

Función Ejecutiva como Candidata a Marcador Cognitivo en Portadores Asintomáticos de la Mutación PS1/E280A para Enfermedad de Alzheimer Familiar

Claudia Patricia Aponte Restrepo

Grupo Neuropsicología y Conducta,
Maestría en Neuropsicología,
Universidad de San Buenaventura y
Grupo Neuropsicología y Conducta,
Laboratorio de Neurociencias Cognitivas,
Universidad de Antioquia. Medellín,
Colombia.

Carlos Andrés Tobón Quintero & Daniel Camilo Aguirre Acevedo

Grupo Neuropsicología y Conducta,
Laboratorio de Neurociencias Cognitivas,
Universidad de Antioquia. Medellín,
Colombia.

Santiago Montaña Luque

Grupo Neuropsicología y Conducta,
Maestría en Neuropsicología,
Universidad de San Buenaventura.
Medellín, Colombia.

Melissa Sierra Castrillón

Grupo Neuropsicología y Conducta,
Laboratorio de Neurociencias Cognitivas,
Universidad de Antioquia. Medellín,
Colombia.

David Antonio Pineda Salazar

Grupo Neuropsicología y Conducta,
Maestría en Neuropsicología,
Universidad de San Buenaventura.
Medellín, Colombia.

Correspondencia: Claudia P. Aponte.
Universidad de San Buenaventura, Carrera 56C
51-110 Medellín, Antioquia. Universidad de
Antioquia, Facultad de Medicina Carrera 51D #
62-29, Medellín, Antioquia. Tel: +57(4)2196927.
Correo electrónico: aponterestrepo@gmail.com

Agradecimientos: Al Grupo de Neurociencias de
Antioquia de la Universidad de Antioquia y a
COLCIENCIAS por la cofinanciación del
proyecto: *Identificación de biomarcadores
preclínicos en Enfermedad de Alzheimer a
través de un seguimiento longitudinal de la
actividad eléctrica cerebral en poblaciones
con riesgo genético.* Registrado con el código
11157775735 y administrado por la Universidad
de Antioquia bajo el código SIIU 2018-18889.

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se define
como una entidad con una etapa preclínica
prolongada, una de déficit cognitivo leve
(DCL) y una de demencia. La fase preclínica
se detecta mediante biomarcadores de
amiloidosis, taupatía y neurodegeneración,
que son costosos y de difícil acceso en
nuestro medio, por lo que se deben buscar
alternativas más costo-efectivas como los
marcadores cognitivos mediante la
evaluación neuropsicológica (NPS). En una
población con Enfermedad de Alzheimer
Familiar (EAF) por la mutación en la
PS1/E280A, hasta ahora se ha detectado
como marcador cognitivo la prueba de la lista
de palabras del CERAD. Se ha propuesto
que algunos componentes de la función
ejecutiva (FE) serían otros candidatos a

marcadores cognitivos para la EAF. Se seleccionó una muestra de 68 sujetos asintomáticos, pertenecientes a la familia con la mutación PS1/E280A, 37 no portadores y 31 portadores, a los que se les aplicó un protocolo neuropsicológico clínico para evaluar FE: Wisconsin Card Sorting Test versión abreviada (WCST), Fluidez fonológica (FAS), INECO Frontal Screening (IFS), Subtest de Abstracción del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y Figura de Rey (tipo de construcción). Las comparaciones entre los dos grupos mostraron que las pruebas presentan tamaño del efecto bajo. Se concluye que las tareas usadas en la clínica para medir la FE no son lo suficientemente sensibles para medir los componentes de la FE que pudieran ser candidatos a marcadores cognitivos de EAF causada por la mutación PS1/E280A en asintomáticos.

Palabras clave: mutación PS1 E280A, función ejecutiva, ADAD, Enfermedad de Alzheimer Familiar.

