

Desinhibición en Psicogeriatría: Diagnóstico diferencial de la demencia fronto-temporal

Carol Dillon

*Médica especialista en Psiquiatría. Hospital Abel Zubizarreta. Becaria del CONICET
E-mail: drcaroldillon@yahoo.com.ar*

Ricardo F. Allegri

Profesor de Neurología, CEMIC. Investigador del CONICET y del Ministerio de Salud del GCBA

Introducción

La desinhibición ha sido definida como la pérdida de la inhibición tanto fisiológica como psicológica, llevando a una impulsividad en las conductas motoras y/o

cognitivas determinando un estado de actividades sin metas precisas y desadaptación social. Todo esto es debido a un deterioro en los sistemas frontales de modula-

Resumen

La desinhibición es la pérdida de la inhibición tanto psicológica como fisiológica que lleva a una impulsividad conductual motora y/o cognitiva. La noción de impulsividad está frecuentemente relacionada con la función de la corteza prefrontal y está entendida como una incapacidad de suprimir o de sostener una respuesta que predice una recompensa, por lo cual la conducta se torna impulsiva. Esto repercute a nivel social, ya que muchas veces la desinhibición afecta a la conducta social humana que es la forma en que el hombre responde de manera adecuada a la convivencia con los otros sujetos de la misma especie en su entorno social. En la Demencia Fronto-Temporal existe un cambio de conducta del paciente que frecuentemente determina una desinhibición. La cognición social de estos pacientes se encuentra alterada y es uno de los puntos fundamentales para su diagnóstico temprano. En esta revisión se discutirán estos conceptos para una mejor comprensión de la sintomatología presente en esta Demencia Fronto-Temporal y así poder diferenciarla de otras patologías psicogeriatricas.

Palabras clave: Desinhibición - Cognición social - Demencia Fronto-Temporal - Diagnósticos diferenciales.

DISINHIBITION IN PSYCHOGERIATRY. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

Summary

Disinhibition is the loss of psychological and physiological inhibition that leads to cognitive and motor impulsivity. The notion of impulsiveness is often linked to the function of the prefrontal cortex, and is usually understood as a lack of response inhibition. In other words, the subject is unable to suppress or withhold a previously rewarding response and the behavior appears impulsive. This has a social impact as disinhibition often affects the human social behavior. The "human social behavior" is how a person behaves properly with other people in a social environment. Frontotemporal Dementia produces changes in patients' behavior that frequently manifest as disinhibition. Patients' social cognition is impaired and this is one of the key points for early diagnosis. All of these concepts will be reviewed for a better understanding of Frontotemporal Dementia, and therefore, being able to differentiate it from other psychogeriatric disorders.

Key words: Disinhibition - Social cognition - Frontotemporal dementia – Differential diagnosis.

ción de las reacciones comportamentales (8).

En la población geriátrica, la demencia frontotemporal es la segunda causa más frecuente de demencia degenerativa, y se expresa clínicamente por cambios aislados en las conductas dentro de los cuales la desinhibición ocupa un lugar principal y obliga al psiquiatra a su diagnóstico diferencial (87).

Para esta revisión se realizó una búsqueda en Medline y en Lilacs de trabajos desde 1980 hasta la actualidad con las siguientes palabras clave: "Frontotemporal Dementia", "disinhibition", "social cognition", "differential diagnosis", "psychogeriatric". Se enfocó la misma a trabajos de revisión (1990-2009) y de investigación actualizados (2005-2009). Entre ellos se seleccionaron primariamente artículos en inglés y en castellano.

Se describirá la conducta de desinhibición en pacientes geriátricos, desarrollando primero el concepto básico de desinhibición, su relación con la cognición social y con sus redes neurales, para luego llegar a la patología en el contexto de la Demencia Frontotemporal y sus diagnósticos diferenciales.

Impulsividad e Inhibición de la Respuesta

La noción de impulsividad está frecuentemente relacionada con la función de la corteza prefrontal (30, 66) y es entendida como una falta de respuesta a la inhibición. En otras palabras, el sujeto no es capaz de suprimir o de sostener una respuesta que predice una recompensa y la conducta se torna impulsiva (6).

Es importante distinguir entre impulsividad motora y cognitiva (ver Tabla 1). La impulsividad motora usualmente es estudiada en animales bajo el nombre de respuesta inhibida. Luego de establecer un hábito para responder a un estímulo que predice una recompensa, hay un cambio en las contingencias de las pruebas que requiere de la inhibición previa de la respuesta de recompensa; pruebas de "go, no go", alternancia retardada, y respuestas cambiadas, son ejemplos de diseños experimentales que miden este tipo de conducta impulsiva (22, 29).

Tabla 1. Tipos de Impulsividad.

Conducta	Ejemplo	Evaluación	Topografía (redes)
Motora simple	Conducta Perseverativa	Test de las Cartas de Wisconsin	Círculo Frontal Dorsolateral - Prosencéfalo Basal
Cognitivo compleja	Conducta Desinhibida	Test de las Cartas del Casino	Círculo Frontal Ventromedial

En los humanos, la conducta impulsiva se pone de manifiesto en los tests neuropsicológicos que detectan los errores perseverativos, como el test de cartas de Wisconsin (28). La impulsividad cognitiva, por otro lado,

que puede ser vista como relacionada a una inhabilidad para retrasar la gratificación, es una forma más compleja de conducta desinhibida. La impulsividad cognitiva puede ser explicada con el ejemplo de un niño que ve un caramelo en una mesa y le dice el padre: "No, espera 30 minutos antes de que puedas tomar el caramelo, si no, tendrás un castigo. El niño entiende la información y se contiene por 2 minutos, pero luego no puede retrasar más la gratificación, resistir la tentación, e inhibir la respuesta a tomar el caramelo" (6).

Los estudios iniciales han mostrado que los pacientes con lesiones frontales ventromediales, que no afectan al prosencéfalo basal, no muestran impulsividad motora. Éstos no perseveran en los tests neuropsicológicos usuales; a diferencia de los pacientes en los cuales se afecta el prosencéfalo basal que sí pueden presentar impulsividad motora (7). Los pacientes con lesiones ventromediales al ser sometidos al test del casino (*Gambling Task*), cuando se les presenta un mazo de que determina una gratificación inmediata importante, les resulta imposible, más allá de que puedan tener una gran pérdida, el hecho de inhibir la respuesta de gratificación (6). La tendencia a volver rápido a los mazos de cartas que significan una importante gratificación sugiere este mecanismo. La pregunta es quién decide suprimir o no la respuesta de gratificación. Los marcadores somáticos (registros somáticos de esta gratificación) determinan las respuestas en estas situaciones (6).

Utilizando el ejemplo del niño con el caramelo, uno puede imaginar el conflicto creado por la decisión de tomar o no el caramelo. Hay marcadores somáticos positivos generados por la respuesta de gratificación inmediata que implica el tomar el caramelo. Estos mismos marcadores se activan en el "gambling" con el mazo de cartas que da una gran recompensa. Por el otro lado, existen marcadores somáticos negativos, generados por el retraso en el castigo que amenazaba con darse al niño su padre o la posible pérdida de dinero en el test del "gambling"; si la amenaza o el castigo fueran lo suficientemente severos, entonces generarían la evocación de los marcadores somáticos negativos que contrarrestarían los positivos producidos por la recompensa inmediata. Entonces la elección de buscar la recompensa estaría teñida por estados somáticos negativos y la respuesta hacia la búsqueda de la recompensa inmediata estaría inhibida. Sin embargo, si esta situación fuese de un castigo leve, que dejara que la recompensa pudiese contrarrestar el futuro castigo, el estado somático negativo aparecería pero no podría ser suficiente para controlar los estados somáticos positivos gatillados por la recompensa inmediata. En este caso la elección sería marcada con un valor positivo. En el ejemplo del niño que agarra el caramelo, la conducta podría ser considerada normal, ventajosa y no impulsiva. Estos ejemplos ilustran dos lecturas diferentes de una misma situación que involucran una recompensa inmediata y un castigo futuro. La diferencia es que en una situación la inhibición de la acción para buscar la recompensa sería inhibida porque el probable castigo superaría a la recompensa. En la otra situación, la acción para buscar no sería inhibida porque

la recompensa inmediata superaría el castigo. El constructor de impulsividad e inhibición de la respuesta por sí mismo no explica cuándo inhibir una respuesta dada. La activación de los estados somáticos provee las señales importantes que llevarán o no a inhibir la respuesta en consideración (6).

