



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO**



**RENDIMIENTO CONDUCTUAL LINGÜÍSTICO VALORADO MEDIANTE LA  
BATERÍA DE AFASIA DE WESTERN Y ASIMETRÍAS CORTICALES EN  
AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA**

**ELENA H. MEDINA ESPINOZA**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE  
MAGISTER EN NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Gonzalo Farías

Co-Directora de Tesis: Prof. Dra. Carolina Méndez

**2023**

Escuela de Postgrado

Avda. Independencia 1027, Santiago, Chile.  
<http://www.medicina.uchile.cl/postgrado>



Santiago, 13 de Marzo de 2023.

Señor Prof.

Dr. Ricardo Soto Rifo  
Subdirector de Grados Académicos

**Presente**

Informo a usted que **D. Elena Hortencia Medina Espinoza**, ha obtenido la **NOTA 6.4** en el Examen de Defensa de Tesis, por tanto, el Examen de Grado ha sido fijado para: **DÍA 27 DE marzo de 2023** a las 12 hrs.

**Observaciones:**

La comisión felicita a la alumna por su presentación y por el trabajo que realizó durante este periodo. Se realizan las siguientes sugerencias:

- Agregar la metodología de la volumetría al escrito
- Revisar las imágenes ya que se observan errores de numeración, falta de información dentro de la figura (ej. información de que se está presentando en cada eje)
- Seguir el formato entregado por postgrado para el escrito (ej. falta resumen en inglés)
- Se solicita sintetizar más la presentación ya que la actual es muy larga e integrar mejor la presentación de los resultados con la pregunta de investigación.

De acuerdo con el Reglamento Especial, Título VII, Artículo 25, la calificación final corresponde al promedio ponderado de:

Promedio de notas	6.4	x 0.4 =	2.54
Examen de Calificación de Tesis	6.4	x 0.4 =	2.54
Examen de Grado	.....	x 0.2 =	.....

NOTA FINAL \_\_\_\_\_

**COMISIÓN DE EXAMEN DE DEFENSA DE TESIS**

- Prof. Andrea Helo
- Prof. Patricia Lillo
- Prof. Carolina Delgado

ESCALA DE APROBACION: (D.U. 00646,  
1990)  
Aprobado

4,0 - 4,9  
Aprobado con distinción

---

Prof. Andrea Helo  
Presidenta Comisión



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

## DEDICATORIA

Le dedico el resultado de este trabajo a mi familia. Principalmente, a mi madre Elena quién estuvo motivándome en todo momento, por su amor incondicional y estar para mí de todas maneras posibles. A mi hermana Angélica por el apoyo y la contención en los malos y buenos momentos que transcurrieron en este proceso, y por alivianar la carga de mis días. Gracias a ambas por creen en mí, ayudarme a recuperar mi perseverancia y determinación, y todo esto con una enorme dosis de amor y sin pedir nada a cambio. Finalmente, a mis compañeros peludos incondicionales quiénes me acompañaron en mis largas noches y me sacaron sonrisas en momentos difíciles.

Escuela de Postgrado

Avda. Independencia 1027, Santiago, Chile.  
<http://www.medicina.uchile.cl/postgrado>



## AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, el Profesor Gonzalo Farías Gontupil. Dr. En Ciencias Médicas, Universidad de Chile. Por su motivación con el estudio del lenguaje y su trabajo colaborativo con la fonoaudiología, su paciencia y motivación. Sus consejos siempre me desafiaron a continuar creciendo. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando las necesite. Gracias por sus orientaciones para lograr culminar este trabajo. A la Profesora Carolina Méndez Orellana. MSc in Neurociences and Cognitipon, Utrecht University, The Netherlands. Por la paciencia infinita ante mis momentos de tormenta, su capacidad entregar la guía necesaria para llevar a cabo este proceso. Muchas gracias, por estar en todo momento motivándome, ya que sin su guía todo esto no habría sido posible. Estoy muy agradecida de ambos por acompañarme en este largo proceso de formación que ha llegado a su fin. A todos los docentes partícipes de este trayecto, por sus palabras; las que fueron sabias y desafiantes, por la rigurosidad y precisión de sus comentarios, les debo la mejora continua en mi formación y de este trabajo. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mi tránsito profesional. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional, por su dedicación y confianza.

A mi familia, quiénes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños, propósitos y esperanzas para crecer en la vida, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías y compañeras de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a ustedes este logro como una meta más conquistada. Me siento orgullosa de que estén a mi lado en este momento tan importante para mi desarrollo personal. Finalmente, a mis amigos de la vida y a mi querido equipo de rehabilitación del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, hoy culmina esta aventura para mí y no puedo dejar de recordar cuantas mañanas, tardes y horas conté con su compañía y soporte incondicional, desde una palabra de aliento, alimentarme, acompañarme, secar mis lágrimas y leer mi tesis. Muchas gracias a cada uno de ustedes, los quiero infinito.

Al cerrar este capítulo de la historia de mi vida, no puedo dejar de agradecer el apoyo constante que me entregaron cada uno de los involucrados de distintas maneras para concretar este proceso de formación.



## ÍNDICE

1. Informe de Aprobación Tesis de Magister.....	2
2. Dedicatoria.....	3
3. Agradecimientos.....	4
4. Índice.....	5
5. Resumen.....	6
6. Abstract.....	8
7. Introducción.....	8
7.1 Afasia Progresiva Primaria .....	10
7.2 Evaluación del lenguaje en Afasia Progresiva Primaria .....	11
7.3 Perfiles corticales en Afasia Progresiva Primaria .....	12
7.4 Modelos del procesamiento del lenguaje: un marco para para entender el deterioro de las funciones lingüísticas en pacientes con Afasia Progresiva Primaria.....	13
8. Metodología.....	17
8.1 Hipótesis y objetivos.....	17
8.2 Diseño de la investigación.....	18
8.3 Participantes.....	18
8.4 Procedimientos.....	21
8.5 Análisis Neuropsicológico y Lingüístico.....	21
8.6 Análisis Neuroanatómico (MRI de cerebro).....	23
8.7 Análisis Estadístico.....	26
9. Resultados.....	27
10. Discusión.....	35
11. Conclusión.....	42
12. Bibliografía.....	43



## RESUMEN

La Afasia Progresiva Primaria (APP) es un subtipo de demencia caracterizado por un compromiso progresivo que inicia en las habilidades del lenguaje que plantea desafíos sustanciales para su diagnóstico y tratamiento. Existen 3 clasificaciones según el dominio de lenguaje afectado: la variante agramatical (agAPP), semántica (vsAPP) y logopénica (vlAPP). Las alteraciones cognitivo-lingüísticas presentes en las variantes de la APP a su vez se relacionan con un patrón de atrofia cortical selectiva en áreas del lenguaje, las que se encuentran significativamente reducida en comparación a personas normales.

El diagnóstico y clasificación de la APP requiere explorar habilidades lingüísticas, las que actualmente están siendo examinadas con distintas baterías y tareas de lenguaje que en su mayoría han sido diseñadas para personas con accidente vascular cerebral (ACV) como es la “Batería de Afasia de Western” (WAB), que aborda en distintas tareas lingüísticas alteradas en población con afasia tras ACV. Sin embargo, un formato alternativo de evaluación es un enfoque de evaluación más preciso en base a los niveles lingüísticos centrales alterados en la APP. Gracias a los avances de las neuroimágenes, se crea un modelo para entender el procesamiento del lenguaje, denominado “modelo dual”. Este modelo plantea desde una perspectiva anatómica funcional 2 vías; una ventral y dorsal, encargadas del procesamiento de comprensión y producción del lenguaje. Este modelo permite comprender y asociar las habilidades lingüísticas que se alteran en la APP asociándolo a sus perfiles de deterioro cortical.

El objetivo del presente estudio es describir el desempeño en las tareas que componen las subpruebas de la parte oral de la WAB y el volumen cortical de 11 ROI (Region of Interest) de lenguaje descritas dentro de este modelo de procesamiento dual. Un total de 4 pacientes fueron evaluados con la WAB y examinados con Resonancia Magnética (RM) estructural. A nivel lingüístico, todos los participantes fueron clasificados como afásicos y presentaron un bajo desempeño en las subpruebas de habla espontánea y denominación de la WAB. Los análisis de la resonancia estructural caracterizan un patrón similar de deterioro de la sustancia gris en todos los participantes en ambos hemisferios cerebrales, encontrando menor volumen en ROI frontales y temporales. Si bien nuestras observaciones se limitan por el tamaño muestral alcanzado, los resultados obtenidos sugieren que, para mejorar la caracterización de los perfiles de APP hay que seleccionar una batería de evaluación lingüística que atienda a los déficits

propios de pacientes con APP y establecer relaciones con subporciones de regiones que han sido estudiadas y que se encuentran integradas en el modelo dual neuroanatómico del lenguaje. La integración de información conductual y estructural permitirá una mejor comprensión de cómo progresan los déficits lingüísticos a medida que se manifiestan en cambios cerebrales estructurales. La información recaudada en este estudio sugiere evaluar probables modelos de compensación tanto neuroanatómico como funcionamiento y cognitivo-lingüístico. Además, los resultados obtenidos sugieren que la WAB no es el mejor instrumento para la detección, caracterización y clasificación lingüística conductual de las variantes en APP.



## ABSTRACT

Primary Progressive Aphasia (PPA) is a subtype of dementia characterized by a progressive compromise beginning in language skills that poses substantial challenges for its diagnosis and treatment. There are 3 classifications according to the affected language domain: the agrammatical (agAPP), semantic (vsAPP) and logopenic (vlAPP) variant. The cognitive-linguistic alterations present in the APP variants are in turn related to a pattern of selective cortical atrophy in language areas, which are significantly reduced compared to normal people. The diagnosis and classification of PPA requires exploring language skills, which are currently being examined with different batteries and language tasks that have mostly been designed for people with stroke such as the "Western Aphasia Battery" (WAB), which deals with different linguistic tasks altered in the population with aphasia after stroke. However, an alternative assessment format is a more accurate assessment approach based on altered core language levels in the PPA. Thanks to advances in neuroimaging, a model is created to understand language processing, called the "dual model". From a functional anatomical perspective, this model proposes 2 pathways; one ventral and one dorsal, responsible for comprehension processing and language production. This model makes it possible to understand and associate the linguistic abilities that are altered in the APP, associating it with their profiles of cortical deterioration.

The objective of the present study is to describe the performance in the tasks that make up the subtests of the oral part of the WAB and the cortical volume of 11 ROI (Region of Interest) of language described within this dual processing model. A total of 4 patients were evaluated with the WAB and examined with structural Magnetic Resonance Imaging (MRI). Linguistically, all participants were classified as aphasic and performed poorly on the WAB's spontaneous speech and naming subtests. Structural resonance analyzes characterize a similar pattern of gray matter impairment in all participants in both cerebral hemispheres, finding less volume in frontal and temporal ROIs. Although, our observations are limited by the sample size reached, the results obtained suggest that, in order to improve the characterization of the PPA profiles, it is necessary to select a battery of linguistic evaluation that attends to the deficits characteristic of patients with PPA and establish relationships with sub portions of regions that have been studied, and that are integrated into the dual neuroanatomical model of language. The integration of behavioral and structural information will allow a better understanding of how language deficits progress as they manifest in structural brain changes. The information

collected in this study suggests evaluating probable neuroanatomical and cognitive-linguistic compensation models. In addition, the results obtained suggest that the WAB is not the best instrument for the detection, characterization, and behavioral linguistic classification of the variants in APP.



## INTRODUCCIÓN

### **Afasia Progresiva Primaria**

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro de inicio insidioso y progresión gradual de deterioro del lenguaje, afectando la búsqueda de palabras, la denominación de objetos, la fluidez, la sintaxis y la comprensión auditiva [1,2]. La APP es considerada como una de las variantes lingüísticas de la Demencia Frontotemporal (DFT) y una forma de presentación de la Enfermedad del Alzheimer (EA). La APP puede tener un perfil tanto fluente como no fluente, con grados de severidad variables en la comprensión del lenguaje [2].

