

TEMA 24. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL

María José Simón Ferre. Cristina Medina Mora
Universidad de Granada

1. INTRODUCCION
2. RASGOS CLÍNICOS DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL DE VARIANTE CONDUCTUAL
3. DIAGNOSTICO
4. ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO GENÉTICO
5. ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN
6. ANEXOS
ANEXO 1. CRITERIOS DE CONSENSO INTERNACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL
ANEXO 2. ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION-III (ACE-III).
7. CONCLUSIONES
8. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓN

La Demencia Frontotemporal es el segundo tipo de demencia presenil, mas frecuente entre la población mayor de edad inferior a 65 años, y la tercera entre la población de mas edad, después de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia con Cuerpos de Lewy (DCL). Bajo este concepto se engloban un grupo de enfermedades degenerativas primarias, caracterizadas por una atrofia cortical progresiva de predominio frontal y/o temporal [1, 2] (Fernández Matarrubia et al, 2014; Jurado et al., 2013). Los estudios de prevalencia establecen una horquilla que oscila entre el 2.7 por cada 100.000 habitantes entre las personas de 50-59 años, un 9.4 por 100.000 en edades comprendidas entre 60-69 años y un 3.8 por 100.000 entre los 70-79 años, según un estudio realizado en Holanda [3] (Rosso et al., 2003). Otro estudio llevado a cabo en una población al norte de Londres arroja unas estadísticas de prevalencia de un 7.8 por 100.000 [4] (Ratnavalli et al., 2002), con una distribución homogénea por sexos, una edad de comienzo que oscila entre los 45 y 65 años de edad y una duración media estimada de entre 7-9 años.

La primera descripción de un caso clínico de demencia frontotemporal fue realizada en 1892 por el neurólogo Arnold Pick, de la Universidad de Praga, quien relató la presencia de rasgos afásicos progresivos en un paciente de 71 años, con signos de atrofia circunscrita al lóbulo frontal y temporal del hemisferio izquierdo, tras analizar la autopsia. Los aspectos patológicos e histológicos fueron descritos varios años mas tarde por Alois Alzheimer, quien observó células "abalonadas" e inclusiones argentofílicas en el citoplasma de algunas células nerviosas. Estas neuronas con esa forma característica 'abalonada' se conocen como "cuerpos de Pick", y contienen formas anómalas de proteínas tau [5,6]. (Wittenberg et al., 2008; Pelicano Paulos & Massano, 2013).

Actualmente, se engloban bajo el término Demencia Frontotemporal (DFT), varios subtipos de demencia cuyos rasgos clínicos y patológicos son heterogéneos: la Enfermedad de Pick, Degeneración Lobar Frontotemporal, Enfermedad de la Motoneurona, Degeneración Corticobasal, Parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal con parkinsonismo.... [7,8] (Sjögren & Andersen, 2006; Arvanitakis et al., 2010).

No existen biomarcadores definitivos para la enfermedad, por lo que el diagnóstico se basa fundamentalmente en criterios clínicos, que incluyen alteraciones del lenguaje, de la conducta social y la cognición. La mayoría de los autores distinguen entre una variante frontal, en la que predominan los cambios de personalidad y la aparición de conductas poco apropiadas socialmente, conocida como demencia frontotemporal de variante conductual (DFTvc) y en la que vamos a centrar nuestro estudio. La otra variante es la de predominio temporal en la que se observan trastornos del lenguaje, también llamada afasia progresiva primeria (APP) dentro de la cual se han distinguido varios subtipos, como la APP no fluente y la Demencia Semántica [2] (Jurado et al., 2013).

2. RASGOS CLÍNICOS DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL DE VARIANTE FRONTAL

Los rasgos centrales de la DFTvc son el deterioro progresivo de la personalidad y del comportamiento social, los cuales no resultan de un agravamiento de los rasgos de personalidad

premórbida, sino que más bien resultan síntomas de la aparición de una enfermedad degenerativa. Posiblemente sean reflejo de la atrofia del cortex orbitofrontal, así como de la interrupción de circuitos que incluyen la ínsula, el estriado y el lóbulo frontal medial.

Los trastornos conductuales aparecen de forma insidiosa y pueden variar de un paciente a otro, pero entre los más frecuentes se incluyen apatía, irritabilidad, desinhibición, conductas motoras aberrantes y pérdida de la conciencia social y personal, así como pérdida de conciencia sobre la propia enfermedad (anosognosia).

Algunos individuos muestran apatía generalizada, que se manifiesta como una motivación reducida para el trabajo o las aficiones y aislamiento gradual, aplanamiento afectivo, descuido de la higiene personal, pérdida de interés por las actividades que realizaban anteriormente y disminución de la respuesta al dolor, mientras que otros muestran desinhibición, impulsividad, hiperoralidad (tendencia a ingerir todo tipo de comida, preferentemente dulces, pero también objetos no comestibles), rigidez y comportamientos repetitivos, conductas o comentarios sexuales obscenos, pequeños hurtos, ludopatía, pérdida de control de esfínteres..., junto con conductas estereotipadas o rituales y cambios de personalidad. Finalmente también se observan cambios en el sistema de valores así como en las creencias religiosas, todo lo cual puede ser confundido con un trastorno de carácter psiquiátrico [5,6,7, 9] (Sjögren & Andersen, 2006; Wittenberg et al, 2008; Pelicano Paulos & Massano, 2013; Barroso et al 2013).

Al comienzo de la enfermedad, el deterioro cognitivo no suele ser tan pronunciado como los cambios conductuales, siendo las funciones ejecutivas las que se ven mayormente afectadas así como las tareas atencionales. En cambio, en estas etapas iniciales, las personas afectadas suelen poder llevar a cabo sus rutinas diarias, y a menudo, otras funciones como la memoria y las capacidades visoespaciales, solo se ven ligeramente deterioradas: por ejemplo, son capaces de recordar la programación de televisión y no se pierden en contextos conocidos [5, 7, 8] (Sjögren et al., 2006; Wittenberg et al., 2008; Arvanitakis, 2010).

3. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la Demencia Frontotemporal de variante conductual se basa en criterios clínicos, dado que no existen biomarcadores definitivos unívocos para este trastorno. Varios autores han publicado criterios diagnósticos [10, 11, 12, 13] (Brun et al., 1994; Neary et al., 1998; McKhann et al., 2001; Rascovsky et al., 2011) que reflejan la evolución que ha tenido lugar en la comprensión del trastorno. Así el National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS-ADRDA) adoptó los propuestos por Neary et al., (1998) [11] mientras que posteriormente, el Fronto-Temporal Disorder Consortium (FTDC) adoptó unos criterios actualizados, que conllevan una organización estructurada y jerárquica, basada en distintos niveles de probabilidad/certeza (Anexo I).