Cognición y conducta social

La cognición social es un proceso cognitivo que elabora una conducta en respuesta a otros individuos de la misma especie, específicamente, aquellos procesos cognitivos que sustentan las conductas sociales extremadamente diversas y flexibles (1).

La "conducta social humana" es la forma en que el hombre responde de manera adecuada y adaptada a la convivencia con los otros sujetos de la misma especie en su entorno social. La cognición social es la base de la conducta social.

Las estructuras anatómicas implicadas, basándose en estudios experimentales en animales y en pacientes lesionados, corresponden a las cortezas sensoriales superiores, responsables de las representaciones perceptuales de los estímulos; la amígdala en el componente emocional, la corteza órbitofrontal en la toma de decisiones y el razonamiento social y las regiones corticales adicionales como frontal izquierdo, parietal derecho y región del cíngulo en relación al valor de las propias acciones en el contexto del grupo social (12) (ver Figura 1).

La corteza sensorial en la percepción de los signos sociales

La capacidad de empatía o la habilidad de detectar lo que otra persona siente se mide por la capacidad de poder reproducir en nuestro propio organismo un estado emocional similar. Para ello tienen que estar indemnes los mecanismos de interpretación de signos relevantes. La mayoría de los estudios se han ocupado en la modalidad visual y pocos estudios se han ocupados de otras modalidades (12).

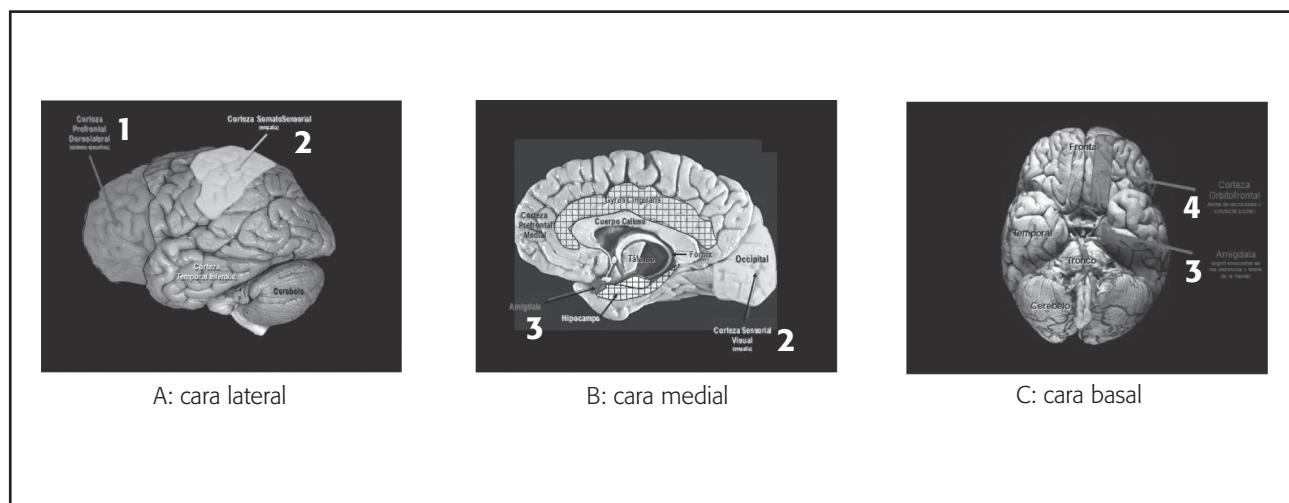
Los signos visuales sociales incluyen información acerca de la cara (como la expresión o la dirección de la mirada), tanto como las posturas corporales y los movimientos. El procesamiento visual parte de las cortezas visuales primarias occipitales involucrando la corteza temporal superior y el gyrus fusiforme (1).

La amígdala en el significado emocional de los estímulos y la teoría de la mente

La amígdala realiza una evaluación cognitiva del contenido emocional de estímulos perceptivos complejos. Según Emery y cols. (24) el núcleo basal, por ser el de mayor interconexión con la corteza prefrontal ventromedial, intervendría en el apareamiento de señales sociales con el contexto social apropiado.

Haxby y cols. (38) proponen que la percepción de los aspectos cambiantes de una cara, que serían las señales más importantes para una correcta interpretación de los

Figura 1. Regiones anatómicas relacionadas a la conducta social



Referencias: en la zona señalada con el número 1 se observa la corteza prefrontal dorsolateral responsable del sistema ejecutivo, con el número 2 se destacan las cortezas sensoriales visual y somática, con el número 3 la región amigdalina y con el número 4 la corteza orbitofrontal.

signos sociales, como la expresión emocional de pánico, se procesa en el surco temporal superior y amígdala, sobre todo derecha. La amígdala, por sus eferencias desde el núcleo central hacia hipotálamo y tronco cerebral, es capaz de desencadenar la respuesta hormonal y neurovegetativa de stress y por su conexión con núcleo basal de Meynert, de modular la dirección de la atención hacia

el estímulo peligroso (50). La amígdala recibe aferencias sensoriales talámicas y de áreas sensoriales de asociación (82) y manda eferencias hacia áreas sensoriales primarias antes de que la representación cortical del estímulo suceda. De esta manera regularía de una manera dirigida lo que la corteza sensorial procesa, por lo que también mediante esta vía modularía la dirección de la atención

hacia el estímulo peligroso.

La habilidad de entender el rol de otros individuos, así como de entender otros puntos de vista o atribuir una intención a otro individuo se conoce como "teoría de la mente", y juegan un rol fundamental en la cognición social (95).

La corteza prefrontal ventromedial, la toma de decisiones y el razonamiento social

La implicancia de la corteza prefrontal en la cognición social se conoce desde el caso de Phineas Gage (1848, Vermont, Nueva Inglaterra). Luego de un accidente de trabajo en el tendido de las vías del ferrocarril, una vara de metal atravesó esta región y el paciente se volvió despreocupado con una conducta social inapropiada (17). En 1888, Leonor Welt publica en su doctorado la correlación entre lesión orbitaria vecina a la línea media y cambios de carácter, en base a la observación de 12 pacientes, uno de los cuales era Phineas Gage. Kleist, en 1931 (75), observó que los pacientes con lesiones en áreas orbitarias mostraban una dificultad en inhibir los impulsos. Este autor ubicaba en corteza orbitaria medial (área 11 de Brodmann) al "yo social".

Varios autores, entre ellos Goldar (32), Mega y cols. (59) y Tucker y cols. (94) refieren que el neocortex ventral y estructuras paralímbicas ventrales se ocupan de otorgar un valor a los sentimientos y a los actos que ejecuta el neocortex dorsolateral.

Se debe hacer una disquisición anatómica: estructuras paralímbicas ventrales corresponderían a la corteza prefrontal ventromedial, amígdala, ínsula ventral y polo temporal Mesulam (64). La corteza prefrontal orbitaria más anterior y lateral correspondería al neocortex. Nauta y según Cummings (15), su lesión también ocasionaría un trastorno en las conductas sociales. Del estudio de pacientes lesionados surge que estos tienen dificultades en la toma de decisiones y el razonamiento social.

