

Síntomas neuropsiquiátricos en la afasia progresiva primaria

Cecilia M. Serrano, Carol Dillon, Diego M. Castro, Mónica Iturry, Galeno J. Rojas, Leonardo Bartoloni, Fernando Taragano, Ricardo F. Allegri

Laboratorio de Investigación de la Memoria. Hospital Abel Zubizarreta (GCBA). Servicio de Investigación y Rehabilitación Neuropsicológica (SIREN). Instituto Universitario CEMIC. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dra. Cecilia M. Serrano. Servicio de Investigación y Rehabilitación Neuropsicológica (SIREN). Instituto Universitario CEMIC. Avda. E. Galván, 4102. C1431FWN Buenos Aires, Argentina.

E-mail: siren@cemic.edu.ar

Aceptado tras revisión externa: 14.05.09.

Cómo citar este artículo: Serrano C, Dillon C, Castro DM, Iturry M, Rojas GJ, Bartoloni L, et al. Síntomas neuropsiquiátricos en la afasia progresiva primaria. Rev Neurol 2010; 50: 58-9.

© 2010 Revista de Neurología

La afasia progresiva primaria (APP) se caracteriza por un deterioro del lenguaje verbal lentamente progresivo en ausencia de otros trastornos cognitivos o conductuales [1]. El diagnóstico clínico de la APP se hace cuando el lenguaje es el área predominante de disfunción y la memoria, la visuopercepción, el comportamiento y otros dominios se hallan preservados durante al menos dos años. Los criterios diagnósticos de Lund-Manchester [2] identifican a la APP como parte de la demencia frontotemporal, pero se han descrito criterios diagnósticos propios para la APP [3]. Propuesta como síndrome con trastornos del lenguaje diversos, la APP podría responder a diversas enfermedades degenerativas, cuyo denominador común es el deterioro neuroanatómico de las áreas del lenguaje. En los últimos años se han incorporado trastornos cognitivos y conductuales leves asociados al síndrome [4-8].

El objetivo del estudio es determinar la presencia y el tipo de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con APP.

Estudiamos 26 pacientes con diagnóstico de APP según Mesulam [3], en el período 1997-2007, comparados con 20 controles. Se excluyeron pacientes que presentaron afasia secundaria a enfermedades neurológicas como tumores o infartos cerebrales. Fueron clasificados en tres tipos de APP [9]: APP no fluente (APPNF), APP fluente (APPF) y APP logopéica (APPL); y

por tipo de afasia: afasia tipo Broca, anómica, transcortical motora, tipo Wernicke y transcortical sensorial [10].

Se utilizó un protocolo neuropsicológico extenso; para el objetivo del estudio se usó el inventario neuropsiquiátrico (NPI) en su versión NPI-Q [11], que informa de la presencia de ideas delirantes, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición e irritabilidad, y de estar presentes se considera su gravedad. Un familiar o cuidador provee la información. Los valores del NPI-Q corresponden al producto de la gravedad por la frecuencia de aparición de síntomas. El grado de depresión percibido por el paciente se valoró mediante el inventario de depresión de Beck (IB) [12].

Los datos demográficos, las puntuaciones del test minimental –*Minimental State Examination* (MMSE)– [13], NPI-Q e IB se expresan en media \pm desviación estándar. Los síntomas neuropsiquiátricos entre los pacientes con APP fueron comparados con los de 20 controles.

Para el análisis estadístico se usó el test de la *t* de Student para muestras independientes y análisis de la varianza de un factor para variables cuantitativas. Si en el análisis de varianza (ANOVA) no se cumplía homogeneidad de las varianzas, se usó la prueba de Welch, y para comparaciones múltiples, el test de Games-Howell. En la comparación entre variables cualitativas se utilizó el test de independencia (*chi* al cuadrado). Para analizar los factores predictores de depresión se empleó la razón de probabilidad (*odds ratio*) y su intervalo de confianza al 95%. La información se procesó con el programa SPSS v. 11.5.

En los 26 casos la media de edad fue de $69,2 \pm 8,25$ años, el 73% fueron mujeres. La media de escolaridad fue de $8,78 \pm 3,70$ años. El valor del MMSE fue de $15,19 \pm 6,70$ puntos, con un rango entre 2 y 28.

