



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
**INSTITUTONACIONALDENEUROLOGÍAYNEU
ROCIRUGIA MANUEL VELASCOSUAREZ**

**HALLAZGOS POR VOLUMETRÍA EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES
CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE SUB-
ESPECIALIDAD EN NEURORRADIOLOGIA**

PRESENTA

DR. LAURANT BAPTISTE TOUSSAINT

TUTORES DE TESIS

**DR. FERNANDO ROBLES RAMÍREZ
DRA. ROSA DELIA DELGADO HERNÁNDEZ**

**Ciudad de
Mexico, Julio 2018.**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Ciudad de México, a 26 Julio del 2018.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA

DR. FERNANDO ROBLES RAMÍREZ
TUTOR DE TESIS

DRA. ROSA DELIA DELGADO HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso, siendo que es la fuente de mi vida y donde encuentro fuerza, confianza y capacidad para seguir adelante en todo lo que emprendo en la vida. Entiendo cada día que El todo lo puede, y que siempre sus pensamientos para mí señal de bienestar y que siempre va estar a conmigo para tener Fé en esta tesis y en todos los aspectos de la vida.

Mis más sinceros agradecimientos a mis honorables y amables tutores de tesis: Dra. Rosa Delia Delgado Hernández y Dr. Fernando Robles Ramírez, por todos sus tiempos brindados para la realización de este proyecto, por sus ayudas incondicionales, sugerencias y conocimientos; que además contribuyeron para la culminación de la tesis; sino también reforzamiento de lazos de amistad y confianza.

Todo esto nunca hubiera sido posible sin el amparo incondicional de mi familia, el amor sin igual de mi querida y bella esposa Martine Celius; así como mi príncipe Dorian y mi princesa Zarah-Lys, mis padres, mis hermanas y hermano por todo su ayuda, amor y palabras de bendición que nunca faltan.

A mis estimados coautores quienes desinteresadamente me brindaron su tiempo y conocimientos para la realización de este trabajo.

No puedo olvidar a mis compañeros y amigos con los cuales he compartido despacho e incontables horas de trabajo. Gracias por los buenos y malos momentos.

DEDICATORIA

A mi amado y excelentísimo Padre Celestial y nuestro Señor Jesucristo

Por haberme dado la oportunidad de llegar hasta este punto concediéndome salud y vida para lograr mis metas, en medio de su infinita bondad y amor.

Aquí el autor inicia su dedicatoria nombrando a Dios. Recuerda todos esos momentos en donde la gracia y la misericordia del Señor le han brindado fe y valentía para seguir adelante sin desmayar.

A mi amada esposa Martine Baptiste Celius y a mis dos hijos, mi primogénito el príncipe Hiram Dorian Idriss Baptiste y la Princesa Huschai Zarah-Lys Baptiste por ser la razón y el motor por los cuales emprendo estos proyectos de la vida.

A mis padres: Francius Baptiste y Jeanne Toussaint:

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mis hermanos: Agathe, Ruth y Armand Baptiste por estar siempre presente a pesar de la distancia para brindar apoyo y ayuda de todo tipo; a tiempo y fuera de tiempo.

INDICE

RESUMEN.....	Pág 3
ANTECEDENTES.....	Pág 5

MARCO TEORICO

Pág 7

1. Criterios de diagnósticos clínicos del DFTvv
2. Diagnóstico Diferencial
3. Criterios diagnósticos de DFTvc por imagen.
4. Resonancia Magnética en DFTvc
5. Metabolismo de la glucosa determinado por FDG-PET según el subtipo de FTLD
6. Resonancia magnética combinada vs tomografía por emisión de positrones en imágenes cerebrales de laDFTvc.
7. Medición de la atrofia por imagen.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	Pág 19
HIPÓTESIS.....	Pág 20
OBJETIVOS.....	Pág 21
JUSTIFICACIÓN.....	Pág 22

METODOLOGIA Pág 23

CRITERIOS DE SELECCION.....	Pág 23
METODO ESTADÍSTICO.....	Pág 24
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	Pág 24
ANALISIS ESTADISTICO.....	Pág 27
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	Pág 28
CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	Pág 29
RESULTADOS.....	Pág 30
DISCUSION.....	Pág 44
CONCLUSIONES.....	Pág 46
REFERENCIAS.....	Pág 47

RESUMEN

ANTECEDENTES. -Las DFT son una causa frecuente de demencia. En los últimos 20 años, se ha avanzado de forma notable en su conocimiento gracias a los progresos de la biología molecular y la genética. La DFTvc es el síndrome clínico más frecuente. Si bien es cierto que la clínica es esencial para el diagnóstico de la DFT vc pero no suficiente. En primer lugar, el diagnóstico temprano de DFTvc puede resultar muy difícil. La neuroimagen juega un papel crucial en el diagnóstico de DFTvc.

OBJETIVOS. -

Objetivo principal: Definir por imagen, los patrones morfológicos distintivos de atrofia en el grupo de DFT vc; que puedan correlacionarse con la heterogeneidad fenotípica y la progresión clínica de este grupo de pacientes

Objetivos Específicos:

- 1.- Determinar si la variante conductual de la demencia frontotemporal es posible dividirla en distintos subtipos anatómicos.
- 2.- Determinar si existe correlación entre los encontrado por imagen de la variante conductual de la demencia frontotemporal; y lo analizado desde el punto de vista clínico.

PACIENTES Y MÉTODOS. - Mediante un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se incluirán los pacientes con diagnóstico de DFTvc; datos provenientes de la base de datos de la Clínica de Demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), Ciudad de México; del periodo comprendido de Junio 2017 a Junio 2018. Todos los participantes, fueron previamente evaluados por un grupo de psiquiatras, neurólogos y geriatras experimentados; los cuales cuentan con las evaluaciones de rutina implementada por la Clínica de Demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), la cual consiste en: una entrevista clínica con identificación de antecedentes familiares de riesgo, una evaluación cognitiva global que consta en la aplicación de las pruebas cognitivas Mini Mental Status Examination (MMSE) ¹⁷; Inventario Neuropsiquiátrico ¹⁸; IQ-code ¹⁹; Prueba de reloj ²⁰; fluencia verbal semántica, fluencia verbal fonológica ²¹; así como de los índices de funcionalidad para actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria; Índice de Katz y la escala de Lawton Brody ^{22,23}. Además, contarán con un estudio morfológico de neuroimagen, que consiste en una resonancia magnética estructural en equipo de 1.5 T Y 3T, solicitada previamente por la misma clínica.

RESULTADOS. -Se incluyeron en el análisis 9 pacientes con diagnóstico de DFT vc: 6 hombres y 3 mujeres (predominio H:M; 2:1). La edad promedio de los pacientes fue de 58.66 años (57.86 ± 9.19). En los estudios de resonancia magnética cualitativa, se identificaron 5 (55.6%) fueron predominantemente frontal, 3 (33.4%) frontotemporoparietal, 1 (11%) frontotemporal y no se observó ninguno con patrón predominantemente temporal. De los patrones predominantemente frontales: 4 (80%) masculinos y 1 (20%) femenino. De las DFT vc frontotemporoparietal, todos fueron del sexo masculino (100%); la DFT vc frontotemporal fue del sexo femenino.

Estos son los resultados preliminares del presente estudio, sin analizar aún los controles. Por RM; la muestra preliminar consiste en 9 pacientes, 5 pacientes con afección predominantemente frontal (bilateral y simétrica), 3 pacientes con predominio de afección "temporofrontoparietal" y un solo paciente con afección frontotemporal. En este corte transversal preliminar, no se observa ningún paciente con afección tipo predominantemente temporal (ver tablas 3 a 8 respectivamente).

En análisis parcial, se observa que de los 5 paciente subtipo predominantemente frontal; todos muestran disminución del volumen de la amígdala, hipocampo y parahipocampo; aunado a que en 3 pacientes de este subtipo, muestran afección del volumen del cuerpo estriado.

En relación a los hallazgos preliminares del PET-CT, la literatura refiere significativa mayor captación del cíngulo anterior en DFT, mientras de el Alzheimer es en cíngulo posterior, sobretodo al inicio del padecimiento^{4,5,6}. Se confirma que realmente la DFTvc se extiende mas allá de los lóbulos frontales y que hay implicaciones de las redes límbicas.

Al comparar las volumetrías por RM contra lo obtenido por PET-CT; se encontró correlación de la RM-C con el análisis de PET/CT-C molecular en 5/9 pacientes; 3/9 predominantemente frontotemporoparietal, datos que concuerdan con la literatura puesto que en la fase más avanzada de la enfermedad existe afección generalizada de la corteza cerebral; así como 2/9 pacientes con subtipo predominantemente frontal.

CONCLUSIONES. -Preliminarmente, en esta pequeña muestra se identificó predominio por los subtipos predominantemente frontal y temporoparietotemporal. Al comparar RM-C con PET-CT, existió correlación en 5/9 pacientes, con subtipos temporofrontoparietal (3/9) y predominantemente frontal (2/9). Los resultados obtenidos en el presente trabajo son preliminares; y como tesista me comprometo a continuar el presente trabajo, hasta concluir los objetivos iniciales del presente trabajo de investigación.

ANTECEDENTES

Las demencias frontotemporales (DFT) tienen una prevalencia estimada de 15-22 casos/100.000 habitantes y son la causa más común de demencia en adultos menores de 65 años, siendo la edad de presentación más frecuente entre los 50-60 años. Afecta tanto a hombres como mujeres, aunque clásicamente la forma conductual ha sido descrita mayoritariamente en hombres.¹

Desde su primera descripción clínico-patológica hace más de un siglo, el interés por este tipo de demencia se ha incrementado notablemente, tal como se refleja en la última década por el número creciente de publicaciones en el tema. Este interés ha sido en gran parte generado por los avances en neuroimágenes y biomarcadores, el desarrollo de nuevas técnicas de análisis neuropatológico y no menos importante, una mejor caracterización clínica y emergencia de nuevos modelos neurocognitivos. Sin embargo, la plétora de información ha traído consigo cierta confusión entre investigadores y clínicos, en parte fomentada por el uso de múltiples terminologías y definiciones para referirse a una misma entidad y, sobre todo, por el intento de conciliar información clínica con la proveniente de los estudios neuropatológicos. En este último ámbito, el descubrimiento de casos con enfermedad de Alzheimer (EA) que se presentan clínicamente con una variante frontal-conductual o, en otros casos, afásica, ha sido uno de los desafíos emergentes en el estudio de las demencias.^{1,10}

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) es un grupo heterogéneo de trastornos que asocian una degeneración de los lóbulos frontales y temporales en su porción anterior. Constituye entre el 5 y el 20% de las demencias primarias, aunque son más frecuentes en el grupo de inicio temprano. Presenta una tasa más rápida de deterioro. Clínicamente se caracteriza por cambios de personalidad y carácter, con deterioro progresivo de las funciones ejecutivas y del lenguaje. La memoria y habilidades visioespaciales están preservadas hasta fases tardías. Desde un punto de vista clínico, inicialmente, se clasifican en demencias frontotemporales, si dominan las alteraciones de conducta y personalidad (dentro de las que se incluirían como un subgrupo la enfermedad de Pick), y afasia progresiva primaria si predomina la alteración del lenguaje, que puede ser no fluente en la afasia progresiva y fluente en la afasia semántica.^{4,10}

FTD actualmente se divide en tres subtipos principales: demencia frontotemporal de variante conductual (DFTvc), variante semántica de afasia progresiva primaria (svPPA) y afasia primaria

progresiva variante no fluida (nfvPPA).Una tercera variante de PPA, la afasia progresiva primaria de la variante logopénica (lvPPA) se asocia con la atrofia de la unión temporoparietal y los hallazgos histopatológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA).^{3,4,9}

El subtipo DFTvc es la forma más común de DFT. Esta demencia comparte muchos síntomas con trastornos psiquiátricos primarios que incluyen esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno límite de la personalidad y trastorno bipolar. Además, las enfermedades neurodegenerativas con anomalías de movimiento prominentes incluyendo parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (CBD) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS); a menudo presentes como DFTvc o nfvPPA. ³

MARCO TEORICO

Las demencias frontotemporales (DFT) tienen una prevalencia estimada de 15-22 casos/100.000 habitantes y son la causa más común de demencia en adultos menores de 65 años, siendo la edad de presentación más frecuente entre los 50-60 años. Afecta tanto a hombres como mujeres, aunque clásicamente la forma conductual ha sido descrita mayoritariamente en hombres.¹