El sector ventromedial incluye, el gyrus rectus y la mitad mesial del gyrus orbital, como también, la mitad inferior de la superficie prefrontal medial del aspecto más caudal al más rostral del polo frontal. La áreas 11, 12, 13, 25, 32 y 10 de Brodmann están incluidas en este sector, como también la sustancia blanca que las rodea (19). Un daño en este sector produciría una disrupción importante de la conducta. Estas personas, previamente bien adaptadas, empezarían a tener dificultades en las relaciones sociales e incapacidad de poder tomar las decisiones adecuadas con respecto a diferentes aspectos de sus vidas: todo esto sin alteración de su inteligencia, ni de sus capacidades cognitivas, tales como: la memoria, el lenguaje, la atención, y hasta en las funciones ejecutivas. Estas personas tendrán alterado los procesos de las emociones y los sentimientos (6).

Toma de decisiones y la Teoría del Marcador somático

Según Damasio (17), tomar decisiones es elegir una opción de respuesta entre las muchas posibles en un

momento en relación con una situación determinada. Supone conocer 1) la situación que exige una respuesta, 2) las distintas opciones de acción, 3) las consecuencias inmediatas o futuras de cada una de las acciones. Damasio (17) propone la hipótesis del "marcador somático": una situación se liga a un estado somático particular, y ese patrón somatosensorial o marcador somático el que califica la situación como buena o mala. Dicho estado somático dirige la atención hacia las eventuales consecuencias negativas de las conductas por lo que ayuda a que las decisiones sean más rápidas y efectivas. Una lesión en corteza prefrontal ventromedial ocasionaría que los pacientes fallen en la utilización de señales somáticas o emocionales para guiar la conducta y se muestren por lo tanto ajenos a las futuras consecuencias de sus actos por lo que actuarían según sus perspectivas inmediatas. En otras palabras "el prevenirse para seguir siendo implica el poder sentir desde las entrañas el llamado interoceptivo de peligro". La corteza ventromedial es un depósito dispuesto para enlaces gravados entre el conocimiento fáctico y los estados bio-regulatorios (6).

Davidson (20) propone que así como en la corteza prefrontal dorsolateral se encontraría la representación cognitiva de la meta de una acción en ausencia de su desencadenante inmediato, (lo que todos conocemos como memoria de trabajo) en la corteza prefrontal ventromedial se encontraría la representación emocional de la meta de una acción en ausencia de su desencadenante inmediato o "memoria de trabajo emocional". Como la corteza prefrontal ventromedial está interconectada con la corteza orbitaria lateral y ésta con el prefrontal dorsolateral, esta "memoria de trabajo emocional" interactuaría con la memoria de trabajo convencionalmente conocida por todos.

Demencia Frontotemporal (DFT)

Aproximadamente el 50-60% de todas las demencias son debidas a la Enfermedad de Alzheimer (EA) y ésta, si bien es el paradigma de las demencias degenerativas, no es la única que forma parte de este grupo. Existen otras entidades como las DFT que constituyen aproximadamente entre el 15 al 20% y si bien están bien documentadas patológicamente son raramente diagnosticadas en asistencia primaria (87). El motivo de esta omisión es probablemente el sobrediagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer y el desconocimiento clínico de estas patologías.

La Demencia Frontotemporal (DFT) es una causa frecuente de demencia degenerativa no Alzheimer la cual tiene características distintivas en el comportamiento, en la genética, en la neurorradiología y en la anatomía patológica. Para una revisión detallada de demencia frontotemporal ver el artículo de Serrano y cols., 2001 (87).

La clásica denominación de "Enfermedad de Pick" se refiere a la degeneración frontotemporal con inclusiones intranucleares argentofílicas y tau positivas (cuerpos de Pick) (47, 77). Sin embargo, muchos pacientes con degeneración frontotemporal tienen ausencia de inclusio-

nes tau positivas y presentan inclusiones tau negativas y ubiquitin positivas con la proteína TDP-43 (27, 43). Algunos pacientes tienen involucradas otras zonas del sistema nervioso central resultando así en alteraciones como parkinsonismo, enfermedad de la motoneurona y degeneración córticobasal (61).

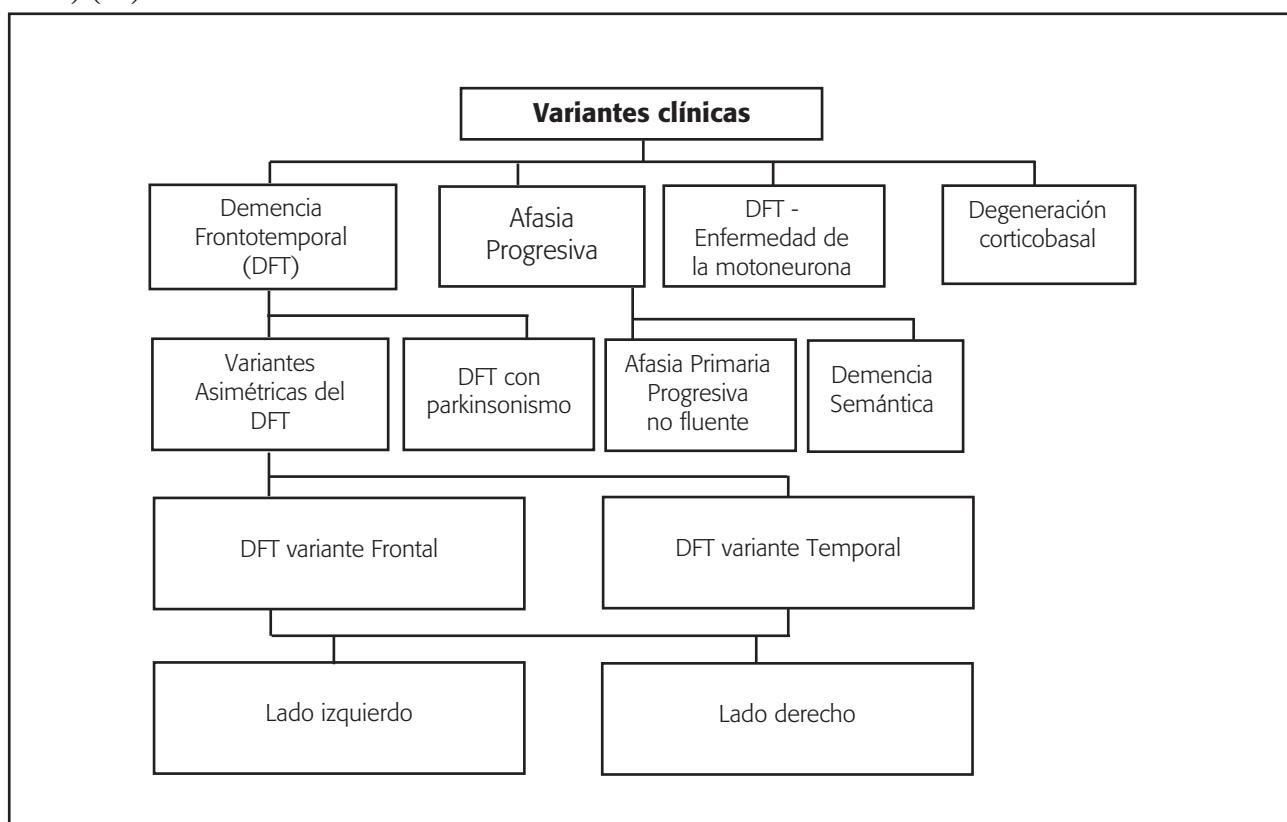
Clínicamente, la degeneración frontotemporal refleja la distribución de la neuropatología presente como diferentes síndromes clínicos que dependen de los síntomas que predominan en ellos. Los cambios conductuales definen el síndrome clínico de la demencia frontotemporal, la misma es llamada DFT variante conductual la cual es la forma más frecuente de degeneración frontotemporal lobar, caracterizada básicamente por pérdida de la conducta social. Otros síndromes de degeneración

frontotemporal son la afasia primaria progresiva no fluente, demencia semántica, o diferentes trastornos del movimiento (61) (ver Figura 2).

En la DFT variante conductual, el paciente pierde su iniciativa, deja de lado sus responsabilidades personales, deteriora su actividad profesional, falla con su empatía con los otros y no se interesa por lo sucedido en el medio. Todo esto en un contexto en el que no reconoce que está teniendo cambios de conducta (anosognosia) (87).