La literatura describe 3 variantes de APP [3]. La APP no fluente/agramatical (agAPP), que se caracteriza por un habla forzada tipo apraxia del habla o disartria, agramatismo, dificultad en la comprensión de sintaxis compleja y presentando un perfil de atrofia en la región frontal posterior (opérculo) e insular (rostral) izquierdas. Se relaciona frecuentemente a la degeneración lobar frontotemporal (DLFT-taupatías), como la parálisis supranuclear (PSP) o degeneración corticobasal (DCB). Otro subtipo descrito es la APP semántica o demencia semántica (vsAPP), la que generalmente se presenta con pérdida del significado de las palabras, dificultad en la denominación por confrontación visual, presentando parafasias semánticas hasta llegar a la jergafasia, acompañada de una dislexia superficial o disgrafía y se asocia con un patrón de atrofia en la región temporal anterior izquierda. En esta variante se asocia fuerte al TDP-43, siendo la causa más común (90% de los casos). Por último, la APP logopénica (vlAPP), se caracteriza por una dificultad en encontrar palabras y problemas en la repetición de frases y oraciones, así como también en la memoria de trabajo, errores fonológicos en habla espontánea y denominación, y presenta un patrón de atrofia en las regiones perisilviana posterior y/o región parietal izquierdas. Se ha encontrado una neuropatía del 60% de APOE4, comúnmente asociado a la patología de Alzheimer (vlAPP es una manifestación atípica de la EA) [3,5,6].

### **Evaluación del lenguaje en Afasia Progresiva Primaria**

Para la caracterización lingüística de las distintas variantes de APP, es necesaria una evaluación clínica de las características de la producción del habla y del lenguaje que incluya las siguientes dimensiones; la gramática, los patrones de articulación, los errores de fonéticos y fonológicos, pausas para encontrar palabras, repetición, comprensión de palabras y sintaxis,

denominación, conocimiento semántico, lectura y escritura [3,4]. Dada la diversidad de subtipos de APP, se requiere una caracterización precisa de los niveles del lenguaje, para así, permitir un diagnóstico de forma temprana [6].

### Evaluaciones lingüísticas utilizadas para el diagnóstico de la APP:

Las baterías, pruebas y tareas de lenguaje más comúnmente aplicadas en la Evaluación de la APP son pruebas que han sido desarrolladas para la evaluación de síndromes afásicos secundarios a un accidente cerebrovascular (ACV) [7]. Dentro de las más reportadas se encuentran la “Batería de Western para la Afasia” (WAB) [8], que valora habilidades lingüísticas e involucra tareas de lectura y escritura.

Otros tests menos comunes, pero igual reportados en la literatura son: “Token Test” de Renzi & Vignol (1962) [8], que permite la valoración de la comprensión auditiva en base a una serie de órdenes sencillas y complejas, el “Test de nominación de Boston” [8], que valora principalmente vocabulario desde palabras de alta frecuencia a baja frecuencia, tareas de fluidez verbal, de letras (letras, verbos y categorías), verbos y categorías, la prueba de “Pirámides y palmeras” [8], que permite la valoración de habilidades semánticas. Otras evaluaciones reportadas, incluyen tareas de repetición de palabras y oraciones de diferente longitud y complejidad sintáctica. Por otro lado, se suman evaluaciones para la apraxia oral [4,8]. Sin embargo, la mayoría de estas evaluaciones no cuentan con estandarización ni validación para la población chilena para la APP.

La Batería de Lenguaje de Sydney (SYDBAT) fue desarrollada por Savage et al. en 2013 [6] para el diagnóstico de APP en hablantes nativos de inglés australiano. Se ha utilizado para realizar el diagnóstico de las variantes de la APP y probado ser un instrumento con potencial a la hora de diagnosticar los subtipos. Este instrumento es breve y de fácil aplicación mide la integridad de cuatro aspectos principales del dominio del idioma: a) denominación, b) comprensión oral, c) asociación semántica y d) repetición, utilizando 30 estímulos basados en el mismo conjunto de palabras (sustantivos concretos) de alta imaginabilidad, de 3 y 4 sílabas organizadas en 3 grupos de frecuencia en complejidad decreciente [6,7]. El SYDBAT ha demostrado tener éxito en la clasificación correcta del 80 % de los pacientes con APP según este algoritmo diagnóstico, sin embargo, la evidencia sobre su validez y confiabilidad se limita a la versión en inglés australiano [7].

Finalmente, cabe destacar que se han realizado diversos estudios para validar instrumentos de evaluación para la población chilena dentro de los que se encuentran; Mini-Mental, el cuestionario auto-administrado Test Your Memory-Spanish Version (TYM-S), versión chilena del INECO Frontal Screening (IFS-Ch), la escala de evaluación cognitiva Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R), entre otros. Sin embargo, dentro de los instrumentos propuestos en el plan nacional de demencia no existe una herramienta que sea específica para la evaluación del lenguaje para personas con APP [9].

### **Perfiles corticales en Afasia Progresiva Primaria**

La atrofia es una característica del envejecimiento en la que se produce pérdida progresiva del tejido encefálico, la que comienza a partir de la mediana edad, abarcando regiones corticales, regiones generalizadas de cortezas primarias y asociación [33]. Siendo la tasa y la distribución de la atrofia cerebral un predictor del deterioro cognitivo y la demencia [34], donde es necesario considerar que existe una brecha temporal entre el inicio patológico y los cambios volumétricos evidentes [35].

Para caracterizar los perfiles corticales en APP, Sonty et al. analizaron mediante resonancias magnéticas estructurales la densidad de la sustancia gris. Los resultados de este estudio mostraron una densidad cortical significativamente reducida en comparación con sujetos normales en el lóbulo parietal inferior izquierdo y la circunvolución temporal superior izquierda. Las APP no-fluentes y fluentes mostraron patrones de atrofia algo diferentes entre sí; en los no fluentes se observó una reducción de la sustancia gris de la corteza prefrontal y dorsolateral, mientras que en los fluentes fue en el giro temporal superior, sin embargo, no hubo diferencias significativas para este patrón de atrofia [10]. Lo anteriormente presentado es con la literatura para las diferentes variantes clínicas de APP y patrones particulares de daño neuroanatómico: región frontal posterior izquierda e insular en su forma no fluente, región temporal anterior en la vsAPP y región temporo-parietal izquierda en la vlAPP [3, 5].

Los resultados de Brambati et al. revelaron un patrón de progresión de atrofia de sustancia gris dentro de las regiones cerebrales para cada variante de APP. Para la vagAPP se ve afectada la corteza prefrontal izquierda y regiones subcorticales, en la vsAPP se identificó atrofia en lóbulos temporales anteriores, la que se extiende con el tiempo a la corteza insular y ganglios de la base. Finalmente, para la vlAPP se aprecia una atrofia en lóbulo temporal medial



posterior y giro temporal superior, la que progresa a regiones temporales inferiores izquierdas e hipocampo [11].

## **Modelos del procesamiento del lenguaje: un marco para entender el deterioro de las funciones lingüísticas en pacientes con Afasia Progresiva Primaria**

### Modelos de procesamiento lenguaje

Desde que la función del lenguaje ha sido relacionada con regiones anatómicas del cerebro, se han realizado varios estudios para su comprensión. Desde estudios lesionales en un comienzo, hasta la incorporación de las nuevas metodologías como la electroencefalografía (EEG), la magnetoencefalografía (MEG) y la resonancia magnética nuclear (RMN). De la RMN se desprenden metodologías que permiten evaluar la activación de la corteza tras tareas cognitivas como la resonancia magnética funcional (fMRI). Otras técnicas derivadas de la RMN permiten el análisis de la sustancia gris (análisis volumétrico) y también de tractos de la sustancia blanca (dMRI ponderada por difusión). Estos estudios se basan en ROI (Region of Interest) para asignar desde la anatomía a la función.

El circuito neuronal que respalda las funciones del lenguaje debe conectar las regiones cerebrales del modelo clásico que son relevantes para el lenguaje ubicadas en la corteza frontal inferior, incluida el área de Broca, y la corteza temporal superior, incluida el área de Wernicke [12,13,14]. Dentro de las teorías que explican el procesamiento del lenguaje, el modelo más actual es el “El modelo de flujo dual de procesamiento del habla y el lenguaje” propuesto por Hickok y Poeppel [9] que describe dos vías de conexión que involucran tanto la corteza cerebral como la sustancia blanca: la denominada vía dorsal, que parece soportar procesos sintácticos y la vía ventral, para el procesamiento semántico [13]. Este modelo propone que la vía dorsal involucra estructuras en el lóbulo frontal inferior-posterior, la región posterior más dorsal del lóbulo temporal y el opérculo parietal, que estarían involucradas en la integración sensoriomotora de las señales acústicas del habla en representaciones articulatorias en el lóbulo frontal [15,17]. Esta vía atraviesa el lóbulo parietal inferior que se sabe que es responsable de la memoria de trabajo verbal, que puede entrar en juego al procesar aspectos sintácticos y articulatorios, por lo que su alteración se manifiesta con alteraciones en la producción del habla [13, 42]. La función específica del fascículo arqueado (FA), que corresponde a fibras de sustancia blanca que conectan el lóbulo frontal inferior con la corteza temporal posterior, aún

está en debate. Una función propuesta es que está particularmente involucrada en el procesamiento de secuencias y oraciones sintácticamente complejas [12]. Finalmente, la vía dorsal es fuertemente dominante para el hemisferio izquierdo, lo que explica porque los déficits de producción del lenguaje son secuelas prominentes de las lesiones temporales y frontales dorsales del hemisferio izquierdo [15, 16].

Por otro lado, la corriente ventral involucra el procesamiento inicial del lenguaje mediante análisis espectro-temporales y fonológicos y la representación de conceptos léxicos de forma bilateral [14,15,17]. En esta corriente, se describe la participación de la corteza frontal y la corteza temporal anterior, que están conectadas entre sí por al menos dos vías ubicadas ventralmente. La primera, el sistema de fibra de la cápsula extrema (ECFS), conecta el giro frontal inferior que se sabe está involucrado en procesos semánticos, con la circunvolución temporal superior (GTS)/circunvolución temporal medial (GTM), el GTM y la corteza occipital. La segunda vía involucra el fascículo uncinado (FU) que conecta el opérculo frontal (OPF) con la corteza temporal anterior y que se cree favorece procesos combinatorios en el dominio de la semántica y procesos posiblemente de construcción de jerarquías sintácticas [12,13,14]. La vía ventral, con sus diferentes subpartes, es compatible con el procesamiento semántico y sintáctico [12]. Esta vía tiene una representación bilateral, por lo que un daño en el hemisferio izquierdo no supone una alteración significativa en la comprensión del lenguaje [42].

El daño de áreas temporales anteriores abordando sustancia blanca (que constituyen la vía ventral del lenguaje), contribuye a los déficits semánticos [18,19]. Las principales regiones corticales que se activan en el procesamiento semántico incluyen: cortezas de asociación multimodal y heteromodal posterior, corteza prefrontal heteromodal y regiones límbicas mediales lateralizadas al hemisferio izquierdo [20]. Con relación a la mantención del conocimiento semántico, se propone que las regiones temporales posteriores son responsables, mientras que la corteza prefrontal inferior, tiene participación en procesos ejecutivos de recuperación de información semántica [21].

Para el procesamiento del lenguaje asociado a la vía ventral las áreas corticales con mayor probabilidad de activación son: giro angular (GA) y el giro supramarginal (GSM); lóbulo temporal lateral, incluida la circunvolución temporal media (GTM) y las porciones posteriores de la circunvolución temporal inferior (GTI); una región ventromedial del lóbulo temporal centrada en la circunvolución fusiforme media y el parahipocampo adyacente; corteza prefrontal

dorsomedial (CPFDM) en la circunvolución frontal superior (GFS) y la circunvolución frontal media adyacente (GFM); el GFI, especialmente la pars orbitalis; corteza prefrontal ventromedial y orbital; la circunvolución del cíngulo posterior y el precúneo ventral adyacente [20,22].

El lóbulo temporal parece participar en el primer acceso a la información semántica a nivel de palabra, mientras que las regiones parietales (inferior y anterior) y temporal (más inferior, anterior y posterior) procesan información semántica combinada (cuando las palabras de contenido se combinan complejizando los significados). Dos áreas, el giro temporal anterior (GTA) y GA, parecen estar específicamente involucradas en el análisis de oraciones, probablemente influida por el contexto semántico, ya que en el GTA se superpone un análisis sintáctico-semántico, lo que sugiere que el GA puede estar involucrado en la combinación de información semántica discreta (palabras de contenido), en un significado global que está limitado por la estructura sintáctica de la oración [23].

### **Cambios en el procesamiento lingüístico en APP reportados en la WAB**

La “Batería de Afasia de Western Revisada” (WAB) es una de las baterías de evaluación ampliamente utilizadas para la caracterización del lenguaje en patologías neurológicas [4,8]. Todos los dominios que evalúa aportan en la clasificación de los pacientes en las distintas variantes de APP para su diagnóstico clínico [3]. Además, permite la elaboración de perfiles lingüísticos necesarios para la identificación de las fortalezas y debilidades relativas que permiten planificación y evaluación de resultado de posibles tratamientos [8].