Desde su primera descripción clínico-patológica hace más de un siglo, el interés por este tipo de demencia se ha incrementado notablemente, tal como se refleja en la última década por el número creciente de publicaciones en el tema. Este interés ha sido en gran parte generado por los avances en neuroimágenes y biomarcadores, el desarrollo de nuevas técnicas de análisis neuropatológico y no menos importante, una mejor caracterización clínica y emergencia de nuevos modelos neurocognitivos. Sin embargo, la plétora de información ha traído consigo cierta confusión entre investigadores y clínicos, en parte fomentada por el uso de múltiples terminologías y definiciones para referirse a una misma entidad y, sobre todo, por el intento de conciliar información clínica con la proveniente de los estudios neuropatológicos. En este último ámbito, el descubrimiento de casos con enfermedad de Alzheimer (EA) que se presentan clínicamente con una variante fronto-conductual o, en otros casos, afásica, ha sido uno de los desafíos emergentes en el estudio de las demencias.^{1,10}

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) es un grupo heterogéneo de trastornos que asocian una degeneración de los lóbulos frontales y temporales en su porción anterior. Constituye entre el 5 y el 20% de las demencias primarias, aunque son más frecuentes en el grupo de inicio temprano. Presenta una tasa más rápida de deterioro. Clínicamente se caracteriza por cambios de personalidad y carácter, con deterioro progresivo de las funciones ejecutivas y del lenguaje. La memoria y habilidades visioespaciales están preservadas hasta fases tardías. Desde un punto de vista clínico, inicialmente, se clasifican en demencias frontotemporales si dominan las alteraciones de conducta y personalidad (dentro de las que se incluirían como un subgrupo la enfermedad de Pick), y afasia progresiva primaria si predomina la alteración del lenguaje, que puede ser no fluente en la afasia progresiva y fluente en la afasia semántica.^{4,10}

FTD actualmente se divide en tres subtipos principales: demencia frontotemporal de variante conductual (DFTvc), variante semántica de afasia progresiva primaria (svPPA) y afasia primaria progresiva variante no fluida (nfvPPA). Una tercera variante de PPA, la afasia progresiva primaria de la variante logopenica (lvPPA) se asocia con la atrofia de la unión temporoparietal y los hallazgos histopatológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA).^{3,4,9}

El subtipo DFTvc es la forma más común de DFT. Esta demencia comparte muchos síntomas con trastornos psiquiátricos primarios que incluyen esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno límite de la personalidad y trastorno bipolar. Además, las enfermedades neurodegenerativas con anomalías de movimiento prominentes incluyendo parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (CBD) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS); a menudo presentes como DFTvc o nfvPPA.³

1.1. Criterios de diagnósticos clínicos del DFTvc

Según de consenso para el diagnóstico clínico de la variante conductual de la DFT (Rascovsky, 2007)²⁴

Posible DFT vc

Al menos 3 de los siguientes síntomas cognitivos o conductuales, de forma persistente o recurrente (A-F):

- A. Desinhibición conductual precoz (3 años)
- B. Apatía o inercia precoz (3 años)
- C. Pérdida de empatía precoz (3 años)
- D. Conducta perseverante, estereotipada, compulsiva o con rituales
- E. Hiperoralidad y cambios en la dieta
- F. Perfil neuropsicológico: Déficits en la función ejecutiva con relativa preservación de la memoria y habilidades visioespaciales

Probable DFT vc

Todos los siguientes deben estar presentes:

- A. Cumplir criterios de DFT vc posible

B. Deterioro funcional significativo

C. Hallazgos compatibles en neuroimagen: atrofia (TC o RM) o hipoperfusión (SPECT)/hipometabolismo (PET) frontal y/o temporal anterior

DFT vc definitiva

Debe cumplirse el criterio A y estar presentes el B o el C

A. Cumplir criterios de DFT vc posible o probable

B. Evidencia histopatológica de DLFT en biopsia o autopsia

C. Presencia de una mutación patogénica conocida

Criterios de exclusión de DFT vc

A. Presencia de enfermedad médica o neurológica no degenerativa que explique mejor los déficits

B. Presencia de enfermedad psiquiátrica que justifique la alteración conductual

C. Presencia de biomarcadores altamente sugestivos de enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa²⁴

En 2011, se realizó una revisión de los criterios diagnósticos para la variante conductual de la demencia frontotemporal propuestos por Neary et al en 1998, con el objetivo de incrementar la sensibilidad diagnóstica en etapas tempranas de la enfermedad. Al comparar los nuevos criterios con la evidencia histológica se encontró que la sensibilidad llegaba al 85% y la especificidad hasta el 95% (Harris et al., 2013)²⁹. Estos criterios sugieren complementar las evaluaciones clínicas de rutina con evaluaciones neuropsicológicas, así como con biomarcadores que pueden ser de neuroimagen, séricos, genéticos o de líquido cefalorraquídeo, los cuales en conjunto permitirán incrementar la certeza diagnóstica; así como facilitarán el diagnóstico diferencial de otras entidades neurodegenerativas.^{27,29}

1.2. Diagnóstico Diferencial

Es indispensable realizar un diagnóstico preciso para un adecuado manejo clínico, pronóstico; así como para la realización de ensayos clínicos. Para eso es de vital importancia excluir otras causas potencialmente tratables de demencia o que expliquen los síntomas actuales. Los pacientes deben ser tamizados para descartar apnea obstructiva del sueño, hidrocefalia normotensa o hipotensión intracraneana, enfermedad vascular, alteraciones metabólicas o endocrinológicas, neoplasias o síndromes paraneoplásicos, infecciones del SNC, déficits nutricionales, abuso de drogas o intoxicación (Bang et al., 2015; Miller & P., 2014).^{26,28}

Es indispensable iniciar con una historia clínica completa enfocándose en cambios recientes en el comportamiento, el afecto y la cognición; ya que la DFTvc es frecuentemente confundida con trastornos psiquiátricos, debido a los cambios agudos en etapas tempranas del padecimiento. Generalmente, la apatía se confunde con trastornos depresivos mayores, mientras que la euforia, así como la aparición de ideas delirantes y alucinaciones pueden semejar trastornos como esquizofrenia o trastorno bipolar. Las conductas repetitivas y compulsivas pueden llevar a un diagnóstico erróneo de trastorno obsesivo compulsivo (Seltman & Matthews, 2012b).³¹

Los criterios de diagnóstico para DFTvc se revisaron por última vez en 2011 y se incluyen en el DSM-5 (trastorno neurocognitivo frontotemporal principal). Un diagnóstico DSM-5 de DFTvc requiere el inicio insidioso y la progresión gradual de un trastorno neurocognitivo combinado con al menos tres síntomas de conducta y una disminución importante en la cognición social y / o habilidades ejecutivas. El fenotipo clínico a veces incluye características del síndrome de Kluver-Bucy (Docilidad, exploración oral de objetos no comestibles). Los criterios de diagnóstico actuales establecen que debe haber una relativa preservación del aprendizaje y la memoria y la función visoespacial (perceptual-motora). Sin embargo, múltiples estudios han desafiado la validez de este criterio al mostrar un deterioro significativo de las funciones de memoria en DFTvc y los lóbulos parietales déficits en DFT debido a mutaciones de progranulina (*GRN*). En consecuencia, la presencia de tales déficits no debe considerarse como un criterio de exclusión absoluta en la práctica clínica (aunque en los estudios de investigación se utilizan en parte para excluir a los pacientes con enfermedad de Alzheimer atípica).²⁵

Un criterio de exclusión es que los síntomas no deberían explicarse mejor por otro trastorno mental, que a menudo es difícil de determinar. Ellos consideraron que DFTvc es una enfermedad neuropsiquiátrica por excelencia, y recomendaron abandonar la falsa dicotomía de que bvFTD sea "neurológica" en lugar de "psiquiátrica". Avanzaron que conceptualizar DFTvc como no "psiquiátrico" porque se han identificado correlaciones patológicas no es clínicamente útil ni científicamente válido.²⁵

Lo cierto es que se debe realizar un diagnóstico acertado de DFTvc, pues es de gran importancia diferenciarlo con EA considerando el inicio y curso de los síntomas, el déficit predominante (cognitivo, conductual o físico), y finalmente el patrón y selectividad de las alteraciones cognitivas (Seltman & Matthews, 2012b).³¹ Para tal fin el patrón de atrofia e hipometabolismo en IRM y PET en EA son indispensables para diferenciarla de DFTvc (Grossman, 2010).³⁰

1.3. Criterios diagnósticos de DFTvc por imagen.

El consorcio internacional desarrolló pautas revisadas para el diagnóstico de la demencia frontotemporal de variante conductual y de acuerdo con los criterios revisados, la demencia frontotemporal se puede clasificar como "posible" con tres de seis características clínicamente discriminantes (desinhibición, apatía / inercia, pérdida de simpatía / empatía, comportamientos perseverativos / compulsivos, hiperoralidad y perfil neuropsicológico disejecutivo). La demencia frontotemporal variante conductual "probable"; se agrega discapacidad funcional y neuroimágenes características; mientras que la demencia frontotemporal de la variante conductual "con degeneración lobar frontotemporal definida" requiere confirmación histopatológica o una mutación patógena.²

Los criterios 2011 DFTvc requieren datos de neuroimagen en forma de atrofia selectiva en MRI o hipometabolismo en la exploración PET para transformar un diagnóstico de "posible" en "probable" DFTvc. Al principio de la enfermedad, sin embargo, las imágenes pueden ser normales. Los pacientes DFTvc típicamente muestran atrofia en las estructuras frontoinsulares y otras regiones de la red de relevancia. Los pacientes con svPPA muestran atrofia en los polos temporales, y nvPPA mostrará pérdida de volumen en la región perisilviana izquierda. PSP muestra clásicamente atrofia del cerebro medio con una preservación relativa de la protuberancia. CBS a menudo muestra atrofia dorsal alrededor del surco central. Los patrones de atrofia también pueden sugerir una etiología subyacente histológica o genética. Además, los estudios de neuroimagen pueden ayudar a excluir trastornos alternativos como la demencia vascular o la hidrocefalia de presión normal.^{3,2,12}

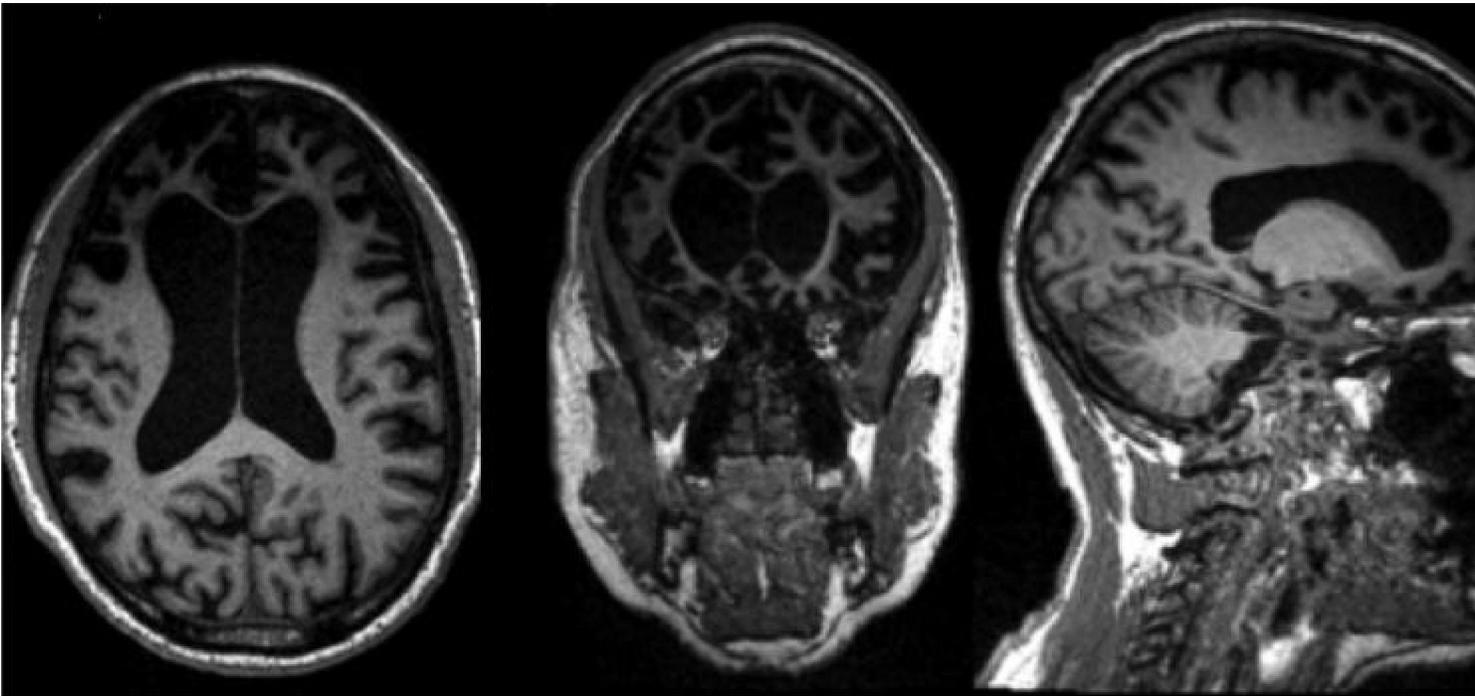


Figura 1. Una imagen de resonancia magnética T1 del cerebro en cortes axiales, coronal y sagital, mostrada en la convención neurológica, que muestra una atrofia predominante anterior grave con hidrocefalia ex vacuo en un paciente con demencia frontotemporal variante conductual avanzada (DFTvc).