Algunos de los rasgos de la DFTvc pueden ser confundidos con los de otros trastornos, dificultando el diagnóstico. Por ejemplo, la identificación de 'desinhibición' es muy subjetiva y depende del contexto cultural o de la situación. Por ejemplo, las bromas de contenido sexual o los 'flirteos' pueden ser aceptables entre amigos pero inapropiadas en otros contextos.

Para tratar de paliar estos inconvenientes, Rascovsky & Grossman (2013) [14] plantean dos tipos de aproximaciones: subjetivas y objetivas.

Las aproximaciones subjetivas incluyen escalas de auto-informe, usadas habitualmente para evaluar estados internos, actitudes, creencias o preferencias personales, pero dependen de la capacidad de introspección del paciente y de su grado de comprensión lingüística. También se consideran dentro de este grupo las encuestas dirigidas a los cuidadores, que tienen la ventaja de proporcionar información sobre el paciente en su contexto, pero también conllevan un grado elevado de subjetividad.

Por otra parte, las aproximaciones objetivas incluyen observaciones clínicas y test objetivos, pero necesitan que la persona que las lleve a cabo tenga un buen entrenamiento para identificar y cuantificar las conductas anómalas.

Por otra parte, se han diferenciado cuatro niveles o estadios en la evolución de la enfermedad [15](Chow et al., 2012):

1) El primer estadio corresponde a los cambios iniciales, leves, en los que las personas comienzan a mostrar algunos cambios de conducta inesperados en relación con su comportamiento previo habitual.

2) A continuación se habla de alteraciones de comportamiento constantes y progresivas, en las que el individuo empieza a tener problemas de convivencia y puede llevar a sus familiares a pedir la institucionalización.

3) En un estadio más avanzado, la conducta se vuelve vacía, errática, sin contenidos, y los síntomas psiquiátricos tienden a disminuir.

4) Finalmente, en la última etapa, la más grave, los pacientes requieren de una asistencia integral.

Algunos investigadores han descrito una forma benigna de este trastorno, en el que el paciente presenta los mismos rasgos conductuales que una persona con DFTvc, pero sus capacidades funcionales permanecen intactas y no se evidencian anomalías en la neuroimagen. El origen de este síndrome, llamado también 'fenocopia' es desconocido, pero podría reflejar la presencia de un trastorno psiquiátrico, por ejemplo del espectro autista [1, 14] (Rascovsky & Grossman, 2013; Fernández-Matarrubia et al., 2013).

Dado que el tipo de demencia más frecuente entre la población mayor es la enfermedad de Alzheimer, se plantea la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial con respecto a la DFTvc. En los estadios iniciales, las diferencias suelen ser prominentes en lo que se refiere a la memoria episódica o para eventos autobiográficos, así como en el patrón de degeneración que se observa en las pruebas de neuroimagen estructural y funcional. Con respecto a la Demencia con cuerpos de Lewy, hay que tener en cuenta la presencia de parkinsonismo, alucinaciones visuales, fluctuaciones cognitivas y alteraciones del sueño REM, que ocurren en esta última. En el mal de Huntington, el deterioro motor es característico con movimientos coreiformes, y además suele haber una historia familiar positiva, que se puede determinar mediante diagnóstico genético. Por lo que respecta a los procesos vasculares que conducen a demencia, el curso de esta enfermedad suele ser más abrupto y escalonado, y puede haber periodos intercalados de deterioro cognitivo y de relativa normalidad. Y finalmente, otras condiciones psiquiátricas, como la esquizofrenia, trastornos maniaco-depresivos o depresión mayor pueden, en ciertos momentos, asemejarse a la demencia fronto-temporal, pero en estos casos suele haber una larga historia personal de alteraciones psiquiátricas, así como diferencias específicas en los patrones de conductas sociales anómalas [8, 16] (Arvanitakis, 2010; Subirana et al., 2011).

3.1- Neuroimagen

Los estudios post-mortem han mostrado que el uso de los criterios clínicos ya mencionados permiten un diagnóstico correcto en un 80-90% de los casos de DFTvc, pero a menudo carecen de sensibilidad cuando los síntomas son incipientes, por lo que la incorporación de la neuroimagen permite incrementar la agudeza en el diagnóstico [17, 18] (Narayanan & Murray 2016; Gordon, Rohrer & Fox, 2016).

A nivel macroscópico, en estos pacientes se observa una marcada atrofia e hipometabolismo focal de los lóbulos temporales y/o frontales, que se aprecia principalmente cuando se obtienen neuroimágenes periódicas en distintos momentos temporales [8, 19] (Arvanitakis, 2010; Seelar, 2011).

Las pruebas estructurales (en este sentido, hay que señalar que las secciones coronales obtenidas mediante resonancia magnética potenciada en T1 parecen ser especialmente útiles) muestran atrofia focal de los lóbulos frontales y/o temporales, a menudo con carácter asimétrico, siendo llamativo el alargamiento del ventrículo lateral.

Las neuroimágenes funcionales como la Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) o bien la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) muestran hipometabolismo de estas regiones frontales y temporales anteriormente mencionadas. Algunos estudios de personas afectadas por DFTvc en sus estadios iniciales, en comparación con individuos sanos de la misma edad, muestran afectación de las cortezas frontales y paralímbicas, la cual se extiende hacia áreas frontales más laterales y temporales posteriores, a medida que progresa la enfermedad y el deterioro se hace más severo.

En comparación con los pacientes que sufren Alzheimer, en estos últimos se observa un adelgazamiento o atrofia del precuneus, corteza cingulada posterior y áreas temporales y parietales posteriores, aunque en el futuro, con el desarrollo de técnicas más precisas, se prevé la posibilidad de disponer de datos que permitan identificar patrones de atrofia aún más específicos [20] (Hodges, 2013).

3.2- Biomarcadores plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo

Los marcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) actualmente tienen una capacidad limitada para identificar la demencia frontotemporal de manera fiable, lo cual puede deberse a la heterogeneidad de factores de riesgo genético (como veremos en el siguiente apartado) y a las variaciones en función del grado de severidad. Así, los niveles de proteínas tau en LCR pueden encontrarse dentro de niveles normales, aumentados o disminuídos. Los niveles de proteínas tau fosforiladas son normales así como los de beta amiloide (en contraste con los elevados niveles presentes en pacientes de Alzheimer). También se han encontrado niveles bajos de progranulina, tanto en plasma como en LCR, y se investigan nuevos biomarcadores, derivados de neuropéptidos como el *Agouti-related peptide (AgRP)*, hormona *adrenocorticotropa (ACTH)*, etc. de utilidad en el diagnóstico [18] (Gordon et al., 2016).

3.3- Evaluación neuropsicológica

La exploración neuropsicológica se utiliza para realizar un diagnóstico diferencial de la DFT con respecto a otras demencias. Aunque el Mini-Examen Cognoscitivo, de Folstein, es el instrumento de cribado mas ampliamente usado y validado para las demencias, parece que no ha demostrado tener suficiente sensibilidad para detectar este tipo de demencia que estamos estudiando. Otras escalas, como el *Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)*, que ha sido adaptada a diferentes idiomas, entre ellos al castellano [21] (Sarasola et al., 2005), ha permitido detectar hasta un 90% de los casos de DFTvc, y ha sido revisada y validada recientemente [22] (Torralva et al., 2013), por lo que puede ser incluida entre los instrumentos diagnósticos (Ver Anexo 2).