Botha et al. al caracterizar las distintas variantes de APP encontró que, tanto en términos del cociente afásico (QA) WAB, como para la calificación de severidad de la afasia, el grupo de apraxia progresiva primaria (PAOS) y afasia fluida progresiva (no cumple con los criterios vlAPP ni demencia semántica) fueron los menos afectados en comparación a las otras variantes de APP (semántica, logopélica y agramatical) [24] Por otro lado, en el estudio de Clark et al, el QA WAB medio fue significativamente mayor en el grupo de PAOS en comparación con todas las variantes de APP excepto la afasia fluida primaria, observándose un QA por encima del límite normal en el 20 % de los participantes con APP [8]. Butts et al. al realizar los perfiles neuropsicológicos de las variantes de APP, no encontró diferencias en el QA entre los grupos [25]. Cuando el QA WAB detectó afasia, se observó con mayor frecuencia una clasificación de afasia anómica; este patrón se mantuvo para cada una de las variantes de APP [25]. Las medidas

de repetición, fluidez verbal, nominación y lenguaje comprensivo difirieron entre los grupos en un patrón consistente con los criterios diagnósticos entre variantes [25]. Dentro de las variantes de la APP, la demencia semántica (DS) se caracteriza por un compromiso semántico [3,10], lo que es concordante con lo encontrado por Hoffman et al. en donde uno de los grupos de paciente estudiados mostró un deterioro semántico severo y selectivo, acompañado de una atrofia pronunciada de las cortezas temporales anteriores, que se corresponde estrechamente con los criterios para DS. Un segundo grupo exhibió un buen desempeño semántico y cognitivo general, con una alteración en la producción del habla conectada, repetición y procesamiento sintáctico; perfil sintomatológico que es consistente con las agAPP y vlAPP [26]. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con APP que manifiestan una afasia mixta, con alteración de varios de los dominios lingüísticos evaluados en los distintos estudios, los que no coinciden con ninguna de las variantes propuestas [8,24,25,26].

Battistella et al. (2019) combinaron datos neuropsicológicos y de conectividad de fMRI en una cohorte de pacientes con vsAPP y controles sanos para mostrar que la disminución de la conectividad funcional en la red semántica ventral se correlacionó con habilidades semánticas débiles en vsAPP. Del mismo modo, Keator et al. determinaron que el deterioro de las funciones semánticas (comprensión y pareo visuo-verbal) se asocian con la atrofia de la vía ventral en vsAPP [27].



## METODOLOGÍA

### Hipótesis y Objetivos

#### Hipótesis:

*“El rendimiento conductual lingüístico valorado mediante la Batería de Afasia de Western se relaciona con asimetrías corticales de atrofia en las diferentes variantes de la Afasia Progresiva Primaria”*

#### Objetivos

##### Objetivo General:

Determinar características lingüísticas con la batería de Afasia de Western (WAB) y el volumen cortical de las áreas de lenguaje presentes en la vías dorsal y ventral en personas con diagnóstico de Afasia Progresiva Primaria (APP)

##### Objetivos Específicos:

1. Determinar el perfil conductual lingüístico en personas con diagnóstico de APP con la WAB
2. Determinar el volumen cortical en regiones responsables del lenguaje según el modelo de flujo dual (ventral y dorsal) en personas con diagnóstico de APP
3. Describir la relación del perfil lingüístico con el volumen cortical de las áreas del lenguaje de la vías dorsal y ventral en personas con diagnóstico de APP



## **Diseño de la investigación**

Esta tesis forma parte del proyecto “Diagnóstico diferencial entre demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer: utilidad de la evaluación de lenguaje mediante la Batería de Afasia de Western” que se realiza en el Hospital clínico de la Universidad de Chile y en el cual participa el Dr. Gonzalo Farías, director de esta tesis. Este proyecto se encuentra aprobado por el comité de ética del HCUCh y se tramitó ante la Oficina de apoyo a la investigación clínica del HCUCh (OAIC) (Anexo 1). El que aún se encuentra en fase de desarrollo y toma de muestra (hasta 2023).

La investigación desarrollada en esta tesis corresponde a un estudio descriptivo de carácter transversal, que pretende describir y ayudar a establecer nuevas perspectivas teóricas que aporten a la comprensión de los perfiles de lenguaje en APP y sus patrones de degeneración. Dado a que aún no se ha podido establecer una correspondencia entre aspectos conductuales lingüísticos en APP esta tesis espera aportar al entendimiento del funcionamiento del lenguaje combinando información de patrones de deterioro cortical en personas con APP.

Si bien la población con APP se ha estudiado ampliamente desde una perspectiva neuroanatómica y también lingüística en cada una de las variantes descritas, la mayoría de los estudios han utilizado varias baterías de lenguaje (o subpruebas de éstas) diseñadas para una población con daño neurológico agudo tipo accidente cerebro vascular y no para personas con APP. Estas evaluaciones de lenguaje generalmente comprenden extensas sesiones de aplicación para llegar a la tipología diagnóstica en APP. Tampoco se ha logrado establecer una relación entre una evaluación de lenguaje que permita iniciar un proceso diagnóstico temprano, ni una clasificación de las variantes de APP con un perfil de degeneración cortical específica.

## **Participantes**

Los participantes fueron reclutados entre la población que consulta en policlínico de neurología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCh) y en la Corporación Alzheimer de Chile.



## **Criterios de inclusión/exclusión**

El proyecto cuenta con una ficha para recabar antecedentes sociodemográficos y clínicos (Anexos 3), que permite aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Los **criterios de inclusión** para esta tesis corresponden a: Edad entre 40 y 90, lo que se relaciona con la edad media de inicio de presentación reportada en la literatura, que va de los 40 a 70 años [3,4], entregando un rango superior e inferior en función de que existe un amplio rango etario de presentación de este cuadro clínico y de las características de la población conocida en ambos centros de reclutamiento de pacientes. Idioma nativo español, lo que responde a la disponibilidad de las baterías de evaluación validadas al idioma con las que se cuenta en clínica actualmente para la realización de los diagnósticos de afasia. Diagnóstico de APP de acuerdo con los criterios de Gorno-Tempini de 2011 [3], que implica un proceso de dos pasos, diagnóstico clínico y la clasificación de las respectivas variantes. En primera instancia los pacientes deben tener un déficit de lenguaje de inicio insidioso y deterioro gradual, siendo la función cognitiva más alterada durante la enfermedad, sin embargo, puede haber afectación de otros dominios cognitivos. Las personas mantienen sus actividades de la vida diaria a excepción de las que se relacionan con el lenguaje [3]. Finalmente, se debe contar con la firma el consentimiento informado (aprobado por el Comité de Ética del HCUCH), que podrá ser firmado por el representante legal en caso de pacientes con deterioro cognitivo (Anexo 2), lo que cumple con las normativas de la ley 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. Este deberá ser firmado por la persona participante, el director del proyecto y el director del centro hospitalario. En caso de no poder firmar el potencial participante se determina que sea el representante legal de éste quién firme este consentimiento.

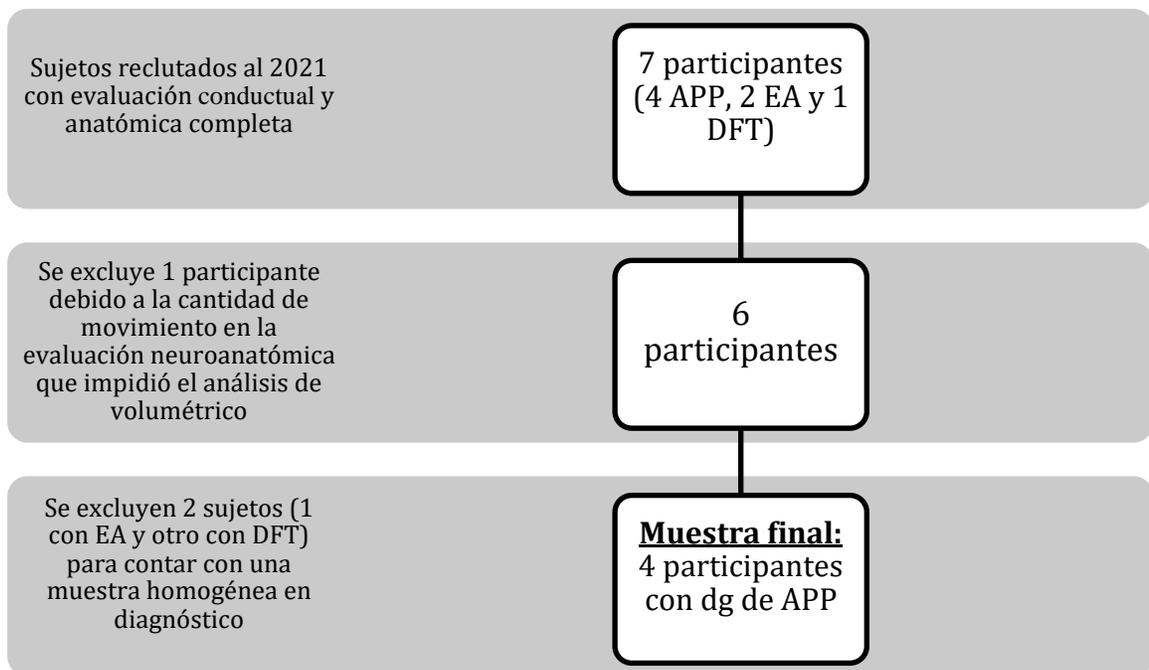
Los **Criterios de exclusión** definidos incluyen: un MMSE $>$ 16, de modo que las personas reclutadas sean lo suficientemente competentes para poder someterse a la evaluación cognitivo-lingüística. Ser portador de comorbilidad neurológica, ya que corresponde a un criterio de exclusión para el diagnóstico de APP en la propuesta de Mesulam y Gorno-Tempini [3]. También los antecedentes de abuso OH y/o drogas, portadores de patologías médicas, neurológicas o psiquiátricas, que pudiesen afectar su participación en el estudio o los resultados de éste, ya que son criterios de exclusión para el diagnóstico de APP en la propuesta de Mesulam y Gorno-Tempini, y a que se pueden relacionar a la aparición de amnesia,

alteraciones conductuales, agnosia y desorientación visuo-espacial, característico de otras alteraciones neurodegenerativas. Finalmente se excluyen del análisis los participantes en los que se realice una detección de movimiento que afecta la calidad de la imagen para análisis de volumen cortical (movimiento, más de un tamaño de vóxel), lo que imposibilita el procesamiento de las imágenes para un cálculo de los volúmenes corticales.

Al momento del cierre del reclutamiento de esta tesis, la muestra alcanzada con el estudio completo para la realización del análisis fue de 7 participantes (en función de las condiciones sanitarias mundiales en la fase principal de toma de muestra). La construcción de la muestra final se presenta en la figura 1.

### Figura 1

*Conformación de la muestra del estudio*



*Figura 1. Flujograma de la conformación de la muestra; de 7 personas reclutadas a 4 participantes con diagnóstico de APP.*



## Procedimientos

Se realizó la adquisición de los datos en 3 sesiones de evaluación, en un periodo máximo de 1 mes desde el reclutamiento, en las cuales se realizó el análisis de aspectos cognitivos y lingüísticos, y la evaluación mediante neuroimagen. Se inicia con la sesión de evaluación neuropsicológica y la firma del consentimiento informado de: en una segunda sesión se aplicó la primera parte de la “*Batería de Afasia de Western*” (WAB, parte 1) y eventualmente evaluaciones neuropsicológicas faltantes. Finalmente, en la última sesión se relleno el cuestionario de la resonancia nuclear magnética y se procedió a la realización de este examen. Cada una de estas 2 sesiones enfocadas en la evaluación cognitivo-lingüística tuvo una duración aproximada de 3 horas cada una, con pausas en función de la fatiga de los pacientes.

## Análisis Neuropsicológico y Lingüístico

Los participantes fueron evaluados con una batería de pruebas neuropsicológicas para determinar su estado cognitivo. Este conjunto de pruebas incluye: Prueba cognitiva de *Addenbrooke* revisada (ACE-R), *Mini mental* (MMSE), *prueba de memoria libre y selectivamente facilitada* (FCSRT), *Batería de evaluación frontal* (FAB) y *Trail Making Test* (TMT) versión A y B (TMT A y B).

## Análisis Lingüístico

Las evaluaciones fueron realizadas por fonoaudiólogos ciegos para el diagnóstico clínico de los participantes. Se realizó la caracterización lingüística de este grupo por medio de la aplicación de la WAB [29] determinando el rendimiento en cada una de las tareas lingüísticas que componen la parte verbal de esta batería y un posterior análisis por otro fonoaudiólogo.