Executive Function as Candidate for Cognitive Marker in Asymptomatic Carriers of PS1/E280A Mutation for Familial Alzheimer Disease

Summary

Alzheimer's Disease (AD) is defined as an entity with a long preclinical period, a Mild Cognitive Impairment (MCI) stage, and one of dementia. The preclinical phase can be detected by biomarkers of amyloidosis, tauopathy and neurodegeneration, which are expensive and difficult to access in our country, so it is imperative to find alternative tools that are cost-effective as cognitive markers. Until now, in a population with Familial Alzheimer's Disease (FAD) by PS1/E280A mutation, the variable list of words from CERAD test, has been detected

as cognitive marker. It has been proposed that some components of Executive Function (EF) would be other candidates as cognitive markers of FAD. A sample of 68 asymptomatic subjects, all members of the kindred with the PS1/E280A mutation, 37 non-carriers and 31 carriers, which was evaluated with a clinical neuropsychological protocol for EF: Wisconsin Card Sorting Test Abbreviated version (WCST), Phonologic fluency, INECO Frontal Screening (IFS), Abstraction subtest of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and The Complex Rey Figure (type of construction). Group comparisons do not allow to reject the hypothesis of similarity, with small effect size. It is concluded that clinical EF tests are not sensitive enough to detected components which would be candidates as cognitive markers for FAD caused by PS1/E280A mutation in asymptomatic subjects.

Keywords: PS1 E280A mutation, executive function, autosomic cominant Alzheimer's Disease (ADAD), Familial Alzheimer's Disease (FAD).

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se define como una entidad neurodegenerativa crónica con una fase preclínica de una a dos décadas de duración, en promedio, y una etapa clínica que inicia con el Déficit Cognitivo Leve (DCL) y termina con la demencia (Bocanegra & Pineda, 2018). Este cambio en la definición de la enfermedad ha sido fruto de los estudios de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo e imágenes diagnósticas de amiloidosis, taupatía y neurodegeneración (proteína tau y tau fosforilada [p-tau]), resonancia magnética (MRI), resonancia magnética funcional

(fMRI) y tomografía por emisión de positrones (PET) con el compuesto 11 C-PIB, PET con el compuesto 18 F-A β -binding compound-PET y PET con 18 FDG) (Khan, 2018). Estos biomarcadores se usan para clasificar a las personas en nuevos estados o grados de progresión de la enfermedad, que incluyen el prolongado período preclínico, la etapa prodrómica, la fase de DCL y finalmente la demencia. También han permitido establecer algunas características fisiopatológicas encontradas *in vivo*, las cuales permiten determinar en los sujetos asintomáticos los niveles de riesgo que se tienen para padecer EA y la probabilidad de aparición, de acuerdo con una curva de supervivencia (Dubois et al., 2016).

La medición de los biomarcadores, en países como Colombia, no están disponibles por sus requerimientos de alta tecnología y los altos costos. Su estandarización es dispendiosa, requiere personal altamente cualificado y disponibilidad de equipos y de infraestructura especial. Por eso sería imposible usarlos de manera rutinaria en el seguimiento de población en riesgo de presentar EA en países del tercer mundo. Por esa razón se deben buscar marcadores que sean más costo-efectivos, entre ellos los marcadores cognitivos, que pudieran obtenerse con pruebas neuropsicológicas (NPS) clínicas de rutina en la población en riesgo de desarrollar EA, las cuales pueden administrarse en seguimiento anual, y el personal especializado y entrenado que se requiere está disponible en el medio (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

En Antioquia (Colombia) reside un grupo familiar con aproximadamente 1800 individuos con una mutación autosómica dominante en el gen PS1/E280A para Enfermedad de Alzheimer Familiar (EAF), estos sujetos desarrollan demencia a edades muy tempranas (alrededor de los 49 años)

(Acosta-Baena et al., 2011; Lerner & Doran, 2006; Quiroz et al., 2018). La magnitud de este problema, desde el punto de vista de salud pública, en la región donde residen estas personas es grave, ya que en pocas décadas habrá cientos de personas con demencia en edad productiva, con consecuencias sociales y económicas. Por lo que la investigación en esta población es crucial para encontrar terapias efectivas, que permitan retrasar el inicio de la enfermedad y su evolución. Igualmente, es importante detectar a los individuos con riesgo de desarrollar EA mediante la realización de pruebas que determinen hallazgos preclínicos probables de EA, con el fin de brindarles dichas estrategias terapéuticas.

