sin embargo, los reportes de apraxia en DFTvc son aislados (Omar et al., 2009; Rohrer et al., 2008). Son frecuentes los reportes de alteraciones práxicas en pacientes con lesiones en el lóbulo frontal (Goldenberg, Hermsdörfer, Glindemann, Rorden & Karnath, 2007; Haaland, Harrington & Knight, 2000; Heilman, González Rothi & Valenstein, 1982). Se ha enfatizado especialmente el rol de los lóbulos frontales en el control de acciones que requieren secuenciación de diferentes movimientos a través del tiempo (Geschwind, 1965; Kimura, 1982; Shima & Tanji, 2000).

Se han reportado casos de DFTvc con el sistema de praxias relativamente conservado (Blass & Rabins, 2009; Donoso & Salinas, 2009), mientras que otros estudios señalan alteraciones (Omar et al., 2009; Rohrer et al., 2008). El análisis de diferentes patrones de rendimiento práxico en la DFTvc y la DTA aún no se ha abordado en detalle. La asociación entre la severidad de la apraxia y la severidad de la demencia en DFTvc fue escasamente explorada (Gómez & Politis, 2011).

A pesar de haber sido mencionada en descripciones clínicas tempranas de la DFT y de adjudicarse a los lóbulos frontales un rol de importancia en el control del sistema de praxias, la presencia de apraxia severa temprana se ha considerado un criterio de exclusión para DFT (Lund & Manchester Groups, 1994).

El objetivo de este trabajo es valorar y comparar las alteraciones práxicas en pacientes con DTA y DFTvc, con la intención de contribuir al diagnóstico diferencial, así como estudiar la relación entre la apraxia y la severidad de la demencia en ambos tipos de patologías.

Método

Participantes

Se evaluaron 82 pacientes con demencia del Laboratorio de Deterioro Cognitivo del servicio de neurología del Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón.

Se evaluaron 50 pacientes con diagnóstico de DTA probable (McKhann et al., 2011). La edad media de este grupo de pacientes fue de 70 años (DE 9,8), con una promedio de años de escolaridad formal de 6,3 (DE 3,1). El 80% del grupo fueron mujeres, el 20% hombres.

Del mismo modo, se evaluaron 32 pacientes con DFTvc (Rascovsky et al., 2011). El promedio de edad de este grupo fue de 65 años (DE 8,9), con una media de 7,0 años (DE 3,8) de escolaridad formal. El grupo se compuso de un 60% de mujeres y un 40% restante de hombres.

No se presentaron diferencias significativas en ambos grupos clínicos en relación a los años de escolaridad formal (U de Mann-Whitney= 730,500; Z= -0,680; p= 0,497), mientras que la edad del grupo de pacientes con DFTvc fue significativamente menor (U de Mann-Whitney= 523,500; Z= -2,630; p= 0,009), siendo esto propio de la patología (Lillo, Garcin, Hornberger, Bak & Hodges, 2010; Neary, Snowden & Mann, 2005).

Todos los pacientes fueron evaluados con un examen neurológico, estudios de neuroimágenes y una extensa batería neuropsicológica, que incluye la valoración de la memoria verbal y visual, la visuopercepción, el lenguaje, la atención y las funciones ejecutivas.

Instrumentos

a) Evaluación de praxias

Batería de evaluación cognitiva de apraxias

Ambos grupos de pacientes fueron evaluados con la Batería de evaluación cognitiva de apraxias (Politis, 2003). Esta batería toma como referencia teórica el modelo cognitivo de procesamiento de praxias de González Rothi et al. (1991, 1997).

La batería de evaluación de praxias comprende las siguientes pruebas:

1) Ejecución de gestos con ingreso auditivo verbal de la información:

En esta prueba se le solicita al paciente que realice una serie de gestos a la orden verbal. Esta prueba evalúa el acceso desde el sistema lingüístico a la semántica y desde aquí al praxión de salida.

2) Ejecución de gestos con ingreso visual de objetos (Pantomimas):

Se le solicita al paciente que a partir de ver un objeto realice el gesto de utilización del mismo. Esta prueba evalúa el ingreso gnósico visual de la información y su salida a través del praxión de salida (con un pasaje discutido, según los distintos autores, a través del sistema semántico).

3) Utilización de herramientas:

Se le solicita al paciente que utilice una serie de objetos que se le presentan, sin nombrarlos. Esta prueba evalúa el ingreso visual – táctil, pasaje a través del sistema semántico (de acciones) y la ejecución a través del praxión de salida.

4) Discriminación gestual:

Se le muestra un gesto al paciente realizado por el examinador, luego se le solicita que señale que dibujo corresponde al gesto realizado. Esta prueba evalúa el ingreso visual gestual y el praxión de entrada y acceso (discutido) al sistema semántico. Por ejemplo se le muestra el gesto de usar un destornillador y el paciente debe señalar entre el dibujo de un sacacorchos (blanco del gesto anterior), un destornillador (blanco actual), un serrucho y un candado (relacionados semánticamente) y una vela (no relacionado).

5) Decisión gestual:

Se le solicita al paciente que diga si conoce o no el gesto que realiza el examinador, de los cuales la mitad son reales y la otra mitad no. Evalúa el ingreso visual gestual y el praxión de entrada.

6) Imitación de gestos familiares:

APRAXIA Y SEVERIDAD DE DEMENCIA

Se le solicita al paciente que imite una serie de gestos realizados por el examinador. Evalúa la vía léxica (ingreso visual gestual, praxición de entrada, praxición de salida).

7) Imitación de gestos no familiares:

Es igual que la anterior con la diferencia que los gestos son no familiares (no gestos): la mitad obtenidos de la lengua de señas Argentina y la otra mitad deformando un gesto convencional a través de errores temporales y espaciales, como lo sugieren González Rothi et al. (1997). Evalúa la vía no léxica.

