

Precisión de las herramientas clínicas para clasificación de la afasia progresiva primaria: protocolo de revisión sistemática

Clinical tools accuracy for classification of primary progressive aphasia: a systematic review protocol

Ramiro Ruiz-García^{1,2*}, Jordi A. Matias-Guiu³, Stephanie Grasso⁴, Orelli Ruiz-Rodríguez², Raúl Medina-Rioja⁵, Elizabeth Finger⁶ e Iván Pérez-Neri⁷

¹Departamento de Educación, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México; ²Departamento de Neuropsiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México; ³Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones en Salud San Carlos (IdISCC), Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; ⁴Departamento de Ciencias del Habla, Lenguaje y Audición, Texas University, Austin, TX, EE.UU.; ⁵Departamento de Medicina, División de Neurología, Sunnybrook Health Sciences Centre and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; ⁶Departamento de Ciencias Neurológicas Clínicas, Neurología Cognitiva y Centro de Investigación del Alzheimer, The University of Western Ontario, Ontario, Canadá; ⁷Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome caracterizado por el declive progresivo en la función del lenguaje. Hay tres síndromes principales de APP, cada uno con perfiles lingüísticos y sustratos neuropatológicos diferentes. Aunque existen criterios diagnósticos clínicos actuales para la categorización de la APP, su utilidad requiere evaluaciones por personal especializado y la administración de extensas baterías cognitivas. En la actualidad no existe una herramienta diagnóstica estandarizada para la APP, aunque se han desarrollado y validado algunas baterías exclusivamente para su categorización. **Objetivo:** Averiguar qué herramienta diagnóstica cognitiva/afásica tiene la mejor precisión para el diagnóstico y la categorización de la APP. **Método:** Se realizará una búsqueda en las bases de datos MEDLINE (PubMed), EMBASE y Web of Science utilizando estrategias de búsqueda adecuadas. Se incluirán estudios que contengan datos originales de casos de APP posibles, probables y definitivos según los criterios diagnósticos clínicos actuales para la APP. La evaluación de la calidad se realizará de acuerdo con las directrices de Estudios de Precisión Diagnóstica-2 (QUADAS-2). Este protocolo de revisión sistemática se reporta según lo establecido en la declaración Protocolo de los Artículos de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis (PRISMA-P) de 2015. **Resultados:** Los hallazgos de este protocolo serán publicados en una revista de revisión por pares. **Conclusiones:** Las baterías clínicas pueden ayudar a facilitar el diagnóstico de APP.

Palabras clave: Afasia progresiva primaria. Prueba diagnóstica. Batería diagnóstica.

Abstract

Background: Primary progressive aphasia (PPA) is a syndrome characterized by progressive decline in language function. There are three main PPA syndromes, each one features different language profiles and neuropathologic substrates. Although there are current clinical diagnostic criteria for PPA categorization, the utility of these requires evaluation(s) by specialized

*Correspondencia:

Ramiro Ruiz-García
E-mail: ramiro.ruiz@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 20-05-2024
Fecha de aceptación: 13-06-2024
DOI: 10.24875/ANC.M24000005

Disponible en línea: 04-11-2024
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(3):92-96
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

staff and the administration of extensive cognitive batteries. A diagnostic tool for PPA is not currently standardized, though some batteries have been developed and/or validated exclusively for PPA categorization. **Objective:** To describe which cognitive/aphasia diagnostic tool has the best accuracy for PPA diagnosis and categorization. **Methods:** MEDLINE (PubMed), EMBASE, and Web of Science databases will be searched using adequate search strategies. Studies including original data of possible, probable, and definite PPA cases according to current clinical diagnostic criteria for PPA will be included. Quality assessment will be performed according to the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 guidelines. This systematic review protocol is reported as stated by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocol 2015 statement. **Results:** Findings of this protocol will be published in a peer-review journal. **Conclusions:** Clinical diagnostic tools may facilitate the diagnosis of PPA.

Keywords: Primary progressive aphasia. Diagnostic test. Diagnostic battery.

Introducción

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome de naturaleza neurodegenerativa caracterizado por un deterioro progresivo de la función del lenguaje. Existen tres principales síndromes de la APP: (1) Variante semántica de la APP (APPvs), variante no fluente de la APP (APPvnf) y variante logopénica de la APP (APPvl)¹. Cada una se ve afectada por diferentes perfiles lingüísticos, patrones de pérdida de volumen cerebral y neuropatología². La identificación y clasificación de la APP en entornos clínicos siguen siendo todo un reto. Además, en torno al 30-40% de los síndromes de la APP no son clasificables en ninguno de los 3 fenotipos principales, que se conocen como síndromes de la APP mixta³. La clasificación precisa de estas variantes es importante a efectos pronósticos, la mejora de la atención clínica, la investigación clínica y la participación en ensayos clínicos.