Los estudios de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) pueden ser más sensibles que la MRI en etapas tempranas y pueden ser clínicamente útiles para distinguir DFT de AD. El FDG-PET revela hipometabolismo frontal, cíngulo anterior y anterior regiones temporales en DFT, en contraste con hipometabolismo temporoparietal y cíngulo posterior en AD. La prominencia creciente de las imágenes de ligandos tales como florbetapir en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer puede ayudar a sugerir la presencia de patología AD, pero no debe pensarse necesariamente que excluye la demencia frontotemporal comórbida. Los ligandos de Tau también pueden estar más ampliamente disponibles para la investigación en el futuro cercano.^{3,4}

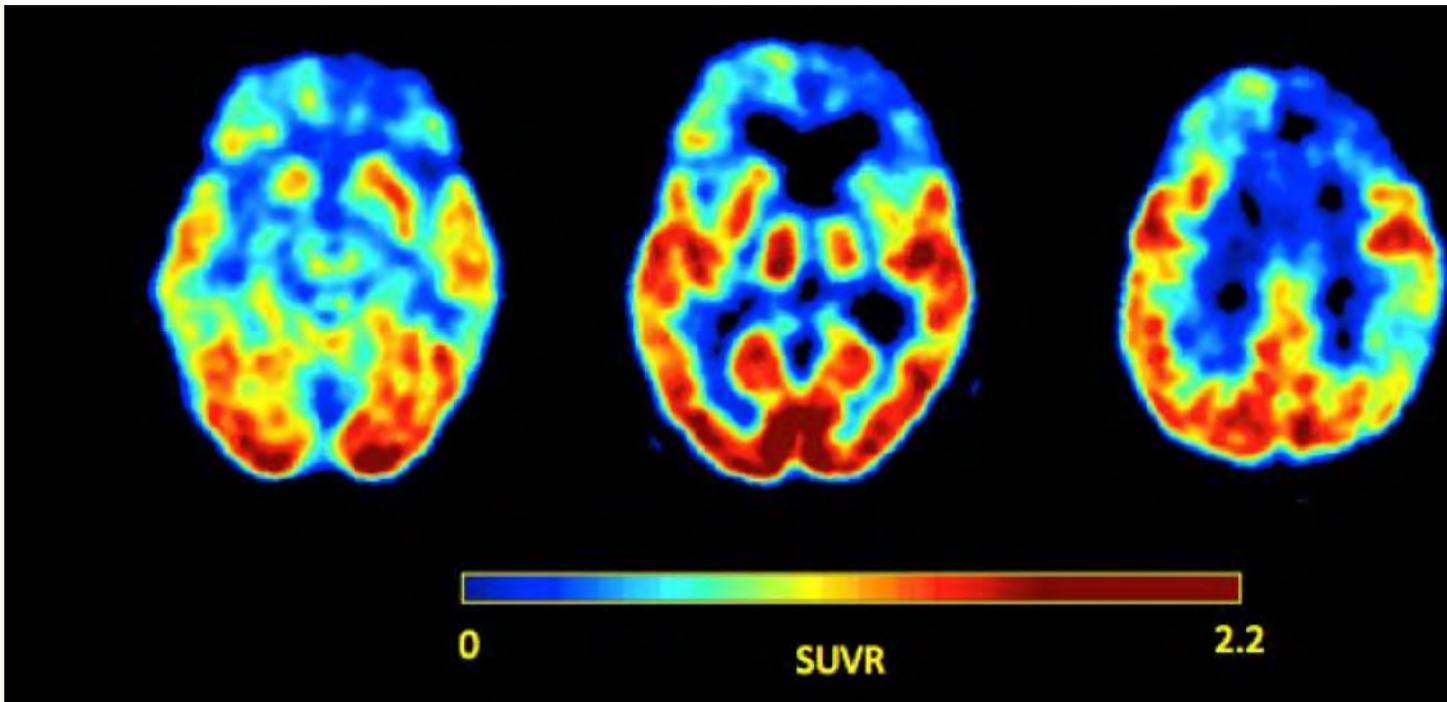


Figura 2. Imágenes de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa axial (FDG-PET) de un paciente con DFTvc avanzado, demostrado en la convención neurológica, demostrando hipometabolismo en los lóbulos anteriores bilateralmente, pero más en la derecha que en la izquierda. Imagen cortesía de Pia Ghosh del Centro de Memoria y Envejecimiento de UCSF.

Otras técnicas de imagen como la resonancia magnética funcional se han mostrado prometedoras para distinguir los sistemas afectados en la investigación, pero aún no se han utilizado en el diagnóstico de las personas. De manera similar, los electroencefalogramas han distinguido DFT de AD, pero no se usan en el diagnóstico de rutina.³

Los niveles de tau del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ser altos o bajos en DFT y no pueden ayudar a controlar DFT. Un corte de 1,06 en la relación tau / amiloide-beta tenía una sensibilidad del 79% y una especificidad del 97% para distinguir la DFT sintromica de la EA.³

Las pruebas genéticas están disponibles para varias mutaciones que causan DFT familiar. Dichas pruebas se deben hacer de forma selectiva y guiarse por la historia familiar, el síndrome clínico y los resultados de cualquier estudio patológico. El consejo genético es aconsejable para aquellos que desean conocer los resultados de cualquier prueba realizada.³

1.4. Resonancia Magnética en DFTvc

La variante conductual de DFT se considera tradicionalmente asociada con la atrofia de los lóbulos frontales, generalmente simétrica, aunque se ha informado atrofia asimétrica del lado derecho. Estos cambios son consistentes con el papel de los lóbulos frontales en el control de la conducta. Sin embargo, estudios recientes que utilizan técnicas avanzadas de imagen han demostrado que DFTvc también se asocia con atrofia en una red de otras áreas límbicas que probablemente participen en el ajuste fino del comportamiento, incluyendo la ínsula, cuerpo estriado, cíngulo anterior y amígdala. La atrofia de las estructuras de lóbulos temporales, tales como el hipocampo y la circunvolución hipocampal, también se ha informado en sujetos DFTvc. Por lo tanto, los patrones de destrucción anatómica en DFTvc se diseminan fuera de los lóbulos frontales y también varían en gran medida en diferentes cohortes. También se ha demostrado que los sujetos con diagnóstico de DFTvc pueden mostrar diferentes patrones de atrofia según el perfil conductual y la patología específicamente, los estudios han encontrado que los pacientes con un síndrome apático muestran cambios dorsolaterales y frontal medial, mientras que los pacientes con síndrome desinhibido muestran cambios en el lóbulo orbitofrontal y temporal. Además, muchas características del comportamiento se han asociado con el lóbulo temporal derecho. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la variabilidad en la presentación del comportamiento puede reflejar la variabilidad anatómica.^{4,5,6}

Otros estudios han demostrado que DFTvc no es un síndrome anatómicamente homogéneo y que los sujetos con DFTvc se pueden dividir en cuatro subtipos anatómicamente diferentes, dos de los cuales se definen por atrofia frontal prominente y dos de los cuales se definen por atrofia prominente del lóbulo temporal. En un estudio se vio que el 50% de su cohorte no mostró un patrón de pérdida frontal dominante, sino que mostró un patrón predominante de lóbulo temporal, que tradicionalmente no se asocia con un diagnóstico de DFTvc.^{4,5}

De los subtipos prominentes frontales del mismo estudio, uno mostró pérdida de materia gris relativamente restringida a los lóbulos frontales y, por lo tanto, se denominó subtipo "frontal dominante". El otro mostró una grave pérdida de materia gris en los lóbulos frontales, pero también una pérdida en los lóbulos temporales anteriores, y por lo tanto se denominó subtipo "frontotemporal". El subtipo frontotemporal mostró una pérdida del lóbulo temporal significativamente mayor que el subtipo de dominancia frontal cuando se compararon directamente. Del mismo modo, de los subtipos temporales prominentes, uno mostró la pérdida de materia gris restringida a los lóbulos temporales inferior y medial, particularmente en el lóbulo

temporal derecho, y se denominó el subtipo "dominante temporal". El otro mostró un patrón más temporoparietal de pérdida de materia gris con afectación adicional de los lóbulos frontales medial, y fue por lo tanto llamado el subtipo "temporofrontoparietal".

El subtipo temporofrontoparietal mostró una pérdida de materia gris significativamente mayor en el lóbulo parietal que el subtipo de dominancia temporal. Tanto los subtipos, frontotemporal como frontal dominante mostraron una mayor pérdida de materia gris en los lóbulos frontales que el subtipo de dominancia temporal y, a la inversa, el subtipo de dominancia temporal mostró una mayor atrofia del lóbulo temporal que el subtipo de dominancia frontal. De ahí partieron que existen cuatro subtipos claramente diferenciados entre sí, los cuales muestran una pérdida notable de materia gris mas llamativo en sus respectivos lóbulos, validando así el algoritmo de agrupamiento y sugiriendo que estos son subtipos anatómicos diferentes de DFTvc. Además, ellos alegaron incluso que no son las únicas regiones involucradas en estos subtipos, sino que son las más dominantes.^{4,5}

1.5. Metabolismo de la glucosa determinado por FDG-PET según el subtipo de FTLD

En un estudio de treinta pacientes que se sometieron a PIB-PET y FDG-PET en el momento del diagnóstico inicial. Todos los pacientes fueron PIB negativos en función de la evaluación visual. De los 12 pacientes con DFTvc que se sometieron a PET, 11 presentaron hipometabolismo simétrico / asimétrico en la corteza temporal bilateral, córtex frontal, corteza cingulada anterior, ínsula, núcleo caudado y regiones talámicas mediales bilaterales (o unilaterales); y uno presentó hipometabolismo en la derecha corteza temporal-parietal, corteza cingulada posterior y núcleo caudado bilateral.⁷

Reportaron hipometabolismo en las áreas frontal y temporal anterior, las circunvoluciones cinguladas, el uncus, la ínsula y las áreas subcorticales, incluidos los ganglios basales y las regiones talámicas medianas en los casos de FTLD. También, encontraron que la asimetría hemisférica del hipometabolismo (más frecuentemente lateralizada a la izquierda) era común en pacientes con FTLD.