8) Apareamiento objeto herramienta: se le presentaron al paciente las figuras correspondientes a los objetos y las herramientas, se le solicitó que indique que herramienta se utilizan con cual objeto. Evalúa la semántica de acciones. Por ejemplo se le muestra una lámina con un martillo, un clavo, hilo, un tornillo y un cigarrillo, y se le solicita al paciente que elija que objeto va con cual herramienta (pe. martillo y clavo).

9) Denominación por función:

Se le solicita al paciente que diga que objeto se utiliza para una determinada función. Por ejemplo que utiliza para cortar la comida (cuchillo). Evalúa semántica de acciones.

El desempeño de cada paciente fue organizado para su análisis en 8 patrones posibles de rendimientos. Estos patrones no son mutuamente excluyentes, pudiendo un mismo paciente presentar alteraciones en dos o más patrones simultáneamente.

1) El déficit en el praxición de entrada será señalado por alteraciones en las tareas de discriminación gestual o decisión gestual.

2) El déficit en el praxición de salida estará indicado por alteraciones en la ejecución de gestos a la orden verbal, en la imitación de gestos o en el uso de herramientas.

3) El déficit en el sistema semántico se presumirá a partir de alteraciones en las tareas de asociación objeto-herramienta o denominación por función.

4) La interrupción de la vía no léxica se inferirá a partir de la alteración en la imitación de gestos no familiares.

5) La alteración en la imitación de gestos familiares, con conservación de la comprensión de gestos y la ejecución de gestos a la orden verbal permitirá inferir la interrupción de la vía léxica directa entre el praxición de entrada y el praxición de salida.

6) El déficit exclusivo del ingreso visual de objetos se indicará a partir de alteraciones en la ejecución de gestos a la vista de las herramientas, conservando la ejecución de gestos a la orden verbal y por imitación.

7) El déficit exclusivo del ingreso visual gestual se indicará por la presencia de alteraciones en la imitación de gestos familiares, sin dificultades en la ejecución de gestos a la orden verbal o a la vista de las herramientas.

8) El déficit exclusivo del ingreso auditivo verbal se indicará a partir de dificultades en la ejecución de gestos a la orden verbal, con conservación de la ejecución de gestos a partir de las herramientas o la imitación.

Desde el modelo cognitivo, se consideró apráxico a un paciente cuando presentó alteraciones en al menos una de las pruebas de la batería cognitiva de praxias, de acuerdo al

puntaje de corte de un grupo control de referencia para cada una de las pruebas. Cada una de las pruebas de la batería consta de 40 ítems. Puesto que la escala puntúa errores, a mayor puntuación, mayor déficit práxico.

A) Evaluación de la severidad de la demencia
Examen del Estado Mental Mínimo (MMSE) (Folstein et al., 1975; Adaptación Allegri et al., 1999)

Es uno de los test más ampliamente usado para el rastreo inicial de alteraciones cognitivas.

Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes et al., 1982)

El CDR que otorga un valor estandarizado de acuerdo al grado de afección cognitiva y funcional

Su escala establece cinco estadios posibles: 0= normal; 0,5= demencia cuestionable o muy leve; 1= demencia leve; 2 =demencia moderada; 3= demencia severa. La clasificación de 0,5 ha sido descripta como un estadio temprano de la enfermedad (Roca et al., 2008) o demencia muy leve (Galvin et al., 2005).

El MMSE y el CDR son frecuentemente utilizados como medidas de severidad de la demencia, tanto en DTA (Dickerson et al., 2009; Hux et al., 1998; Thambisetty et al., 2010; Tocco, Hendrix, Miller, Pejovic & Graham, 2011) como en DFT (Cano Gutiérrez & Ramírez Castro, 2004; Jaus et al., 2001; Shinagawa et al., 2008).

Análisis estadístico

Se reportarán diferencias significativas en el rendimiento práxico entre los diferentes niveles de severidad de la demencia. Asimismo, también se valorarán las diferencias en el rendimiento práxico entre los distintos grupos clínicos. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de chi-cuadrado para valorar las diferencias entre grupos.

Aspectos éticos

Esta investigación siguió los Principios Éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas con seres humanos (2008) y sus modificaciones. El trabajo fue aprobado por el Comité Investigación Institucional y el Comité de Bioética del HIGA "Eva Perón", que se encuentra inscripto en el registro Provincial de Comités de Ética de Investigación, acreditados por el Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Resultados

Los resultados en la batería de praxias de los pacientes con DTA se detallan en la tabla 1.

Los resultados en la batería de praxias de los pacientes con DFTvc se detallan en la tabla 2.

APRAXIA Y SEVERIDAD DE DEMENCIA

Tabla 1. Rendimiento en las tareas de la batería cognitiva de praxias de pacientes con Demencia Tipo Alzheimer.