El diagnóstico y la clasificación clínica de la APP se suelen implementar través de la incorporación de características de la historia clínica, características de los déficits lingüísticos (por ejemplo, anomia, agramatismo, apraxia del habla, etc.), examen neurológico y cognitivo, y neuroimagen estructural y funcional u otros biomarcadores^{4,5}. Aunque este abordaje es ideal, lleva mucho tiempo y requiere un método multidisciplinario. Algunas baterías de afasia tales como el Examen de Afasia de Boston⁶ y la batería de Afasia de Western⁷ se han aplicado para la clasificación/diagnóstico de la APP. No obstante, estos instrumentos no fueron desarrollados originalmente para la APP, requieren capacitación especial y mucho tiempo de aplicación. En la búsqueda de una herramienta de evaluación estandarizada y breve para la identificación y clasificación de la APP, se han desarrollado y/o validado algunas baterías clínicas durante los últimos años⁸. Algunos ejemplos incluyen una calculadora automática creada

utilizando el análisis de ítems individuales del Examen Cognitivo de Addenbrooke III, demostrando buena sensibilidad para la clasificación de síndromes de la APP⁹. Una nueva batería lingüística breve desarrollada para la clasificación de la APP llamada “Mini Examen del Estado Lingüístico”¹⁰ demostró excelente precisión para la clasificación de cada una de las tres variantes principales de la APP. Otra herramienta de evaluación breve creada recientemente llamada Escala de Calificación de Afasia Progresiva “PARIS” resulta útil para distinguir entre la enfermedad de Alzheimer y la APP e incluso entre la APPvl y la APPvs¹¹. Además, la efectividad de la clasificación de la APP ha quedado demostrada a través de la validación de la batería lingüística de Sídney “SYDBAT”¹².

Justificación

La clasificación actual de los pacientes con APP en un escenario clínico requiere la evaluación por profesionales con diversos tipos de formación (por ejemplo, neurología cognitiva, neuropsiquiatría, neuropsicología, etc.). Aunque un abordaje multidisciplinario parece lo ideal, es costoso, lleva tiempo y no está disponible en la mayoría de centros de salud a nivel mundial. Se necesita una batería clínica para una clasificación precisa de las variantes de la APP para una mejor clasificación, incluso en lugares con médicos capacitados donde no hay suficiente tiempo para realizar una evaluación exhaustiva o en sitios sin personal capacitado para una buena evaluación. A pesar de que varias baterías han demostrado su efectividad en la identificación de variantes de APP, hasta la fecha, no hay informes de síntesis de evidencia que comparen la precisión de clasificación/diagnóstica entre estas baterías. Realizamos una búsqueda en el registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO) en un marco de ciencia abierta el 28 de

junio de 2023. Hallamos un protocolo de revisión de alcance similar a nuestra propuesta (<https://osf.io/hw82g>). No obstante, el presente protocolo se enfocará exclusivamente en la comparativa de la precisión de las herramientas diagnósticas con una metodología de revisión sistemática/metanálisis.

Pregunta de investigación

La pregunta principal de la investigación es: ¿cuál es la precisión de las baterías cognitivas para identificar y clasificar correctamente a los pacientes con síndromes de APP? La población diana son pacientes con el diagnóstico de cualquiera de las tres variantes de APP. La prueba índice será cualquier batería cognitiva o lingüística que haya demostrado ser útil para la clasificación/diagnóstico de un síndrome de APP considerando los criterios clínicos diagnósticos actuales¹. Un diagnóstico de APP según los criterios clínicos actuales, que incluya una batería de lenguaje, neuroimagen y seguimiento que establezca el diagnóstico, se tomará como el estándar de referencia (Tabla 1).

Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

- Comparar la precisión de las baterías cognitivas/afásicas para el diagnóstico de APP (cualquier variante) atendiendo a los criterios clínicos de diagnóstico actuales
- Comparar la precisión de las baterías cognitivas/afásicas para el diagnóstico y clasificación de variantes específicas de APP
- Describir la precisión de las baterías cognitivas/afásicas comparando variantes específicas de APP (por ejemplo, APPvs frente a APPvnf, APPvs frente a APPvl, etc.)

OBJETIVO SECUNDARIO

Describir el tiempo medio de aplicación de las diferentes baterías cognitivas/afásicas que son útiles para la clasificación/diagnóstico de APP.