Todos los casos de PNFA presentaron patrones de hipometabolismo que eran similares a DFTvc, pero habían dejado el hipometabolismo dominante en la corteza frontal, que es diferente del hipometabolismo simétrico o dominante derecho que se encontró en los casos de DFTvc. Los casos SD presentaron hipometabolismo dominante de glucosa izquierda temporal, con o sin hipometabolismo parietal. Los pacientes PNFA y SD presentaron diferentes patrones de hipometabolismo, que son más obvios que las exploraciones estructurales de MRI. Estos

hallazgos son consistentes con los resultados de imágenes funcionales y estructurales de estudios previos.^{7,11}

1.6. Resonancia magnética combinada vs tomografía por emisión de positrones en imágenes cerebrales de la DFTvc.

Un estudio reciente de resonancia magnética (MRI) destacó la frecuencia de imágenes estructurales normales en la demencia frontotemporal variante conductual clínicamente diagnosticada, en contraste con los pacientes con demencia semántica en los que una exploración siempre fue anormal en el momento del diagnóstico (Kipps *et al.*, 2007 a) Aunque el pronóstico de la demencia frontotemporal es muy pobre en general, con una mediana de supervivencia de solo 6 años (Hodges *et al.*, 2003) y los pacientes con imágenes normales tienen una supervivencia notablemente mejor que sus contrapartes anormales (Davies *et al.*, 2006) La delineación de un grupo de pacientes con aparente variante conductual frontotemporal demencial en base a la clínica pero con imágenes estructurales normales y un buen pronóstico plantea dos posibilidades: primero que podría existir una variante indolente de la demencia frontotemporal variante conductual o, segundo, que estos sujetos podrían representar un diagnóstico falso positivo.

(¹⁸F)-2-fluoro-desoxi- D-glucosa tomografía por emisión de positrones (PET-FDG) es un marcador sensible de la disfunción neuronal, y puede detectar la disfunción cerebral regional, incluso temprano en el curso de la enfermedad neurodegenerativa. Varios estudios han descrito el papel de la imagen funcional utilizando tanto la FDG-PET como la tomografía computarizada por omisión de fotón único (SPECT) en el diagnóstico de la demencia frontotemporal variante conductual (Knopman *et al.*, 2005 ; Foster *et al.*, 2007 ; McNeill *et al.*, 2007) Estos estudios demuestran la utilidad potencial de las imágenes funcionales para diagnosticar esta enfermedad y distinguirla de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Sin embargo, no pueden abordar la posibilidad de diagnósticos falsos positivos en la primera presentación porque dichos sujetos se excluirían *a priori*.

Una explicación alternativa de los datos estructurales podría ser que la tasa de progresión de la enfermedad en la demencia frontotemporal es heterogénea, y que los pacientes con imágenes de MRI anormales están en el extremo más agresivo del espectro, mientras que algunos con un escaneo estructural normal tienen una enfermedad más indolente. Si es así, quizás no todas las patologías de demencia frontotemporal produzcan pérdida de volumen regional detectable

mediante MRI, pero las anomalías podrían ser detectables usando un método de imagen sensible como FDG-PET.

Este estudio mostró que la ausencia de atrofia cerebral en la demencia frontotemporal de variante conductual mediante el uso de una escala de calificación analógica visual simple para imágenes estructurales (RM) fue predictiva del metabolismo normal en regiones frontotemporales, independientemente de la duración de la enfermedad. Esto sugiere una falta de neurodegeneración en estos individuos, y refuerza la teoría de la existencia de una fenocopia no neurodegenerativa de la enfermedad. En los casos caracterizados por atrofia cerebral definida hubo heterogeneidad metabólica y estructural regional, con las regiones prefrontales temporal, orbitofrontal y medial más afectadas.^{9,11}

Debe obtenerse una imagen cerebral para la evaluación de cualquier síndrome psiquiátrico de inicio tardío para el cual DFTvc se encuentre en el diagnóstico diferencial. Las imágenes estructurales con tomografía computarizada o resonancia magnética son un primer examen razonable, que idealmente incluye imágenes coronales y sagitales si están disponibles. La MRI ofrece la ventaja de una definición más precisa de los límites entre el LCR y el parénquima cerebral, lo que permite una evaluación más sensible de los patrones de atrofia. Si la IRM inicial del cerebro no es destacable, obtener un [¹⁸F] fluorodeoxiglucosa (FDG) -PET (o SPECT de perfusión si FDG-PET no está disponible) es un siguiente paso apropiado. Una ventaja principal de la FDG-PET en relación con las imágenes estructurales es una mayor sensibilidad que puede permitir el diagnóstico en una etapa más temprana. Los resultados normales de imagen argumentan en contra de DFTvc, pero no excluyen por completo el diagnóstico, especialmente en las primeras fases. Algunos pacientes con trastornos psiquiátricos primarios, incluidos el trastorno bipolar y la depresión mayor, pueden presentar hipometabolismo frontal en las exploraciones con FDG; por lo tanto, debe considerarse un hallazgo radiológico de hipometabolismo frontal aislado dentro del contexto clínico y puede no indicar necesariamente DFTvc.²⁵

1.7. Medición de la atrofia por imagen.

Existen valoraciones cualitativas del grado de atrofia por el radiólogo de manera apreciativa o de manera semiautomática mediante múltiples mediciones en cortes axiales que incluyen el tamaño del diámetro ventricular y la distancia entre estructuras y otras. El cálculo del volumen se obtiene

a partir de un área seleccionado de forma manual en determinado número de cortes de la imagen cerebral, Sin embargo, existe una gran variabilidad interobservador.

Actualmente, en resonancia magnética se pueden obtener imágenes volumétricas isotrópicas ponderadas en T1; lo que nos permite ver detalles cada vez más pequeños; ya que la información es continua y simétrica en el espacio. Debido a esto es posible modelar tridimensionalmente la superficie y las estructuras internas del cerebro.

Los métodos automatizados tienen las ventajas de ser completamente reproducibles, apenas precisas de la asistencia de un operador y, por lo tanto, son menos costosos.

Las técnicas basadas en la segmentación permiten realizar mediciones de volumen total del cerebro, de la sustancia gris o sustancia blanca, en forma global o regional en un determinado momento. Las técnicas expresan los resultados como volumen absoluto por áreas anatómicas.¹³

La segmentación es una técnica de procesamiento de imágenes que se define como la partición de una imagen en regiones que son homogéneas con respecto a alguna de referencia. Se le da valor a cada voxel en función de la probabilidad de que corresponda a sustancia gris, blanca o líquido cefalorraquídeo, según la intensidad de señal y la localización del voxel.^{14,15}

Hay diversas aplicaciones; sin embargo, se consensuó en este estudio utilizar el post-proceso obtenido con el software FreeSurfer (FreeSurfer v11.4.2). FreeSurfer es un software de imagen cerebral desarrollado por el Centro de imagen Biomédica del Hospital General De Massachusetts para el análisis de IRM. Es una herramienta importante para el mapeo cerebral y facilita la visualización de las regiones de la corteza cerebral altamente plegada. Contiene herramientas para realizar análisis basados en volumen y superficie, que principalmente utiliza la superficie de la sustancia blanca. FreeSurfer incluye herramientas para la reconstrucción topográfica u geométrica exacta de modelos de la superficie de sustancia gris/blanca con todo y sus surcos. Además, proporciona datos cuantitativos de volumen para una gama de estructuras cerebrales, analiza los ventrículos laterales y algunas estructuras subcorticales como el hipocampo, amígdala, putamen, globo pálido, caudado y tálamo. En todos los casos los resultados se dan por hemisferio derecho e izquierdo.¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La demencia frontotemporal variante del comportamiento (DFTvc) es un síndrome clínico asociado con la neurodegeneración predominante frontal. A pesar de numerosos relatos detallados, no ha surgido una comprensión sistemática de la naturaleza, frecuencia y mecanismos de los síntomas clínicos de DFTvc, en parte debido a la tremenda diversidad entre los pacientes.

La reciente constatación de que las redes neuronales funcionales únicas son selectivamente vulnerables en DFTvc ha impulsado nuevos conocimientos sobre la diversidad clínica y patológica del síndrome. La evidencia sugiere que, junto con otras redes, DFTvc se dirige a redes intrínsecas responsables del procesamiento social-emocional-autónomo, es decir, la red de relevancia (SN) y la evaluación personal semánticamente activa, la red de evaluación semántica o límbica (SAN). El SN incluye la frontopía y las estructuras cinguladas anteriores pregenuales, y está estrechamente relacionado con el SAN, que incluye el polo temporal, el cuerpo estriado ventral, el cíngulo subgenual y la amígdala basolateral.

Presumimos que los patrones de vulnerabilidad regional de las estructuras cerebrales que experimentan degeneración específica de la red pueden revelar subtipos distintos dentro del síndrome DFTvc. Un diseño de red desplegará carteras clínicas caracterizadas por una arquitectura funcional excepcionalmente perturbada y proporcionará objetivos terapéuticos específicos para tratamientos farmacológicos y de comportamiento.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Definir por imagen, los patrones morfológicos distintivos de atrofia en el grupo de DFT vc; que puedan correlacionarse con la heterogeneidad fenotípica y la progresión clínica de este grupo de pacientes

Objetivos Específicos:

- 1.- Determinar si la variante conductual de la demencia frontotemporal es posible dividirla en distintos subtipos anatómicos.
- 2.- Determinar si existe correlación entre los encontrados por imagen de la variante conductual de la demencia frontotemporal; y lo analizado desde el punto de vista clínico.

PRIMERA HIPÓTESIS

Hipótesis 0:

¿Existirán patrones morfológicos distintivos de atrofia en el grupo de DFT vc ; que puedan correlacionarse con la heterogeneidad fenotípica y la progresión clínica de este grupo de pacientes?

Hipótesis 1:

No existen patrones morfológicos distintivos de atrofia en el grupo de DFT vc ; que puedan correlacionarse con la heterogeneidad fenotípica y la progresión clínica de este grupo de pacientes?

SEGUNDA HIPÓTESIS

Hipótesis 0:

Por imagen, ¿la variante conductual de la demencia frontotemporal será posible dividirla en distintos subtipos anatómicos?

Hipótesis 1:

Por imagen, la variante conductual de la demencia frontotemporal no es posible dividirla en distintos subtipos anatómicos.

JUSTIFICACIÓN

Si bien en la literatura existen diferentes patrones de atrofia por volumetría en RM e hipo metabolismo en PET en el espectro degeneración lobular frontotemporal (DLFT), donde encontramos las 3 variante scólicas: Demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc), Afasia primaria progresiva no fluente (APPNF) y Demencia semántica (DS). También, se describe otros tipos de DFT con parkinsonismo, DFT-EMN, síndrome cortico basal y síndrome PSP.

Los estudios han encontrados que los pacientes con un síndrome apático muestran cambios dorsolaterales y frontal medial, mientras que los pacientes con síndrome desinhibido muestran cambios en el lóbulo orbito frontal y temporal. Además, muchas características del comportamiento se han asociado con el lóbulo temporal derecho. Por lo tanto, esos resultados sugieren que la variabilidad en la presentación del comportamiento puede ser reflejado en la variabilidad anatómica. La DFTvc es un trastorno clínico patológico y anatómicamente heterogéneo. Por lo que avanzamos también que evaluar la variabilidad en los patrones de atrofia presentes en DFTvc e investigar si DFTvc consiste en diferentes subtipos anatómicas puedan ayudar a explicar la heterogeneidad clínica y patológica.

No existe en la literatura más que estos dos estudios que hablan de la división del DFTvc en 4 clúster. Donde se identificaron 4 grupos distintos de pacientes con DFTvc con patrones de atrofia disociable definidos por vulnerabilidad selectiva de redes específicas. Los 4 grupos dentro de DFTvc incluyeron 2 subgrupos de predominancia de red predominante (frontal / temporal y frontal), un grupo predominante de red de evaluación semántica y un grupo de predominio subcortical.

No existen otros estudios que hayan replicado a nivel mundial esos reportes en donde se clasifican el DFT vc en 4 patrones de atrofia por RM.

La importancia del estudio es que sus resultados pudieran ser relevantes en cuanto a ayudar a los médicos a entender mejor la evolución clínica, repuesta a tratamiento y pronóstico en esos grupos tan heterogéneos de pacientes.

METODOLOGIA

A) Diseño

Estudio retrospectivo, observacional y transversal.

B) Población y muestra:

Se incluirán los pacientes con diagnóstico de DFTvc ;datos provenientes de la base de datos de la Clínica de Demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), Ciudad de México; del periodo comprendido de Junio 2017 a Junio 2018. Todos los participantes, fueron previamente evaluados por un grupo de psiquiatras, neurólogos y geriatras experimentados; los cuales cuentan con las evaluaciones de rutina implementada por la Clínica de Demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS), la cual consiste en: una entrevista clínica con identificación de antecedentes familiares de riesgo, una evaluación cognitiva global que consta en la aplicación de las pruebas cognitivas Mini Mental Status Examination (MMSE)¹⁷; Inventario Neuropsiquiátrico ¹⁸; IQ-code ¹⁹; Prueba de reloj ²⁰; fluencia verbal semántica, fluencia verbal fonológica ²¹; así como de los índices de funcionalidad para actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria; Índice de Katz y la escala de Lawton Brody ^{22,23}. Además, contarán con un estudio morfológico de neuroimagen, que consiste en una resonancia magnética estructural en equipo de 1.5 T Y 3T, solicitada previamente por la misma clínica.