Se escogió esta batería de lenguaje debido a que en primer lugar permite la identificación y clasificación de los trastornos afásicos, caracterizando habilidades lingüísticas, así como también habilidades para la comunicación de tipo no lingüísticas. La WAB ha sido uno de los instrumentos de evaluación del lenguaje que más se ha reportado como parte del estudio y caracterización de perfiles lingüísticos en diferentes demencias (EA, DFT, APP) [3,4, 8, 24, 25].



Para el presente estudio se escogieron 4 subpruebas de la WAB que corresponden a la evaluación del lenguaje oral (WAB, parte 1), debido a que es la que incorpora los principales dominios lingüísticos para la realización del diagnóstico de la afasia. Dentro de estas subpruebas encontramos:

- **Subprueba de habla espontánea (WAB\_H)**, que permite medir las características del lenguaje habitual del usuario mediante la realización de preguntas en modo entrevista y la descripción de una imagen. En esta subprueba evalúa dos tareas fundamentales; el contenido informativo entregado, relacionado a que las respuestas tengan información apropiada (aun cuando existan parafasias). Esta información nos permite determinar la comunicación funcional. Por otra parte, mide la fluidez de la entrega de esta información, que nos permitirá discriminar entre pacientes fluentes y no-fluentes, para esto la valoración del ritmo y la sintaxis serán claves. Por lo tanto, esta subprueba, se compone de dos habilidades concretas (o tareas); contenido informativo y fluidez del discurso.
- **Comprensión verbal de una audición (WAB\_C)**, la cual mediante la realización de preguntas si/no de complejidad creciente evalúa la capacidad de responder a preguntas en formato cerrado de información personal, del contexto inmediato y finalmente generales. Luego se realiza la evaluación de “reconocimiento auditivo”, para esto se requiere que el usuario apunte el elemento solicitado en una serie de 6 opciones (en su mayoría), existen dos categorías con más opciones que corresponde a muebles y partes del cuerpo (las que debe señalar en su propio cuerpo y ambiente). Finalmente, se realiza el “secuenciamiento auditivo”, lo que permite determinar la capacidad de seguir órdenes seriadas y detectar déficits leves de la comprensión, valorando la comprensión de la sintaxis. Se parte con órdenes sencillas, luego coordinadas y finalmente, más complejas, estas involucran la manipulación de objetos. Por lo tanto, esta subprueba se compone de 3 tareas; preguntas si/no, reconocimiento auditivo y órdenes seriadas.
- **Repetición (WAB\_R)** se valora mediante la repetición directa de palabras aisladas que se van creciendo en metría y composición, frases de alta y baja probabilidad, las que van progresando en longitud y complejidad gramatical.
- **Denominación (WAB\_D)**, en la que en primer lugar se evalúa la denominación por confrontación visual de objetos comunes de diferentes categorías, tamaños y formas.

La segunda forma de evaluar es mediante la fluidez verbal de la categoría “animales” en un minuto. Posteriormente, se pasa a evaluar la capacidad para completar frases (cierre auditivo) y responder preguntas (de relaciones semánticas), esto implica una función más automática del lenguaje, sin embargo, involucra encontrar una palabra en un contexto determinado. Por lo tanto, se compone de 4 tareas; Denominación, fluidez verbal (animales), completar de frases y responder a preguntas [29].

### **Análisis Neuroanatómico (MRI de cerebro)**

La adquisición de imágenes por resonancia magnética se realizó en un equipo Siemens Magnetom Symphony Maestro Class ® a 1,5 T con gradientes de 20 mT/m en el centro de neuroimagen del Hospital Clínico Universidad de Chile. Secuencia volumétrica T1 GRE SPGR construida sobre una secuencia T1 FLASH 3D y adquirida en una orientación sagital paralela al plano interhemisférico. Los parámetros técnicos para esta secuencia son: 176 particiones, con FOV / Matrix / TR / TE / Flip Angle de 250x234 mm / 256x240 mm / 12 ms / 5,68 ms / 15°. Estos parámetros optimizan el contraste entre la materia gris y la materia blanca y determinan una resolución de vóxel isotrópica submilimétrica de 0,98 mm.

Tras la sesión de adquisición, las imágenes fueron evaluadas por un neuro-radiólogo experto, ciego al diagnóstico clínico. Posteriormente se realizó el estudio de “morfometría basada en vóxel” (VBM).

### **Análisis Volumétrico**

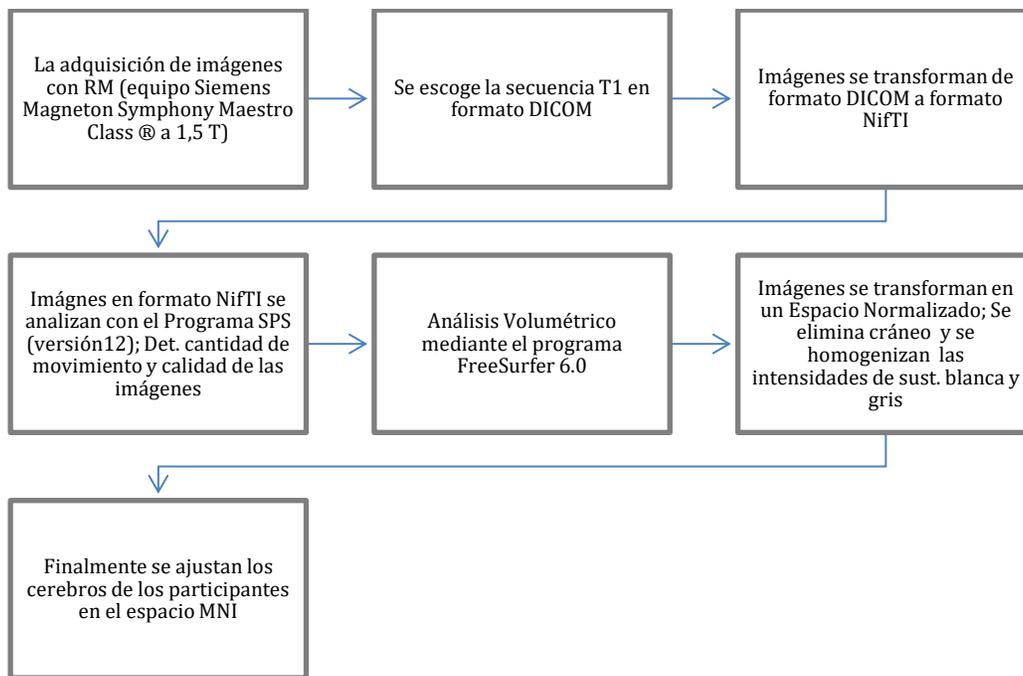
Se determinaron los volúmenes de sustancia gris en regiones corticales de interés (Region of Interest, de ahora en adelante ROI por su sigla en inglés) que han sido descritas en la literatura como parte del procesamiento del lenguaje según el “modelo de flujo dual”.

Antes de iniciar el análisis, las imágenes estructurales en formato DICOM (Comunicación de Imágenes Digitales en Medicina) se transformaron a formato NifTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) para ser visualizadas e inspeccionadas respecto a su calidad de imagen. Se utilizó el programa Statistical Parametric Mapping (SPM) versión 12 [30] para inicialmente analizar la calidad de los datos y analizar la cantidad de movimientos durante la realización de la resonancia en los ejes de adquisición, realizar ajustes en base a estos parámetros de movimiento.

El análisis volumétrico se realizó con el programa “FreeSurfer” 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). En primer lugar, se eliminó el cráneo, y luego se homogenizan las intensidades de la sustancia gris cortical, en función de los límites entre sustancia blanca y gris y entre sustancia gris y superficie pial, posteriormente se ajustan los cerebros de los participantes en el espacio MNI (*Montreal Neurological Institute*). Análisis que toma aproximadamente 5 horas por participante.

## Figura 2

*Diagrama de los procedimientos para construcción volumétrica cortical*



*Figura 2. Resumen de los pasos y programas utilizados en la secuencia para la adquisición de los datos volumétricos de la ROI de lenguaje seleccionadas. Procedimiento que tuvo una duración aproximada de 5 horas por participante.*

Para este análisis morfológico, se examinó la sustancia gris en ROI para el lenguaje, las que se describen en la tabla 1.



**Tabla 1**

*ROI de Lenguaje analizadas según el mapa MNI*

<b>Lóbulos Cerebrales Analizados</b>	<b>Nomenclatura Atlas MNI</b>	<b>Nomenclatura Tradicional</b>
<b>Lóbulo Frontal</b>  (porción medial e inferior)	G_front_inf- Opercular	Pars opercularis del giro frontal inferior (GFIop)
	G_front_inf- Triangul	Pars triangularis del giro frontal inferior (GFItri)
	G_front_inf-Orbital	Par orbitalis del giro frontal inferior (GFIorb)
	G_front_middle	Giro frontal medio (GFM)
<b>Lóbulo Temporal</b>  (porción superior y media)	G_temp_sup- G_T_transv	Giro temporal superior - transverso anterior (de Heschl ó GTSTant)
	G_temp_sup-Lateral	Circunvolución temporal superior cara lateral (GTScl)
	G_temp_sup- Plan_polar	Circunvolución temporal superior plano polar (GTSpp)
	G_temp_sup- Plan_tempo	Circunvolución temporal superior plano temporal (GTS)
<b>Lóbulo Parietal</b>  (porción inferior)	G_pariet_inf- Angular	Giro angular (GA)
	G_pariet_inf- Supramar	Giro supramarginal (GSM)

*Tabla 1. Organización de las ROI seleccionadas en función de los lóbulos cerebrales involucrados en las vías dorsal y ventral del modelo de doble flujo. Nomenclatura del atlas utilizado y nomenclatura habitualmente encontrada en la literatura.*



## Análisis Estadístico

Se realizó un análisis de consistencia de los datos, determinando la existencia de valores por fuera del rango de medición, duplicados y datos faltantes. Se corroboró la información con los registros escritos de las evaluaciones y herramientas de recolección de datos. Posteriormente, se realizó un análisis exploratorio de datos, describiendo las características de cada uno de los participantes evaluados, las variables cuantitativas se plasmaron en tablas y gráficos para demostrar la distribución de los datos, que serán presentados en tablas y gráficos para su caracterización.

El sistema de puntuación de la WAB nos entrega un índice denominado “cociente afásico” (QA), que se basa en la evaluación del lenguaje oral (WAB, parte 1) y permite determinar la severidad del daño del lenguaje. El cálculo se realiza al sumar el total de las puntuaciones obtenidas de las 4 subpruebas que la componen (máximo de 50) y se multiplica por dos para la obtención del QA. Se establece un índice arbitrario del QA de 93.8, para definir la puntuación correspondiente a una afasia con alteraciones de la fluidez y denominación. Además, estas subpruebas permiten una clasificación de la afasia bajo el modelo clásico según la taxonomía de Kertesz 1979 [29].

**Tabla 2**

*Taxonomía de Kertesz para la clasificación cortical clásica de la afasia*

<b>Afasia</b>	<b>Habla Espontánea</b>	<b>Comprensión</b>	<b>Repetición</b>	<b>Denominación</b>
<b>Global</b>	0-4	0-3.9	0-4.9	0-6
<b>De Broca</b>	0-4	4-10	0-7.9	0-8
<b>Aislamiento (del área motora)</b>	0-4	0-3.9	5-10	0-6
<b>Motora</b>	0-4	4-10	8-10	0-8
<b>Transcortical</b>				
<b>De Wernicke</b>	5-10	0-6.9	0-7.9	0-9
<b>Sensorial transcortical</b>	5-10	0-6.9	8-10	0-9
<b>Conducción</b>	5-10	7-10	0-6.9	0-9
<b>Anómica</b>	5-10	7-10	7-10	0-9

*Tabla 2. Clasificación cortical de la afasia según la taxonomía de Kertesz que se determina con los resultados de la primera parte de la WAB en función del desempeño de las 4 subpruebas.*



## RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en este proyecto de tesis.

### Características de los participantes enrolados en este estudio

De la base de datos del estudio “Diagnóstico diferencial entre demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer: utilidad de la evaluación de lenguaje mediante la batería de afasia de Western”, se analizaron 4 pacientes reclutados con diagnósticos de APP. Estos son adultos mayores de entre 59 y 65 años, 3 de los cuales tiene una vIAPP y uno con variante semántica, sin ningún otro antecedente de evento neurológico hasta su participación en el estudio. Dentro de los participantes hay 2 mujeres y 2 hombres, 3 de ellos cuentan con educación superior (>12 años de estudio) y 1 presenta educación media incompleta. Todos los participantes de esta muestra son diestros. Finalmente, la temporalidad del diagnóstico de la APP al momento de la evaluación varía entre 1 a 3 años de evolución.