De acuerdo con el tipo de APP, 12 casos presentaron APPNF (46%), 9 APPF (35%) y 5 APPL (19%). Según el tipo de afasia, 11 casos presentaron afasia tipo Broca, 6 afasia anómica, 1 afasia transcortical motora, 4 afasia tipo Wernicke y 4 afasia transcortical sensorial.

Los trastornos de conducta en la consulta inicial se hallaron en tres pacientes (12%) en asociación a la queja cognitiva. Esos pacientes presentaron irritabilidad, apatía y cambio de conducta (trastorno de la personalidad).

De 26 pacientes, se completó el NPI-Q en 23, de los que el 88% presentó algún tipo de síntoma

psiquiátrico (21 pacientes), y se contrastaron estos valores con el 35% encontrado en los controles (7 de 20 sujetos). La diferencia entre estos porcentajes fue significativa ($p < 0,05$). Cuando se analizó la puntuación total obtenida en el NPI-Q se observó que en el grupo de APP fue de $8,22 \pm 8,08$ y en el grupo control fue de $1,3 \pm 2,1$, que también fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

El IB fue completado por 18 de los 26 pacientes; la puntuación total de IB en el grupo control fue de $6,7 \pm 4,2$ frente a $14,7 \pm 8,9$ en el grupo de APP, con diferencia significativa ($p < 0,05$).

Los síntomas de depresión, ansiedad y apatía fueron más frecuentes en el grupo de APP. No se encontró diferencia significativa en la presencia de síntomas entre los tipos de APP.

La APP resulta de la neurodegeneración progresiva y focal perisilviana. La extensión al resto de la corteza conlleva a la aparición de déficit cognitivos adicionales en el curso de la enfermedad [5]. Algunos pacientes desarrollan síntomas neuropsiquiátricos: más frecuentemente, depresión, ansiedad y apatía. El hallazgo de sintomatología psiquiátrica coincide con los resultados de otros estudios [4,6-8]. Marcinski et al [4] compararon 14 pacientes con APP y 12 pacientes con la variante conductual de demencia frontotemporal. Los pacientes con APP no tuvieron trastornos del comportamiento al inicio del estudio, pero desarrollaron sintomatología de demencia frontotemporal durante el seguimiento.

El hallazgo de depresión en APP fue comunicado en un estudio reciente [7] que coincidía con nuestros resultados. Se describía una tendencia a tener un rendimiento más bajo en pruebas de denominación en los pacientes con mayor depresión.

Con respecto al análisis del subtipo de APP y síntomas neuropsiquiátricos, nuestro estudio no logró identificar ningún perfil neuroconductual patognomónico de cada variante, contrariamente al estudio de Rosen et al [6], en el cual pacientes con APPF mostraron mayor desinhibición, comportamiento motor aberrante y trastornos en la alimentación que los subtipos AAPNF y AAPPL.

La APP afecta predominantemente al hemisferio izquierdo. El hallazgo de mayor prevalencia de depresión en los pacientes con demencia semántica, quienes tenían mayor atrofia temporal derecha [14], apoya la hipótesis de que la lesión estructural cumple un papel primor-

dial en la etiología de la depresión en la APP y otros trastornos [9]; estudios de imágenes demuestran afectación de la corteza frontal –ventrolateral, ventromedial y orbitobasal– y de la corteza temporal en pacientes con depresión, también con mayor predominio de afectación izquierda [15].

La desinhibición observada refleja la afectación de la corteza frontal ventral, el polo temporal, la amígdala y sus interconexiones con la corteza prefrontal [16]. Las cortezas cingular dorsal anterior, prefrontal dorsolateral y conexiones con ganglios basales están relacionadas con la apatía [17], que revela que la neurodegeneración no se limita al área perisilviana.

En conclusión, los pacientes con APP pueden padecer alteraciones conductuales como apatía, ansiedad y depresión, por lo que debemos plantear si estos síntomas podrían formar parte del trastorno, y en ese caso si deberían incorporarse a los criterios diagnósticos de APP.

La profundización del conocimiento deberá acercarnos a considerar a la APP como una entidad nosológica y no sindrómica. Mientras su fisiopatología continúe en estudio, la identificación de los tipos de afasia y sus perfiles neuropsiquiátricos permitirá interpretar y acercar la disfunción neuroanatómica subyacente a la clínica e investigar los mecanismos neuropsicológicos comprendidos en los procesos lingüísticos.