C) Protocolo de Adquisición de Resonancia Magnética:

Se adquirieron imágenes volumétricas del encéfalo, en equipo de 3T en secuencia de T1 simple: T1 mprage en corte axial, con un FOV de 250 mm, grosor de cortes de 1mm, TR 2200mms, TE 2.45mms, TI 950mms y con una matriz de adquisición 256x256mm.

De igual modo, en equipo de 1.5T en secuencia de T1 simple: T1 FSPGR en corte axial con un FOV de 256 mm, grosor de cortes de 1.5 mm, TR 1280 mms, TE 5.3mms, TI 500mms y con una matriz de adquisición 256x256mm.

D) Protocolo de Adquisición de 18-FDG-PETCT:

Antes de la inyección del radiofármaco, los pacientes deben estar en ayuno de por lo menos 4 horas. Se inyecta al paciente una solución intravenosa de 5 mCi 18F-FDG, y luego se

adquieren las imágenes funcionales del encéfalo en un equipo de tomografía computarizada multicorte de tipo SIEMENS BIOGRAPH 64 mCT (Siemens Medical Solutions, Germany). Los pacientes esperan en un cuarto con luz tenue, sin hablar ni moverse hasta que se realice la biodistribución del radiofármaco por 45 minutos. El protocolo de imágenes se inicia con la adquisición de la tomografía computada cerebral (100 KVp,380 mA), estática de emisión(8 minutos por cama) y continua con una adquisición de imágenes cerebrales. Se realiza una reconstrucción con corrección por atenuación basada en la adquisición estática de emisión,utilizando un algoritmo iterativo (Ordered subset expectation maximization (OSEM)+ time of flight +point spread function) con parámetros de FWHM de 5 mm y 5 iteraciones.

E) Criterios de selección del estudio:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de DFTvc que cuenten con evaluación clínica y neuropsicológica completa por la Clínica de Demencias; así como con estudios de neuroimagen cerebral funcional y estructural dados por los estudios de 18F-FDG (Fluorodesoxiglucosa) PET/CT y resonancia magnética con secuencia volumétrica respectivamente.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de DFTvc que cuentan con estudio de resonancia magnética pero que no tienen secuencia volumétrica

Criterios de eliminación:

- 1.-Pacientes que durante el análisis de sus datos en el estudio mediante el software automatizado de cuantificación presentaron algún error, que imposibilitó la realización de la cuantificación volumétrica

E) Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDIDAS
EDAD	Años cumplidos al realizar la resonancia magnética	Cuantitativa continua	Años cumplidos
SEXO	Determinación biológica del genero	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino

VARIABLES	CONTINUA VS. DISCRETA	CUALITATIVA VS. CUANTITATIVA	ESCALA DE MEDICION
Opérculo frontal der/izq	continua	cuantitativa	Escalar (%)
Áreas sub-callosas	continua	cuantitativa	Escalar (%)
Temporales der/izq	continua	cuantitativa	Escalar (%)
Polos temporales der/izq	continua	cuantitativa	Escalar (%)

Amígdala der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Circunvoluciones del cíngulo anterior der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Circunvoluciones del cíngulo posterior der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Ínsula der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Frontal der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Orbitofrontal posterior der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Parietal der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Frontotemporal der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Fronto-temporo-parietal	continua	cuantitativa	Escala (%)
Parahipocampo der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)
Hipocampo der/izq	continua	cuantitativa	Escala (%)

Corteza entorrinal	continua	cuantitativa	Escalar (%)
Cerebelo der/izq	continua	cuantitativa	Escalar (%)
Cuerpo estriado der/izq	continua	cuantitativa	Escalar (%)
Volumen Corteza(volumen total de la corteza cerebral)	Continua	cuantitativa	Escalar (%)
Vol SG (volumen total de sustancia gris)	continua	cuantitativa	Escalar (%)

F) Análisis Estadístico

Los pacientes se someterán a un protocolo estructural de adquisición de imágenes de resonancia magnética morfológica (1,5 y 3 Tesla); donde se incluye la evaluación del volumen de materia gris; usando la reconstrucción cortical y la segmentación volumétrica; que ofrece el software de análisis de imágenes Freesurfer (<https://sufer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurfer>). Los detalles técnicos de estos procedimientos se soportan en publicaciones anteriores (Dale et al., 1999; Dale y Sereno, 1993; Fischl y Dale, 2000; Fischl y otros, 2001; Fischl y otros, 2002; Fischl et al., 2004a; Fischl et al., 1999a; Fischl y cols., 1999b; Fischl y cols., 2004b; Han et al., 2006; Jovicich et al., 2006; Segonne et al., 2004, Reuter et al., 2010, Reuter et al. 2012).

Brevemente, este procesamiento incluye la corrección de movimiento y eliminación de tejido no cerebral mediante un procedimiento híbrido de watershed (Segonne et al. , 2004), la transformación automatizada de Talairach, la segmentación de la materia blanca subcortical y las estructuras volumétricas de la materia gris profunda (incluyendo hipocampo, amígdala, caudado,

putamen, ventrículos) (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a), la normalización de la intensidad de señal (Sled et al., 1998), la teselación del límite de materia blanca de materia gris, la corrección automática de la topología (Fischl et al., 2001; Segonne et al., 2007), y deformación superficial siguiendo gradientes de intensidad para ubicar óptimamente los bordes gris / blanco y gris / líquido cefalorraquídeo en el lugar donde el mayor cambio en la intensidad define la transición a la otra clase de tejido (Dale et al., 1999; Dale y Sereno, 1993; Fischl y Dale, 2000). Una vez que se completan los modelos corticales, se pueden realizar varios procedimientos deformables para el posterior procesamiento y análisis de datos, incluida la inflación superficial (Fischl et al., 1999a), el registro en un atlas esférico que se basa en patrones de plegado corticales individuales para que coincidan con la geometría cortical a través de los sujetos (Fischl et al., 1999b), la parcelación de la corteza cerebral siguiendo la estructura de los surcos y giros (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b), y la creación de una variedad de datos basados en superficie que incluyen mapas de curvatura y profundidad sulcal.

Este método usa información de intensidad y continuidad de todo el volumen tridimensional de la MR en procedimientos de segmentación y deformación para producir representaciones de grosor cortical, calculadas como la distancia más cercana del límite gris / blanco al límite gris / LCR en cada vértice en el teselado superficial (Fischl y Dale, 2000). Los mapas se crean usando gradientes de intensidad espacial a través de las clases de tejido y, por lo tanto, no dependen simplemente de la intensidad absoluta de la señal. Los mapas producidos no están restringidos a la resolución de voxel de los datos originales, por lo tanto, son capaces de detectar diferencias submilimétricas entre clases de tejidos. Los procedimientos para la medición del grosor cortical han sido validados contra el análisis histológico (Rosas et al., 2002) y las mediciones manuales (Kuperberg et al., 2003; Salat et al., 2004). Se ha demostrado que los procedimientos morfométricos Freesurfer muestra una buena fiabilidad test-retest en todos los fabricantes de escáneres y a diferentes intensidades de campo magnético (Han et al., 2006; Reuter et al., 2012).

G) Consideraciones éticas

Se presentará el protocolo de investigación al comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velásquez Suárez. El proyecto de investigación corresponde a una investigación sin riesgo, es decir, la revisión de expedientes clínicos; sistema de PACS de resonancia magnética y PET; que corresponden a técnicas y métodos de investigación documental donde no se realizan intervenciones o modificaciones relacionadas con variables

fisiológicas, psicológicas o sociales. Por lo que no existen conflictos de interés en este rubro y no requiere consentimiento informado.

H) Consideraciones financieras

a) Aporte Financiero:

Ninguno.

b) Recursos con los que se cuenta:

El Expediente Clínico, en conjunto con el sistema electrónico de PACS para resonancia magnética y PET brindan los valores de las variables clínicas a analizar, así como de los sistemas de cómputo intrahospitalarios; por lo que se recurrirá a estos para capturar los datos de interés. Se cuentan con equipos de cómputo y material de papelería propiedad de los investigadores que serán utilizados sin generar costos

c) Recursos a solicitar:

Ninguno. Los valores clínico demográficos; así como estudios de laboratorio e imagen que brindan los valores de las variables clínicas a analizar se obtiene del expediente clínico, así como de los sistemas de cómputo intrahospitalarios, por lo que se recurrirá a estos para levantar los datos de interés, sin implicar costo alguno.

d) Análisis del costo por paciente:

No aplica.

RESULTADOS:

Se incluyeron en el análisis 9 pacientes con diagnóstico de DFT vc: 6 hombres y 3 mujeres (predominio H:M; 2:1). La edad promedio de los pacientes fue de 58.66 años (57.86 ± 9.19).

En los estudios de resonancia magnética cualitativa, se identificaron 5 (55.6%) fueron predominantemente frontal, 3 (33.4%) frontotemporoparietal, 1 (11%) frontotemporal y no se observó ninguno con patrón predominantemente temporal. De los patrones predominantemente frontales: 4 (80%) masculinos y 1 (20%) femenino. De las DFT vc frontotemporoparietal, todos fueron del sexo masculino (100%); la DFT vc frontotemporal fue del sexo femenino.

En el análisis de estudios de PET-CT, se encontró hipometabolismo: predominantemente frontal en 2 (22.2%), predominantemente temporal en 2 (22.2%), frontotemporoparietal en 3 (33.4%), frontotemporal en 1 (11.1%) y normal en 1 (11.1%). De los predominantemente frontal: 1 (50%) masculino y 1 femenino (50%). De los pacientes predominantemente temporal; todos fueron del sexo masculino (100%). De las frontotemporoparietal: todos del sexo masculino (100%); la frontotemporal fue del sexo femenino y un estudio normal del sexo femenino (tablas 3 y 4).

Se consideró realizar una tabla de contingencia con marginales, donde al correlacionar los dos métodos de imagen (RM + PET-CT), se logra observar que predomina el diagnóstico por imagen de DFT vc predominante frontal (38.5%) y en segundo lugar; la frontotemporoparietal (tablas 3 y 4).

En las Figuras 3-5, se muestran estudios de resonancia magnética en fase simple mostrando algunos tipos de DFT vc.

En la tabla se encontró correlación al 100% de la RM-C con el análisis de PET/CT-C molecular en los 3 pacientes predominantemente frontotemporoparietal; así como 2 pacientes con subtipo predominantemente frontal (tabla 3, 4. 13 y 14).

Tabla 1. -Evaluación cognitiva global; así como de los índices de funcionalidad para actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria en el grupo de pacientes con DFTvc.

Número de paciente	Edad	Sexo	MMSE	SVF	PHVF	DCT	IQCODE	FAQ
01	M	61	22	7	1	3	4.5	16
02	M	56	17	9	8	3	3	3
03	M	64	7	0	0	0	5	27
04	M	67	14	5	3	0	4	16
05	M	58	21	3	3	2	4.4	29
06	F	36	6	3	3	2	3.7	27
07	F	59	26	8	4	3	3.8	27
08	F	62	21	3	3	2	4.4	29
09	M	65	13	1	1	2	4.8	30

MMSE (examen Minimental), **SVF** (fluencia verbal semántica), **PHVF** (fluencia verbal fonológica), **DCT** (Prueba de reloj), **IQCODE** (Inventario Neuropsiquiátrico), **FAQ** (índices de funcionalidad para actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria).

Tabla 2.- Volumetrías obtenidas por área, y porcentaje de superficie de las diferentes áreas definidas en el protocolo; medias y desviaciones estándar.