**Tabla 3**

*Datos demográficos de los participantes*

ID	Edad	Sexo	L		Educación	MMNS	DG	TEv
1	64	M	D	< 12 años	Media Incompleta	19	vIAPP	2 años
2	65	F	D	> 12 años	Universitaria Incompleta	16	vIAPP	1 año
3	60	M	D	> 12 años	Técnico Industrial	19	vIAPP	3 años
4	59	F	D	> 12 años	Técnico en ed. Parvularia	28	vsAPP	1 año

*Tabla 3. Caracterización de los sujetos de estudio. ID: identificación del sujeto, sexo; F: femenino y M: masculino, L: lateralidad, D: diestro, MMSN: Minimental Test, DG: diagnóstico, TEv: tiempo de evolución al momento de la evaluación.*



## Caracterización Lingüística Valorada Mediante la WAB

A continuación, se presentan los resultados de la evaluación lingüística del grupo estudio en una tabla con los rendimientos por cada subprueba y las respectivas tareas de lenguaje para cada uno de los participantes.

**Tabla 4**

*Desempeño por subprueba de la parte 1 de la WAB y QA por cada participante*

Puntajes SP WAB	1	2	3	4
WAB_H	0,6	0,85	0,8	0,9
WAB_cont.inf	0,8	0,8	0,8	0,9
WAB_fluencia	0,4	0,9	0,8	0,9
WAB_C	0,91	0,64	0,98	0,94
WAB_si/no	1	0,95	1	0,95
WAB_rec.aud	0,95	0,8	0,93	0,85
WAB_ord. seriadas	0,8	0,28	1	1
WAB_R	0,83	0,84	0,9	0,96
WAB_N	0,88	0,71	0,69	0,8
Denominación	0,97	0,82	0,75	0,88
WAB_fluidez	0,5	0,3	0,4	0,55
WAB_Cap.completarfrases	1	0,8	1	0,8
WAB_cap.responderp	1	0,8	0,6	0,8
WAB_QA	0,76	0,78	0,83	0,9
Tipología afasia cortical criterios de Kertesz [29]	Afasia Anómica	Afasia de Wernicke	Afasia de Conducción	Afasia Anómica

*Tabla 4. Rendimiento de cada subprueba y tarea que compone la parte 1 de la WAB. Cálculo del QA de cada participante y su respectiva clasificación de la Afasia bajo el modelo clásico en relación con la taxonomía de Kertesz.*

## Caracterización Volumétrico cortical

En la siguiente tabla se presenta el análisis anatómico-estructural (volumetría) realizado para ambos hemisferios cerebrales en las 11 ROI de lenguaje seleccionadas de los lóbulos frontal, temporal y parietal para cada uno de los participantes.



**Tabla 5**

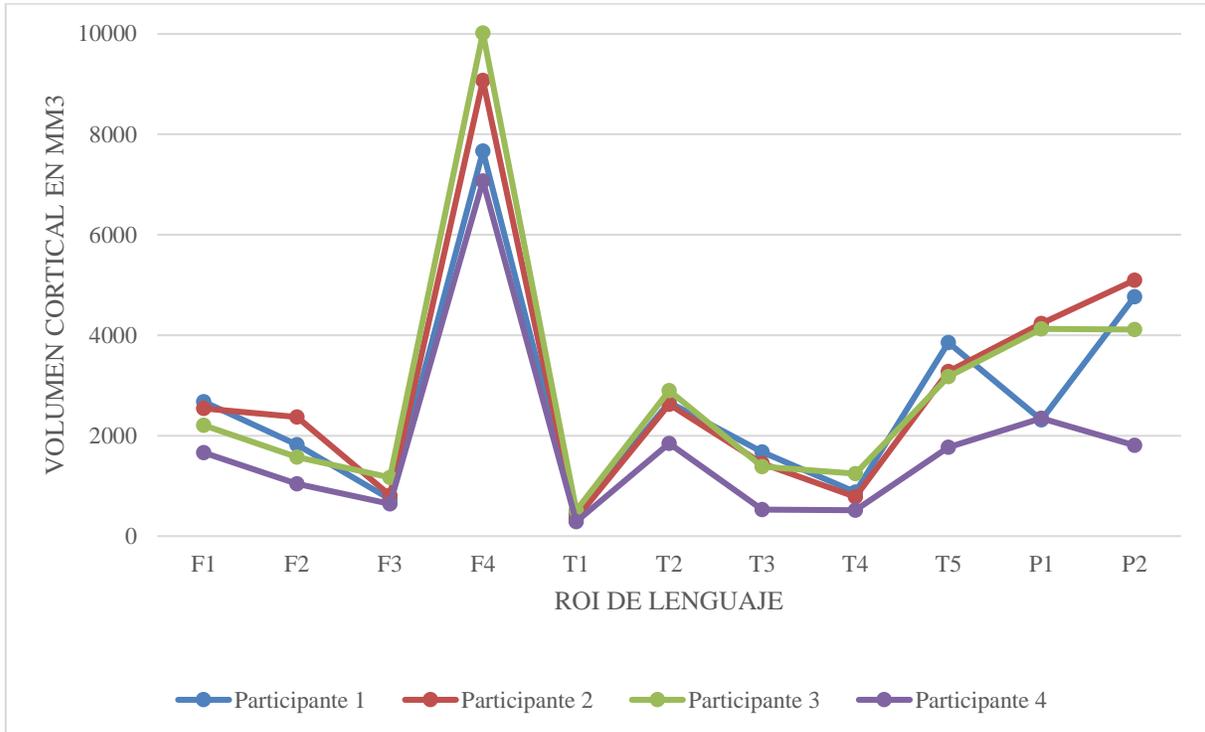
*Resultados Volumétrico-Corticales*

L	ROI/sujeto	Hemisferio Izquierdo				Hemisferio Derecho				
		1	2	3	4	1	2	3	4	
LF	F1	G_front_inf-Opercular	2677	2543	2207	1663	2524	2998	2294	2304
	F2	G_front_inf-Triangul	1822	2372	1572	1038	1673	2272	1797	1118
	F3	G_front_inf-Orbital	739	811	1169	641	678	851	646	574
	F4	G_front_middle	7664	9072	10016	7070	7783	15847	11715	1118
LT	T1	G_temp_sup-G_T_transv	443	352	511	288	569	503	337	414
	T2	G_temp_sup-Lateral	2665	2627	2896	1843	2855	3427	2285	2526
	T3	G_temp_sup-Plan_polar	1675	1445	1385	526	1432	2110	1502	865
	T4	G_temp_sup-Plan_tempo	878	784	1242	513	780	827	609	828
	T5	G_temporal_mid dle	3851	3275	3175	1769	3813	3675	4095	3408
LP	P1	G_pariet_inf-Angular	2314	4231	4123	2348	2578	5068	3479	2603
	P2	G_pariet_inf-Supramar	4767	5095	4115	1805	4377	5204	2289	3157

*Tabla 5. Resultados volumétricos en mm<sup>3</sup> que se organizan por lóbulo cerebral y sus respectivas subporciones. La organización de los resultados comprende las 11 ROI para ambos hemisferios cerebrales en cada uno de los participantes.*

**Figura 3**

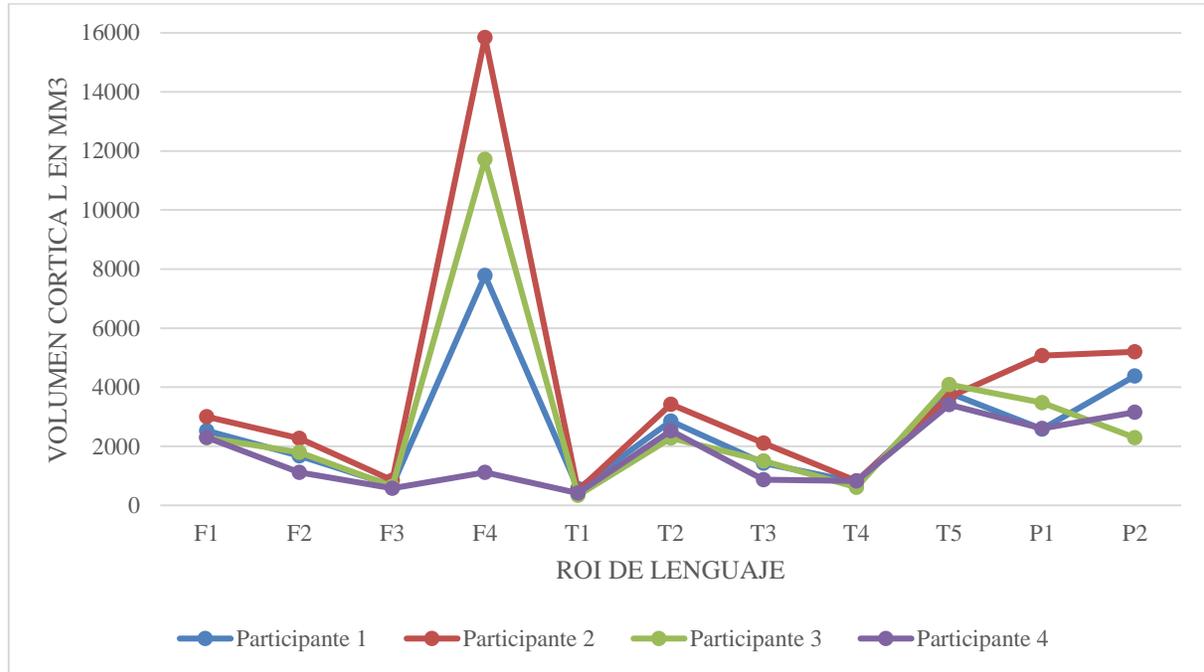
*Volumen Cortical por ROI lenguaje hemisferio izquierdo*



*Figura 3. Volúmenes corticales organizados por lóbulos (frontal, temporal y parietal) para las ROI analizadas del hemisferio izquierdo. Los participantes se identifican por colores, siendo el participante 1: azul, el 2: rojo, el 3: verde y el 4: morado. En el eje “y” se encuentran los valores de volumen cortical en mm<sup>3</sup> y en el eje “x” las 11 ROI de lenguaje. Los lóbulos cerebrales se identifican de la siguiente forma; F: Lóbulo frontal, T: Lóbulo temporal y P: Lóbulo parietal. Las subporciones de los lóbulos se identifican de la siguiente forma, F1: Pars opercularis del giro frontal inferior (GFIop), F2: Pars triangularis del giro frontal inferior (GFIttri), F3: Pars orbitalis del giro frontal inferior (GFIOrb), F4: Giro frontal medio (GFM), T1: Giro temporal superior- transverso anterior (de Heschl ó GTStrans), T2: Circunvolución temporal superior cara lateral (GTScl), T3: Circunvolución temporal superior plano polar (GTSpp), T4: Circunvolución temporal superior plano temporal (GTS), T5: Giro temporal medio (GTM), P1: Giro angular (GA), P2: Giro supramarginal (GSM).*

**Figura 4**

*Volumen Cortical por ROI lenguaje hemisferio derecho*



*Figura 4. Volúmenes corticales organizados por lóbulos (frontal, temporal y parietal) para las ROI analizadas del hemisferio derecho. Los participantes se identifican por colores, siendo el participante 1: azul, el 2: rojo, el 3: verde y el 4: morado. En el eje “y” se encuentran los valores de volumen cortical en mm<sup>3</sup> y en el eje “x” las 11 ROI de lenguaje. Los lóbulos cerebrales se identifican de la siguiente forma; F: Lóbulo frontal, T: Lóbulo temporal y P: Lóbulo parietal. Las subporciones de los lóbulos se identifican de la siguiente forma, F1: Pars opercularis del giro frontal inferior (GFIop), F2: Pars triangularis del giro frontal inferior (GFIttri), F3: Pars orbitalis del giro frontal inferior (GFIOrb), F4: Giro frontal medio (GFM), T1: Giro temporal superior- transverso anterior (de Heschl ó GTStrans), T2: Circunvolución temporal superior cara lateral (GTScl), T3: Circunvolución temporal superior plano polar (GTSpp), T4: Circunvolución temporal superior plano temporal (GTS), T5: Giro temporal medio (GTM), P1: Giro angular (GA), P2: Giro supramarginal (GSM).*



## **Análisis por Participante**

### Participante 1

Hombre de 64 años al momento de su evaluación, lateralidad diestra, con 2 años de evolución de una vlAPP. Siendo el único sujeto con menos de 12 años de escolaridad (enseñanza media incompleta). En la evaluación lingüística que se realizó, el usuario obtiene un QA que identifica la afasia existente, determinando un perfil de “Afasia Anómica”. Las tareas de la WAB con peor desempeño (50% o <) son; la tarea de fluidez del habla espontánea (WAB\_H) y la tarea de fluidez verbal (WAB\_N). Las 3 tareas de lenguaje en las que presentó un 100% de desempeño fueron; preguntas si/no (WAB\_C), capacidad para completar frases y capacidad para responder. Las características del volumen cortical siguieron un perfil muy de similar para ambos hemisferios cerebrales, manteniendo 3 de 4 ROI frontales y 3 de ROI temporales por debajo de los 2000 mm<sup>3</sup>, con un mayor volumen cortical para el giro frontal medio (de 7600 mm<sup>3</sup>) y un lóbulo parietal con volúmenes sobre los 2000 mm<sup>3</sup> en ambas ROI analizadas. Se destaca que presentó 3 ROI con un volumen cortical menor a los 1000 mm<sup>3</sup> para ambos hemisferios, la pars opercularis (GFlop), el giro de Helsh y el GTS.