La investigación en marcadores cognitivos en esta población ya ha iniciado y se ha observado que en etapas pre-sintomáticas de la enfermedad hay alteraciones en memoria semántica, alrededor de 12 años antes del inicio de síntomas cognitivos, la cual se puede evidenciar a través de la prueba de una lista de palabras del protocolo Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Aguirre-Acevedo et al., 2016; Guzmán-Vélez et al., 2018). También se han encontrado alteraciones cognitivas, en etapas preclínicas en otras poblaciones con riesgo genético de desarrollar EA. Entre las funciones cognitivas estudiadas, se ha informado acerca de alteraciones de algunos componentes de la función ejecutiva (FE) en individuos con mutaciones de tipo autosómico dominante en los genes APP, PS1 M146V, H163Y e I143T, que pudieran detectarse hasta 10 años antes del inicio de los primeros síntomas (Almkvist et al., 2017).

Otros grupos poblacionales con riesgo genético para EA pero del tipo esporádico ([LOAD], *Late Onset Alzheimer Disease*, por sus siglas en inglés), como los portadores del

alelo para APOE ϵ 4 y del gen CLU, en quienes se ha encontrado alteraciones especialmente en memoria de trabajo (MT) (Small, Rosnick, Fratiglioni, & Bäckman, 2004; Wisdom, Callahan, & Hawkins, 2011); las cuales se han asociado con alteraciones en la conectividad neural. Los portadores del alelo APOE ϵ 4 presentaron alteraciones en la conectividad en pruebas con paradigmas de MT verbal con fenómenos de compensación y variación de las vías usualmente relacionadas con esta función cognitiva (Caselli et al., 2011; Chen et al., 2013; Greenwood, Espeseth, Lin, Reinvang, & Parasuraman, 2011; Scheller et al., 2017; Wishart et al., 2006). Por el lado del alelo CLU, también se han visto alteraciones en la conectividad neural con paradigmas de MT verbal y emocional, en la corteza prefrontal, hipocampo y cíngulo dorsal; igualmente, se ha evidenciado el fenómeno de compensación y variabilidad de las vías usuales de esta función cognitiva (Erk et al., 2011; Lancaster et al., 2011; Stevens, DiBattista, Rebeck, & Green, 2014).

De acuerdo con lo anterior, los componentes de la FE se postulan como buenos candidatos a ser marcadores cognitivos de EA, para definir manejo terapéutico temprano (curativo y/o modificador), además de permitir el seguimiento durante las etapas preclínicas de la enfermedad (Reiman et al., 2011). Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue determinar si las pruebas clínicas para función ejecutiva son lo suficientemente sensibles para clasificar los componentes que serían candidatos a marcador cognitivo en portadores asintomáticos y sin deterioro cognitivo de la mutación PS1/E280A para Enfermedad de Alzheimer Familiar, usando tareas neuropsicológicas de uso corriente en la clínica.

Método

Participantes

El estudio es de tipo transversal, observacional, descriptivo y analítico. Se seleccionaron de la base de datos SISNE del Grupo Neurociencias de Antioquia (GNA) a 70 participantes asintomáticos, pertenecientes a la familia portadora de la mutación PS1/E280A para EAF del departamento de Antioquia, Colombia. Se escogieron de forma aleatorizada, conservando una proporción 1:1 entre portadores y no portadores de la mutación, en el período comprendido entre mayo y diciembre de 2018, con una edad entre los 23 y 42 años, con puntuaciones normales (puntuación = 1) en la Escala de Deterioro Global (EDG) y en la escala de evaluación del estado funcional ([FAST], *Functional Assessment Staging*, por sus siglas en inglés), que además no tuvieran alteraciones visuales ni auditivas documentadas en la historia clínica.

Los sujetos que aceptaron participar en el estudio también hacían parte de un estudio en curso para encontrar biomarcadores de la EA del Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO) financiado por COLCIENCIAS con el código 11157775735, registrado en la Universidad de Antioquia bajo el código SIIU 2018-18889. Los participantes dieron su consentimiento por escrito y el estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia con el número de acta 010 del 22 de mayo de 2017.