Comienza habitualmente en forma insidiosa entre los 40 y 60 años de edad, sin predominancia de sexo, pero puede observarse a cualquier edad. Los antecedentes familiares se observan en un 50% de los casos (36, 71), la progresión es gradual y el tiempo de evolución varía entre 3 y 17 años (72).

Figura 2. Esquema que muestra las diferentes variantes de la Degeneración Frontotemporal (Mendez y cols., 2008) (61).



Los estadios iniciales se caracterizan por una amplia variedad de cambios en la personalidad y en la conducta. El sujeto pierde el interés en el arreglo personal, se encuentra desalineado y sucio. Presenta conductas inapropiadas con indiscreciones sexuales y desinhibiciones. Aparecen estereotipias, ritualismos, perseveraciones e hiperoralidad, pudiendo observarse un síndrome de Kluver Bucy, caracterizado por desórdenes afectivos, hipersexualidad, glotonería, hiperoralidad, hipermetamorfosis y agnosia visual o auditiva (87).

En el área afectiva comienzan a estar depresivos, con una labilidad emocional exagerada e inmotivada, pero con una indiferencia total a lo que sucede en el medio. También se

puede registrar ansiedad, ideas suicidas, amimia e hipocondría (87).

Alternativamente, además del sujeto desinhibido descripto en la mayoría de los casos, con las características citadas anteriormente, existen pacientes apáticos e inertes, con pérdida de iniciativa, afectividad aplanada y que muestran respuestas pobres a los estímulos, sin la excesiva productividad psiquiátrica distintiva de la DFT (72). Se estaría, así, en presencia de dos formas clínicas conductuales, una "desinhibida" y otra "apática", las cuales representan los polos opuestos del espectro de alteraciones del comportamiento presentes en estos pacientes (87).

En la DFT variante conductual apática, existe marcada

reducción de la orientación y generalmente mantienen la atención a lo largo del tiempo. En contraste, el paciente desinhibido, muestra compromiso de la atención selectiva y es extremadamente distráctil. (72). Massimo y cols. (58) relacionaron los pacientes apáticos a compromiso de la corteza cingular anterior y la prefrontal dorsolateral y los desinhibidos a la corteza frontal óbitomedial. La disfunción óbitofrontal también fue referida por Peters y cols., (76) en estudios con neuroimágenes funcionales (PET scan).

En una revisión reciente realizada por Mendez y cols. (2008) (63), se encontró que la desinhibición y la impulsividad son los dos mayores subtipos de trastornos conductuales de la demencia frontotemporal, junto con la apatía y abulia. Estudios comparativos que han utilizado diferentes escalas y mediciones mostraron que la desinhibición/impulsividad discrimina la DFT de otras demencias (63).

Zamboni y cols. realizaron un estudio reciente (2008) (98) acerca de las regiones involucradas en la apatía y la desinhibición en 62 pacientes con DFT. Encontraron que la severidad de la apatía correlacionó con la atrofia de la corteza prefrontal dorsolateral derecha, mientras que, la severidad de la desinhibición correlacionó con la atrofia de el núcleo accumbens derecho, el sulcus temporal superior derecho y las estructuras límbicas mediotemporales derechas.

Con respecto a los trastornos neuropsicológicos, existen alteraciones en las pruebas que evalúan las funciones frontales.

Se han encontrado alteraciones en la resolución de problemas, en la abstracción, en la formación de conceptos, en la planificación y en la flexibilidad mental (87).

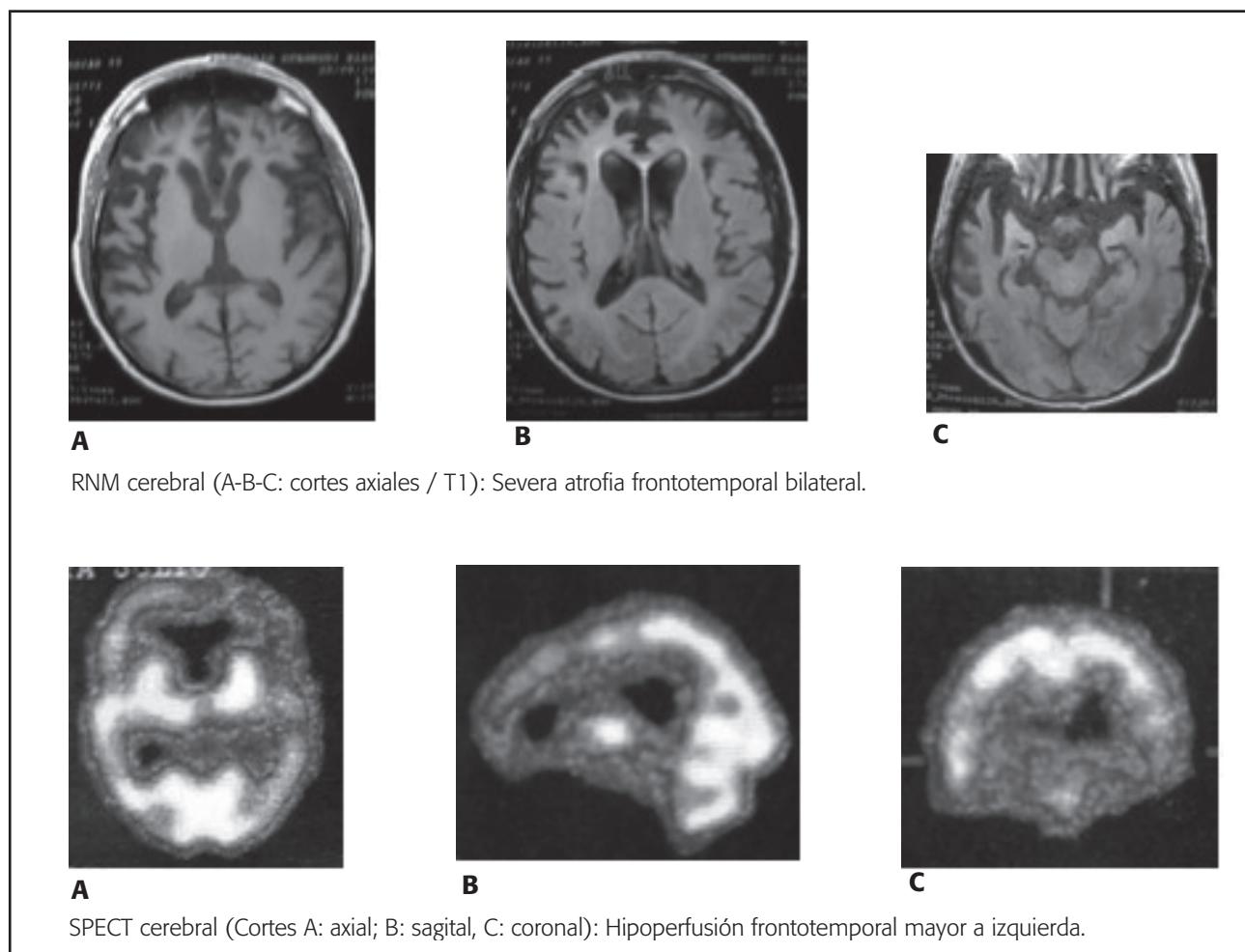
Las lesiones de la parte posterior de la tercera circunvolución frontal (F3), originan la afasia no fluyente tipo Broca. Los pacientes con compromiso sólo del área 44/45 del córtex prefrontal, presentan, generalmente, un lenguaje espontáneo típicamente reducido, vacío, con dificultad para encontrar palabras, con respuestas breves y poco elaboradas. Hay trastornos articulatorios, disprosodia y agramatismo con preservación de la comprensión. Conexiones subcorticales con compromiso estriatal pueden producir apraxia verbal y disminución de la fluencia verbal (18, 69).