	GO V	GV O	Uso Her	Discrim	Decisión	Imi Fam	AO H	Den Fun	Imi No Fam	Tota lPX
1	7*	7*	2	7*	3	12*	3	0	21*	62
2	*	3*	1	7*	1	0	9*	6*	7*	46
3	4	2	0	0	4	0	0	0	2	12
4	6	4*	0	2*	2	0	0	0	4	18
5	*	14*	2	6*	4	6*	*	2*	15*	74
6	0	2	2	2*	4	0	0	0	4	14
7	*	22*	7*	12*	13*	25*	7*	13*	30*	148
8	9*	9*	1	3*	3	1*	3	1*	2	32
9	6	6*	2	0	2	0	2	0	0	18
10	*	6*	4*	5*	5*	7*	*	2*	10*	59
11	3	1	3*	1*	8*	3*	6*	2*	9*	36
12	4	2	0	6*	0	0	2	0	4	18
13	2	2	0	0	0	0	0	2*	4	10
14	4	2	0	0	0	0	0	0	2	8
15	6	4*	4*	0	0	10*	2	0	16*	42
16	7*	8*	2	0	2	2*	6*	1*	3	31
17	7*	6*	1	2*	2	1*	4	0	9*	32
18	2	3*	2	0	2	0	1	0	1	11
19	9*	5*	3*	2*	6*	5*	0	3*	11*	44
20	*	24*	8*	12*	14*	14*	8*	2*	12*	114
21	6	6*	5*	2*	3	3*	7*	6*	9*	47
22	*	8*	4*	1*	4	1*	2	0	18*	48
23	6	5*	2	0	4	2*	0	0	2	9
24	2	1	0	0	1	0	0	0	1	5
25	8*	7*	1	4*	4	6*	5*	1*	7*	43
26	2	3*	1	0	2	0	0	0	0	8
27	4	3*	1	0	2	1*	1	0	2	14
28	4	1	0	1*	0	1*	0	0	4	11

29	*	10*	2	2*	1	1*	2	2*	7*	39
30	4	0	2	0	0	0	2	0	0	8
31	6	7*	2	0	1	3*	2	0	4	25
32	8*	8*	1	0	0	5*	1	1*	2	26

Nota. GOV: Gestos a la orden verbal; GVO: Gestos a la vista de los objetos; Uso Her: Uso de herramientas; Discrim: Discriminación gestual; Decisión: Decisión gestual; Imi Fam: Imitación de gestos familiares; AOH: Apareamiento objeto-herramienta; Den Fun: Denominación por función; Imi No Fam: Imitación de gestos no familiares; Total PX: Puntaje total de la batería.

*Paciente con alteraciones significativas en esa tarea.

Tabla 2. Rendimiento en las tareas de la batería cognitiva de praxias de pacientes con Demencia Frontotemporal Variante Conductual.

	GO V	GV O	Uso Her	Discrim	Decisión	Imi Fam	AO H	Den Fun	Imi No Fam	Total PX
1	10*	9*	2	5*	7*	4	*	0	8	56
2	3	5*	0	1	5	5*	0	0	4	23
3	7*	5*	2	0	1	1	2	2	2	22
4	7*	7*	0	1	0	2	2	0	2	21
5	4	2	0	0	0	0	1	0	2	9
6	6	2	0	0	0	0	0	0	4	12
7	6	3	1	0	3	2	0	0	0	15
8	11*	7*	1	3*	0	7*	6*	1	7	43
9	9*	7*	4*	0	4	2	6*	1	5	38
10	5	3	0	0	3	1	1	0	4	17
11	14*	*	3*	5*	7*	5*	1	1	8	60
12	11*	7*	3*	2	4	4	0	6*	3	40
13	4	6*	2	0	0	2	0	0	4	18
14	6	7*	3*	0	3	2	1	1	3	26
15	14*	*	2	3*	10*	*	9*	3*	14*	87
16	2	2	1	0	1	0	1	0	2	9
17	6	7*	3*	1	7*	6*	2	1	7	40
18	3	2	0	0	3	0	1	0	1	10
19	12*	6*	0	4*	2	8*	4	2	4	42
20	3	3	0	0	2	0	1	0	3	12
21	4	4	1	1	2	3	2	0	5	22
22	6	4	1	0	1	0	0	1	1	14
23	13*	*	4*	3*	6	6*	*	2	9*	65
24	12*	*	1	1	1	6*	4	0	5	42
25	16*	*	10*	22*	20*	*	*	28*	22*	196
26	23*	*	5*	6*	14*	*	7*	5*	20*	115

APRAXIA Y SEVERIDAD DE DEMENCIA

		10				10				
27	20*	*	6*	4*	10*	2	*	8*	2	72
		10								
28	7*	*	0	0	1	3	0	1	6	28
29	12*	8*	2	2	2	4	8*	1	5	44
30	2	5*	1	0	3	1	0	3*	0	15
31	5	3	1	0	2	2	0	0	8	21
32	9*	3	2	1	7*	3	4	2	6	37

Nota. GOV: Gestos a la orden verbal; GVO: Gestos a la vista de los objetos; Uso Her: Uso de herramientas; Discrim: Discriminación gestual; Decisión: Decisión gestual; Imi Fam: Imitación de gestos familiares; AOH: Apareamiento objeto-herramienta; Den Fun: Denominación por función; Imi No Fam: Imitación de gestos no familiares; Total PX: Puntaje total de la batería.

*Paciente con alteraciones significativas en esa tarea.

Apraxia

Sobre el total de la muestra de pacientes con DTA, 45 pacientes (90%) presentaron alteraciones en al menos una de las 9 pruebas de la batería cognitiva de praxias (Politis, 2003), y solo 5 pacientes (10%) no tuvieron alteraciones en el desempeño a lo largo de la prueba. Si bien las pruebas más alteradas fueron ejecución de gestos a la vista de las herramientas (78%) e imitación de gestos familiares (72%), el déficit práxico no solo se presentó en las tareas de producción gestual, sino también en la comprensión de gestos y en las tareas dependientes de semántica de la acción.

Del total de pacientes con DFTvc, 22 pacientes (69%) presentaron alteraciones en alguna de las tareas de la batería cognitiva de praxias, mientras que 10 pacientes (31%) no mostraron alteraciones en ninguna de las pruebas. Las pruebas más alteradas fueron ejecución de gestos a la vista de las herramientas (66%) y ejecución de gestos a la orden verbal (53%), presentando a su vez alteraciones en la comprensión de gestos y la semántica de acción.

Se mostraron diferencias significativas en la presencia de apraxia desde el modelo cognitivo (Chi cuadrado=5,895, $gl=1$, $p=0,015$), con mayor presencia de apraxia en el grupo de pacientes DTA. No obstante, no se presentaron diferencias en la proporción de pacientes con alteraciones en cada una de las pruebas de la batería cognitiva.