Los participantes tuvieron una evaluación por médico general con entrenamiento en evaluación neurológica con el fin de excluir síntomas cognitivos, además de enfermedades y condiciones físicas y mentales que indiquen un criterio de

exclusión para el estudio, entre ellos trauma de cráneo moderado o severo, epilepsia o, trastornos psiquiátricos evidentes (trastorno afectivo mayor y esquizofrenia).

Material

La evaluación neuropsicológica fue realizada por dos estudiantes de la Maestría en Neuropsicología de primero y segundo año y, por una estudiante de Psicología de 7º semestre, que recibieron entrenamiento previo al desarrollo de la investigación. Esta evaluación incluyó las siguientes pruebas licenciadas mediante adquisición de las tareas, sus adaptaciones y traducciones al español por parte del GNA (Acosta-Baena et al., 2011; Aguirre-Acevedo et al., 2016; Guzmán-Vélez et al., 2018): *Mini-Mental State Examination* en español (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), Figura Compleja de Rey por copia y evocación inmediata (Rey, 1941; Osterrieth, 1944),

Fluidez Fonológica FAS (Borkowski, Benton, & Spreen, 1967), Wisconsin Card Sorting Test versión abreviada (WCST) (Nelson, 1976), Dígito Símbolo WAIS III (Kaplan, Fein, Morris, & Delis, 1991), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), INECO Frontal Screening (IFS) (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, López, & Manes, 2009), Escala de Deterioro Global (EDG) (Reisberg, Ferris, de León, & Crook, 1982), Functional Assessment Staging (FAST) (Reisberg, 1988). La información se registró en la base de datos del Sistema de Información del GNA (SISNE).

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas y las puntuaciones en las pruebas de MMSE y EDG, para presentar el cumplimiento de los supuestos y controles propuestos en el diseño de dos grupos de participantes asintomáticos emparejados estadísticamente.

Tabla 1

Características sociodemográficas de portadores y no portadores de la mutación E280A asintomáticos en el departamento de Antioquia, Colombia en el año 2018.

	Portadores				No portadores			
	N		%		N		%	
Sexo	31		37.8		37		45.1	
Femenino	19	61.3			22	59.5		
Masculino	12	38.7			15	40.5		
	Media	(D.E.)	Mediana	(R.I.)	Media	(D.E.)	Mediana	(R.I.)
Edad	31.35	(5.74)	30.00	(9.00)	32.51	(6.18)	31.00	(8.50)
Nivel educativo	10.35	(2.90)	11.00	(6.00)	13.21	(2.67)	13.00	(4.00)
EDG	1.06	(0.25)	1.00	(0.00)	1.08	(0.27)	1.00	(0.00)
MMSE	29.40	(0.93)	30.00	(1.00)	29.56	(0.89)	30.00	(0.50)

Nota: **N:** tamaño de la muestra; **D.E.:** desviación estándar; **R.I.:** rango intercuartil, **EDG:** Escala de Deterioro Global; **MMSE:** Mini-mental State Examination.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics versión 23. Se determinó la

distribución demográfica de la población estudiada por edad, sexo y escolaridad, se calcularon porcentajes, promedios,

desviaciones estándar (D.E.), mediana y rangos intercuartiles (R.I.).

Se compararon los grupos portadores y de no portadores de la mutación PS1/E280A, usando la prueba U de Mann Whitney. Adicionalmente, se calculó el tamaño del efecto no paramétrico (TENP) y se asumió para su interpretación: bajo: 0,10-0,29; medio: 0,30-0,49; alto: $\geq 0,50$ (Fritz, Morris, & Richler, 2011). De manera exploratoria, y como análisis de sensibilidad, se calculó el tamaño del efecto paramétrico (TEP) (*d* de Cohen) con su intervalo de confianza. Los TEP para este análisis se interpretaron así: bajo: 0.20-0,49; medio: 0.50-0,79; alto ≥ 0.80 (Fritz et al.).