Cuando existe daño del área motora suplementaria dominante se compromete la iniciación del lenguaje generando la supresión del mismo, además de vocalizaciones involuntarias repetitivas (11, 26) y afasia transcortical motora (69). Existe reducción del lenguaje espontáneo y las pruebas de fluencia verbal han sido utilizadas para cuantificar este fenómeno.

El compromiso frontal izquierdo generalmente altera la fluencia verbal, existiendo mayor reducción de la fluencia fonológica con respecto a la semántica categorial y en hemisferio derecho compromiso de la fluencia no verbal (figural de diseños) (Figura 3) (42).

En las Demencias Frontotemporales, son frecuentes la ecolalia, la tendencia al uso de estereotipias y las per-

Figura 3. Neuroimágenes de un paciente con Desinhibición por una Demencia Frontotemporal.



severaciones. Muchas veces los pacientes están desinhibidos y dan respuestas inapropiadas. El deterioro del lenguaje evoluciona hacia el mutismo tardío.

Los pacientes están bien orientados en tiempo y espacio, pueden proveer información de los eventos corrientes y autobiográficos y no parecen clínicamente amnésicos.

La memoria a corto plazo o memoria de trabajo, que integra *inputs* perceptuales y organización motora y secuencias cognitivas, está característicamente afectada (33). Fuster ha postulado, que el lóbulo frontal integraría información desde el pasado reciente para influir en comportamientos del presente y del futuro cercano, jugando la memoria de trabajo y los circuitos motores preparatorios, un papel esencial en la integración de esta función a través del córtex prefrontal dorsolateral. Por otro lado, en pruebas de memoria formales, muestran

pobreza en el recuerdo pero con buenos resultados en el reconocimiento (2, 3). Los pacientes con lesiones frontales también tienen dificultad en poder recordar el correcto curso de los hechos o su contexto temporal (memoria para ordenamiento temporal). La memoria prospectiva puede ser utilizada para describir déficits en la planificación y la organización, sobre todo en aquellos pacientes sin un importante compromiso en la memoria declarativa o el aprendizaje, siendo considerado como parte del síndrome disexecutivo (4).

Las habilidades visuoespaciales están conservadas. Cuando aparecen alteraciones estas responden más a fallas secundarias a sus perseveraciones, impersistencia e inatención.

En el año 1998 (71) fueron descriptos los criterios diagnósticos de la DFT variante conductual (ver Tabla 2).

Tabla 2. Criterios Diagnósticos de Demencia Frontotemporal.

El cambio de carácter y la conducta social desordenada son los rasgos dominantes inicialmente y a lo largo del curso de la enfermedad. Las funciones instrumentales de percepción, habilidades espaciales, praxias y memoria están intactas o relativamente bien preservadas.

I. Rasgos diagnósticos centrales

1. Comienzo insidioso y progresión gradual
2. Declinación precoz en la conducta social interpersonal
3. Deterioro precoz en el manejo de la conducta personal
4. Embotamiento emocional temprano
5. Temprana pérdida del insight

II. Rasgos de ayuda diagnóstica

A. Trastornos conductuales

- Declinación en la higiene y el cuidado personal
- Rigidez e inflexibilidad mental
- Distractibilidad en impersistencia
- Hiperoralidad y cambios en la dieta
- Conductas estereotipadas y perseverativas y de uso.

B. Lenguaje

- Producción lingüística alterada
- Economía del lenguaje
- Lenguaje comprimido
- Lenguaje estereotipado
- Ecolalia
- Perseveraciones
- Mutismo

C. Signos Físicos

- Reflejos primitivos
- Incontinencia
- Akinesia, rigidez y temblor
- Presión sanguínea baja y lábil

D. Investigaciones

Neuropsicológicas: deterioro significativo en los test del lóbulo frontal en ausencia de amnesia, afasia o trastorno perceptual severo.

Electroencefalografía: normal en el EEG convencional a pesar de una demencia clínicamente evidente.

Neuroimágenes (estructural y/o funcional): anormalidad predominantemente frontal y/o temporal anterior.

III. Rasgos de ayuda diagnóstica:

- A. Comienzo antes de los 65 años, historia familiar de un trastorno similar.
- B. Parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones (asociadas a ENM presente en una minoría de los pacientes)

IV. Rasgos de exclusión:

Historia clínica
 Comienzo abrupto con eventos ictales
 TEC relacionado al inicio
 Amnesia severa temprana
 Desorientación espacial
 Lenguaje logocálico festinante con pérdida del tren del pensamiento
 Mioclonías
 Debilidad corticoespinal
 Ataxia cerebelosa
 Coreoatetosis

Investigaciones

Neuroimágenes: déficit estructural o funcional postcentral, lesiones multifocales, en TAC o RNM.
 Test de laboratorio indicando un trastorno metabólico o inflamatorio como EM, sifilis, SIDA y encefalitis por herpes simplex.

V. Rasgos de exclusión – relativos:

Historia típica de Alcoholismo crónico
 Hipertensión sostenida
 Historia de enfermedad vascular (ej.: angina, claudicación)

La Demencia Frontotemporal y las emociones

La Demencia Frontotemporal es una enfermedad degenerativa que atrofia de manera selectiva los lóbulos frontales, temporales y la amígdala, regiones que son importantes para la toma de conciencia de uno mismo y de los demás (35, 44, 73, 78).

Los pacientes con DFT exhiben un deterioro en la autocritica, la autopercepción y la destreza social. Clínicamente, son socialmente desinhibidos (60, 84), les cuesta reconocer las emociones de los otros y sentir empatía. Los pacientes comienzan a estar más pasivos, distantes, fríos y exhiben disminución del "insight" y cambios de personalidad importantes (80). Los pacientes con DFT tienen problemas para reconocer las emociones (96) y perspectivas (57, 88) de otros. También fallan en reconocer conductas sociales (34) y son incapaces de evaluar apropiadamente la severidad de las transgresiones morales y sociales (57). Estos déficits sugieren que los pacientes con DFT pueden tener dificultad con algunos tipos de emociones complicadas que son expuestas en las interacciones sociales. Con respecto al funciona-

miento emocional, las evaluaciones de laboratorio han indicado que los pacientes con DFT tienen intactas las respuestas fisiológicas y conductuales en ciertos contextos emocionales (51). Por ejemplo, los pacientes con DFT no difieren de los controles neurológicamente normales en las reacciones emocionales a ruidos altos (92) o a películas con escenas tristes, alegres o de miedo (96). Entonces, existe evidencia que la infraestructura fisiológica y de comportamiento que es necesaria para algunos aspectos de respuesta a emociones simples está preservado en las etapas tempranas de la DFT.

Sin embargo, el deterioro emocional en la DFT claramente ocurre en áreas de funcionamiento socio-emocional que requieren procesamiento de orden más alto del mundo social.

Los pacientes con DFT tienen déficits en el reconocimiento de emociones negativas en otros (96) y en activar emociones más complejas tales como sentirse avergonzado (92). El sentirse avergonzado es un miembro de la familia de las "emociones auto-conscientes" ("self-conscious" emotions), otras son la culpa, el orgullo y la vergüenza, todas son cognitivamente complejas y requieren

una apreciación de la persona en un contexto social (93). Estas "emociones auto-conscientes", se cree que emergen relativamente tarde en la filogenia y ontogenia (51) y están vinculadas con diferentes regiones cerebrales (ej., prefrontal medial, cingular anterior e ínsula) que son vulnerables en la DFT (85). El sentirse avergonzado ocurre cuando la conducta de uno viola las normas sociales (54). El resultado del estado emocional indica que una trasgresión social ha ocurrido y ayuda a motivar atentados a corregir y reparar la situación (45).

Las "emociones auto-conscientes" son importantes porque ellas proveen señales de que hemos violado las normas sociales, hemos cometido un error y facilitan la modificación de la conducta a seguir, motivando a una conducta de corrección que incluye sentir autodesprecio, apaciguamiento y pedir perdón (46).