Patrones cognitivos de alteración práxica

Siguiendo una clasificación cognitiva de praxias, en el grupo de pacientes apráxicos con DTA, 30 pacientes (66,7%) mostraron alteraciones en el praxicón de entrada, 38 pacientes (84,4%) mostraron alteraciones en el praxicón de salida, 24 pacientes (53,3%) presentaron déficits en las tareas de semántica de acción, 24 pacientes (53,3%) demostraron alteraciones en la vía no lexical, 6 pacientes (13,3%) presentaron alteraciones en la vía lexical directa y 4 pacientes (8,9%) demostraron alteraciones exclusivas en el ingreso visual de objetos, 2 pacientes (4,4%) en el ingreso visual gestual y 1 solo pacientes en el ingreso auditivo verbal.

Los pacientes con DFTvc también presentaron alteraciones en múltiples componentes del modelo cognitivo. Sobre el total de pacientes apráxicos, 11 pacientes (50,0%) mostraron alteraciones en el praxicón de entrada, 20 pacientes

(90,9%) mostraron alteraciones en el praxicón de salida, 11 pacientes (50,0%) presentaron déficits en las tareas de semántica de acción, 4 pacientes (18,2%) demostraron alteraciones en la vía no lexical, 1 paciente presentó alteraciones en la vía lexical directa, 3 pacientes (13,6%) demostraron alteraciones exclusivas en el ingreso visual de objetos y 1 paciente presentó alteraciones en el ingreso auditivo verbal.

Se presentaron diferencias entre ambos grupos en frecuencia de aparición de dos patrones de alteración práxica, con una mayor frecuencia de afectación en el grupo DTA: Praxicón de entrada (Chi cuadrado=5,125, $gl=1$, $p=0,024$); y Vía no lexical (Chi cuadrado=10,936, $gl=1$, $p=0,001$).

Apraxia y severidad de la demencia

Los pacientes con DTA presentaron una media en el MMSE de 21,8 puntos (DE 4,8). De los 50 pacientes con DTA, 25 pacientes (50%) presentaron CDR=0,5; 21 pacientes (42%) CDR=1; y los 4 restantes (8%) CDR=2. Los pacientes con DFTvc presentaron una media en el MMSE de 25,2 puntos (DE 4,1). De los 32 pacientes con DFTvc, 27 pacientes (84%) presentaron CDR=0,5; los 5 pacientes restantes (16%) CDR=1. Los pacientes con DTA presentaron significativamente un mayor deterioro cognitivo (U de Mann-Whitney= 515,000; $Z= -3,208$; $p= 0,001$).

Desde el modelo cognitivo, 20 pacientes (80%) con DTA presentaron alteraciones práxicas en estadios tempranos (CDR=0,5) y el total de los 25 pacientes (100%) lo hicieron a partir de desarrollar demencia leve (CDR=1 y 2). En esta población, los pacientes con demencia muy leve (CDR=0,5) tuvieron un mejor desempeño en la batería de praxias que los pacientes con demencia leve (CDR=1). Las diferencias entre ambos grupos se muestran en la tabla 3. No se hallaron diferencias significativas de rendimiento entre los pacientes de demencia leve (CDR=1) y moderada (CDR=2).

Del mismo modo, de los pacientes 27 con DFTvc en estadios iniciales de deterioro cognitivo (CDR=0,5), 17 pacientes (63%) presentaron alteraciones práxicas. Los 5 pacientes con DFTvc con demencia leve (CDR=1) demostraron alteraciones en la batería de praxias. En la población de pacientes con DFTvc, el grupo de pacientes con demencia leve (CDR=1) rindió peor que grupo de demencia muy leve (CDR=0,5) en ocho pruebas de la batería de praxias y en el puntaje total de la batería. Las diferencias entre ambos grupos se muestran en la tabla 4.

Tabla 3. Diferencias en el rendimiento en tareas de praxias entre pacientes de CDR=0,5 y CDR=1, en los pacientes con Demencia Tipo Alzheimer, con peor rendimiento del grupo CDR=1.

	U de Mann-Whitney	Z	p	
Ejecución de gestos a la orden verbal	131,500	-2,902	0,004	**
Ejecución de gestos a la vista de los objetos	114,500	-3,277	0,001	**
Uso de herramientas	179,500	-1,861	0,063	
Discriminación gestual	110,500	-3,494	0,000	**
Decisión gestual	168,500	-2,101	0,036	*
Imitación de gestos familiares	132,500	-2,911	0,004	**
Apareamiento objeto herramienta	128,500	-3,043	0,002	**
Denominación por función	146,000	-2,853	0,004	**
Imitación de gestos no familiares	130,000	-2,938	0,003	**
Puntaje Total	98,000	-3,630	0,000	**

Nota. ** La diferencia es significativa a nivel 0,01; * La diferencia es significativa a nivel 0,05.

Tabla 4. Diferencias en el rendimiento en tareas de praxias entre pacientes de CDR=0,5 y CDR=1, en los pacientes con Demencia Frontotemporal Variante Conductual, con peor rendimiento del grupo CDR=1.

	U de Mann-Whitney	Z	p	
Ejecución de gestos a la orden verbal	3,500	-3,334	0,001	**
Ejecución de gestos a la vista de los objetos	3,000	-3,371	0,001	**
Uso de herramientas	23,000	-2,364	0,018	*
Discriminación gestual	16,000	-2,834	0,005	**
Decisión gestual	20,000	-2,486	0,013	*
Imitación de gestos familiares	18,000	-2,595	0,009	**
Apareamiento objeto herramienta	13,000	-2,879	0,004	**
Denominación por función	23,000	-2,436	0,015	*
Imitación de gestos no familiares	30,500	-1,931	0,053	
Puntaje Total	5,500	-3,220	0,001	**

Nota. ** La diferencia es significativa a nivel 0,01; * La diferencia es significativa a nivel 0,05.