Otros estudios diferentes han comparado la ejecución de los pacientes afectados por EA y DFT en distintas pruebas y test neuropsicológicos específicos para identificar aquellos que mejor discriminan entre estos dos trastornos, habiéndose encontrado pocas pruebas de utilidad para establecer un perfil diferencial, y con bastante solapamiento entre ellas, por lo que la información obtenida debe cotejarse y complementarse con otros grupos de datos, como los aportados en la entrevista, historia clínica, neuroimagen, etc. [2] (Jurado et al., 2013).

Dado que estos pacientes presentan un deterioro en las funciones ejecutivas, se han utilizado medidas de disfunción frontal o ejecutiva, como por ejemplo el test de Stroop, el de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) o el test de Matrices Progresivas, de Raven, con resultados poco consistentes. También se ha utilizado ampliamente el "*Go-no-go-test*", en el que la persona tiene que llevar a cabo una acción mediante un estímulo y debe inhibirse de realizar esa acción con otro estímulo diferente (Por ejemplo, se le pide que levante un dedo de la mano, mientras el examinador tiene levantado varios), y también la prueba es la de similitudes y diferencias, en la que se examina la habilidad para el razonamiento abstracto. Pero ninguno de ellos ha proporcionado datos inequívocos, por lo que diferentes autores han propuesto nuevas medidas de evaluación, que incluyan otras áreas como los aspectos emocionales, sociales o funcionales [14, 19] (Rascovsky & Grossman, 2013; Seelar et al., 2011).

En relación con el aspecto anterior, la Teoría de la Mente ha sido definida como la habilidad para interpretar los deseos, intenciones y creencias de otras personas, y requiere de un correcto funcionamiento de circuitos frontales orbitomediales y/o ventrolaterales, por lo que los test basados en esta capacidad podrían revelar déficits sutiles no detectables mediante otros procedimientos mas convencionales. Además, algunos autores han encontrado que las personas afectadas por demencia frontotemporal, tienen dificultades a la hora de identificar emociones (en particular las negativas [19, 20, 26] (Seelar, 2011; Hodges, 2013; Oliver et al.2015). Y finalmente, aunque existen informes de que estos pacientes pueden presentar comportamientos sociopáticos, parecen tener preservado el conocimiento de las reglas morales y normas convencionales, pero cuando se les proponen ejercicios consistentes en "dilemas morales", tienden a dar respuestas utilitaristas [14] (Rascovsky & Grossman, 2013).

En definitiva, los investigadores en este campo advierten de la necesidad de seguir investigando la capacidad de las tareas que implican reconocimiento emocional, cognición social y toma de decisiones para realizar diagnósticos mas específicos.

Por último, se ha observado que, mientras las personas con EA son conscientes de sus errores en las primeras fases del desarrollo, la anosognosia o falta de conciencia de la enfermedad es bastante común en las fases iniciales de la DFTvc, y se han diseñado instrumentos para documentar estos síntomas, como el *Neuropsychiatric Inventory*, y mas recientemente, la *Frontotemporal Dementia rating scale (FRS)*, basados en la información que proporcionan los cuidadores [19, 23](Seelar, 2011; Piguet et al., 2011).

4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO GENÉTICO

La mayoría de los casos de DFTvc son esporádicos, aunque en un porcentaje de entre el 30 y el 50% se ha encontrado una historia familiar positiva, en la que se han identificado varios genes autosómicos dominantes [5, 6, 18, 19] (Wittenberg et al., 2008; Pelicano-Paulos & Massano, 2013; Seelar et al., 2011; Gordon et al., 2016):

Proteínas tau asociadas a microtúbulos (MAPT). Son proteínas fosforiladas, presentes en las neuronas, que favorecen la polimerización de los microtúbulos y la estabilización de los axones. Se han identificado más de 40 mutaciones en familias con DFT, en el cromosoma 17q, cuya acumulación da lugar a condiciones neuropatológicas como la 'enfermedad de Pick', 'Degeneración Cortico-Basal, etc. El prototipo de estas formaciones anómalas se encuentra en la enfermedad de Pick, en la que se identificaron los 'cuerpos de Pick' estructuras anómalas formadas por inclusiones argentofílicas presentes en el citoplasma de las células, que hace que tengan una apariencia abalonada. Ha sido asociada con cambios conductuales que incluyen desinhibición, trastornos obsesivo-compulsivos, parkinsonismo y dificultades lingüísticas.

Mutaciones de la Progranulina. Una mutación del gen GRN localizado también en el cromosoma 17, codifica un factor de crecimiento como es la proteína progranulina, implicada en la sanación de las heridas, crecimiento tumoral, inflamación etc., y es responsable de que algunos pacientes muestren un patrón negativo para proteínas tau, y positivo para ubiquitina y TDP-43. Se ha asociado con apatía y tendencia al aislamiento social, pero también alucinaciones y delusiones, junto con rasgos extrapiramidales.

Mutaciones del gen VCP, presente en el cromosoma 9p, que codifica una proteína estructural involucrada en los sistemas de transporte mediante vesículas y en el control de procesos celulares como la mitosis y la degradación de proteínas.

Mutaciones en el gen que codifica la proteína fused in sarcoma (FUS) (cromosoma 16), presente habitualmente en el núcleo, pero que cuando sufre una mutación, comienza a observarse en el citoplasma, donde forma agregados insolubles que tienen efectos tóxicos. Las personas que presentan esta mutación suelen presentar trastornos en las neuronas motoras y parkinsonismo, conductas obsesivas y rituales, junto con aislamiento social.

Mutaciones en los genes, CHMP2B (en el cromosoma 3p), y TARDP (cromosoma 1).

El beneficio de las pruebas genéticas y de cribado depende de la historia familiar de cada persona y del subtipo clínico. Se necesitan nuevos estudios clinicopatológicos que incluyan información genética y de neuroimagen para mejorar la predicción de patología.

Por tanto, el consejo genético es un asunto complicado, que requiere un alto grado de experiencia y sensibilidad hacia la persona afectada. Antes de embarcar a un paciente y a su familia en un estudio genético, hay que informar a la familia de la complejidad genética de la DFTvc, de las consecuencias potenciales de detectar una mutación, y de la posibilidad de que algunas mutaciones no sean detectadas.

5. INTERVENCIÓN

Hasta el momento no se han trazado líneas generales de intervención sobre los pacientes con DFTvc porque no existen herramientas terapéuticas capaces de curar el trastorno. Pero se han propuesto algunas opciones tanto farmacológicas como no farmacológicas para el manejo de los síntomas de la enfermedad. En cualquier caso, es preciso resaltar las ventajas de trabajar en equipos multidisciplinares que incluyan participación de la familia, enfermeros, logopedas, trabajadores sociales, etc. [6, 8, 23, 24, 25] (Arvanitakis, 2010; Pigué et al., 2011; Pelicano-Paulos & Massano, 2013; Tsai & Boxer, 2016; Morhardt et al., 2016).