Métodos

Búsqueda de literatura

La estrategia de búsqueda se realizará incluyendo MEDLINE (PubMed), EMBASE y Web of Science. Desarrollamos una estrategia de búsqueda utilizando

Tabla 1. Pregunta de investigación según el marco PIRD

PIRD	En pacientes con APP, ¿cuál es la batería clínica/cognitiva/afásica más precisa a efectos de clasificación considerando los criterios clínicos diagnósticos actuales como referencia para el diagnóstico de APP?
------	--

PIRD: población, prueba índice, prueba de referencia, diagnóstico de interés; APP: afasia progresiva primaria.

2dsearch. El algoritmo de búsqueda está disponible públicamente en <https://app.2dsearch.com/query/649b3268c-26f12b434eb0aac>. Además, realizaremos una búsqueda en Google Scholar incluyendo los primeros 100 resultados utilizando el *software* Publish or Perish. Los títulos y resúmenes serán evaluados para determinar su elegibilidad por dos revisores independientes, se eliminarán los duplicados utilizando Covidence, y las discrepancias se resolverán por discusión. Este protocolo se documenta de acuerdo con la declaración de 2020 de los elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA)¹³ y se complementa con la declaración de protocolos PRISMA (PRISMA-P). Los resultados se exhibirán en un diagrama de flujo PRISMA.

Criterios de inclusión

Textos completos de cualquier tipo de estudio de precisión de prueba, incluida la literatura gris publicada desde 2011 (ya que los criterios diagnósticos específicos de la APP se publicaron ese año) en inglés o español. Los artículos escritos en otros idiomas se incluirán solo si se dispone de una traducción adecuada utilizando DeepL o Google translate.

Se aplicarán los siguientes criterios de inclusión: estudios con datos originales (por ejemplo, estudios de casos y controles, estudios transversales, estudios de cohortes, etc.). (1) Describiendo pacientes con un diagnóstico de APP establecido con los criterios clínicos de diagnóstico actuales, incluidos casos posibles, probables o concluyentes¹. (2) Detalles de baterías cognitivas que describen medidas para la clasificación/diagnóstico de variantes de APP (por ejemplo, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, curvas ROC, etc.). (3) Datos de neuroimagen, examen neuropsicológico, pruebas genéticas y otros tipos de evidencia que avalen el diagnóstico de APP según los criterios clínicos diagnósticos actuales.

La etapa inicial incluirá una valoración de títulos y resúmenes para la posible elegibilidad. Posteriormente, se evaluarán los artículos en texto completo para

determinar los criterios de inclusión y exclusión. La obtención de información se realizará utilizando formularios de recopilación de datos por 2 revisores independientes. Este formulario se probará en un piloto utilizando las primeras 25 muestras. La evaluación y la obtención de datos se realizarán utilizando Covidence.

Criterios de exclusión

- Estudios que describen casos de APP en etapas avanzadas de la enfermedad (demencia grave) según una batería cognitiva estandarizada como la Escala de Clasificación de Demencia¹⁴, la Clasificación Clínica de Demencia¹⁵, el Mini Examen del Estado Mental¹⁶ u otros.
- Casos de APP con fenotipos mixtos difíciles de clasificar en 1 de las 3 variantes principales de APP según los criterios clínicos diagnósticos actuales¹.
- Estudios en idiomas distintos del inglés o el español que no pudieron ser traducidos adecuadamente.

Obtención de datos

Los datos obtenidos incluirán lo siguiente:

- Detalles del estudio: título, año de publicación, país de origen, nombre del primer autor, punto de corte diagnóstico de cada herramienta, y fuente(s) de financiamiento.
- Datos demográficos de los participantes.
- Tiempo medio de administración de la batería.
- Detalles de la metodología del estudio, registrando procedimientos, materiales, procedimientos éticos.
- Número de participantes y detalles de cómo se realizó el diagnóstico de APP, incluidos biomarcadores si están disponibles para cada estudio incluido.
- Tipo de prueba/batería aplicada para diagnosticar y clasificar síndromes de APP.
- Datos de los evaluadores (por ejemplo, si estaban completamente capacitados para realizar una batería específica).
- Características de precisión de la prueba para clasificar o diagnosticar un síndrome de APP (por ejemplo, especificidad, sensibilidad, valores predictivos positivos, valores predictivos negativos, curvas ROC, etc.).

Evaluación de la calidad

El diseño y los métodos de los estudios seleccionados serán evaluados según las pautas de evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica-2 (QUADAS-2)¹⁷. La evaluación de la calidad de la

evidencia en las pautas QUADAS-2 incluye 4 dominios. (1) Selección de los participantes: consideraremos estudios que evalúan pacientes con APP con una batería estandarizada y criterios clínicos diagnósticos actuales. (2) La prueba índice será cualquier batería cognitiva o de lenguaje estandarizada probada para clasificar la APP. (3) El estándar de referencia serán los criterios clínicos diagnósticos actuales de APP. (4) Para el flujo y el tiempo de las evaluaciones, consideraremos 90 minutos como un tiempo medio aproximado para la aplicación de baterías de afasia estandarizadas. Dos revisores evaluarán la calidad de manera independiente y las discrepancias se resolverán por discusión. Se consultará a un tercer revisor si persisten las discrepancias.