		Paciente									Media	DS
		1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Frontal	cm3	93111	121201	92697	100018	94524	68905	110346	90681	69796	92081.40175	16845.6119
	%	0.246222634	0.244396968	0.238885424	0.250575532	0.250575532	0.250575532	0.250575532	0.250575532	0.250575532	0.250575532	0.250575532
Temporal	cm3	78057.9	93579.9	66634.7	81094.5	104828.9	72124.3	76592.5	74714.8	50783.9	76211.27138	15361.70212
	%	0.206416231	0.188700125	0.1717214	0.203166404	0.237752449	0.211447852	0.177752929	0.189595379	0.168853534	0.193973186	0.02204313
Parietal	cm3	47967	54084	46268	41179	49234	49252	48727	47902	31620	45787.73051	6430.909451
	%	0.111068772	0.109058222	0.119235259	0.103165928	0.111662949	0.1443928	0.113083748	0.12155554	0.105134673	0.114832017	0.012382112
Insula	cm3	12631	13835	12650	12865	14514	10090	14036	10943	12775	12629.05007	1427.533187
	%	0.033401404	0.027897724	0.032599767	0.032230741	0.032917822	0.029580999	0.032574209	0.027768825	0.042476137	0.032143501	0.004366933
Cerebelo	cm3	88115.7	89900.6	97068.6	107731.9	105405.8	87363.4	91060.7	89875.1	99075.4	94802.28418	7621.746238
	%	0.170463672	0.140189617	0.178475418	0.192481818	0.17888323	0.180365628	0.158435333	0.168871179	0.226223248	0.175914582	0.023588542
Cuerpo Estriado	cm3	16088.1	15798.4	14299.2	12939.2	9118.3	10658.4	13876.7	12616.2	8569.3	12574.7834	3016.96706
	%	0.021123133	0.024635783	0.026291259	0.023118136	0.015388518	0.022004741	0.02429628	0.023705259	0.019566662	0.021999432	0.003253672
Orbitofrontal	cm3	20413	25427	21599	17344	27474	15529	21107	20611	14612	20065.68283	4240.157456
	%	0.05398011	0.051272528	0.55661847	0.030988079	0.062311164	0.04526594	0.048984314	0.052302226	0.048584056	0.063488882	0.169341229
Cingulo anterior	cm3	2833	4264	5097	18414	6148	3731	22088	4606	2094	5614.130677	7273.542823
	%	0.007491158	0.008598185	0.013135258	0.046132674	0.013943694	0.010938227	0.051260098	0.01168813	0.006962429	0.014288987	0.017105507
Cingulo posterior	cm3	3789	6398	5316	1705	5560	4099	6196	5995	4257	4522.763784	1506.661357
	%	0.010019628	0.012901311	0.013699633	0.004271544	0.012610107	0.012017097	0.014337944	0.01521284	0.011415428	0.011235947	0.003232641
Amígdala	cm3	2939.7	3190.1	2402.9	3324.7	4093.5	2481.2	2235.8	2068.6	1398.8	2571.854221	796.0954183
	%	0.00777374	0.006432709	0.00619241	0.008329385	0.009284078	0.00727417	0.005188759	0.005249255	0.004650929	0.006545892	0.001570454
Parahipocampo	cm3	4034	4000	2684	3513	3994	4020	3197	3083	3053	3472.991626	522.068961
	%	0.010667505	0.00806584	0.00691682	0.008801134	0.009058411	0.011785492	0.007419475	0.007823384	0.010151049	0.00883947	0.001619855
Hipocampo	cm3	7221.9	7928.9	6780.7	6615.5	8249.9	8186.3	6827.5	6636.8	4417.9	6884.18761	1167.501774
	%	0.019890905	0.01598831	0.017474248	0.016573841	0.018710813	0.023999894	0.015844999	0.016841464	0.014689262	0.017601075	0.002805031
Entorrinal	cm3	4705	3887	4197	4197	3994	2614	2591	2135	1626	3146.74309	1091.759016
	%	0.01224419	0.00783798	0.0100815907	0.010514762	0.009058411	0.007663502	0.006001309	0.00541775	0.005406356	0.010243176	0.031019353
Corteza Cerebral	cm3	378157.7615	495918.5913	388039.5815	399153.0992	440916.1729	341097.3409	430893.0408	394075.0062	300757.1047	392895.91	237945.133
Sustancia Grá	cm3	516917.7615	641278.5913	543876.5815	559699.0992	592539.1729	484368.3409	571145.0408	533311.0062	437954.1047	539368.6826	59610.37329

Tabla 3 y 4.- Comparación entre resonancia magnética cualitativa y metabolismo del PET-CT; por paciente y por tabla de contingencia con marginales.

Número de paciente	RM-C Atrofia	PET-CT Hipometabolismo
1	Dominantemente Frontal	Dominantemente Temporal
2	Dominantemente frontal	Dominantemente temporal
3	Frontotemporoparietal	Frontotemporoparietal
4	Frontotemporoparietal	Frontotemporoparietal
5	Dominantemente frontal	Dominantemente frontal
6	Dominantemente frontal	Frontotemporal
7	Frontotemporal	Normal
8	Dominantemente Frontal	Dominantemente Frontal
9	Frontotemporoparietal	Frontotemporoparietal

RM-C: Resonancia magnética cualitativa; PET-CT: Tomografía por emisión de positrones.

Tabla 4.-

Tabla de Contingencia con Marginales			
	RM-C	PET-CT	
Frontal	0	0	0
	0%	0%	0%
Dominante Frontal	5	2	6
	27.5	11	38.5
Temporal	0	0	0
	0%	0%	0%
Dominante Temporal	0	2	2
	0%	11	11
Frontotemporal	1	1	2
	5.5	5.5	11
Frontotemporoparietal	3	3	6
	17	17	34
Normal	0	1	1
	0%	5.5	5.5
Total	9	9	18
Porcentaje	50.00	50.00	100.00

RM-C: Resonancia magnética cualitativa; PET-CT: Tomografía por emisión de positrones.

Tabla 5 a 8.- Volumetrías de los lóbulos afectados por cada paciente (cm³ y porcentajes; y por subtipos).

Número de paciente	Frontal (Cm ³)	Frontal %	Temporal (Cm ³)	Temporal %	Parietal (Cm ³)	Parietal %
1	93111	0.246222634	80429.9	0.212688746		
2	121201	0.244396968	93579.9	0.188700125		
3	92697	0.238885424	66634.7	0.1717214	46268	0.119235259
4	100018	0.250575532	81094.5	0.203166404	41179	0.103165928
5	94524	0.214380886			49234	0.111662949
6	68905	0.202009784	72124.3	0.211447852	49252	0.1443928
7	110346	0.256086754	76592.5	0.177752929		
8	90681	0.230111016				
9	69796	0.232067668	50783.9	0.168853534	31620	0.105134673

Tabla 6.- Volumetrías de los pacientes con DFT vc subtipo frontal y predominantemente frontal (cm3 y porcentajes, media y desviación estándar).

	Paciente	1 PF	2 PF	5 F	6 F	8 F	Media	DS
Frontal	cm3	93111	121201	94524	68905	90681	92206.86675	18582.49221
	%	0.246222634	0.244396968	0.214380886	0.202009784	1.008996689	0.304771532	0.350349955

Tabla 7.- Volumetrías del único paciente con DFT vc subtipo frontotemporal (cm3 y porcentajes, media y desviación estándar).

FT	Paciente	7 FT
Frontal	cm3	110346
	%	0.256086754
Temporal	cm3	76592.5
	%	0.177752929

Tabla 8.- Volumetrías de del único paciente con DFT vc subtipo frontotemporoparietal (cm3 y porcentajes, media y desviación estándar).

	Paciente	3 FTP	4 FTP	9 FTP	Media	DS
L Frontal	cm3	92697	100018	69796	86495.09095	15766.11412
	%	0.238885424	0.250575532	0.232067668	0.240388848	0.009360212
L Temporal	cm3	66634.7	81094.5	50783.9	64983.929	15160.61866
	%	0.1717214	0.203166404	0.168853534	0.180604606	0.019036745
L Parietal	cm3	46268	41179	31620	39201.81091	7436.803816
	%	0.119235259	0.103165928	0.105134673	0.108950439	0.008764758
	Total (cm3)	65869.1841	69382.2619	48213.9615	60399.66338	11344.20221
	Total (%)	0.169974862	0.17382368	0.16030864	0.167938469	0.006963064

Tabla9.- Volumetría de la sustancia gris total y por región de interés (ROI).

Número de paciente	Ínsula (Cm ³)	Ínsula %	Corteza Cerebelosa (cm ³)	Corteza Cerebelosa %	Corteza SG (cm ³)	Vol. total SG (cm ³)
1	12631	0.033401404	89900.6	0.082250608	378157.7615	516917.7615
2	13835	0.027897724	89900.6	0.140189617	495918.5913	641278.5913
3	12650	0.032599767	97068.6	0.178475418	388039.5815	543876.5815
4	12865	0.032230741	107731.9	0.192481818	399153.0992	559699.0992
5	14514	0.032917822	105405.8	0.177888323	440916.1729	592539.1729
6	10090	0.029580999	87363.4	0.180365628	341097.3409	484368.3409
7	14036	0.032574209	91060.7	0.159435333	430893.0408	571145.0408
8	10943	0.027768825	89875.1	0.168871179	394075.0062	532211.0062
9	12775	0.042476137	99075.4	0.226223248	300757.1047	437954.1047

SG: Sustancia gris

Vol.: Volumen

Tabla10.- Volumetría del polo temporal

Número de paciente	% Volumetría del polo temporal
1	0.0045
2	0.003
3	0.0045
4	0.004
5	0.0053
6	0.004
7	0.003
8	0.003
9	0.004

Tabla 11.- Volumetría cuantitativa (en %) correspondiente a cada paciente según la dominancia de su atrofia referida por RM-C.

Número de paciente	RM-C	Volumetría RM
01	Dominantemente Frontal	0.246222634
02	Dominantemente Frontal	0.244396968
03	Frontotemporoparietal	0.52984207
04	Frontotemporoparietal	0.55705852
05	Dominantemente Frontal	0.214380886
06	Dominantemente Frontal	0.202009784
07	Frontotemporal	0.43383967
08	Dominantemente Frontal	0.230111016
09	Frontotemporoparietal	0.50605586

RM-C: Resonancia magnética cuantitativa.
RM: Resonancia magnética.

nética.

Tabla 12.-Volumetría cuantitativa (en %) correspondiente a las redes límbicas y su tipo de DFT vc.

Tabla de
redes
límbicas.

<i>Pacientes</i>	<i>D. Atrofia</i>	<i>Insula</i>	<i>C.Estriado</i>	<i>Cing.ant</i>	<i>Amígdala</i>	<i>Parahipocampo</i>	<i>Hipocampo</i>
1	F	0.033401404	0.031123133	0.007491582	0.00777374	0.010667505	0.019890905
2	F	0.027897724	0.024635783	0.008598185	0.006432709	0.00806584	0.01598831
3	FTP	0.032599767	0.026291259	0.013135258	0.00619241	0.00691682	0.017474248
4	FTP	0.032230741	0.023118136	0.046132674	0.008329385	0.008801134	0.016573841
5	F	0.032917822	0.015388518	0.013943694	0.009284078	0.009058411	0.018710813
6	F	0.029580999	0.022004741	0.010938227	0.00727417	0.011785492	0.023999894
7	FT	0.032574209	0.02429628	0.051260981	0.005188759	0.007419475	0.015844999
8	F	0.027768825	0.023705259	0.01168813	0.005249255	0.007823384	0.016841464
9	FTP	0.042476137	0.019566662	0.006962429	0.004650929	0.010151049	0.014689262

Tabla 13.-Volumetría cuantitativa (en %) correspondiente al grado de hipometabolismo clasificado de los pacientes según el análisis cualitativo por PET-CT.

Número de paciente	PET/CT-C	Volumetría RM
01	Dominantemente Temporal	0.212688746
02	Dominantemente Temporal	0.188700125
03	Frontotemporoparietal	0.52984207
04	Frontotemporoparietal	0.55705852
05	Dominantemente Frontal	0.214380886
06	Frontotemporal	0.41344882
07	Normal	0.43383967
08	Dominantemente Frontal	0.230111016
09	Frontotemporoparietal	0.50605586

PET/CT-C: Análisis Cualitativo portomografía por emisión de positrones/tomografía computada; **RM:** Resonancia magnética.

Tabla 14.- Volumetría cuantitativa (%) de cada paciente comparada con el análisis de atrofia por RM-C y con el hipometabolismo por PET/CT-C y áreas específicas.