### Participante 2

Mujer de 65 años al momento de su evaluación con 1 año de evolución de una vlAPP, de lateralidad diestra, con educación universitaria completa. Los puntajes obtenidos en la WAB entregaron un QA de 78 que identificó la afasia existente, determinando un perfil lingüístico de “Afasia de Wenicke”. En el desempeño lingüístico, destaca su bajo rendimiento en las tareas de órdenes seriadas (WAB\_C) y fluidez verbal (WAB\_N) con un rendimiento del 30% aprox. No logra obtener un 100% de desempeño en ninguna de las tareas evaluadas en la WAB. En relación al volumen cortical, presentó un perfil similar para ambos hemisferios cerebrales en las 11 ROI, sin embargo, se encontró un mayor gap en el GFmedio que varía entre 9000 y 16000 mm<sup>3</sup> aproximadamente. Tanto las ROI de los lóbulos frontales y temporales restantes se encuentran por debajo de los 4000 mm<sup>3</sup> y las ROI del lóbulo parietal por sobre los 4000 mm<sup>3</sup>, siendo las 2 regiones con menor volumen (bajo los 1000 mm<sup>3</sup>) en ambos hemisferios, la pars opercularis (GFlop), el giro de Helsh y el GTS.



### Participante 3

Hombre de 60 años al momento de su evaluación con 3 años de evolución de una vlAPP, lateralidad diestra y educación técnica superior completa. En la evaluación lingüística que se realizó, este usuario obtuvo un QA que logró identificar la afasia existente, determinando un perfil de “Afasia de Conducción”. En el desempeño lingüístico, la única tarea que se encontró con un rendimiento por debajo del 50% correspondió a la fluidez verbal (WAB\_N), siendo el rendimiento más bajo para la subprueba de nominación (WAB\_N) en 3 de las 4 tareas que la componen. Alcanzó un 100% de rendimiento en 4 tareas, completar de frases (WAB\_N), respuestas si/no y órdenes seriadas (WAB\_C). El perfil del volumen cortical fue muy similar para ambos hemisferios cerebrales, habiendo 10 de las 11 ROI evaluadas con un volumen cortical menor a los 4000 mm<sup>3</sup>, las mayores diferencias se encontraron en el GFM con un volumen cortical 5000 mm<sup>3</sup> para el hemisferio derecho (15000 mm<sup>3</sup>) y en el GSM, habiendo una diferencia de 2000 mayor para el hemisferio izquierdo (4000 mm<sup>3</sup>). Las siguientes ROI cuentan con un volumen cortical menor a los 1000 mm<sup>3</sup>; Para el hemisferio derecho son la pars opercularis (GFIop), el giro de Helsh y GMT, y, solo giro de Helsh para el hemisferio izquierdo.

### Participante 4

Mujer de 59 años al momento de su evaluación con 1 año de evolución de una vsAPP, diestra. Tiene educación técnica superior. En la evaluación lingüística realizada, este usuario tiene un QA que identifica la afasia existente y es el más alto del grupo, determinando un perfil de “Afasia Anómica”. Lo que implica que es el sujeto con mejor desempeño en la mayoría de las subpruebas y tareas evaluadas en la WAB. En el desempeño lingüístico, destaca su perfil por sobre la media del grupo en todas las subpruebas, a excepción de las tareas de reconocimiento auditivo (WAB\_C) y capacidad de completar frases (WAB\_N). El perfil del volumen cortical es relativamente similar para ambos hemisferios cerebrales; incluyendo 3 regiones del lóbulo frontal, 4 del lóbulo temporal y 1 ROI del lóbulo parietal. Presentando las mayores diferencias en las siguientes ROI; con un volumen cortical de 6000 mm<sup>3</sup> mayor para el GFM izquierdo (7070 mm<sup>3</sup>) en relación con el derecho, el GTM del hemisferio derecho supera al izquierdo en casi 2000 mm<sup>3</sup>, y finalmente el GSM derecho es mayor en más de 1000 mm<sup>3</sup> que el izquierdo. Esta participante tiene 9 ROI mayores en volumen en el HD en relación con el hemisferio izquierdo, siendo el mayor volumen de una ROI del HI (GFM). Finalmente encontramos 4



regiones con un volumen cortical bajo los 1000mm<sup>3</sup> para ambos hemisferios; la pars opercularis (GFlop), el giro de Helsh, GTSpp y el GTS correspondiente al lóbulo temporal.

### **Resumen Grupo Estudio**

Con relación a las características de los 4 casos analizados se puede extraer que todos los participantes se pueden etiquetar con el diagnóstico de afasia por su coeficiente afásico (WAB\_QA), el que se mueve entre los valores de 76 a 90. Todos los participantes presentaron un bajo desempeño en la tarea fluidez verbal de la subprueba WAB\_N con un rendimiento que va del 30 al 55%. Se encontraron tareas con desempeño normal con un rendimiento del 100% en las tareas; preguntas si/no, órdenes seriadas, capacidad de completar frases y capacidad para responder que son partes de las subpruebas de comprensión y nominación.

El perfil de volumen cortical para el hemisferio izquierdo es similar para los 4 sujetos analizados, siendo el volumen cortical de 10/11 por debajo de los 5000 mm<sup>3</sup>, y sólo el GTM se escapa teniendo un volumen que va desde los 7000 hasta los 10.000 mm<sup>3</sup> aproximadamente. Existe una mayor variabilidad entre los participantes en las ROI del lóbulo parietal que va desde los 2200 a los 5000 mm<sup>3</sup> aprox. El perfil de volumen cortical para el hemisferio derecho también es similar en todos los sujetos analizados, así como también similar al del hemisferio izquierdo. Existe una mayor variabilidad en este hemisferio entre los participantes en las ROI de lenguaje; GFM (desde 1118 a 15847 mm<sup>3</sup>), GA y GSM (desde los 2000 a 5000 mm<sup>3</sup> aprox.).

Al comparar los volúmenes corticales de las 11 ROI analizadas en ambos hemisferios encontramos perfiles muy similares, siendo las principales diferencias en el GFM que presenta mayor volumen en el HD, y GA y GSM con mayor volumen en el HI. Las 3 ROI con menor volumen en ambos hemisferios corresponden a la pars orbitalis del GFI, el GTS en sus porciones transversa-anterior y polo temporal. El lóbulo parietal es el que cuenta con el mayor volumen en ambas ROI de lenguaje (GA y GSM) analizadas para ambos hemisferios cerebrales.

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue describir el perfil lingüístico mediante batería WAB y el volumen cortical de ROI en personas con diagnóstico de APP. Se enrolaron 4 pacientes con diagnóstico de APP, de los cuales 3 fueron clasificados con un diagnóstico de vlAPP y uno con vsAPP. En esta muestra los 4 participantes presentan como principal alteración cognitiva el lenguaje, lo que se logra pesquisar por medio del desempeño obtenido en las subpruebas que componen la WAB, así como también, encontramos un perfil de degeneración de volumen cortical similar entre ellos, en los 3 lóbulos analizados para ambos hemisferios cerebrales.

### Evaluación lingüística en pacientes con APP

Los resultados de la evaluación lingüística de cada uno de los participantes, nos permiten clasificarlos como personas con afasia, esto en según el puntaje ponderado para determinar su QA en la WAB (QA < 93.8). Sin embargo, todos cuentan con distintos perfiles de alteración del lenguaje tanto en las subpruebas que componen la WAB como en sus tareas específicas. Según la clasificación de la taxonomía de Kertesz se estableció que 2 participantes se clasificaron con una tipología de Afasia Anómica, 1 con Afasia de Conducción y 1 con Afasia de Wernicke. Nuestros resultados concuerdan a los Butts et al, que no encontró diferencias en el QA entre las variantes de APP, tal como sucedió en esta muestra [25]. En la búsqueda de perfiles lingüísticos para las distintas variantes de APP, Clark et al, reporta que el QA ha subestimado la presencia de APP por medio de la clasificación WAB, ya que el 20 % de los participantes con APP tenían QA en rango normal, además, de encontrar en todas las variantes una mayor presentación de afasia anómica y en segundo lugar afasia de conducción [8].

El rendimiento obtenido por los 4 participantes en las subpruebas de la WAB fue variable, obteniendo desempeños que variaron en aproximadamente un 30% en las subpruebas WAB\_H y WAB\_C. También es posible observar diferencias en tareas específicas, donde los desempeños con menores variaciones entre participantes fluctuaron entre un 5% a un 22%. Por el contrario, las tareas con mayores diferencias de desempeño entre los participantes fueron: Fluidez verbal (WAB\_N) con un 25%, Capacidad para responder preguntas (WAB\_N) con un 40%, fluencia del discurso (WAB\_H) con un 50% y órdenes seriadas (WAB\_C) con un 70%, siendo todas tareas con un alto contenido semántico-sintáctico. La tarea fluencia del discurso (WAB\_H) junto a Fluidez verbal (WAB\_N) son las 2 tareas con peor rendimiento del

participante 1, el que obtiene el peor QA (76), por otra parte, para el participante 2 las tareas con peorn desempeño fueron: órdenes seriadas (WAB\_C) y Fluidez verbal (WAB\_N), obteniendo el segundo peor QA (78) y clasificado bajo el modelo tradicional como afasia de Wernicke. Dos de estas tareas con desempeños variado entre los participantes corresponden a la subprueba WAB\_N que es la que obtuvo el menor rendimiento (no logrando un 90% de rendimiento en ninguno de los participantes). En función de lo descrito anteriormente, en esta muestra no se encontró un perfil lingüístico para las variantes de APP analizadas (vlAPP y vsAPP) en base a las subpruebas o tareas lingüísticas de la WAB. Nuestros hallazgos difieren con lo encontrado por Butt et. al. quienes reportan que existen diferencias en el desempeño en las tareas de repetición, fluidez verbal, denominación por confrontación y comprensión lenguaje entre las variantes de APP de forma consistente con los criterios diagnósticos [25].

### Regiones corticales afectadas

Generalmente ha predominado el análisis cortical en personas con APP en regiones del lenguaje en el hemisferio izquierdo, esto se debe a que, bajo los modelos clásicos del lenguaje, éste se asocia a regiones fronto-parieto-temporales izquierdas. Sin embargo, para los 4 participantes de esta tesis se aprecia un patrón de volumen cortical similar en ambos hemisferios cerebrales para las ROI analizados, sin encontrar volúmenes en las ROI del hemisferio izquierdo que fueran evidentemente menores a los del hemisferio derecho. La densidad de materia gris en personas con APP ha mostrado ser significativamente reducida en comparación con sujetos normales en el lóbulo parietal inferior izquierdo y la circunvolución temporal superior izquierda [10,36].

Para esta muestra en la que se analizaron subporciones de los lóbulos frontal, temporal y parietal, las 3 ROI con menor volumen para ambos hemisferios cerebrales corresponden a la pars orbitalis del GFI, y para el GTS, en sus porciones transversa-anterior y polo temporal. Por otro lado, las 2 porciones analizadas del lóbulo parietal (GA y GSM) contaron con el mayor volumen cortical similar entre los 4 participantes en ambos hemisferios.