Patrones cognitivos de alteración práxica y severidad de la demencia

En los 25 pacientes con DTA de CDR=0,5, 10 pacientes (40%) presentaron alteraciones en el praxiación de entrada, 16 pacientes (64%) en el praxiación de salida, 7 pacientes (28%) en semántica de acción, 6 pacientes (24%) en la vía no léxica, 4 pacientes (16%) en la vía directa léxica, 3 pacientes (12%) en el ingreso visual de objetos, 2 pacientes (8%) en el ingreso visual gestual, y un solo paciente (4%) en el ingreso auditivo verbal.

En los 27 pacientes con DFTvc de CDR=0,5, 7 pacientes (25,9%) presentaron alteraciones en el praxiación de entrada, 15 pacientes (55,6%) en el praxiación de salida, 7 pacientes (25,9%) en semántica de acción, 1 paciente en la vía no léxica, 1 paciente en la vía directa léxica, 3 pacientes (11,1%) en el ingreso visual de objetos, 1 paciente en el ingreso auditivo verbal y ninguno en el ingreso visual gestual.

En los 21 pacientes con DTA de CDR=1, 17 pacientes (81%) presentaron alteraciones en el praxiación de entrada, 19 pacientes (90,5%) en el praxiación de salida, 14 pacientes (66,7%) en semántica de acción, 15 pacientes (71,4%) en la vía no léxica, 2 pacientes (9,5%) en la vía

directa léxica y ninguno en el ingreso visual de objetos, el ingreso visual gestual o el ingreso auditivo verbal.

En DFTvc, de los 5 pacientes con CDR=1, 4 pacientes (80%) presentaron alteraciones en el praxiación de entrada, 5 pacientes (100%) en el praxiación de salida, 4 pacientes (80%) en semántica de acción, 3 (60%) pacientes en la vía no léxica. Ninguno reportó alteraciones en la vía léxica directa, en el ingreso visual de objetos, el ingreso visual gestual o el ingreso auditivo verbal.

Análisis intra-grupo de patrones de alteración práxica

En el grupo de DTA, comparando los grupos de distinto grado de severidad, los pacientes con CDR=0,5 presentan significativamente menos alteraciones que el grupo de CDR=1 y CDR=2 en el praxiación de entrada (Chi cuadrado=4,360, gl=1, p=0,037); el praxiación de salida (Chi cuadrado=4,360, gl=1, p=0,037); el sistema semántico de acción (Chi cuadrado=4,360, gl=1, p=0,037); y la ruta no léxica (Chi cuadrado=4,360, gl=1, p=0,037). No se hallaron diferencias significativas entre pacientes con DTA de CDR=1 y CDR=2.

En el grupo de DFTvc, comparando los grupos de distinto grado de severidad, los pacientes con CDR=0,5 presentan significativamente menos alteraciones que el grupo de CDR=1 en el praxicón de entrada (Chi cuadrado=5,468, $gl=1$, $p=0,019$), el sistema semántico de acción (Chi cuadrado=5,468, $gl=1$, $p=0,019$) y la vía no lexical (Chi cuadrado=12,224, $gl=1$, $p=0,000$).

Análisis inter-grupo de patrones de alteración práxica

Comparando ambas poblaciones clínicas, a nivel de CDR=0,5, los pacientes con DTA tienen mayores alteraciones que los pacientes con DFTvc en la vía no lexical (Chi cuadrado=4,590, $gl=1$, $p=0,032$). Esta diferencia no se mantiene al comparar ambos grupos de pacientes con CDR=1 (Chi cuadrado=0,248, $gl=1$, $p=0,619$).

Discusión

Los resultados de este estudio señalan que, en ambos grupos de pacientes, la apraxia se presenta con mucha frecuencia en estadios leves de la enfermedad. Presentándose como una alteración precoz, la apraxia es un síntoma que ineludiblemente debe considerarse durante la detección de un trastorno demencial.

Si bien las tareas de producción gestual fueron las más alteradas en ambos grupos de pacientes, y suelen ser la referencia clínica a la hora de diagnosticar la presencia de apraxia (Geschwind & Damasio, 1985), las pruebas de comprensión de gestos o de semántica de acción presentaron dificultades a gran número de los pacientes, por tanto estos subdominios deben incluirse en la valoración del sistema de praxias. De la misma manera, si bien los gestos no familiares quedan por fuera de la definición original de praxias por no tratarse de gestos aprendidos, la frecuente alteración en la imitación de gestos no familiares en pacientes apráxicos justifica la administración de esta prueba.

En estudios anteriores, no se hallaron diferencias entre el rendimiento a la orden verbal y a la imitación, mientras que hubo una mejora considerable en la ejecución con el objeto en la mano (Rapsak et al., 1989). Es notoria en ambos grupos de pacientes la mejora en el rendimiento cuando se ejecutan los gestos con la herramienta en la mano. Esta mejora se produciría porque, por un lado, el objeto provee información visual y táctil, y por otro lado, limita los posibles errores y orienta la acción. En ambas poblaciones encontramos que durante ejecución de gestos a la orden verbal los pacientes produjeron el doble de errores respecto de la imitación de gestos. Es posible que esto se deba al mayor grado de abstracción que exige la tarea de la ejecución gestual a la orden verbal. A su vez, la imitación de gestos no familiares se mostró mucho más exigente que la imitación de gestos familiares. Esto es consistente con reportes anteriores que señalan una mayor dificultad en la imitación de gestos no familiares (Goldenberg & Hagmann, 1997; Salter, Roy, Black, Joshi & Almeida, 2004; Sunderland, 2007).