Análisis de datos

La precisión de información de cada prueba índice se mostrará en gráficos de bosque ‘emparejados’ y curvas resumen de características operativas del receptor (SROC) de sensibilidad y especificidad, incluidos intervalos de confianza y medias para cada estudio primario seleccionado. Calcularemos gráficos de bosque y SROC utilizando el *software* RevMan (Colaboración Cochrane 2020). La heterogeneidad se estimará mediante inspección visual de la curva SROC y objetivamente con la prueba exacta de Fisher.

Cuando las características clínicas y metodológicas de los estudios incluidos sean homogéneas, se realizará un modelo bivariado de efectos aleatorios para sensibilidad y especificidad utilizando SPSS V.27.0. Se considerará un resumen narrativo si un metaanálisis no es adecuado.

Ética y difusión

Esta revisión sistemática utilizará datos públicamente disponibles de estudios que obtuvieron aprobación ética sin comprometer directamente a los participantes humanos. Por lo tanto, no se requiere aprobación ética. Este protocolo está registrado y disponible públicamente en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO), con número CRD42023440682. Los hallazgos de este protocolo de revisión sistemática se difundirán a través de una publicación revisada por pares. Los resultados serán útiles en términos de diagnóstico y clasificación de síndromes de APP.

Contribución de los autores

RRG tuvo la idea original, el desarrollo del protocolo, la experiencia en el asunto en cuestión, redactó el manuscrito y coordinó a los coautores; JAMG tuvo la idea original, el desarrollo del protocolo, la metodología del protocolo, la revisión del manuscrito y la experiencia en el asunto en cuestión; SG tuvo la idea original, la experiencia en el asunto en cuestión y revisó el manuscrito; ORR contribuyó con la revisión del manuscrito; RMR revisó el manuscrito; EF contribuyó con el desarrollo del protocolo, la experiencia en el asunto en cuestión y revisó el manuscrito; IPN contribuyó al desarrollo del protocolo, la experiencia metodológica y revisó el manuscrito.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Iván Pérez-Neri es editor en jefe y Ramiro Ruiz-García editor de la revista *Archivos de Neurociencias*.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-77.
2. Mesulam MM, Coventry CA, Bigio EH, Sridhar J, Gill N, Fought AJ, et al. Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain*. 2022;145:2133-48.
3. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*. 2012;135:1537-53.
4. Henry ML, Grasso SM. Assessment of individuals with primary progressive aphasia. *Semin Speech Lang*. 2018;39:231-41.
5. Marshall CR, Hardy CJ, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265:1474-90.
6. Goodglass: The Assessment of Aphasia and Related Disorders-Google Académico. Disponible en: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=the+assessment+of+aphasia+and+related+disorders&author=h+goodglass&author=e+kaplan&publication_year=1993&
7. Kertesz A. The western aphasia battery: a systematic review of research and clinical applications. *Aphasiology*. 2020;36:1-30.
8. Matias-Guiu JA, Grasso SM. Primary progressive aphasia: in search of brief cognitive assessments. *Brain Commun*. 2022;4:fcac227.
9. Foxe D, Hu A, Cheung SC, Ahmed RM, Cordato NJ, Devenney E, et al. Utility of the Addenbrooke's cognitive examination III online calculator to differentiate the primary progressive aphasia variants. *Brain Commun*. 2022;4:fcac161.
10. Patel N, Peterson KA, Ingram RU, Storey I, Cappa SF, Catricala E, et al. A 'Mini linguistic state examination' to classify primary progressive aphasia. *Brain Commun*. 2022;4:fcab299.
11. Epelbaum S, Saade YM, Flamand Roze C, Roze E, Ferrieux S, Arbizu C, et al. A reliable and rapid language tool for the diagnosis, classification, and follow-up of primary progressive aphasia variants. *Front Neurol*. 2021;11:571657.
12. Janssen N, Roelofs A, Van den BE, Eikelboom WS, Holleman MA, In de Braek DM, et al. The diagnostic value of language screening in primary progressive aphasia: validation and application of the Sydney language battery. *J Speech Lang Hear Res*. 2022;65:200-14.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
14. Monsch AU, Bondi MW, Salmon DP, Butters N, Thal LJ, Hansen LA, et al. Clinical validity of the Mattis dementia rating scale in detecting dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Arch Neurol*. 1995;52:899-904.
15. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
17. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36.