Algunas de las intervenciones farmacológicas dirigidas al control de los síntomas, y a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas se resumen en la siguiente tabla:

TIPO	DROGA	COMENTARIOS
Antipsicóticos (Neurolépticos atípicos)	Risperidona, olanzapina, quetiapina	-Permite controlar las conductas agresivas e inapropiadas. Resultan útiles si se utilizan a dosis bajas. -Tiene el inconveniente de que pueden empeorar los síntomas motores, e incrementar el riesgo de caídas y accidentes vasculares. -También se han asociado a un mayor riesgo de mortalidad
Antidepresivos	Paroxetina, fluvoxamina, sertralina, trazodona	Algunos estudios muestran que los inhibidores de la recaptación de serotonina parecen tener un efecto beneficioso sobre los trastornos de conducta, especialmente sobre los síntomas depresivos, desinhibición, conductas ritualísticas y estereotipadas, pero otros no han encontrado beneficios, o incluso un empeoramiento. Se ha utilizado para controlar la ansiedad y la irritabilidad.
Inhibidores de la Acetilcolinesterasa	Donepezilo, rivastagmina, galantamina, memantina	Algunos pacientes parecen beneficiarse de ellos, pero también hay estudios que muestran que los pacientes que tomaron donepezilo durante un periodo de 6 meses empeoraron, en comparación con los que no habían tomado.
Antagonistas de los receptores NMDA	Memantina	Algunos estudios dan cuenta de efectos beneficiosos sobre la agitación y la ansiedad y moderados sobre la capacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria.
Estimulantes	Metilfenidato	Poca evidencia de eficacia. Puede mejorar la atención y las funciones ejecutivas.
Estabilizadores del estado de ánimo	Carbamacepina, Acido valproico	Usados para controlar los síntomas conductuales, pero resultados poco positivos.
	Paclitaxel	Sustancia usada en el tratamiento del cáncer que ha sido utilizada experimentalmente en modelos de taupatías por su capacidad para evitar la pérdida de funcionalidad de las proteínas tau.

Tabla 1: Opciones farmacológicas para el tratamiento de la DFTvc (Adaptada de Pelicano-Paulos & Massano, 2013).

El manejo de la demencia frontotemporal también incluye importantes intervenciones no farmacológicas dirigidas al paciente y/o sus cuidadores [8, 25] (Arvanitakis, 2010):

- Para el paciente puede ser interesante realizar modificaciones ambientales para mejorar su calidad de vida (repetición de rutinas diarias, no cambiar objetos o muebles de sitio, etc.)
- Estrategias para garantizar la seguridad en el ámbito privado (en la cocina, en el baño, etc.) y también en público (evitar situaciones que puedan desencadenar una discusión), determinar a partir de qué momento el paciente no podrá conducir...
- Implicar al paciente, cuando el deterioro es aún incipiente, en decisiones a largo plazo sobre cuidados médicos, finanzas, etc.
- Mantener una dieta apropiada, y desarrollar actividades físicas y cognitivas para ralentizar el deterioro.
- Ofrecer a los cuidadores información precisa y actualizada sobre la enfermedad puede resultar un instrumento útil para que pueda manejar y controlar situaciones estresantes en la relación con el enfermo.
- Ofrecer a los cuidadores la posibilidad de intercambiar información y experiencias con otras personas que se encuentren en similares situaciones, así como espacios de descanso.

6. ANEXOS.

ANEXO 1. CRITERIOS DE CONSENSO INTERNACIONAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL (DFTvc) (Adaptado de Rascovsky et al., 2011)

A. Enfermedad neurodegenerativa

Debe estar presente para cumplir el criterio de DFTvc:

Deterioro progresivo de la conducta y/o cognición por observación o historia (según un informador).

B. Posible DFTvc

Deben estar presentes tres de los síntomas que se describen a continuación. Se requiere que estos síntomas se presenten de forma persistente o recurrente, en lugar de aparecer de forma aislada o inusual:

- Desinhibición conductual temprana* (uno de los síntomas debe estar presente):
 - o Conducta socialmente inapropiada
 - o Pérdida de las maneras o decoro
 - o Acciones impulsivas, en arrebatos y descuidadas
- Apatía temprana o inercia (uno de los síntomas debe estar presente):
 - o Apatía
 - o Inercia
- Pérdida temprana de empatía (uno de los síntomas debe estar presente):
 - o Respuesta disminuida a las necesidades y sentimientos de otras personas.
 - o Menor interés social, de interrelación o calor humano.
- Conducta temprana perseverativa, estereotipada o compulsiva/ritualista (uno de los síntomas debe estar presente):
 - o Movimientos simples repetitivos
 - o Conductas complejas, compulsivas o rituales
 - o Estereotipias de expresión oral
- Hiperoralidad y cambios en el patrón de ingesta (uno de los síntomas debe estar presente):
 - o Preferencia de comida alterada
 - o Atracciones de comida, aumento del consumo de alcohol o cigarrillos
 - o Exploración oral o consumo de objetos no comestibles
- Perfil neuropsicológico: déficits en funciones ejecutivas con relativa preservación de la memoria y de las funciones visoespaciales (todos los síntomas deben estar presentes):
 - o Déficits en tareas ejecutivas
 - o Relativa preservación de la memoria episódica
 - o Relativa preservación de las funciones visoespaciales

C. Probable DFTvc

Todos los siguientes síntomas deberían estar presentes:

- Cumple el criterio para posible FTDvc.
- Presenta un declive funcional significativo (según el cuidador o como evidencia a partir de la puntuación en Escalas Funcionales).
- Resultados de neuroimagen compatibles con DFTvc (uno de los siguientes ha de estar presente):
 - o Atrofia frontal y/o temporal anterior en RM o TC
 - o Hipoperfusión frontal y/o temporal anterior o hipometabolismo en TEP o SPECT.

D. DFTvc con patología de DLFT (degeneración lobular frontotemporal)

El primer criterio y cualquier de los dos criterios restantes deben estar presentes para diagnosticar vcDFT:

- Cumple el criterio para DFTvc posible o probable
- Evidencia histopatológica de DLFT en biopsia o necropsia
- Presencia de una mutación genética conocida

E. Criterios de exclusión para la DFTvc

Los dos primeros criterios deben ser negativos para cualquier diagnóstico de vcFTD. El último criterio puede ser positivo para DFTvc posible, pero debe ser negativo para DFTvc probable.