Desde el modelo cognitivo de praxias, las alteraciones en ambos grupos de pacientes fueron principalmente a nivel de los praxicones o del sistema de semántica de acción. Las fallas a partir de alteraciones periféricas aisladas, debido a déficits en el ingreso visual o verbal al sistema de praxias, solo se presentaron en una

minoría de pacientes y frecuentemente en estadios iniciales de la demencia. El hallazgo de alteraciones semánticas en DTA es frecuentemente reportado, mientras que los déficits semánticos son habituales en la variante temporal de la DFT (Knibb, Kipps & Hodges, 2006; Miller et al., 2012).

En ambos grupos de pacientes, la severidad de la apraxia aumenta conforme se desarrolla la demencia, a menos en los primeros estadios de la misma. A mayor severidad de la demencia, ambos grupos presentan más frecuentemente alterado el praxicón de entrada, el sistema de semántica de acción y la vía no lexical, pudiendo postularse la alteración de estos dominios como una medida de la severidad del paciente. En el grupo DTA, también se encuentran mayores alteraciones en el praxicón de salida a mayor severidad de la demencia. Es posible que estas diferencias halladas en DTA se reproduzcan en DFTvc al aumentar el tamaño de la muestra de pacientes con DFTvc en estadios leves (CDR=1). La valoración del sistema de praxias podría utilizarse como herramienta de seguimiento, a menos en pacientes con demencia leve o muy leve.

En términos generales, el desempeño en las tareas de praxias es muy similar en ambos grupos clínicos. Es posible que las similitudes que presentan ambas patologías se deban a que en ambos trastornos demenciales se afectan procesos cognitivos similares. Una descripción detallada del rendimiento práxico de ambas demencias y la comparación entre las mismas no ha sido previamente reportada.

No obstante estas similitudes, al comparar globalmente el rendimiento en la batería de praxias de ambas muestras de pacientes, los pacientes con DTA presentaron más frecuentemente alteraciones en el praxicón de entrada y en la vía no lexical. No obstante, apareando los pacientes por severidad, solo se presentaron diferencias a nivel de demencia muy leve (CDR=0,5) en la vía no lexical, con una mayor afectación en pacientes con DTA. Dada la relación entre las tareas de comprensión gestual y la severidad de la demencia, es posible que las diferencias encontradas en el praxicón de entrada sean solamente debido a un deterioro cognitivo general dispar en ambos grupos de pacientes. En el mismo sentido, el mayor compromiso de los lóbulos parietales en el grupo de pacientes con DTA podría explicar esta diferencia.

Holl et al. (2011) señalan que para déficits neuropsicológicos particulares, como la apraxia ideomotora, la división entre pacientes corticales y subcorticales no parece ser clínicamente significativa. Estos autores no encontraron diferencias en la imitación de gestos sin significado entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y pacientes con enfermedad de Huntington. Si bien la DFTvc se presenta con un perfil de síntomas fronto-subcorticales (Pelegriñ-Valeroa et al., 2008; Sánchez González, López Zumeta, Almendrote Muñoz & Prats Sánchez, 2013), de acuerdo a los resultados de esta muestra, esta diferencia si está presente entre pacientes con DTA y pacientes con DFTvc, a menos a estadios muy leves de la demencia (CDR=0,5).

Se ha reportado que la imitación de gestos sin significado se altera precozmente en la DTA (Mozaz, Espinal & Formica, 1999; Ska & Joannette, 1990). En este sentido, la imitación de gestos no familiares podría postularse como un marcador precoz de DTA.

Se ha propuesto que la imitación de gestos no familiares está especialmente vinculada al funcionamiento del lóbulo parietal izquierdo, que es necesario para la

codificación de los movimientos en relación con el esquema corporal (Buxbaum, Giovannetti & Libon, 2000; Goldenberg, 2001). El compromiso diferencial de áreas parietales en ambos grupos de pacientes (Foundas, Leonard, Mahoney, Agee & Heilman, 1997; Kitagaki et al., 1998; Scahill, Schott, Stevens, Rossor & Fox, 2002) explicaría el peor desempeño de los pacientes con DTA en la prueba de imitación de gestos no familiares.

Los resultados de este estudio señalan que la dificultad en imitar gestos no familiares podría contribuir al diagnóstico diferencial entre DTA y DFTvc.

En resumen, este trabajo refuerza la evidencia de múltiples alteraciones práxicas en DTA y DFTvc, incluso en estadios tempranos de la demencia. Ambos grupos de pacientes presentan un patrón similar, con mayores alteraciones en las tareas de producción gestual. La marcada relación entre el rendimiento práxico y la severidad de la demencia demuestra que la apraxia aumenta conforme se desarrolla la demencia. La evidencia de alteración precoz de las praxias y de su relación con la severidad de la demencia, reafirma la importancia de la valoración sistemática de este dominio durante el proceso diagnóstico de la demencia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referències

Albert, M. (1984). *Clinical neurology of aging*. New York: Oxford University Press.

Allegri, R. F., Ollari, J. A., Mangone, C. A., Arizaga, R. L., De Pascale, A., Pellegrini, M., et al. (1999). El "Mini-Mental State Examination" en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Revista Neurológica Argentina*, 24 (1), 31-35.

American Psychiatric Association (Ed.). (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®*. American Psychiatric Pub.

Asociación Médica Mundial (2008). *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*.

Bayles, K., & Kaszniak, A. (1987). *Communication and Cognition in Normal Aging and Dementia*. Boston: Little, Brown.

Blass, D. M., & Rabins, P. V. (2009). Depression in Frontotemporal Dementia. *Psychosomatics*, 50, 239-47.

Braaten, A. J., Parsons, T. D., McCue, R., Sellers, A., Burns, W. J. (2006). Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *International Journal of Neuroscience*, 116 (11), 1271-93.