Los resultados de un estudio de Sturn y cols. (91) mostraron que, los pacientes con DFT exhibieron déficits marcados en la conducta relacionada con las emociones auto-conscientes en comparación con los controles y mostraron disminución de la respuesta fisiológica cuando fueron expuestos a una situación avergonzante. Los niveles de otras emociones negativas no diferenciaron a los pacientes con DFT de los controles normales.

En la DFT, los déficits en la conducta social aparentan estar relacionados con procesos de alto orden (como por ejemplo autoconciencia, conciencia de los otros, auto-monitoreo y falta de motivación social), pero los hallazgos de Sturn y cols. (91) demostraron que la disminución en la respuesta autonómica sugiere que estos pacientes también estarían con falta de información "bottom up" que podría capturar la atención y motivar un cambio en la conducta (ejemplo: sensaciones viscerales asociadas con el enrojecimiento, aumento de la frecuencia cardíaca y sudoración) (91).

En un estudio de Zahn y cols. (97), se observó que la región derecha superior del lóbulo temporal anterior mostró activación selectiva, en estudio de Resonancia Magnética Funcional, para los conceptos sociales (estos son conceptos que describen la conducta social como ser respetuoso o ser tacaño), en comparación con conceptos que describen conducta animal de menor relevancia social (conceptos funcionales animales). La activación del lóbulo temporal anterior fue independiente del contexto de las acciones y los sentimientos asociados con estos conceptos sociales. Los pacientes con DFT, con hipometabolismo en la región derecha superior, estuvieron significativamente más deteriorados en los conceptos sociales en comparación con los conceptos de función animal, mostrando mayores niveles de conductas sociales inapropiadas como la desinhibición. Los pacientes con deterioro selectivo de los conceptos sociales muestran niveles significativamente altos de trastornos de conducta (60, 81).

Los pacientes con deterioro selectivo en los conceptos sociales no solo demostraron hipometabolismo en la región derecha superior del lóbulo temporal anterior, sino también, en el la región lateral derecha del orbitofrontal y la corteza dorsomedial prefrontal (97). Por eso, el gran número de trastornos de conducta no puede

ser solamente atribuido a la región superior derecha del lóbulo temporal.

Diagnósticos diferenciales ante una desinhibición en psicogeriatría

Frente a un paciente psicogerátrico con desinhibición, el diagnóstico que primero debemos considerar es la variante conductual de la DFT. Sin embargo, debemos también hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de demencias como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad por cuerpos de Lewy y la demencia vascular, así como también secuelas de accidentes cerebrovasculares, tumores, traumatismos encefalocraneanos y patologías primariamente psiquiátricas como la depresión o la psicosis tardía. No nos ocuparemos en esta revisión de las secuelas de los traumatismos de cráneos los cuales tienen frecuentemente desinhibición, pero el antecedente del traumatismo, la forma de comienzo y la evolución son suficientemente diferentes, no confunden al psiquiatra y merecen un capítulo aparte (55).

Diagnóstico diferencial frente a otras demencias

Debido a la frecuente superposición clínica en la presentación de la Demencia tipo Alzheimer (DTA), la Demencia Vascular (DV), la Demencia Frontotemporal (DFT) y la Depresión Mayor (DM), se plantea un importante desafío a la hora de pensar en el diagnóstico diferencial. Para ello, ante la presencia de una desinhibición, nos valemos del perfil neuropsicológico diferencial de pacientes con DTA, DFT, DV y Depresión Mayor. (ver Tabla 3).

Múltiples investigaciones que utilizaron el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) para comparar la demencia frontotemporal con la enfermedad de Alzheimer, mostraron mayor desinhibición en los pacientes con DFT en comparación a pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy y demencia vascular (21, 52, 56, 89).

En la enfermedad de Alzheimer, a diferencia de la DFT, la desinhibición no aparece en los estadios iniciales sino en las formas moderadas a severas y cuando ésta se expresa ya llevan un buen período de enfermedad (79). En el trabajo de Pollero y cols. (79), la desinhibición en la enfermedad de Alzheimer alcanza su mayor frecuencia (28% de los pacientes) en estadios moderados de la enfermedad. El proceso neuropatológico detrás de la Demencia tipo Alzheimer involucra preferencialmente la destrucción de las regiones parieto-temporales, que incluyen el hipocampo y las estructuras corticales circundantes, por esta razón, los déficits en la orientación, en la memoria y en el aprendizaje son los síntomas primordiales de esta enfermedad así como el compromiso temprano semántico del lenguaje (90). El perfil amnésico de estos pacientes se caracteriza por fallas en el aprendizaje y en el recuerdo libre que no mejora con el reconocimiento (49). Los pacientes con DTA pueden presentar anomia y baja fluencia semántica en el contexto de una comprensión, articulación, repetición y prosodia del

Tabla 3. Perfiles diferenciales en deterioro cognitivo.

	Demencia Cortical Posterior	Demencia Cortical Anterior	Demencia Subcortical Disejecutiva	Demencia Subcortical Atencional
Enfermedad	Demencia de tipo Alzheimer	Demencia Frontotemporal	Demencia Vascular (enf. pequeños vasos)	Depresión
Cognición:				
- Lenguaje	Anomia semántica	Anomia evocación	Normal	Normal
- Habla	Normal	Normal	Disartria e hipofonía	Lenta
- Memoria Episódica	Amnesia (déficit en el archivo)	Olvido (déficit en la recuperación)	Olvido (déficit en la recuperación)	Olvido (déficit en la recuperación)
- Memoria Semántica	Alteración precoz (anomia semántica)	Normal	Normal	Normal
- Memoria Procedural	Alteración tardía	Alteración precoz	Alteración precoz	Normal
- Atención	Normal	Normal	Normal	Alterada
- Visuoespacialidad	Alterada	Normal (salvo fallas en planificación)	Normal (salvo fallas en planificación)	Normal
- Cálculo	Alterado	Normal	Normal	Normal
- Sistema Ejecutivo	Alteración tardía	Alteración precoz	Alteración precoz	Alteración precoz
- Social	Alteración tardía	Alteración precoz	Normal	Normal
Conducta:				
- Desinhibición	Tardía	Precoz y Marcada	Variable	Tardía
- Rasgos Psicóticos	Tardíos	Raros y tardíos	Variables	Frecuentes
- Emoción	Apatía y depresión	Severa apatía	Apatía	Depresión
Sistema Motor	Normal	Normal	Signos piramido extrapiramidales	Normal

- Referencias: se remarcaron en negrita aquellas cosas más frecuentes.

lenguaje relativamente intacto (9, 16, 62). Estas características en memoria junto a la afectación de la visuoconstrucción dan el perfil cortical posterior descripto en la DTA y que se diferencia del perfil cortical anterior descripto anteriormente en la DFT y del subcortical que veremos en la demencia vascular (ver Tabla 3).

El trastorno Depresivo Mayor afecta frecuentemente la atención, la concentración y secundariamente la memoria (23). La extensión de los déficits cognitivos ha demostrado correlación con la severidad de la Depresión (5). Las fallas en la memoria en estos pacientes pueden reflejar deterioro en los procesos de fijación, lo cual se traduce en una falla en el recuerdo libre, pero una buena recuperación en pruebas con claves o reconocimiento, lo que se llama un patrón subcortical atencional de la memoria (23). Esto puede servir para diferenciarlos de los pacientes con DTA con síntomas depresivos, los cuales muestran por lo general un patrón de memoria de tipo cortical posterior (con mala recuperación) (13, 23).

La naturaleza del perfil neuropsicológico asociado a la Demencia Vascular es altamente variable y depende de la distribución de la enfermedad cerebrovascular y los factores relacionados (16). En general, las altera-

ciones de la conducta están en relación al área neuroanatómica afectada (84). A modo de ejemplo, Mutarelli y cols. (1996) reportaron desinhibición e hipersexualidad en una lesión talámica bilateral. En la revisión de Carrera y Bogousslavsky (14) sobre tálamo y conducta, describen la desinhibición como el rasgo más característico de los infartos talámicos paramedianos debido a las desconexiones de las vías que proyectan sobre la corteza órbitofrontal como puede observarse en estudios con SPECT.