- El patrón de déficits puede ser explicado por otra enfermedad del sistema nervioso no-degenerativa o por otra patología médica.
- Las alteraciones conductuales se explican mejor por un diagnóstico psiquiátrico.
- Los biomarcadores son enormemente compatibles con enfermedad de Alzheimer u otros procesos neurodegenerativos.
- Como criterio general, consideramos “temprana” la presentación de síntomas en los tres primeros años.

Abreviaturas: DLFT, degeneración lobar frontotemporal; RM, resonancia magnética; SPECT, single photon emission computed tomography; TC, tomografía computarizada; TEP, tomografía por emisión de positrones; DFTvc, Demencia frontotemporal de variante conductual.

ANEXO 2. ADDENBROOKE’S COGNITIVE EXAMINATION-III (ACE-III)

Para conseguir un mejor criterio de diagnóstico de las demencias no-Alzheimer, varios autores han desarrollado un test de cribado denominado Addenbrooke’s Cognitive Examination, validado en español, que tiene la capacidad de detectar demencias de forma temprana, con una alta capacidad discriminatoria en personas con un nivel educativo alto, y además, permite el diagnóstico diferencial entre la Enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal.

Se trata de una prueba que evalúa cinco dominios cognitivos: atención, memoria, fluencia verbal, lenguaje y función visuoespacial. Sucede al anterior (ACE-revisado) y fue desarrollado en el Neuroscience Research Australia. La validación española para la EA y DFT se ha realizado en 2016. El tiempo de administración es de 15 minutos y la corrección 2-5 minutos. Las puntuaciones en algunos casos se deben realizar al final de la sesión. Así el paciente no podrá comprobar si esta respondiendo bien o mal.

Es un cuestionario de fácil aplicación y de duración breve, 15-20 minutos, accesible para cualquier profesional porque no necesita una gran formación para su realización ni ningún tipo de material, además de presentar una elevada fiabilidad y alta capacidad diagnóstica. La puntuación máxima que se puede obtener es 100 puntos. Se encuentra dividido en seis áreas cognitivas: Orientación con una puntuación máxima de 10. Atención con una puntuación máxima de 8. Memoria con 35 puntos. Lenguaje con 28. Fluidez verbal con 14. Funciones visuperceptuales con una puntuación máxima de 5.

Mediante el mencionado test de Addenbrooke se puede apreciar que las personas con demencia frontotemporal de variante conductual y Enfermedad de Alzheimer obtienen puntuaciones significativamente diferentes en las subescalas de atención/orientación, memoria, lenguaje y fluencia. Las personas afectadas por la demencia frontotemporal de variante conductual suelen alcanzar puntuaciones más elevadas en comparación con las personas que padecen Enfermedad de Alzheimer en estas escalas mencionadas anteriormente, mientras que en la subescala visuoespacial no se encuentran diferencias relevantes entre ambas demencias. Además, incluye como herramienta un coeficiente llamado VL0M, el cual permite una orientación para el diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. Este coeficiente se obtiene sumando la puntuación de fluencia verbal con los de lenguaje y dividiéndolos por la suma de la puntuación de orientación con el recuerdo diferido del aprendizaje de nombres y direcciones .

$VL0M = (Fluidez\ verbal\ m + Lenguaje) / (Orientación + Recuerdo\ diferido)$

Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACCE-III)

Apellido y nombre: Años de escolaridad: Fecha de evaluación:
 Fecha de nacimiento: Examinador: Lateralidad:
 Profesión: Centro Sanitario

ATENCIÓN - Orientación (0-10 puntos)

ORIENTACIÓN TEMPORAL. _/5 puntos	ORIENTACIÓN ESPACIAL. _/5 puntos
Año:	País:

Estación:	Ciudad:
Mes:	Provincia:
Día del mes:	¿En que lugar estamos?:
Día de la semana:	Piso:

Administración: Preguntamos al paciente por el año, mes, estación, día y fecha, así como por el país, provincia, ciudad, nombre del centro sanitario y piso. Iniciamos estas preguntas como continuación de la conversación que teníamos con el paciente

Puntuación: 1 punto por cada respuesta correcta. Se permite un error de +- 2 días en la fecha (por ejemplo día 5, cuando la fecha actual es 7). Si el paciente dice 23 del 3, preguntar por el nombre del mes. Si esta en casa preguntar el nombre del barrio/residencia de mayores, piso o nombre de la habitación (comedor, cocina, salón).

Cuando la estación esta cambiando (por ejemplo final de marzo y el paciente dice invierno, preguntarle ¿podría ser otra estación? Si la respuesta es primavera se da un punto, ya que es el periodo de cambio de estación. No puntuamos si la respuesta es otoño o verano

ESTACIONES: Primavera (21 marzo-21 de junio), Verano (21 de junio-20 de septiembre), Otoño (21 de septiembre-20 de diciembre). Invierno (21 de diciembre-20 de marzo).

Pacientes afásicos: Pueden escribir las respuestas si no son capaces de dar respuestas verbales.

ATENCIÓN - Registro de 3 ítems (0 a 3 puntos) y Sustracciones Seriadas (0-5 puntos)

PELOTA (P)	BANDERA (B)	ÁRBOL (A)	Número de Intentos:		Puntuación PBA: _/3 p. (Hasta 3 puntos)
100-7: 93	86	79	72	65	Puntuación Cálculo: _/5 p. (Hasta 5 puntos)

Registro de 3 ítems: Pedir que repita y recuerde las tres palabras (pelota, bandera, árbol). Hablar despacio. Repetir las palabras hasta un máximo de tres veces si es necesario. Decirle la paciente que le vamos a pedir esta información mas tarde.

Puntuar solo el primer intento Registrar el numero de intentos necesarios para que se aprenda las tres palabras

Sustracciones Seriadas: Preguntar al paciente: ¿Cuánto es 100 menos 7? Registre la respuesta. Después de que el mayor responda, pídale que reste otros 7 hasta un total de 5 restas. Otorgue un punto solo a las respuestas correctas y registre las respuestas, no pare si el participante tiene un error. Al final comprobamos las respuestas correctas para dar la puntuación adecuada. Por ejemplo, 92, **85**, 79, **72**, **65** supondría una puntuación de 3 puntos.

TOTAL: 8 PUNTOS **_/8 puntos**

MEMORIA - Recuerdo de tres palabras

PELOTA	BANDERA	ARBOL	Dif. PBA _/3 puntos
¿Cuáles son las tres palabras que le pedí recordara antes?: Pelota, Bandera, árbol. Puntuar 1 punto por cada respuesta correcta. No damos pistas de los ítems al paciente.			

FLUENCIA - Formal (0 a 7 puntos)

Administración: “Voy a decirle una letra del abecedario y quisiera que usted, durante un minuto, dijera la mayor cantidad de palabras que pueda que empiecen con esa letra, pero que no sean nombres propios de personas o lugares. Por ejemplo si le digo la letra C, puede decir casa, camisa o comercio, pero no Carolina o Cáceres. ¿Lo ha entendido? ¿Está listo? Tiene un minuto y la letra es P”.