Buxbaum, L. J., Giovannetti, T., & Libon, D. (2000). The role of the dynamic body schema in praxis: evidence from primary progressive apraxia. *Brain and Cognition*, 44 (2), 166-91.

Calabria, M., Cotelli, M., Adenzato, M., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2009). Empathy and emotion recognition in semantic dementia: A case report. *Brain and Cognition*, 70, 247-52.

Cano Gutiérrez, C. A., & Ramírez Castro, R. A. (2004). Avances nosológicos de las demencias. Caracterización de los pacientes con demencia frontotemporal. *MedUNAB*, 7, 84-8.

Derouesné, C., Lagha-Pierucci, S., Thibault, S., Baudouin-Madec, V., & Lacomblez, L. (2000). Apraxic disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(13), 1760-1769.

Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., et al. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral Cortex*, 19 (3), 497-510.

Donoso, A., & Salinas, P. (2009). Demencias frontotemporales: Tres casos de la variante frontal. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 47, 286-92.

Dumont, C., & Ska, B. (2000). Pantomime recognition impairment in Alzheimer's Disease. *Brain and Cognition*, 43 (1-3), 177-181.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-98.

Foundas, A. L., Leonard, C. M., Mahoney, S. M., Agee, O. F., & Heilman, K. M. (1997). Atrophy of the hippocampus, parietal cortex, and insula in Alzheimer's disease: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 10 (2), 81-9.

Foundas, A. L., Macauley, B. L., Raymer, A. M., Maher, L. M., González Rothi, L. J., & Heilman, K. M. (1999). Ideomotor apraxia in Alzheimer disease and left hemisphere stroke: limb transitive and intransitive movements. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 12 (3), 161-6.

Friedland, R. P., Brun, A., & Budinger, T. F. (1985). Pathological and positron emission tomographic correlates in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1 (8422), 228.

Galvin, J. E., Roe, C. M., Powlishta, K. K., Coats, M. A., Muich, S. J., Grant, E., ... & Morris, J. C. (2005). The AD8 A brief informant interview to detect dementia. *Neurology*, 65(4), 559-564.

Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. Part 1. *Brain*, 88, 237-294.

Geschwind, N. & Damasio, A. R. (1985). Apraxia. En J. A. M. Frederiks (Ed), *Handbook of Clinical Neurology: Clinical Neuropsychology* (pp. 423-432). Amsterdam New York: Elsevier.

Goldenberg, G. (2001). Imitation and matching of hand and finger postures. *Neuroimage*, 14, S132-S6.

Goldenberg, G., & Hagmann, S. (1997). The meaning of meaningless gestures: a study of visuo-imitative apraxia. *Neuropsychologia*, 35, 333-341.

Goldenberg, G., Hermsdörfer, J., Glindemann, R., Rorden, C., & Karnath, H. O. (2007). Pantomime of tool use depends on integrity of left inferior frontal cortex. *Cerebral Cortex*, 17 (12), 2769-76.

- Gómez, P. G., & Politis, D. G. (2011). Severidad de la demencia y apraxia en demencia frontotemporal variante frontal. *Revista Neurología Argentina*, 3(4), 203-209.
- González Rothi, L. J., Heilman, K. M., & Watson, R. T. (1985). Pantomime comprehension and ideomotor apraxia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 48 (3), 207–210.
- González Rothi, L. J., Ochipa, C., & Heilman, K. M. (1991). A cognitive neuropsychological model of limb apraxia. *Cognitive Neuropsychology*, 8, 443–458.
- González Rothi, L. J., & Heilman, K. M. (Eds.). (1997). *Apraxia: The neuropsychology of action* (Vol. 967, No. 9944). Psychology Press.
- Haaland, K. Y., Harrington, D. L., & Knight, R. T. (2000). Neural representations of skilled movement. *Brain*, 123 (11), 2306-13.
- Heilman, K.M., González Rothi, L.J., & Valenstein, E. (1982). Two forms of ideomotor apraxia. *Neurology*, 32, 342–346.
- Holl, A. K, Ille, R., Wilkinson, L., Otti, D. V., Hödl, E., Herranhof, B., et al. (2011). Impaired ideomotor limb apraxia in cortical and subcortical dementia: a comparison of Alzheimer's and Huntington's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 8 (4), 208-15.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 566–72.
- Hux, M. J., O'Brien, B. J., Iskedjian, M., Goeree, R., Gagnon, M., & Gauthier, S. (1998). Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *Canadian Medical Association Journal*, 159 (5), 457-65.
- Jauss, M., Herholz, K., Kracht, L., Pantel, J., Hartmann, T., Jensen, M., et al. (2001). Frontotemporal dementia: clinical, neuroimaging, and molecular biological findings in 6 patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251, 225–31.
- Kimura, D. (1982). Left hemisphere control of oral and branchial movements and their relation to communication. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 298, 135–149.
- Kitagaki, H., Mori, E., Yamaji, S., Ishii, K., Hirono, N., Kobashi, S., et al. (1998). Frontotemporal dementia and Alzheimer disease: evaluation of cortical atrophy with automated hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology*, 208, 431-9.
- Knibb, J. A., Kipps, C. M., & Hodges, J. R. (2006). Frontotemporal dementia. *Current opinion in neurology*, 19(6), 565-571.
- Leiguarda, R.C., & Marsden, C.D. (2000) Limb apraxias: higher order disorders of sensorimotor integration. *Brain*, 123, 860–879.
- Liepmann, H. (1900). Das Krankheitshildder der Apraxie (Motorischen/Asymbolie). *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 8, 15–44, 102–132, 182–197.
- Lillo, P., Garcin, B., Hornberger, M., Bak, T. H., Hodges, J. R. (2010). Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 67 (7), 826-30.
- Lund & Manchester Groups. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 416-418.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. Jr., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7 (3), 263-9.
- Miller, L. A., Hsieh, S., Lah, S., Savage, S., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). One size does not fit all: Face emotion processing impairments in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease are mediated by distinct cognitive deficits. *Behavioural neurology*, 25(1), 53-60.
- Mozaz, M. J., Espinal, J. B., & Formica, A. (1999). Diferencias en la imitación de diferentes tipos de movimientos en pacientes con probable enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Neuropsicología*, 1 (1), 29-48.
- Neary, D., Snowden, J., & Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, 4, 771-80.
- Omar, R., Sampson, E. L., Loy, C. T., Mummery, C. J., Fox, N. C., Rossor, M. N., et al. (2009). Delusions in frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Neurology*, 256, 600–7.
- Pelegrín-Valeroa, C., Castillo-Giménez, L., Jiménez-Cortés, M., Tirapu-Ustárrozb, J., Benabarre-Ciriac, S., & Olivera-Pueyo, J. (2008). Proyecto de una nueva escala de valoración de la demencia frontotemporal.
- Pick, A. (1892). *Über die Beziehungen der senilen Himatrophie zur Aphasie*. Prager Medizinische Wochenschrift, 17, 165-7.
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*, 10 (2), 162-72.
- Poletti, M., Nucciarone, B., Baldacci, F., Nuti, A., Lucetti, C., Del Dotto, P., et al. (2008). Gestural buffer impairment in early onset Corticobasal Degeneration: a single-case study. *Neuropsychological Trends*, 4, 45–58.
- Politis, D. G. (2003). Nuevas perspectivas en la evaluación de las apraxias. Tesis doctoral para la obtención del título de Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.
- Rapcsak, S. Z., Crowell, S. C., & Rubens, A. B. (1989). Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology*, 39 (5), 664-8.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134 (9), 2456-77.
- Roca, M., Torralba, T., López, P., Marengo, J., Cetkovich, M., & Manes, F. (2008). Diferenciación entre demencias en estadio inicial y depresión, utilizando