La Demencia Vascular (DV) puede tener perfil cognitivo cortical en la enfermedad de grandes vasos, un perfil cognitivo subcortical en la enfermedad de pequeños vasos o una combinación de ambos.

En los casos de enfermedad de pequeños vasos se describe un perfil subcortical disejecutivo en el cual predomina este último trastorno. En la memoria la falla está en el mecanismo de recuperación por lo que encontramos bajo el recuerdo libre que mejora con la facilitación semántica o por elección múltiple, con normalidad de la memoria semántica (ver Tabla 3). A diferencia del perfil subcortical de la depresión, en este caso la atención se encuentra normal.

Hallazgos recientes sugieren que se podrían delinear patrones conductuales basados en los cuatro principales territorios talámicos arteriales. Infartos producidos en el territorio talámico anterior producen la aparición de perseveraciones, superposición de información no relacionada, apatía y amnesia. Luego de infartos en la región talámica paramediana, las características clínicas más frecuentes son: síndromes de desinhibición, cambios de conducta, pérdida de la motivación, amnesia, y en caso de un infarto talámico extenso puede desarrollarse demencia. Este patrón puede ser difícil de distinguir de trastornos psiquiátricos primarios, especialmente cuando falta la disfunción neurológica. Luego de una lesión ínferolateral, puede desarrollarse disfunción ejecutiva. Después de un infarto posterior, se puede observar disfunción cognitiva y neglect, sin embargo, ningún trastorno conductual ha sido reportado (14).

Conclusiones

Cuando se trata el tema de la desinhibición hay que tener en cuenta varios aspectos, tales como el concepto

de cognición social y su importancia en las relaciones sociales, las estructuras anatómicas involucradas (las cortezas sensoriales superiores, la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial) y las posibles patologías en las cuales se presenta como sintomatología clave, como ser la Demencia Frontotemporal.

La Demencia Frontotemporal es una enfermedad que linda entre el campo de la neurología, por sus múltiples manifestaciones cognitivas y alteraciones cerebrales (atrofia del lóbulo frontal y temporal anterior) y la psiquiatría, por los variados trastornos conductuales que presenta y la ruptura con el entorno social que muestran estos pacientes. Sin embargo, si bien menos frecuente, también se deben pensar en otras demencias o eventualmente en lesiones focales vasculares o tumores responsables de esta sintomatología.

Agradecimientos: este trabajo se realizó con subsidios del CONICET (CD y RFA) y del Consejo de Investigación en Salud del Ministerio de Salud del GCBA (RFA) ■

Referencias bibliográficas

1. Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences* 1999; 4:69-479.
2. Allegri RF, Harris P and Arizaga RL, Different cognitive profiles on memory in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. En Hanin Y, Fisher A, Yoshida M Eds. *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. USA: Plenum eds; 1998.
3. Allegri R.F, Harris P, Feldman M, Taragano F, Paz J., Perfiles Cognitivos diferenciales entre la demencia frontotemporal y la demencia de tipo Alzheimer. *Revista de Neurología (España)* 1998; 27: 463-466.
4. Baddeley A, Wilson B., Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain Cogn* 1988; 7: 212-230.
5. Baudic S., Tzortzis C, Barba GD, Traykov, L. Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 4: 195-201.
6. Bechara A, Damasio H and Damasio AR. Emotion, Decision Making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10:295-307
7. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosc* 1998; 18: 428-437.
8. Berube L. Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement. Montréal, Les Éditions de la Chene lière Inc, 1991.
9. Bondi MW, Salmon DP, Kaszniak AW. (1996). The neuropsychology of dementia. In I. Grant. & K. M. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*. (2nd edn.). New York: Oxford; 1999. p. 164-199.
10. Braaten AJ, Parsons TD, McCue R, Sellers A, Burns WJ. Neuropsychological Differential Diagnosis of Dementing Disease: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *Intern J Neuro-*

- ciencia 2006; 116:1271-1293.
11. Brikner R. A human cortical area producing repetitive phenomena when stimulated. *J Neurophysiol* 1940; 3: 128-130.
 12. Butman J, Allegri RF. A Cognição Social e o Córtex. Cerebral. Psicología: *Reflexão e Crítica* 2001; 14(2): 275-279.
 13. Butman J, Taragano F, Allegri R. Herramientas Neuropsicológicas para el Estudio de la Depresión. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría* 2003; 14 (53):165-78.
 14. Carrera E, Bogousslavsky J. The thalamus and behavior. Effects of anatomically distinct strokes. *Neurology* 2006; 66:1817-1823.
 15. Cumming JL Anatomic and Behavioral Aspects of Frontal-Subcortical Circuits. En Annals of the New York Academy of Science 1995, Vol 769.
 16. Cummings JL, Benson D F. Dementia: A clinical approach. (2nd ed.). Boston: MA: Butterworth-Heinemann, 1992.
 17. Damasio A. El Error de Descartes. Primera edición. Santiago de Chile: Editorial Andrés Bello, 1994.
 18. Damasio AR Damasio H, Rizzo M, Varney N, Gersh F, Aphasia with non hemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule. *Arch Neurol* 1982; 39: 15-20.
 19. Damasio H. Human brain anatomy in computerized images. New York: Oxford University Press, 1995.
 20. Davidson R. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences* 1999; 3: 11-21.
 21. de Vugt ME, Riedijk SR, Aalten P, Tiben A, Van Swieten JC, Verhey FR. Impact of behavioral problems on spousal caregivers: a comparison between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22:35-41.
 22. Diamond A. The development and neural bases of higher cognitive functions. New York: New York Academy of Science, 1990.
 23. Dillon C, Serrano CM, Taragano F, Salgado P, Popovich PM, Allegri RF. Estudio epidemiológico de la Depresión Geriátrica en un laboratorio de Memoria. *Neurología Argentina* 2009; 1: 20-29.
 24. Emery N., Amaral D. The Role of the Amygdala in Primate Social Cognition. En Cognitive Neuroscience of Emotion. Lane R. y Nadel L. Eds. Oxford University: Press. Oxford, 2000.
 25. Emery NJ. The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neurosciences and Biobehavioral Review* 2000;24: 581-604.
 26. Erickson TC, Wolsey CN. Observations of the supplementary motor area of man. *Trans Am Ne Assoc* 1951; 76: 50-56.
 27. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, et al: Frontotemporal dementia:clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 2006; 59: 952-962.
 28. Freedman M, Black S, Ebert P, Binns M. Orbitofrontal function, object alternation and perseveration. *Cereb Cortex* 1998; 8: 18-27.
 29. Fuster JM. Prefrontal cortex and the bridging of temporal gaps in the perception-action cycle. En: Diamond A, editors. The development and neural bases of higher cognitive functions. New York: Annals of the New York Academy of Science; 1990. p. 318-336.
 30. Fuster JM. The prefrontal cortex. Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. New York, Raven Press, 1996.
 31. Geroldi C, Akkawi NM, Galluzzi S, Ubezio M, Binetti G, Zanetti O, Trabucchi M, Frisoni GB. Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 187-191.
 32. Goldar JC. Anatomía de la Mente. Primera edición. Bs As, Ediciones Salerno, 1993.
 33. Goldman-Rakic PS. Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behaviour by representational memory. En Plum F, editors. *Handbook of Physiology: The Nervous System*. American Psychological society; 1987. p. 373-417.
 34. Gregory CA, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain* 2002; 125: 752-764.
 35. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98:4259-4264.
 36. Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 209-223, 1987.
 37. Harris P, Allegri RF, Dillon C, Serrano CM, Lon L, Villar V, Lopez Amalfara L, Butman J, Taragano FE. Cognition in Dysthymia. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría* 2005; 16(61):165-9.
 38. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences* 2000; 4; 223-233.
 39. Hirono N, Mori E, Tanimukai S, Kazui H, Mamoru H, Hanihara T. Distinctive Neurobehavioral Features Among Neurodegenerative Dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11(4):498-503.
 40. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E, Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-1806.
 41. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinic-pathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56:399-406.
 42. Jones-Gotman M, Milner B, Design fluency: the invention of nonsense drawings after focal cortical lesions. *Neuropsychologia* 1977; 15: 643-651.
 43. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al: Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006; 66:41-48.
 44. Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF. Finding the self? An event related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002; 14:785-794.
 45. Keltner D, Anderson C. Saving face for Darwin: The functions and uses of embarrassment. *Current Directions in Psychological Science* 2000; 9:187-192.
 46. Keltner D, Buswell BN. Embarrassment: Its distinct form and appeasement functions. *Psychological Bulletin* 1997; 122:250-270.
 47. Kertesz A, Munoz DG: Frontotemporal dementia. *Med Clin North Am* 2002; 86:501-518.
 48. Kertesz A, Nicholson I, Cancelliere A, Kassa K. Black S.E., Motor impersistence. *Neurology* 1985. 35: 662-666.
 49. Laurent B, Anterion C, Allegri RF. Memorie et démence. *Revue Neurologique* (Paris) 1998, 154 Suppl. 2: S33-49.
 50. LeDoux J. Cognitive-Emotional Interactions: Listen to the Brain. En: Lane R. y Nadel L, editors. *Cognitive Neuroscience of Emotion*. Oxford: Oxford University Press; 2000.
 51. Levenson RW, Ascher E, Goodkind M.; McCarthy M, Sturm V, Werner K. Laboratory testing of emotion and frontal cortex. In: Goldenberg G, Miller BL, editors. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 88: Neuropsychology and behavioral neurology. Edinburgh, Scotland: Elsevier; 2008. p. 489-498.
 52. Levy ML, Miller BL, Cummings JL, Fairbanks LA, Craig A. Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol* 1996; 53:687-690.
 53. Lewis M, Sullivan MW, Stanger C, Weiss M. Self-development and self-conscious emotions. *Child Development* 1989; 60:146-156.
 54. Lewis M. Embarrassment: The emotion of self exposure and evaluation. In: Tangney JP, Fischer KW, editors. Self-conscious emotions: The psychology of shame, guilt, embarrassment, and pride. New York: Guilford Press; 1995. p. 198-218.
 55. Lippert-Grüner M, Kuchta J, Hellmich M, Klug N. Neurobehavioural deficits after severe traumatic brain injury (TBI). *Brain Injury* 2006; 20(6): 569-574.
 56. Liu W, Miller BL, Kramer JH, et al: Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal demen-