				Total letras	Puntuación
0-15 segundos	16-30 seg.	31-45 seg.	46-60 seg.	:/>18 letras	7 puntos
				14-17 letras	6 puntos
				11-13 letras	5 puntos
				8-10 letras	4 puntos
				6-7 letras	3 puntos
				4-5 letras	2 puntos
				2-3 letras	1 punto
				0-1 letras	0 puntos

Puntuación: Registramos el numero total de palabras que dice. Lo realizamos en intervalos de 15 segundos. Después contamos el numero total de palabras que no incluyen (1) repeticiones (2) perseveraciones, (por ejemplo pisar, pisada, pisotón- 1 punto), (3) intrusiones (por ejemplo palabras que empiecen por otras letras) (4) nombres propios (nombres de personas o ciudades) y (5) plurales (puerta,

puertas-1 punto). /7 puntos

FLUENCIA - Categorical (0 a 7 puntos)

Administración: “Ahora nombre todos los animales que pueda, comenzando con cualquier letra, durante un minuto”. Registre el numero total de animales que dice el paciente. El registro se hace en intervalos de 15 segundos. Cuente el numero total de palabras correctas, sin incluir las categorías de mayor orden (por ejemplo pez, seguido de trucha, salmón- puntuación total:3; palabras correctas: 2). Se aceptan todos los tipos de animales, incluyendo insectos, seres humanos, animales prehistóricos, animales extinguidos, animales mitológicos (unicornio). Si el paciente no ha entendido las instrucciones o persevera con la tarea anterior (dice solo animales que empiecen por p: perro, pato, pelicano) se le recuerda que puede empezar por cualquier letra. /7 puntos

0-15 segundos	16-30 seg.	31-45 seg.	46-60 seg.	Total animales	Total puntos
				:/>22 animales	7 puntos
				17-21 animales	6 puntos
				14-16 animales	5 puntos
				11-13 animales	4 puntos
				9-10 animales	3 puntos
				7-8 animales	2 puntos
				5-6 animales	1 punto
				<5 animales	0 puntos

MEMORIA - Memoria anterograda- Registro de nombres y dirección (0 a 7 puntos)

“Voy a decirle un nombre y una dirección y me gustaría los repitiera después de mi. Vamos a decirlo tres veces para que lo aprenda y luego se lo vuelvo a preguntar” Si el paciente lo repite inmediatamente hay que decirle que espere a que lo terminemos de decir.

Registramos las respuestas de cada ensayo, pero únicamente cuentan para la puntuación las respuestas del tercer ensayo (III: 0-7 puntos) / 7 puntos

Nombres y direcciones	I - 1º intento	II - 2º intento	III - 3º intento
LUIS			
REYNAL			
PEDRO			
GOYENA			
420			
ROSARIO			
SANTA FE			

MEMORIA - Memoria retrógrada (0 a 4 puntos)

Presidente gobierno actual	Presidente estadounidense actual
Primer presidente de la democracia española	Presidente estadounidense asesinado en la década de los 60

Preguntamos al paciente por los nombres de los presidentes. 1 punto por cada respuesta correcta y registramos los errores. Se permite decir solo el apellido (Por ej. “Obama”) y se puede pedir el apellido si solo da el nombre (“Mariano”, debe decir “Rajoy”). Si el nombre es completo e incorrecto la puntuación es 0 (por ejemplo “Mariano González”). Si hay un cambio reciente de líderes, es correcto el nombre del político saliente. / 4 puntos

LENGUAJE – Comprensión (0- 3 puntos)

Colocamos un lápiz y un trozo de papel delante del paciente. Como practica le decimos que “coja el papel y luego el lápiz”. Si no realiza la orden, 0 puntos y no continuamos

Si es correcto damos las siguientes órdenes para puntuar:

1. Pedimos al mayor:”Coloque el papel encima del lápiz”
2. Pedimos al mayor:”Coja el lápiz pero no el papel”
3. Pedimos al mayor:”Déme el lápiz después de tocar el papel”

Otorgue 1 punto por cada orden correctamente realizada. Tras cada orden colocamos el lápiz y el trozo de papel delante o en frente del paciente. No permita que el participante tome el papel antes que Ud. termine de decir las instrucciones. /3 puntos

LENGUAJE - Escritura (0 a 2 puntos)

Pedir al paciente que escriba al menos dos frases sobre sus últimas vacaciones/fin de semana/Navidades. Deben ser dos oraciones completas, sujeto, verbo y predicado (no vale escribir en forma de puntos o con abreviaturas). Otorgamos 1 punto si hay dos frases completas sobre un tema y otro punto si están correctamente escritas y tienen sentido (gramática y ortografía correctas). No se considera correctas oraciones del tipo: Feliz cumpleaños o lindo día. **_/2 puntos**

LENGUAJE – Repetición de palabras (0 a 2 puntos)

Pedir al paciente que repita las palabras que vamos a decir a continuación. Decimos las palabras de una en una.
CUCHARA.....EXCENTRICIDAD.....ININTELIGIBLE.....ESTADISTICO.....
Puntuamos únicamente el primer intento. Damos 2 puntos si todas las palabras se han repetido correctamente. 1 punto si hay tres correctas. 0 puntos si hay dos o menos correctas. **_/2 puntos**

LENGUAJE – Repetición de refranes (0 a 2 puntos)

Pedimos al paciente que repita cada refrán. Decimos dos refranes:
“No es oro todo lo que reluce”
“Mas vale prevenir que curar”
No se aceptan repeticiones parcialmente correctas (por ejemplo “no es todo lo que reluce”). Damos un punto por cada refrán repetido correctamente.
Podemos preguntar por el sentido del refrán o su significado. Esto no se puntúa como parte del cuestionario, pero puede ayudar en la evaluación cualitativa del razonamiento abstracto del mayor.
_/2 puntos

LENGUAJE – Denominación (0 a 12 puntos)

El paciente mayor debe decir el nombre de cada imagen
Daremos un punto por cada respuesta correcta. Las respuestas correctas son: **cuchara, libro, canguro, pingüino, ancla/ancora, dromedario/camello, arpa, rinoceronte, barril/barrica/tonel/cuba, corona, cocodrilo/caimán y acordeón.**
Nos aseguraremos que el mayor comprende el tamaño del animal (En el caso de cocodrilo/caimán, si dice “lagartija” indicarle que se trata de un animal de mayor tamaño. **_/12 puntos**

LENGUAJE – Conocimiento semántico (0 a 4 puntos)

Utilizando los dibujos anteriores, pedimos al mayor que señale el dibujo según la información que le damos. No hacemos comentarios sobre el significado de la palabra:
Señale cual se Asocia con la monarquía....
Señale cual es un reptil.
Señale cual se puede encontrar en la Antártida.....
Cual se relaciona con la música....
Damos un punto por cada respuesta correcta. Admitimos como correcto si el mayor se autocorrije.
_/4 puntos