Resultados

Se recolectaron los datos de 70 sujetos asintomáticos de los cuales se eliminaron dos sujetos por datos incompletos en la evaluación neuropsicológica. En total se analizaron los datos de 68 participantes asintomáticos: 31 portadores y 37 no portadores.

Todas las comparaciones de las puntuaciones de las pruebas de FE mostraron TENP entre -0.25 y -0.01. El análisis de sensibilidad con la *d* de Cohen, muestra resultados similares con TEP entre -0.48 y 0.15. Estos resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2

Características neuropsicológicas de portadores y no portadores de la mutación E280A asintomáticos en el departamento de Antioquia, Colombia en el año 2018.

	Portadores n=31		No portadores n=37		TEmp	Z (valor de p)	TEp	IC 95%
	Mediana (RI)	M (DE)	Mediana (RI)	M (DE)				
MoCA	25.00 (3.00)	24.40 (2.71)	26.00 (4.00)	25.38 (2.82)	-0.19	-1.60 (0.10)	-0.35	-0.83, 0.12
Semejanzas	2.00 (1.00)	1.73 (0.44)	2.00 (0.00)	1.86 (0.34)	-0.18	-1.56 (0.11)	-0.33	-0.81, 0.14
INECO FS	20.00 (4.00)	20.18 (2.90)	20.50 (5.00)	20.40 (3.18)	-0.08	-0.67 (0.50)	-0.07	-0.54, 0.40
Working Memory (compuesto)	5.50 (2.00)	5.16 (1.80)	5.00 (2.00)	5.18 (1.52)	-0.01	-0.12 (0.90)	-0.01	-0.48, 0.46
Series motoras	3.00 (0.00)	2.73 (0.69)	3.00 (0.00)	2.86 (0.41)	-0.08	-0.68 (0.49)	-0.23	-0.71, 0.24
Go-No go	3.00 (1.00)	2.53 (0.81)	3.00 (1.00)	2.40 (0.89)	-0.03	-0.27 (0.78)	0.15	-0.32, 0.63
Refranes	2.00 (0.50)	1.71 (0.56)	2.00 (0.50)	1.78 (0.53)	-0.04	-0.37 (0.71)	-0.12	-0.60, 0.34
Hayling test	4.00 (1.00)	3.66 (0.95)	4.00 (1.00)	3.94 (0.99)	-0.14	-1.21 (0.22)	-0.28	-0.76, 0.19
WM verbal	2.00 (1.00)	1.36 (0.76)	2.00 (1.00)	1.59 (0.64)	-0.14	-1.17 (0.24)	-0.32	-0.81, 0.15
WSCT								
% Respuestas perseverativas	28.12 (18.75)	29.71 (13.28)	25.00 (25.00)	29.78 (13.99)	-0.01	-0.14 (0.88)	-0.00	-0.48, 0.47
% Conceptualización	45.67 (37.50)	47.97 (21.55)	47.91 (35.41)	52.70 (20.84)	-0.1	-0.88 (0.37)	-0.22	-0.70, 0.25
Fallas en el mantenimiento del principio	0.00 (2.00)	0.93 (1.20)	1.00 (1.00)	0.83 (1.04)	-0.01	-0.14 (0.88)	0.08	-0.38, 0.56
FAS	28.50 (13.00)	30.73 (9.87)	33.00 (16.00)	33.16 (8.59)	-0.18	-1.51 (0.12)	-0.26	-0.74, 0.21
Figura de Rey-Osterrieth								
Tipo de construcción copia	1.00 (1.3)	1.70 (0.83)	1.00 (1.00)	1.62 (0.98)	-0.09	-0.81 (0.41)	0.08	-0.39, 0.56
Tipo de construcción evocación inmediata	1.00 (1.00)	1.73 (1.00)	1.00 (1.00)	1.64 (1.00)	-0.05	-0.41 (0.67)	0.09	-0.38, 0.56
WAIS III Dígitos-Símbolo	56.50 (25.00)	55.50 (14.99)	63.00 (15.50)	62.10 (12.27)	-0.25	-2.11 (0.03)	-0.48	-0.97, -0.00
EDG	1.00 (0.00)	1.06 (0.25)	1.00 (0.00)	1.08 (0.27)				
FAST	1.00 (0.00)	1.06 (0.25)	1.00 (0.00)	1.08 (0.27)				