Número de paciente	PET-CT c	% Vol.	RM c	% Vol.	Polo temporal	% Vol.	ínsula	%vol	cerebelo	%
1	T	0.212688746	F	0.246222634	corteza	0.0045	corteza	0.033401404	corteza	0.082250608
2	T	0.188700125	F	0.244396968	corteza	0.003	corteza	0.027897724	corteza	0.140189617
3	FTP	0.52984207	FTP	0.52984207	corteza	0.0045	corteza	0.032599767	corteza	0.178475418
4	FTP	0.55705852	FTP	0.55705852	corteza	0.004	corteza	0.032230741	corteza	0.192481818
5	F	0.214380886	F	0.214380886	corteza	0.0053	corteza	0.032917822	corteza	0.177888323
6	FT	0.41344882	F	0.202009784	corteza	0.004	corteza	0.029580999	corteza	0.180365628
7	NL	0.43383967	FT	0.43383967	corteza	0.003	corteza	0.032574209	corteza	0.159435333
8	F	0.230111016	F	0.230111016	corteza	0.003	corteza	0.027768825	corteza	0.168871179
9	FTP	0.50605586	FTP	0.50605586	corteza	0.004	corteza	0.042476137	corteza	0.226223248

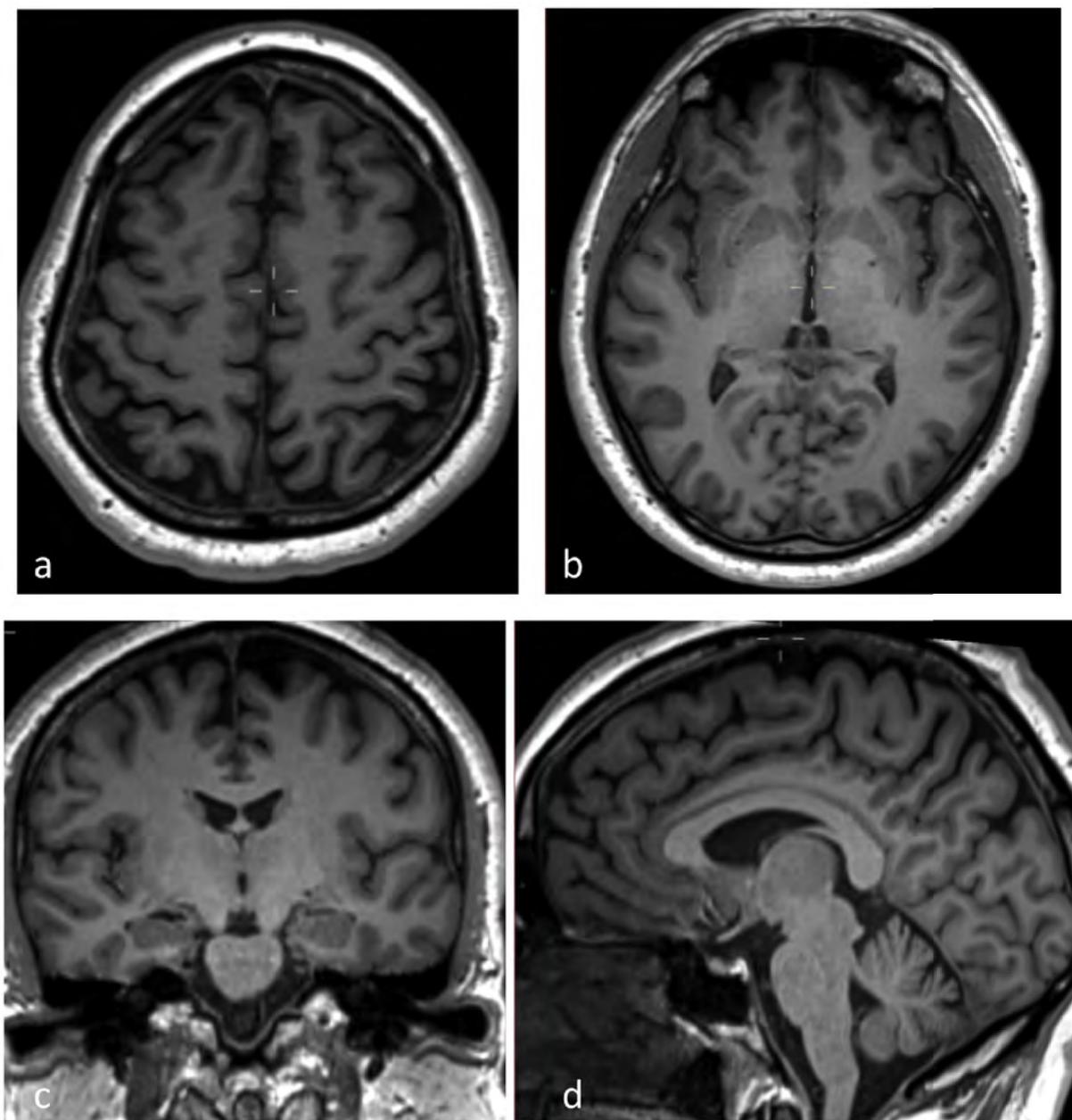


Figura 3. Masculino de 56 años con DFT vc predominantemente frontal. Secuencias SPGR en fase simple cortes axiales (a y b), coronal (c) y sagital (d), donde se observa leve atrofia frontal.

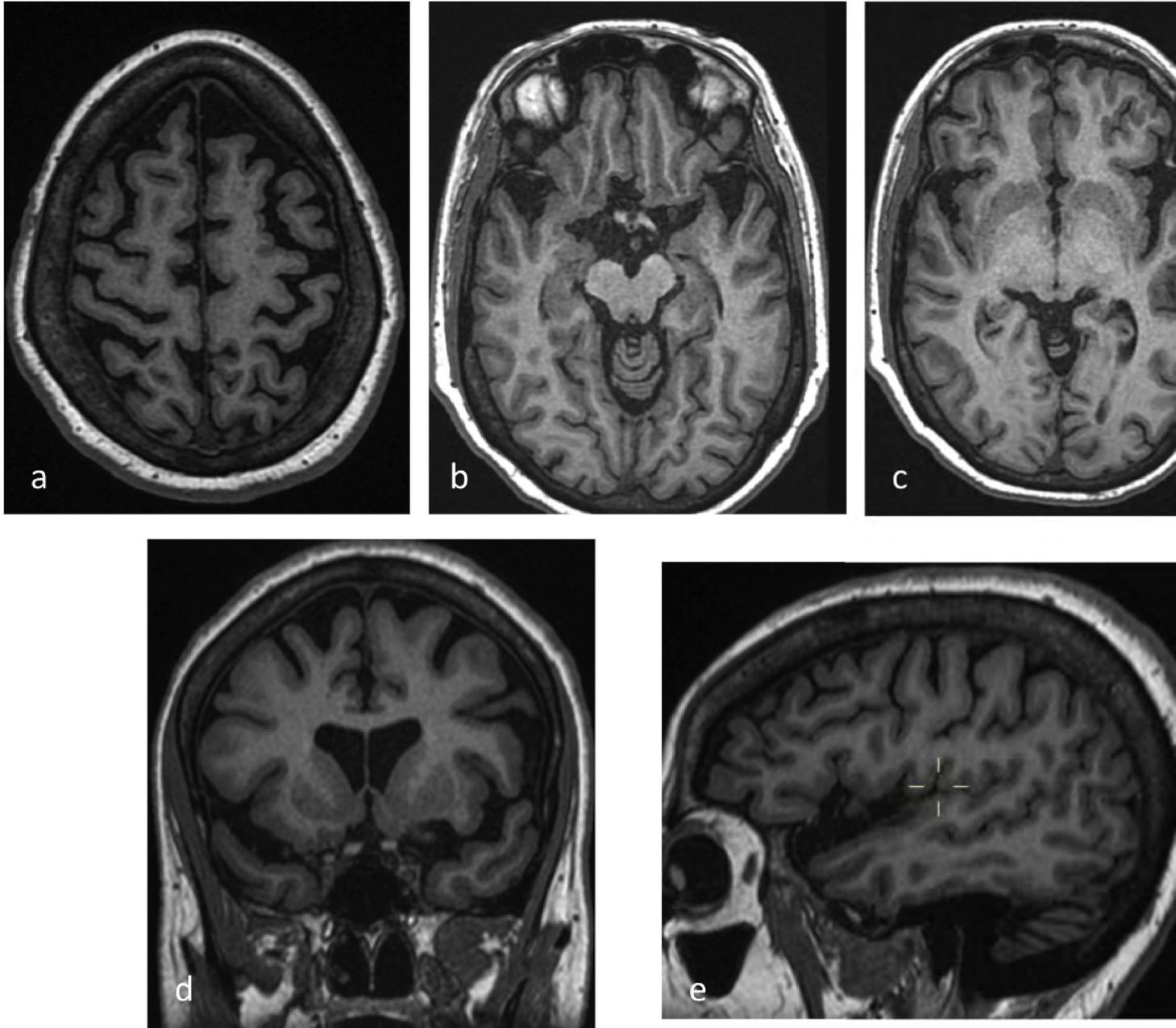


Figura 4. Femenino de 59 años con DFT vc frontotemporal. Secuencias SPGR en fase simple cortes axiales (a-c), coronal (d) y sagital (e); donde se identifica la atrofia frontotemporal.

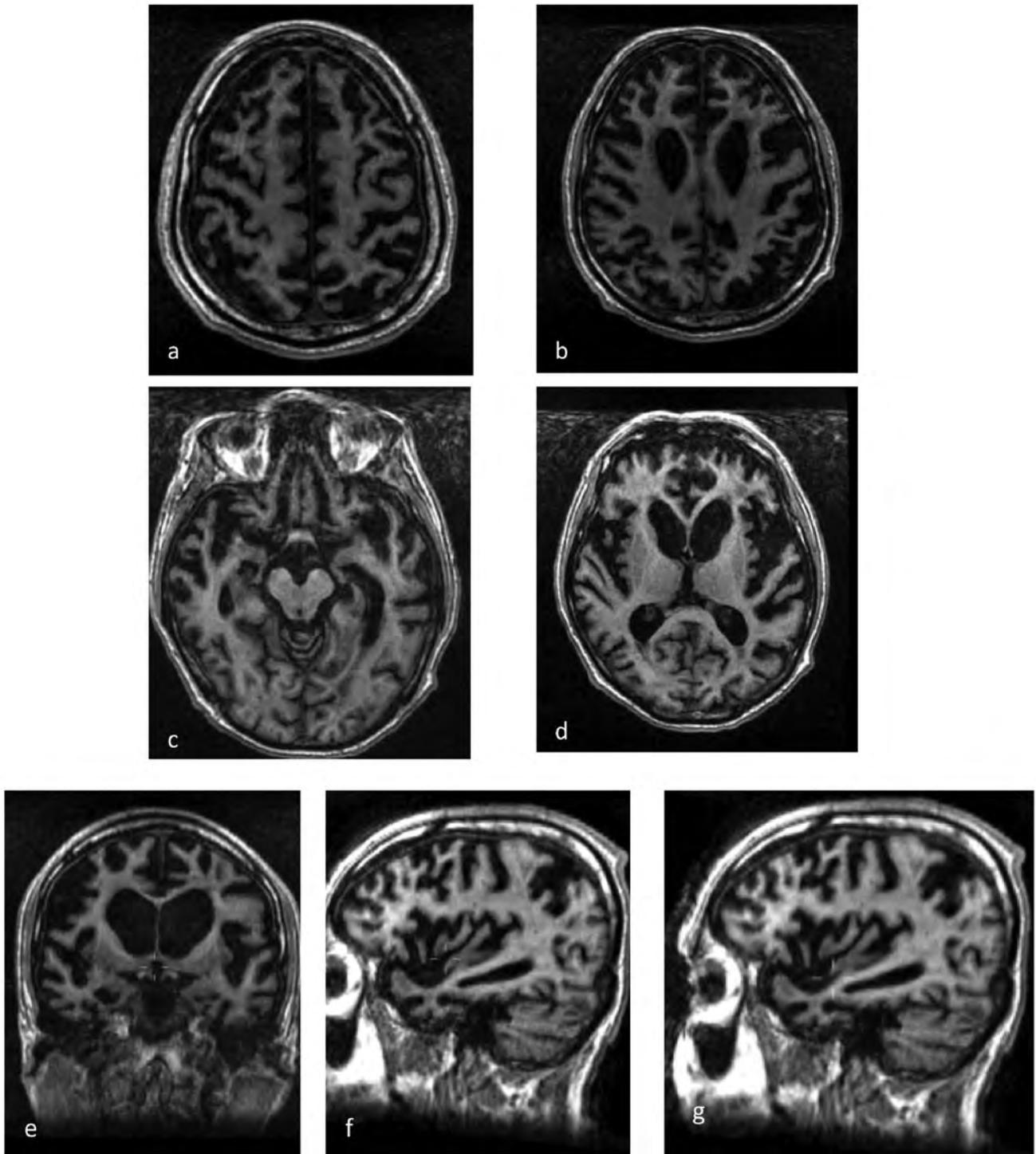


Figura 5. Masculino de 65 años con DFT vc frontoparietotemporal. Secuencias SPGR en fase simple cortes axiales (a-d), coronal (e) y sagital (f,g); donde se demuestra la atrofia frontoparietotemporal.