Para las relaciones entre tareas y dimensiones del lenguaje se ha utilizado el modelo de doble para aportar a la caracterización de las variantes de APP, en donde las formas no fluentes se encuentra un alteración principalmente en la corriente dorsal, que está fuertemente lateralizada al hemisferio izquierdo e involucra redes de lenguaje funcional dentro del LPI y

regiones frontales inferiores y supramarginales; y una corriente ventral con una representación más bilateral, se asociada principalmente a la vsAPP, que involucra las circunvoluciones temporal media anterior y angular; y una tercera red que une las regiones posteriores inferior temporal e intraparietal, mientras que en la vlAPP se daña principalmente el componente temporoparietal de la corriente dorsal [10, 27, 38, 39, 42]. La dominancia de la vía dorsal se logra asociar con los resultados obtenidos, ya que en las subpruebas WAB\_R y WAB\_C que implica un mayor procesamiento sintáctico es una de las con mejor desempeño, siendo las ROI que sustenta la sintaxis simple regiones del GPI y GFI, y para la sintaxis compleja el GFI y GFM [14,15,16].

La dominancia de la vía ventral se asocia al peor rendimiento en las subpruebas WAB\_H y WAB\_N, en las que predomina el procesamiento semántico, estas subpruebas son las que obtuvieron un peor rendimiento para los participantes, siendo las que se relacionan principalmente con el lóbulo parietal (GTS, GTM y GTI), así como también el surco temporal superior en ambos hemisferios cerebrales [14,15,16]. Tal como menciona Keator et al. tras aplicar varias baterías lingüísticas, se pesquisó que las tareas de repetición de oraciones (contenido fonológico-sintáctico principalmente) se encuentra dominadas por la vía dorsal, y las evaluaciones semánticas se asocian a la vía ventral [19].

### Integración entre desempeño conductual lingüístico y volumen cortical

Nuestros datos cuentan con 1 sujeto diagnosticado con vsAPP (participante 4) quién obtuvo el mejor rendimiento en la WAB con un QA de 0.9. Para esta variante se espera un compromiso principalmente de la vía ventral, asociada a un bajo rendimiento semántico. Sin embargo, en la subprueba con mayor dominancia semántica (WAB\_D) obtuvo un 80% de desempeño, así como también, en la tarea de contenido informativo (tarea esencialmente de conocimiento semántico) obtiene un rendimiento de 90%, lo que no es concordante con lo reportado en la literatura. Por otro lado, se espera que cuente con una vía dorsal conservada (coincidente con su rendimiento), ya que en la subprueba con mayor carga fonológica WAB\_R cuenta con el mejor rendimiento del grupo, siendo de un 96%. Otra de las tareas con alta dominancia de la vía dorsal es órdenes seriadas (WAB\_C) por la dominancia sintáctica, en la que obtiene un 100% de rendimiento. Con relación al análisis estructural volumétrico asociado a la dominancia de la vía ventral para este participante, se observó un patrón cortical



concordante con la literatura, ya que destaca su menor volumen de sustancia gris en comparación a los otros 3 participantes, en todas las subporciones analizadas del lóbulo temporal superior y medio en ambos hemisferios cerebrales, especialmente en el hemisferio izquierdo en el que los volúmenes de las ROI varían entre 288 y 1764 mm<sup>3</sup>.

La vlAPP fue la otra variante que se analizó en este estudio (participantes 1, 2 y 3), 2 de los sujetos obtienen un muy bajo desempeño en la WAB con un QA menor a 0.8. La “clasificación cortical de la afasia” para estos 3 participantes no coincide entre ellos, ya que uno tiene un perfil de “Afasia Anómica”, otro de “Afasia de Wernicke” y el último de “Afasia de Conducción”, lo que ya da cuenta de la variabilidad conductual lingüística entre estos participantes. Para esta variante se espera una mayor dominancia de la corriente dorsal (en la porción temporo-parietal), por lo que en la WAB se esperaría un bajo rendimiento en la subprueba WAB\_R, donde obtuvieron un desempeño similar que varió desde un 83 a un 90%, no siendo la subprueba con peor rendimiento de ninguno de los 3 participantes. El participante 1 tuvo su más bajo rendimiento en la subprueba WAB\_H (60%), principalmente por la tarea de fluencia del habla, esta tarea si cuenta con una mayor dominancia de la vía dorsal, ya que valora principalmente aspectos de ritmo del lenguaje y sintaxis (en la estructuración del discurso). El participante 2 obtuvo su más bajo desempeño en la subprueba WAB\_C, por su bajo desempeño en la tarea órdenes seriadas (0,28%). Esta tarea tiene una alta carga de sintáctica (en conjunto con conocimiento semántico). El participante 3 obtuvo su peor rendimiento en la subprueba WAB\_N, relacionado a la tarea de fluidez verbal (40%), siendo predominantemente una tarea semántica.

Por lo tanto, estos resultados coinciden en parte con la literatura de una mayor afectación de la vía dorsal, donde se destaca la alteración en la capacidad de repetir, sin embargo, se observó que 2 de los sujetos obtuvieron sus más bajos rendimientos en tareas (con carga sintáctica) asociadas a la vía dorsal, solo en uno predomina la vía ventral en sus déficits. El rendimiento de este último participante se relaciona con lo reportado por Clark et al. quienes encontraron un perfil lingüístico similar entre la vsAPP y la vlAPP mediante la evaluación realizada con la WAB [8]. El análisis estructural volumétrico en esta variante muestra que todos los participantes tienen un perfil cortical similar en ambos hemisferios cerebrales: para las 3 subporciones del GFI, en las 4 porciones del GTS y también en el GTM. Sin embargo, se observa mayor variabilidad entre los participantes en las dos ROI del LPI, no encontrándose

un perfil de menor volumen en ninguno de los hemisferios cerebrales. Finalmente, podemos decir que en nuestra muestra no se proyecta una clara relación entre las disminuciones volumétricas en las ROI evaluadas versus los desempeños conductuales lingüísticos alterados en ningunas tareas específicas de la WAB.

### Tareas de lenguaje a considerar en la valoración de la APP

La subprueba que destacó con un desempeño descendió en los 4 participantes fue WAB\_N, que es una subprueba esencialmente semántica (vía ventral), siendo la tarea “fluidez verbal” (animales) la que obtuvo el más bajo rendimiento (entre un 30 a un 55%) en todos los participantes. Cook et [3] en su estudio en variantes de la DTF, observó que las tareas de fluidez verbal de categorías estaban relacionadas con la corteza temporal izquierda, incluido el giro temporal posterior-lateral medial e inferior, junto con la sustancia blanca del fascículo longitudinal inferior izquierdo y el fascículo occipital frontal-izquierdo [3]. Sonty et al. al analizar fluidez verbal y relacionarla al análisis del GTS y lóbulo parietal inferior izquierdo, encontró una tendencia hacia la reducción de la sustancia gris en los sujetos con alteraciones en la fluidez, en comparación con los sujetos con mejor fluidez en focos del lóbulo parietal más superior y medial inferior [2]. Los estudios de Libon et al. [11] mencionan que los pacientes con vsAPP tienen más dificultades con la fluidez de la categoría que con la fluidez fonológica, lo que se ha asociado con la enfermedad de la corteza temporal, sin embargo, la fluidez de las letras parece estar más asociada con la enfermedad en la variante frontal de la DFT (en su variante conductual) y agAPP [11]. Riello et al. determinaron que la alteración en la fluidez fonológica se asociaba predominantemente con la severidad de la alteración del lenguaje, lo que se correlacionó con reducción en el volumen de las regiones temporales superiores y área prefrontal dorsolateral, y el bajo desempeño en la fluidez verbal semántica tenía relación con la severidad de la demencia, correlacionándose con una reducción del volumen cortical temporal inferior. También caracterizó el desempeño en fluidez verbal por variante, encontrando que la vagAPP tenía peor desempeño en la fluidez fonológica que semántica, la vsAPP tenía una mayor alteración de la fluidez semántica que fonológica y finalmente que la vlAPP tenía similar desempeño en ambas tareas [40].

Debido a que la WAB solo presenta una tarea de fluidez verbal con carga semántica, sólo permite la valoración de la vía ventral. El desempeño de nuestros participantes es

concordante con lo presentado en la literatura, ya que se ha reportado que tanto la vsAPP como la vlAPP presenta alteraciones en esta tarea, y que la vagAPP tendría peor desempeño en la fluidez verbal fonológica [2,3]. Respecto a la correspondencia estructural en la que se reporta la participación del GTS y GPI también se relaciona con que tanto la vsAPP como la vlAPP presentan alteraciones en esta tarea, y la vagAPP en la fluidez verbal fonológica [2,3].

Otra tarea esencialmente semántica (vía ventral) es la de denominación, la cual obtuvo un rendimiento de entre un 75 a un 97%, esta tarea debería estar relacionada a la atrofia del lóbulo temporal, sin embargo, no corresponde a una de las tareas con más bajo rendimiento. En relación a esto, Sonty et al. al analizar las puntuaciones de la “Batería de Nominación de Boston” (BNT) frente a la densidad de sustancia gris de todo el cerebro, no mostró una correlación significativa entre el déficit de denominación y la atrofia, en donde ninguna de las tres regiones en el lóbulo parietal inferior o la circunvolución temporal superior se correlacionó significativamente con BNT en el análisis de la ROI [2]. Otra forma de evaluar el acceso al léxico dentro de la WAB es la subprueba de WAB\_H de contenido informativo, en la que se puede encontrar una disminución de palabras de contenido de diferente frecuencia de uso relacionado a la tarea específica para obtener el corpus de lenguaje. Para la WAB que corresponde a una lámina “escena de un día de campo cerca del agua”, se podrían observar circunloquios o pausas frecuentes para encontrar palabras. Sin embargo, al igual que en la tarea de denominación por confrontación visual, todos los participantes obtuvieron un rendimiento de un 80 a un 90%. Este resultado se podría explicar por las características de los estímulos de la WAB, ya que la mayoría son objetos concretos de baja y mediana frecuencia, y no se incluye la nominación de verbos. Esto podría aportar a valorar ambas vías del modelo dual, donde se podría presentar mayor afectación en la denominación de verbos en comparación a los sustantivos en vagAPP [31]. Por otra parte, Breining et al. encontraron en su investigación que el aumento de la atrofia en el giro supramarginal izquierdo y el polo temporal medio predijeron una mayor disminución de la denominación. También se revela la importancia de la circunvolución supramarginal izquierda y el polo temporal medio para mantener la denominación [38].



### Limitaciones y proyecciones del estudio

Dentro de las principales limitaciones en este estudio encontramos el tamaño muestral, no se cuenta con valores normativos de la población chilena o hispanohablante (o un grupo control) para el análisis de la atrofia cerebral y posterior realización de un análisis estadístico. Por lo tanto, en esta tesis no se puede contrastar la hipótesis planteada. Es importante considerar que los modelos de lenguaje actuales consideran tanto sustancia gris como sustancia blanca, por lo que es fundamental incluir un análisis volumétrico de todo el cerebro. Otra de las limitaciones se relacionan con la resolución de las imágenes, ya que los softwares que permiten determinar el volumen cerebral utilizan técnicas de segmentación de imágenes, co-registro y análisis de series en el tiempo. Debido a que el análisis cuantitativo de las imágenes de RM se basa en intensidades relativas, como primer paso en el proceso se debe corregir la inhomogeneidad del campo, lo que es muy importante en equipos de alto campo (mayor de 3T), y con el uso de bobinas *phased-array*. En este estudio se utilizó en este estudio es de 1,5 T, siendo uno de los menos utilizados en los estudios actuales de imágenes cerebrales.

Por último, cabe destacar que la WAB asún no se encuentra validada al español chileno y que no contamos con evaluaciones lingüísticas adaptadas y validadas para la población chilena que permitan medir las dimensiones del lenguaje de forma más específica (procesamiento léxico-semántico, fonológico, morfosintáctico y pragmático). Si bien esto último representa una limitación, también no revela un desafío relevante para continuar con el estudio neuroanatómico en los procesos de diagnóstico, clasificación y la evolución de las APP.



## CONCLUSIÓN

En esta tesis nos enfocamos en determinar la utilidad de la WAB (subpruebas y tareas que las componen) y los perfiles de deterioro en el volumen cortical, para la realización del diagnóstico de APP y la clasificación en sus distintas variantes relacionado al modelo de doble flujo de lenguaje y habla. Buscando proporcionar un perfil lingüístico y cortical de las ROI analizadas en las variantes de APP. Sin embargo, en base a los resultados obtenidos la WAB no nos permite establecer un perfil lingüístico lo suficientemente específico para la clasificación de las variantes de APP, ni establecer posibles relaciones entre las ROI con menores volúmenes consideradas en las vía dorsal y ventral del lenguaje. Solo se destaca la disminución de la habilidad de nominación que es uno de los elementos centrales e iniciales en el deterioro del lenguaje pesquisado en esta población, así como la mayor afectación de la tarea de fluidez verbal que no indica una alteración de la vía ventral en todos los participantes.