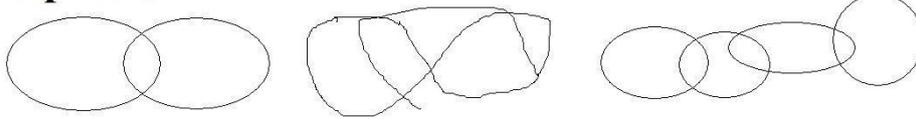
LENGUAJE – Lectura de palabras irregulares (0 a 1 punto)

El mayor debe leer las palabras en voz alta:
Hollywood
Vedette
Blues
Tour
A capella
Le damos 1 punto si lee todas las palabras correctamente. Debemos registrar los errores de pronunciación.
_/1 punto

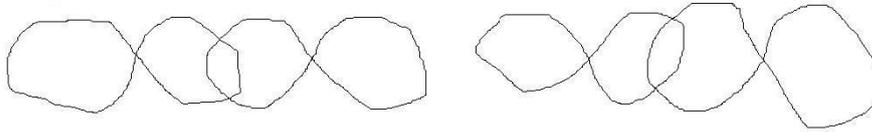
VISUOESPACIAL – Praxis constructiva – Intersección de símbolos de infinito (0 a 1 punto)

Pedimos al mayor que copie 4 infinitos, entrecruzados dos a dos

0 puntos



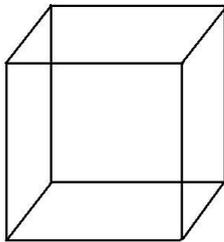
1 punto



Damos un punto si los infinitos están dibujados y entrecruzados correctamente. No permitimos girar la hoja. **_/1 punto**

VISUOESPACIAL – Praxis constructiva – Cubo (0-2 puntos)

El mayor debe copiar el cubo como en el dibujo.



2 puntos

Debe tener doce líneas para sumar dos puntos. Si las proporciones no son perfectas la puntuación es 1. También damos 1 punto si el cubo tiene menos de doce líneas pero mantiene la apariencia general de cubo. **_/2 puntos**

VISUOESPACIAL – Reloj (0-5 puntos)

Pedimos al paciente mayor que dibuje un reloj con los números y cuando haya terminado le indicamos que las manecillas deben marcar las 5 y diez minutos. Si al mayor no le gusta el dibujo realizado y quiere repetirlo puede hacerlo, puntuamos este segundo dibujo.

Círculo: 1 punto si es un círculo razonable

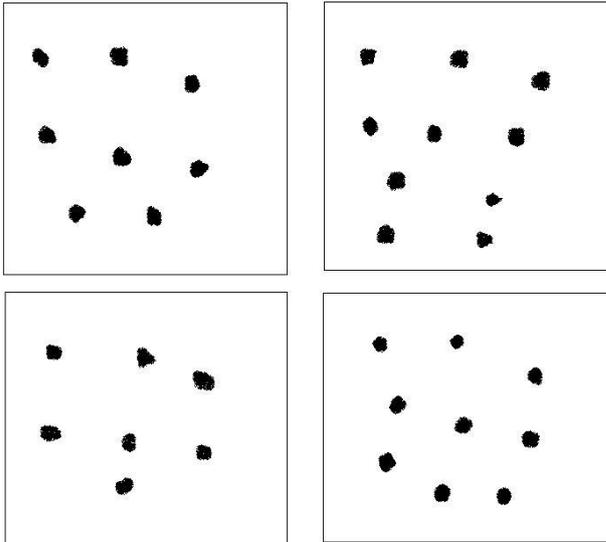
Números: 2 puntos si se distribuyen por el círculo. 1 punto si están todos los números, pero mal distribuidos o fuera del círculo. 0 puntos si no se incluyen todos los números.

Manecillas: 2 puntos si están bien dibujadas, con diferente longitud y colocadas a las horas correctas (podemos preguntarle cual es la grande y cual es la pequeña si el tamaño es similar). 1 punto si están bien colocadas pero tienen igual tamaño. 1 punto si se coloca solo una en la hora correcta o si solo una tiene la longitud adecuada.

_/5 puntos

VISUOESPACIAL – Contar puntos (0-4 puntos)

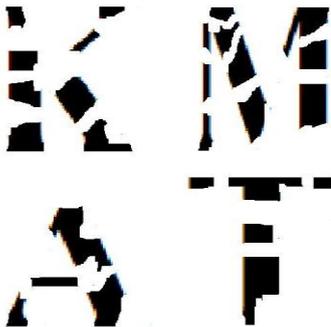
El mayor debe decir cuantos puntos ve en cada cuadrado. No puede tocar los puntos.



1 punto por cada respuesta correcta. Las respuestas correctas son **8, 10, 7, 9** puntos
 _/4 puntos

VISUOESPACIAL – Letras incompletas (0-4 puntos)

Pedimos al mayor que identifique la letra que hay en cada casilla. Esta permitido señalar o tocar la letra.



Damos 1 punto por cada respuesta correcta. Las respuestas correctas son **K, M, A, T**.
 _/4 puntos

MEMORIA – Recuerdo libre de nombre y dirección (0 a 7 puntos)

Le indicamos al mayor que nos diga lo que recuerde sobre el nombre y la dirección que estuvimos repitiendo al principio.

Damos un punto por cada ítem recordado correctamente. _/7 puntos

MEMORIA – Reconocimiento de nombre y dirección (0 a 5 puntos)

Administramos este apartado si el mayor no pudo recordar uno o más elementos del nombre y dirección del principio. Le permitimos reconocer los ítems que no ha podido recordar. Si ha recordado todos no administramos este apartado y lo puntuamos con 5 puntos. Muchos participantes recuerdan elementos sueltos y le planteamos alternativas para ver si identifica correctamente aquellos elementos que no pudo recordar (por ejemplo se le dice “de acuerdo te daré varias posibilidades: ¿el nombre era Eduardo Vidal, Carlos Vidal o Carlos Bernal? Le animamos para que elija una alternativa, pero si no lo hace se puntúa como 0 en ese ítem).

Damos 1 punto por cada ítem reconocido correctamente, sumado a los ítems que ya conocía.

_/5 puntos

Así si el paciente mayor recuerda espontáneamente Carlos Vidal (+2) y Segovia (+1). Le ofrecemos las opciones: Avenida Castillo/Calle Torre/Calle Castillo, y escoge “calle Torre” (+0)

Le ofrecemos: 37/73/76, y escoge “73” (+1)

Le ofrecemos. Torrecilla/Pedraza/Sepúlveda, y escoge “Pedraza” (+1)

En el apartado de recuerdo libre de la Memoria, la puntuación es 3 (Carlos: 1, Vidal: 1, Segovia: 1); en el apartado de Memoria de reconocimiento es 1+1:2

DATOS NORMATIVOS Y PUNTOS DE CORTE

ORIENTACION:	_/10 PUNTOS
ATENCION:	_/8 PUNTOS
MEMORIA:	_/26 PUNTOS
FLUENCIA VERBAL:	_/14 PUNTOS
LENGUAJE:	_/26 PUNTOS
HABILIDADES VISUOESPACIALES:	_/16 PUNTOS
TOTAL ACE:	_/100 PUNTOS

Los puntos de corte óptimos son para enfermedad de Alzheimer (CDR 0,5 de Hughes), 73/74 para ACE total y 15/16 para ACE-memoria.