- tia. *Neurology* 2004; 62:742-748.
57. Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2006; 44:950-958.
58. Massimo L, Powers C, Moore P, Vesely L, Avants B, Gee J, et al. Neuroanatomy of Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:96-104.
59. Mega M, Cummings JL, Salloway S, Mallory P. The Limbic System: An Anatomic, Phylogenetic, and Clinical Perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9; 315-330.
60. Mendez MF, McMurtray A, Chen AK, Shapira JS, Mishkin F, Miller BL. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 4-7.
61. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, Saul RE. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:206-211.
62. Mendez, M. F, Cummings, JL. Dementia: A clinical approach. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2003.
63. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM. An Evidence-Based Review of the Psychopathology of Frontotemporal Dementia: A Report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20:2.
64. Mesulam MM. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. Second edition. Oxford, Oxford University Press, 2000.
65. Mesulam M-M., Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*; 1982; 11: 592-598.
66. Miller LA. Impulsivity, risk-taking, and the ability to synthesize fragmented information after frontal lobectomy. *Neuropsychologia* 1992; 30: 69-79.
67. Milner B: Some effects of frontal lobectomy in man. En Warren JM, Akert K, editors. The Frontal Granular Cortex and Behaviour. New York: Mc Graw- Hill. 1964. p.313-334.
68. Mutarelli EG, Omuro AMP, Adoni T. Hypersexuality following bilateral thalamic infarction. *Arg Neuropsiquiatr* 2006;64(1):146-148.
69. Naeser MA. Language behavior in stroke patients: cortical vs subcortical lesion sites on CT scans. *TINS* 1982; 5: 53-59.
70. Nauta W. The Problem of the Frontal Lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res* 1971; 8:167-187.
71. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J and Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6):1546-54. 1998
72. Neary D, Snowden JS. Dementia of the Frontal Lobe Type. En Levin H.S. Eisenberg H.M. and Benton A.L, editors. Frontal lobe Function and Dysfunction. New York: Oxford University Press; 1991.
73. Ochsner KN, Knierim K, Ludlow DH, Hanelin J, Ramachandran T, Glover G, et al. Reflecting upon feelings: An fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2004;16:1746-1772.
74. Omar R, Sampson EL, Loy CT, Mummary CJ, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Delusions in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol* 2009; 256:600-607.
75. Outes DL, Florian L, Tabasso JV, Kleist K. "Diez Comunicaciones. Introducción a las Localizaciones Cerebrales en Neuropsiquiatría". Bs As, Editorial Polemos, 1997.
76. Peters F, Perani D, Herholz K, Holthoff V, Beuthien-Baumann B, Sorbi S, et al. Orbitofrontal Dysfunction Related to Both Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 373-379.
77. Pick A: U" ber die Beziehungen der senilen Hirnatriopie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr* 1892; 17:165-167.
78. Platek SM, Keenan JP, Gallup GG, Mohamed FB. Where am I? The neurological correlates of self and other. *Cognitive Brain Research* 2004; 19:114-122.
79. Pollero A, Gimenez M, Allegri RF, Taragano FE. Síntomas Neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Vertex, Rev Arg Psiquiatría* 2004; 15(55):5-9.
80. Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL. Self-awareness and personality changing dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:632-639.
81. Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, et al. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain* 2006; 129: 2945-56.
82. Rojas DR, Outes M, Goldar JC. Sobre algunos fascículos del cerebro mediobasal. *Alcmeón* 1998; 7; 131-165.
83. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: A new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J. Neurol. Sci* 2004; 226, 1-2, 81-87.
84. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology* 2006; 67:1752-1756.
85. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schiff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002; 58:198-208.
86. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62:1601-1608.
87. Serrano C, Ranalli C, Butman J, Allegri RF. Demencia Frontotemporal. *Vertex, Rev Arg de Psiquiat* 2001; 12: 126-135.
88. Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, Doubleday E, Thompson J, Craufurd D, et al. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41:688-701.
89. Srikanth S, Nagaraja AV, Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neurol Sci* 2005; 236:43-48.
90. Storey E, Slavin M J, Kinsella G J. Patterns of cognitive impairment in Alzheimer's disease: Assessment and differential diagnosis. *Front Biosci* 2002; 7, 155-184.
91. Sturm VE, Ascher EA, Miller BL, Levenson RW. Diminished Self-Conscious Emotional Responding in Frontotemporal Lobar Degeneration Patients. *Emotion*. 2008; 8(6): 861-869.
92. Sturm VE, Levenson RW, Rosen HJ, Allison SC, Miller BL. Preserved simple emotion and diminished self-conscious emotion in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2006; 129:2508-2516.
93. Tangney JP. The self-conscious emotions: Shame, guilt, embarrassment, and pride. En: Dalglish T, Power MJ, editors. *Handbook of cognition and emotion*. New York: Wiley; 1999. p. 541-568.
94. Tucker DM, Luu P, Pribram KH. Social and Emotional Self-Regulation. *Annals of the New York Academy of Science* 1995, Vol 769.
95. Voeller KJ. Developmental Disorders of Facial Processing. American Academy of Neurology, 50th Annual Meeting, Syllabus 1998, pag 63-97, USA.
96. Werner KH, Roberts NA, Rosen HJ, Dean DL, Kramer JH, Weiner MW, et al. Emotional reactivity and emotion recognition in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007; 69: 148-155.
97. Zahn RR, Moll J, Iyengar V, Huey ED, Tierney M, Krueger K, Grafman J. Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain* 2009; 132; 604-616.
98. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia Insights into their neural correlates. *Neurology* 2008; 71:736-742.