- la versión española del Addenbrooke's Cognitive Examination. *Revista de neurología*, 46(6), 340-343.
- Rohrer, J. D., Rossor, M. N., & Warren, J. D. (2010). Apraxia in progressive nonfluent aphasia. *Journal of Neurology*, 257, 569-74.
- Rohrer, J. D., Warren, J. D., Omar, R., Mead, S., Beck, J., Revesz, T., et al. (2008). Parietal Lobe Deficits in Frontotemporal Lobar Degeneration Caused by a Mutation in the Progranulin Gene. *Archives of Neurology*, 65, 506-13.
- Rousseaux, M., Rénier, J., Anicet, L., Pasquier, F., & Mackowiak-Cordoliani, M. A. (2012). Gesture comprehension, knowledge and production in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 19 (7), 1468-1331.
- Roy, E. A., & Square, P. A. (1985). Common considerations in the study of limb, verbal and oral apraxia. *Advances in Psychology*, 23, 111-161.
- Salter, J. E., Roy, E. A., Black, S. E., Joshi, A., & Almeida, Q. J. (2004). Gestural imitation and limb apraxia in corticobasal degeneration. *Brain and Cognition*, 55 (2), 400-402.
- Sánchez González, R., López Zumeta, S., Almendrote Muñoz, M., & Prats Sánchez, L. (2013). Demencia frontotemporal y manía: estudio de un caso y revisión de la literatura. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, 3(1).
- Scahill, R. I., Schott, J. M., Stevens, J. M., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (7), 4703-7.
- Shima, K., & Tanji, J. (2000). Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *Journal of Neurophysiology*, 84 (4), 2148-60.
- Shinagawa, S., Toyota, Y., Ishikawa, T., Fukuhara, R., Hokoishi, K., Komori, K., et al. (2008). Cognitive Function and Psychiatric Symptoms in Early- and Late-Onset Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25, 439-44.
- Ska, B., & Joannette, Y. (1990). Imitation of meaningless gestures in dementia of the Alzheimer's type. 13th European Conference. International Neuropsychological Society. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12 (3), 418.
- Stamenova, V., Roy, E. A., & Black, S. E. (2009). A model-based approach to understanding apraxia in Corticobasal Syndrome. *Neuropsychology Review*, 19 (1), 47-63.
- Sunderland, A. (2007). Impaired imitation of meaningless gestures in ideomotor apraxia: a conceptual problem not a disorder of action control?: a single case investigation. *Neuropsychologia*, 45(8), 1621-1631.
- Taylor, R. (1994). Motor apraxia in Dementia. *Perceptual and Motor Skills*, 79, 523-528.
- Thambisetty, M., Simmons, A., Velayudhan, L., Hye, A., Campbell, J., Zhang, Y., et al. (2010). Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 67 (7), 739-48.
- Tocco, M., Hendrix, S., Miller, M. L., Pejovic, V., & Graham, S. M. (2011). Efficacy of Memantine by baseline disease severity: post-hoc analysis of pooled trials in patients with mild to moderate alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12 (3), B10.
- Travniczek-Marterer, A., Danielczyk, W., Simanyi, M., & Fischer, P. (1993). Ideomotor apraxia in Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavia*, 88 (1), 1-4.
- van Elk, M., van Schie, H. T., Bekkering, H. (2009). Action semantic knowledge about objects is supported by functional motor activation. *Journal of experimental psychology: Human perception & performance*, 35 (4), 1118-28.
- Wenning, G. K., Litvan, I., Jankovic, J., Granata, R., Mangone, C. A., McKee, A., et al. (1998). Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64, 184-9.
- Yesavage, J.A., Brooks, J.O., Taylor, J., & Tinklenberg, J. (1993) Development of aphasia, apraxia and agnosia and decline in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 150, 742-747.