Bibliografía

- Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11: 592-8.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobe degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49: 425-32.
- Marczinski CA, Davidson W, Kertesz A. A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17: 185-90.
- Serrano C, Martelli M, Harris P, Tufro G, Ranalli C, Taragano F, et al. Afasia progresiva primaria: variabilidad clínica. Análisis de 15 casos. *Rev Neurol* 2005; 41: 527-33.
- Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology* 2006; 67: 1752-6.
- Medina J, Weintraub S. Depression in primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20: 153-60.
- Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and

primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008; 21: 133-41.

- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335-46.
- Benson DF, Ardila A. Aphasia: a clinical perspective. New York: Oxford University Press; 1996.
- Boada M, Cejudo JC, Tárraga L, López OL, Kaufer D. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurología* 2002; 17: 317-23.
- Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbauhg J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-7.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology* 2003; 61: 1196-203.
- Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, et al. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 631-40.
- Massimo L, Powers C, Moore P, Vesely L, Avants B, Gee J, et al. Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 96-104.
- Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: insights into their neural correlates. *Neurology* 2008; 71: 736-42.

Retos y perspectivas del tratamiento antiplaquetario en la prevención secundaria de eventos vasculares

Otman Fernández-Concepción,
Sergio González-García

Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Otman Fernández Concepción. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29, n.º 112, e/D y E. Vedado. Plaza. CP 10400. La Habana, Cuba.

E-mail: otmanfc@infomed.sld.cu

Aceptado tras revisión externa: 13.11.09.

Cómo citar este artículo: Fernández-Concepción O, González-García S. Retos y perspectivas del tratamiento antiplaquetario en la prevención secundaria de eventos vasculares. *Rev Neurol* 2010; 50: 59-61.

© 2010 Revista de Neurología

Dos artículos recientes, publicados en *The New England Journal of Medicine* (NEJM), han generado un gran debate e interés con relación a la prevención cardiovascular, incluyendo el ictus, mediante antiplaquetarios.

El primero de éstos proviene del registro francés del *Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction* (FAST-MI), el cual demostró que la variante alélica CYP2C19 del gen que codifica para el citocromo P450 (enzima que convierte clopidogrel en su metabolito activo), disminuye la función de esta enzima y aumenta el riesgo de muerte y de evento cardiovascular mayor (infarto de miocardio e ictus) en pacientes que fueron sometidos a angioplastia coronaria percutánea [1].

El otro estudio se realizó a partir de la cohorte tratada con clopidogrel en el *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcome by Optimization Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TRITON-TIMI). Los autores concluyen que la variabilidad genética influye en la respuesta farmacológica y clínica al clopidogrel, y que portadores del alelo CYP2C19 de función reducida tienen una disminución significativa de los niveles del metabolito activo, una disminución de la inhibición plaquetaria inducida por el clopidogrel y tasas elevadas de eventos cardiovasculares mayores [2]. Los eventos cardiovasculares incluyeron: muerte vascular, infarto de miocardio e ictus.

Estos trabajos confirman la existencia de variabilidad en la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel y su repercusión clínica; además, identifican un determinante genético asociado a la baja respuesta. Aunque la mayor repercusión de estos resultados se ha observado en el campo de la cardiología, el clopidogrel es hoy un medicamento ampliamente utilizado en la prevención de las recurrencias en el infarto cerebral no cardioembólico, sobre todo en pacientes con intolerancia o ‘resistencia’ al ácido acetilsalicílico [3]. La existencia de ‘resistencia’ al clopidogrel añade nuevas dificultades y retos en la prevención de la recurrencia del ictus.

El fenómeno de ‘resistencia’ al ácido acetilsalicílico se estudia desde la década de los noventa, sobre todo su relación con la existencia de eventos vasculares. Un metaanálisis reciente de estudios que evaluaron la ‘resistencia al ácido acetilsalicílico en el laboratorio’ (RAL) y el riesgo de eventos vasculares, encontró una frecuencia de este fenómeno en el 28% [4]. La RAL se asoció a un aumento de la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular mayor: *odds ratio* (OR) = 3,8; intervalo de confianza (IC) al 95% = 2,5-6,1. Esta probabilidad fue mayor para eventos isquémicos: OR = 4,2; IC 95% =