Este tipo de estudio dan cuenta de la utilidad clínica de las pruebas y baterías lingüísticas disponibles para aportar a la caracterización las enfermedades neurodegenerativas que afectan el sistema nervioso y en específico la función del lenguaje. Siendo fundamental el uso de baterías especialmente diseñadas para una población que tiene como signo clínico inicial y característico la disminución en las habilidades del lenguaje. Los patrones de atrofia y una posible correlación con tareas lingüísticas específicas que componen las diferentes dimensiones del lenguaje en función de los modelos actuales de procesamiento podrían aportar con nuevas formas de comprensión del procesamiento cerebral del lenguaje, las que si bien han sido ampliamente estudiadas aún no consiguen una comprensión absoluta. Bajo el supuesto de que algunas habilidades del lenguaje se encuentran más alteradas en relación a una mayor atrofia en una región específica, en esta población podría constituir un punto de partida para la selección y/o creación de nuevos instrumentos sensibles, que permitan aportar a un diagnóstico precoz y oportuno en los distintos niveles de atención de salud, lo que finalmente tendría un impacto positivo en las personas con APP y su red de apoyo en los distintos momentos de progresión de esta enfermedad.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mesulam MM (2001). Primary progressive aphasia. *AnnNeurol* 49:425–432
2. Sonty, S.P., Mesulam, M.M., Thompson, C.K., Johnson, N.A., Weintraub, S., Parrish, T.B., & et al. (2003). Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Annals of Neurology*, 53, 35-49.
3. Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S. Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., et al. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1006– 1014.
4. Rafael González Victoriano & Macarena Rojas Herrera (2019). Afasia Progresiva Primaria y Apraxia del Habla Progresiva Primaria: Revisión. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, Volumen 19, Número 2, pp. 1-25 ISSN: 0124-1265
5. Ghosh A. (2020). Language Breakdown in Primary Progressive Aphasias. *Ann Indian Acad Neurol. (Suppl 2):S67-S72*. doi: 10.4103/aian.AIAN\_715\_20. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33343129; PMCID: PMC7731691.
6. Savage, S., Hsieh, S., Leslie, F., Foxe, D., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2013). Distinguishing Subtypes in Primary Progressive Aphasia: Application of the Sydney Language Battery. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(3–4), 208–218. <https://doi.org/10.1159/000346389>
7. Janssen N, Roelofs A, van den Berg E, Eikelboom WS, Holleman MA, In de Braek DMJM, Piguet O, Piai V, Kessels RPC (2022). The Diagnostic Value of Language Screening in Primary Progressive Aphasia: Validation and Application of the Sydney Language Battery. *J Speech Lang Hear Res.*12;65(1):200-214. doi: 10.1044/2021\_JSLHR-21-00024. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34875177.
8. Clark HM, Utianski RL, Duffy JR, Strand EA, Botha H, Josephs KA, Whitwell (2020) Feb. Western Aphasia Battery-Revised Profiles in Primary Progressive Aphasia and Primary Progressive Apraxia of Speech. *Am J Speech Lang Pathol.* 21;29(1S):498-510.
9. Ministerio de Salud. Plan Nacional de Demencia [Internet] (2017). Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/PLAN-DE-DEMENCIA.pdf>
10. Sonty, S.P., Mesulam, M.M., Weintraub, S., Johnson, N.A., Parrish, T.B., & Gitelman, D.R. (2007). Altered effective connectivity within the language network in primary progressive aphasia. *Journal of Neuroscience*, 27, 1334-45.



11. Brambati SM, Amici S, Racine CA, Neuhaus J, Miller Z, Ogar J, Dronkers N, Miller BL, Rosen H, Gorno-Tempini ML (2015). Longitudinal gray matter contraction in three variants of primary progressive aphasia: A tensor-based morphometry study. *Neuroimage Clin.* 22; 8:345-55. doi: 10.1016/j.nicl.2015.01.011. PMID: 26106560; PMCID: PMC4473099.
12. Angela D. Friederici (2015). Capítulo 10: Vías de la materia blanca para el procesamiento del habla y el lenguaje. *Nature Human Behavior.* Vol.129: 177-186
13. Angela D. Friederici, Noam Chomsky, Robert C. Berwick, Andrea Moro & Johan J. Bolhuis (2017). Language, mind and brain. *Nature Human Behaviour*; 1: 713–722.
14. Friederici, Angela D; Gierhan, Sarah ME (2013). *The language network. Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 250–254.
15. Hickok and David Poeppel (2007). The cortical organization of speech processing Gregory. *Neuroscience*; 8: 393-40
16. Gregory Hickok (2022). Chapter 4 - The dual stream model of speech and language processing. *Handbook of Clinical Neurology*; 185: 57-69.
17. Pascale Tremblay and Anthony Steven (2016). Broca and Wernicke are dead or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and Language*; 162: 60-71
18. Marcotte K, Graham NL, Fraser KC, Meltzer JA, Tang-Wai DF, Chow TW, Freedman M, Leonard C, Black SE, Rochon E. (2017). White Matter Disruption and Connected Speech in Non-Fluent and Semantic Variants of Primary Progressive Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2;7(1):52-73. doi: 10.1159/000456710. PMID: 28611820; PMCID: PMC5465709.
19. Keator LM, Yourganov G, Faria AV, Hillis AE, Tippett DC (2021). Application of the dual stream model to neurodegenerative disease: Evidence from a multivariate classification tool in primary progressive aphasia. *Aphasiology.* 2022;36(5):618-647. doi: 10.1080/02687038.2021.1897079. Epub 5. PMID: 35493273; PMCID: PMC9053317.
20. Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*;19(12):2767-96. doi: 10.1093/cercor/bhp055. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19329570; PMCID: PMC2774390.
21. Luke KK, Liu HL, Wai YY, Wan YL, Tan LH (2002). Functional anatomy of syntactic and semantic processing in language comprehension. *Hum Brain Mapp*;16(3):133-45. doi: 10.1002/hbm.10029. PMID: 12112767; PMCID: PMC6871887.



22. Rodd JM, Vitello S, Woollams AM, Adank P (2015). Localising semantic and syntactic processing in spoken and written language comprehension: an Activation Likelihood Estimation meta-analysis. *Brain Lang*; 141:89-102. doi: 10.1016/j.bandl.2014.11.012. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25576690.
23. Humphries C, Binder JR, Medler DA, Liebenthal E.(2006). Syntactic and semantic modulation of neural activity during auditory sentence comprehension. *J Cogn Neurosci*;18(4):665-79. doi: 10.1162/jocn.2006.18.4.665. PMID: 16768368; PMCID: PMC1635792.
24. Botha H, Duffy JR, Whitwell JL, Strand EA, Machulda MM, Schwarz CG, Reid RI, Spychalla AJ, Senjem ML, Jones DT, Lowe V, Jack CR, Josephs KA. (2015). Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. *Cortex*. 2015 Aug; 69:220-36. doi: 10.1016/j.cortex.2015.05.013. Epub 27. PMID: 26103600; PMCID: PMC4522343
25. Butts AM, Machulda MM, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Josephs KA. (2015). Neuropsychological Profiles Differ among the Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *J Int Neuropsychol Soc.*;21(6):429-35. doi: 10.1017/S1355617715000399. Epub 11. PMID: 26067425; PMCID: PMC6261353.
26. Hoffman P, Sajjadi SA, Patterson K, Nestor PJ. (2017). Data-driven classification of patients with primary progressive aphasia. *Brain Lang*; 174:86-93. doi: 10.1016/j.bandl.2017.08.001. Epub 10. PMID: 28803212; PMCID: PMC5626563.
27. Keator LM, Yourganov G, Faria AV, Hillis AE, Tippett DC (2021). Application of the dual stream model to neurodegenerative disease: Evidence from a multivariate classification tool in primary progressive aphasia. *Aphasiology*. 2022;36(5):618-647. doi: 10.1080/02687038.2021.1897079. Epub PMID: 35493273; PMCID: PMC9053317
28. Hernández-Sampieri, R., Fernández Collado, C., Baptista Lucio, P. (2018). Metodología de la investigación, Vol. 4, pp. 310-386. México: McGraw-Hill Interamericana.
29. Kertesz, A., Pascual-Leone, A. & Pascual-Leone, G. (1990). Bateria de Afasias Western. The Western Aphasia Battery en versión y adaptación castellana. Valencia: Nau Llibres.
30. Karl Friston, John Ashburner, Stefan Kiebel, Thomas Nichols, William Penny. (2007). *Statistical Parametric Mapping*, Academic Press, Page iii, ISBN 9780123725608, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-372560-8.50052-8>.



(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123725608500528>)

31. Rohrer JD, Knight WD, Warren JE, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. (2007). Word-finding difficulty: a clinical analysis of the progressive aphasias. *Brain*. 2008 Jan;131(Pt 1):8-38. doi: 10.1093/brain/awm251. Epub PMID: 17947337; PMCID: PMC2373641.
32. Wilson SM, DeMarco AT, Henry ML, Gesierich B, Babiak M, Mandelli ML, Miller BL, Gorno-Tempini ML. (2014). What role does the anterior temporal lobe play in sentence-level processing? Neural correlates of syntactic processing in semantic variant primary progressive aphasia. *J Cogn Neurosci*;26(5):970-85. doi: 10.1162/jocn\_a\_00550. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24345172; PMCID: PMC4006153.
33. Dres. Jorge Cordovez M., Marcelo Gálvez M., Gonzalo Rojas C., Cristóbal Bravo C., Alejandro Cerda E. (2013). Uso de volumetría y carga lesional en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple. Experiencia local y revisión de la literatura. *Revista Chilena de Radiología*; 4: 156-164.
34. Joel Raskin, Jeffrey Cummings, John Hardy, Kory Schuh and Robert A. (2015). *Deanl. Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. Neurobiology of Alzheimer's Disease*; 12 (8): 712-722
35. Elijah Mak, Silvy Gabel, Li Su,1 Guy B. Williams, Robert Arnold, Luca Passamonti, Patricia Vazquez Rodríguez, et al.(2017). Multi-modal MRI investigation of volumetric and microstructural changes in the hippocampus and its subfields in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. *International Psychogeriatrics*; 29 (4): 545–555
36. Sapolsky, D.; Bakkour, A.; Negreira, A.; Nalipinski, P.; Weintraub, S.; Mesulam, M.- M.; Caplan, D.; Dickerson, B. C. (2010). Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology*, 75(4), 358–366. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ea15e8.
37. Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2017). Should Broca's area include Brodmann area 47? *Psicothema*, 29(1).
38. Breining Bonnie L , Andreia Vasconcellos Faria , Donna Clark Tippet , Melissa Dawn Stockbridge , Erin L. Meier , Brian Caffo , Olivia Hermann , Rhonda Friedman , Aaron Meyer , Kyrana Tsapkini , Argye Elizabeth Hillis. (2022). Asociación de atrofia regional con



disminución de nombres en afasia progresiva primaria. *Neurología*, 10.1212/WNL.0000000000201491; DOI: 10.1212/WNL.0000000000201491

39. Galantucci S., Maria Carmela Tartaglia, Stephen M. Wilson, Maya L. Henry, Massimo Filippi, Federica Agosta, Nina F. Dronkers, Roland G. Henry, Jennifer M. Ogar, Bruce L. Miller, Maria Luisa Gorno-Tempini (2011). White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study, *Brain*, Volume 134, Issue, Pages 3011–3029, <https://doi.org/10.1093/brain/awr099>

40. Riello M, Frangakis CE, Ficek B, Webster KT, Desmond JE, Faria AV, Hillis AE, Tsapkini K. (2021). Neural Correlates of Letter and Semantic Fluency in Primary Progressive Aphasia. *Brain Sc*;12(1):1. doi: 10.3390/brainsci12010001. PMID: 35053745; PMCID: PMC8773895.

41. Rebecca M. E. Steketee<sup>1</sup> & Esther E. Bron<sup>2</sup> & Rozanna Meijboom<sup>1</sup> & Gavin C. Houston<sup>3</sup> & Stefan Klein<sup>2</sup> & Henri J. M. M. Mutsaerts<sup>4</sup> & Carolina P. Mendez Orellana<sup>1,5</sup> & Frank Jan de Jong<sup>5</sup> & John C. et al. (2016). Early-stage differentiation between presenile Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using arterial spin labeling MRI. *European Radiology*; 26: 244-253

42. Oliveira FP, Costa JC, Marroni SP, Silva AM, Barreiro SH, Maeda FK, Portuguese MW. (2011). Primary progressive aphasia patients evaluated using diffusion tensor imaging and voxel based volumetry-preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr*;69(3):446-51. doi: 10.1590/s0004-282x2011000400007. PMID: 21755119.