Para enfermedad de Alzheimer CDR 1, 63/64 para ACE total y 13/14 para ACE memoria.

Para demencia de cualquier tipo 65/66 para ACE total.

La edad y escolaridad influyen en la realización del cuestionario. La edad explica el 29,3% de la puntuación total y la escolaridad el 42,1%. Debemos usar datos ajustados por edad y escolaridad para mejorar la capacidad diagnóstica del ACE-III.

El cuestionario permite la obtención de diferentes puntuaciones. A mayor puntuación, mejor funcionamiento cognitivo.

Puntuación	Máximo (puntos)	Elementos que incluye
ACE-Total	100	Nivel cognitivo general, suma de los otros dominios
ACE-Atención	18	Incluye orientación y cálculo
ACE-Memoria	26	Memoria verbal
ACE-Fluencia	14	Fluencia formal y categorial
ACE-Lenguaje	26	Denominación visuoverbal, comprensión de ordenes, repetición y memoria semántica
ACE-Visuoespacial	16	Visuoespacial y praxis constructiva

ACE-Memoria es la puntuación más útil para la detección de la enfermedad de Alzheimer (EA) en fase CDR 0,5. Junto con ACE total es la puntuación más útil en la detección de EA en fase CDR 1 de Hughes. ACE-total es la puntuación más útil para la detección de demencias atípicas, para diagnóstico diferencial entre EA CDR 0,5 y CDR 1 y el seguimiento clínico

7. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La Demencia Frontotemporal sigue siendo un tipo de enfermedad degenerativa poco conocida y a menudo mal diagnosticada, que afecta a personas entre 45 y 65 años. Bajo este concepto se incluyen una serie de trastornos que tienen en común un deterioro cognitivo progresivo y una atrofia focal que afecta a determinadas regiones cerebrales.

La Demencia Frontotemporal de variante conductual se incluye dentro de estos subtipos, y se caracteriza inicialmente por la aparición de trastornos conductuales, emocionales y cambios de personalidad, junto con una memoria relativamente preservada.

Aunque en las décadas recientes se han hecho avances significativos en el conocimiento de la enfermedad, se requieren nuevos esfuerzos científicos centrados principalmente en: a) Mejorar la detección temprana de la enfermedad, b) Desarrollar marcadores que permitan predecir la patología subyacente, c) Desarrollar estrategias terapéuticas que permitan prevenir o demorar el curso de la enfermedad.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fernández-Matarrubia M., Matías-Guiu J.A., Moreno-Ramos T., Matías-Guiu J. (2014): Demencia frontotemporal variante conductual: aproximación clínica y terapéutica. *Neurología*, 29(8): 464-472.
2. Jurado M. A., Mataró M. & Pueyo, R. (2013): *Neuropsicología de las enfermedades degenerativas*. Ed. Síntesis.

3. Rosso S.M., Donker Kaat I., Baks T. et al.(2003): Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, 126, 2016-2022.
4. Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., et al. (2002): The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Neurology*, 58, 1615-1621.
5. Wittenberg D., Possin K.L., Rascovsky K., Rankin K.P., Miller B.L., Kramer J.H. (2008): The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychological Reviews* 18, 91-102.
6. Pelicano-Paulos J. & Massano J. (2013): Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia: an update and guide. *Acta Medica Portuguesa*, 26(4), 392-401.
7. Sjögren M, Andersen C. (2006): Frontotemporal dementia – A brief review. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127, 180-187.
8. Arvanitakis Z. (2010): Update on Frontotemporal Dementia. *Neurologist* 16 (1), 16-22.
9. Barroso J, Nieto A, Correia R, Galtier I. (2013): Demencia frontotemporal variante de conducta. En: Arnedo, Bembibre, Triviño, (Coord.): Neuropsicología. A través de casos clínicos. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 1ª Edición, 279-291.
10. Brun A., Englund B., Gustafsson L., Passant U., Mann D.M.A., Neary D. Snowden J.S. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 57, 416-418.
11. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et al. (1998): Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.
12. McKhann G.M., Albert M.S., Grossman M., Miller B., Dickson D., Trojanowski J.Q. (2001): Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group of Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology* 58, 1803-1809.
13. Rascovsky K., Hodges JR., Knopman D. et al. (2011): Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456-2477.
14. Rascovsky K., Grossman M. (2013): Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration. *International Review of Psychiatry* 25(2), 145-158.
15. Chow T.W., Fridhadler J.D., Binns M.A. et al. (2012): Trajectories of behavioral disturbance in dementia. *Journal of Alzheimer Disease*, 31(1), 143-149.
16. Subirana-Mirete J., Crusat-Basté M, Cullell-Gómez N., Cuevas-Pérez R., Signo Miguel S. (2011): Demencias y Enfermedad de Alzheimer. En: Bruna O., Roig T., Puyuelo M., Junqué C., Ruano A. *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica*. Elsevier Masson.
17. Narayanan L., Murray A.D. (2016): What can imaging tell us about cognitive impairment and dementia?. *World Journal of Radiology* 8(3), 240-254.
18. Gordon E., Rohrer J.D., Fox N.C. (2016): Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *Journal of Neurochemistry* 138(1), 193-210.
19. Seelar H., Rohrer J.D., Pijnenburg Y.A.L., Fox N.C., Van Swieten J.C. (2011): Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: A review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 82, 476-486.
20. Hodges J.R. (2013): Alzheimer's disease and the Frontotemporal dementias: contributions to clinico-pathological studies, diagnosis and cognitive neuroscience.
21. Sarasola D., Luján-Calcano M., Sabe L., Crivelli L., Torralva T., Roca M., García-Caballero A., Manes F. (2005): El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Revista de Neurología* 41(12), 717-721.

22. Torralva T., Roca M., Gleichgerrcht E., Bonifacio A., Raimondi C., Manes F. (2011): Validation of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Neurología* 26(6), 351-356.
23. Piguet O., Hornberger M., Mioshi E., Hodges J.R. (2011): Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging and management. *Lancet Neurology* 10, 162-172.
24. Tsai R.M., Boxer A.L. (2016): Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present and future. *Journal of Neurochemistry* 138(Suppl 1), 211-221.
25. Morhard D., Weintraub S., Khayum B. et al., (2015): The CARE pathway model for dementia: psychosocial and rehabilitative strategies for care in young-onset dementias. *Psychiatric Clinics of North America* 38 (2), 333-352.
26. Oliver L.D., Mitchell D.G.V., Dziobek I., Rankin K.P., Finger E.C.(2015): Parsing cognitive and emotional empathy deficits for negative and positive stimuli in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 67,14-26.