DISCUSION

La variante conductual de DFT se considera tradicionalmente asociada con la atrofia de los lóbulos frontales, generalmente simétrica, aunque se ha informado atrofia asimétrica del lado derecho. Estos cambios son consistentes con el papel de los lóbulos frontales en el control de la conducta. Sin embargo, estudios recientes que utilizan técnicas avanzadas de imagen han demostrado que DFTvc también se asocia con atrofia en una red de otras áreas límbicas que probablemente participen en el ajuste fino del comportamiento, incluyendo la ínsula, cuerpo estriado, cíngulo anterior y amígdala. La atrofia de las estructuras de lóbulos temporales, tales como el hipocampo y la circunvolución hipocampal, también se ha informado en sujetos DFTvc. Por lo tanto, los patrones de destrucción anatómica en DFTvc se diseminan fuera de los lóbulos frontales y también varían en gran medida en diferentes cohortes. También se ha demostrado que los sujetos con diagnóstico de DFTvc pueden mostrar diferentes patrones de atrofia según el perfil conductual y la patología específicamente, los estudios han encontrado que los pacientes con un síndrome apático muestran cambios dorsolaterales y frontal medial, mientras que los pacientes con síndrome desinhibido muestran cambios en el lóbulo orbitofrontal y temporal. Además, muchas características del comportamiento se han asociado con el lóbulo temporal derecho. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la variabilidad en la presentación del comportamiento puede reflejar la variabilidad anatómica.^{4,5,6}

Otros estudios han demostrado que DFTvc no es un síndrome anatómicamente homogéneo y que los sujetos con DFTvc se pueden dividir en cuatro subtipos anatómicamente diferentes, dos de los cuales se definen por atrofia frontal prominente y dos de los cuales se definen por atrofia prominente del lóbulo temporal. En un estudio se vio que el 50% de su cohorte no mostró un patrón de pérdida frontal dominante, sino que mostró un patrón predominante de lóbulo temporal, que tradicionalmente no se asocia con un diagnóstico de DFTvc.^{4,5}

De los subtipos prominentes frontales del mismo estudio uno mostró pérdida de materia gris relativamente restringida a los lóbulos frontales y, por lo tanto, se denominó subtipo "frontal dominante". El otro mostró una grave pérdida de materia gris en los lóbulos frontales, pero también una pérdida en los lóbulos temporales anteriores, y por lo tanto se denominó subtipo "frontotemporal". El subtipo frontotemporal mostró una pérdida del lóbulo temporal significativamente mayor que el subtipo de dominancia frontal cuando se compararon directamente. Del mismo modo, de los subtipos temporales prominentes, uno mostró la pérdida de materia gris restringida a los lóbulos temporales inferior y medial, particularmente en el lóbulo temporal derecho, y se denominó el subtipo "dominante temporal". El otro mostró un patrón más

temporoparietal de pérdida de materia gris con afectación adicional de los lóbulos frontales medial, y fue por lo tanto llamado el subtipo "temporofrontoparietal".

El subtipo temporofrontoparietal mostró una pérdida de materia gris significativamente mayor en el lóbulo parietal que el subtipo de dominancia temporal. Tanto los subtipos rontotemporal como frontal dominante mostraron una mayor pérdida de materia gris en los lóbulos frontales que el subtipo de dominancia temporal y, a la inversa, el subtipo de dominancia temporal mostró una mayor atrofia del lóbulo temporal que el subtipo de dominancia frontal. De ahí partieron que existen cuatro subtipos claramente diferenciados entre sí, los cuales muestran una pérdida notable de materia gris mas llamativo en sus respectivos lóbulos, validando así el algoritmo de agrupamiento y sugiriendo que estos son subtipos anatómicos diferentes de DFTvc. Además, ellos alegaron incluso que no son las únicas regiones involucradas en estos subtipos, sino que son las más dominantes.^{4,5}

Estos son los resultados preliminares del presente estudio, sin analizar aún los controles. Por RM; la muestra preliminar consiste en 9 pacientes, 5 pacientes con afección predominantemente frontal (bilateral y simétrica), 3 pacientes con predominio de afección "temporofrontoparietal" y un solo paciente con afección frontotemporal. En este corte transversal preliminar, no se observa ningún paciente con afección tipo predominantemente temporal (ver tablas 3 a 8 respectivamente).

En análisis parcial, se observa que de los 5 paciente subtipo predominantemente frontal; todos muestran disminución del volumen de la amígdala, hipocampo y parahipocampo; aunado a que, en 3 pacientes de este subtipo, muestran afección del volumen del cuerpo estriado.

En relación a los hallazgos preliminares del PET-CT, la literatura refiere significativa mayor captación del cíngulo anterior en DFT, mientras de el Alzheimer es en cíngulo posterior, sobretodo al inicio del padecimiento^{4,5,6}. Se confirma que realmente la DFTvc se extiende mas allá de los lóbulos frontales y que hay implicaciones de las redes límbicas.

Al comparar las volumetrías por RM contra lo obtenido por PET-CT; se encontró correlación de la RM-C con el análisis de PET/CT-C molecular en 5/9 pacientes; 3/9 predominantemente frontotemporoparietal, datos que concuerdan con la literatura puesto que en la fase más avanzada de la enfermedad existe afección generalizada de la corteza cerebral; así como 2/9 pacientes con subtipo predominantemente frontal.

CONCLUSIONES

En la evaluación de cualquier síndrome psiquiátrico de inicio tardío para el cual DFTvc se encuentre en el diagnóstico diferencial, debe obtenerse una imagen cerebral. Las imágenes estructurales con tomografía computarizada o resonancia magnética son un primer examen razonable, que idealmente incluye imágenes coronales y sagitales si están disponibles. La MR ofrece la ventaja de una definición más precisa de los límites entre el LCR y el parénquima cerebral, lo que permite una evaluación más sensible de los patrones de atrofia. Si la RM inicial del cerebro no es destacable, obtener un [^{18}F] fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET (o SPECT de perfusión si FDG-PET no está disponible) es un siguiente paso apropiado. Una ventaja principal de la FDG-PET en relación con las imágenes estructurales es una mayor sensibilidad que puede permitir el diagnóstico en una etapa más temprana. Los resultados normales de imagen argumentan en contra de DFTvc, pero no excluyen por completo el diagnóstico, especialmente en las primeras fases. Algunos pacientes con trastornos psiquiátricos primarios, incluidos el trastorno bipolar y la depresión mayor, pueden presentar hipometabolismo frontal en las exploraciones con FDG; por lo tanto, debe considerarse un hallazgo radiológico de hipometabolismo frontal aislado dentro del contexto clínico y puede no indicar necesariamente DFTvc.²⁵

Preliminarmente, en esta pequeña muestra se identificó predominio por los subtipos predominantemente frontal y temporoparietotemporal. Al comparar RM-C con PET-CT, existió correlación en 5/9 pacientes, con subtipos temporofrontoparietal (3/9) y predominantemente frontal (2/9).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo son preliminares; y como tesista me comprometo a continuar el presente trabajo, hasta concluir los objetivos iniciales del presente trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Patricia L, Cristian L. How the diagnosis of frontotemporal dementia has resurged. *Rev médica clínica las condes*, 2016: 309-318.
2. Katya R, John RH, David K. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain Neurology* 2011; 134: 2456–2477.
3. Peter P, Bruce LM. Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biol Psychiatry*. 2014; 75 : 574–581.
4. Jennifer LW, Scott A P, Stephen DW. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain Neurology* 2009;132: 2932–2946.
5. Kamalini GR, Katherine PR, Peter SP. Distinct Subtypes of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Based on Patterns of Network Degeneration. *JAMA Neurol*. 2016;73(9):1078-1088.
6. Claire MO, Ramon LR, Lindy CC. behavioral-variant frontotemporal dementia Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*. 2017; 89(6):570-577.
7. William WS, Richard C, Katya R. Frontal Paralimbic Network Atrophy in Very Mild Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol*. 2008;65(2):249-255.
8. Shi Z, Liu S, Wang Y, Liu S. Correlations between clinical characteristics and neuroimaging in Chinese patients with subtypes of frontotemporal lobe degeneration. *Medicine (Baltimore)*. 2017 , 96(37): e7948.
9. C. M. Kipps, J. R. Hodges, T. D. Fryer. Combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography brain imaging in behavioural variant frontotemporal degeneration: refining the clinical phenotype. *Brain*. 2009; 132(9): 2566–2578.
10. T. Cabada G, M. Cristina CM, Carmen EZ. Radiopathologic update on dementias: postmortem magnetic resonance. *Radiologia* 2009;51:127-39.
11. Shannon LR, Andrew JS. Neuroimaging Biomarkers of Neurodegenerative Diseases and Dementia. *Semin Neurol*. 2013; 33(4): 386–416.
12. Sebastian M, Karsten M, Katharina S. Predicting behavioral variant frontotemporal dementia with pattern classification in multi-center structural MRI data. *Neuroimage Clinical* 2017;14: 656-662.
13. Bermel, R.A. and R. Bakshi. The measurement and clinical relevance of brain atrophy. *Lancet Neurol*. 2006; 5(2): 158-70.
14. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW. Advance in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23: S208-19.

15. Smith S. Accurate and Robust Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *NeuroImage*.2002;17(1): 479-89.
16. Dale, A. M. Fischl, et al.(1999).Cortical surface-based analysis: Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 9(2): 179-94.
17. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., & Fanjiang, G. (2000). Mini-Mental State Examination: MMSE user's guide. Psychology Assessment Resources.
18. Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2308.
19. Jorm, A. F., & Jacomb, P. A. (1989). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological medicine*, 19(4), 1015-1022.
20. Agrell, B., & Dehlin, O. (1998). The clock-drawing test. *Age and ageing*, 27(3), 399-403.
21. Chávez-Oliveros, M., Rodríguez-Agudelo, Y., Acosta-Castillo, I., García-Ramírez, N., de la Torre, G. R., & Sosa-Ortiz, A. L. (2015). Semantic verbal fluency in elderly Mexican adults: reference values. *Neurología (English Edition)*, 30(4), 189-194.
22. Shelkey, M., & Wallace, M. (1999). Katz index of independence in activities of daily living. *Journal of gerontological nursing*, 25(3), 8-9.
23. Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1988). Instrumental activities of daily living (Iadl) scale-self-rated version. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 789-791.
24. M.Fernández-Matarrubia, J.A.Matías-Guiu, T.Moreno-Ramos. Behavioural variant frontotemporal dementia: Clinical and therapeutic approaches. *Neurology* 2014; 29(8): 464-472.
25. Simon D, Bruce HP, Mykol L. Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *The American Journal of Psychiatry* 2015;(172) 9:827-837.
26. Bang J., Spina S., Miller B. L. Frontotemporal dementia. *The Lancet* 2015; 386(10004), 1672–1682.
27. Neary D, Snowden J, & Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurology* 2005, 4(11), 771–780.
28. Miller B .L., & P., P. Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biological Psychiatry* 2014, 75(7): 574–581.
29. Harris J. M, Gall C, Thompson J. C, Richardson A. M. T. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013, 80(20): 1881–1887.
30. Grossman M. Biomarkers in frontotemporal lobar degeneration. *Curr Opin Neurology* 2010.23(6): 643–648.

31. Seltman R., Matthews B. Frontotemporal lobar degeneration. *CNS Drugs* 2012b, 26(10): 841–870.