Nota: **RI**: Rango Intercuartil; **DE**: Desviación Estándar; **z**: U de Mann Whitney; Valor de p: significancia de la U de Mann Whitney; **IC 95%**: Intervalo de confianza del 95%; **TEmp**: Tamaño del efecto no paramétrico; **TEp**: Tamaño del efecto paramétrico; **MMSE**: Minimal State Examination; **MoCA**: Montreal Cognitive Assessment; **INECO FS**: INECO Frontal Screening; **WM verbal**: memoria de trabajo verbal; **WCST**: Wisconsin Card Sorting Test; **FAS**: Fluidez fonológica; **WAIS III**: Wechsler Adult Intelligence Scale III; **EDG**: Escala de Deterioro Global; **FAST**: Functional Assesment Staging .

Discusión

Entre los sujetos asintomáticos portadores y no portadores de la mutación PS1/E280A para EAF, las pruebas aplicadas no fueron sensibles para medir componentes de la FE, que pudieran considerarse como marcadores cognitivos. De acuerdo con estos resultados se asume que las pruebas neuropsicológicas de FE, de uso tradicional en la clínica, no serían suficientemente sensibles para detectar un posible candidato a marcador cognitivo de la EAF en esta población de riesgo genético. Es posible que esta falta de sensibilidad se explique porque las pruebas fueron diseñadas y validadas para detectar alteraciones en etapas clínicas de la EA (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

No obstante, previamente un grupo de investigadores había evidenciado alteraciones preclínicas en FE en esta misma población (EAF por mutación en el gen PS1/E280A) (Guzmán-Vélez et al., 2018). Ellos evaluaron 1162 sujetos sin deterioro cognitivo no portadores de la mutación y 233 sin deterioro cognitivo portadores de la mutación PS1/E280A, realizaron un análisis factorial con tres dimensiones: *memoria episódica* (Evocación del MMSE, evocación de una lista de palabras del CERAD y evocación de praxias constructivas del CERAD), *velocidad de procesamiento* (TMT-A y dígito símbolo del WAIS III) y *FE* (fluidez fonológica FAS y número de errores perseverativos del WCST), sugiriendo que en las pruebas FAS y número de errores perseverativos en WCST los portadores tendrían una edad de inicio en el declive cognitivo a una edad promedio de 36 años, un año después que se presenta el inicio en el deterioro en la memoria semántica (Aguirre-Acevedo, et al. 2016) y una década antes del diagnóstico de DCL. Sin embargo, en la comparación transversal con los no portadores, los TE fueron bajos al igual que

en el estudio actual, por lo que se corrobora que las pruebas neuropsicológicas usadas en la clínica no son lo suficientemente sensibles para evaluar la hipótesis de una alteración en algún componente de la FE en etapas preclínicas de la enfermedad en un sujeto portador; a pesar de ello, la hipótesis de alguna alteración en los componentes de la FE en los portadores asintomáticos de la mutación PS1/E280A sigue siendo vigente, por el declive evidente en etapa preclínica en esta población y por lo sugerido por otros autores.

En otros estudios se ha informado acerca de las alteraciones en los componentes de la FE en sujetos asintomáticos y sin alteraciones cognitivas de poblaciones con riesgo genético para desarrollar EAF por mutaciones autosómicas dominantes en los genes PS1, PS2 y APP (Dai, Zheng, Zeng, & Zhang, 2018). Estas alteraciones encontradas en portadores asintomáticos de mutaciones en los genes de APP y PS1, fueron con pruebas como dígito símbolo, diseño con cubos (*Block Design Test*, del inglés) y prueba del trazado (*Trail Making Test-B*, del inglés) (Almkvist, et al 2017; Ringman et al., 2005); aunque estos autores también obtuvieron TE pequeño (ver [Tabla 3](#)). Igualmente, se ha visto que en portadores asintomáticos de otras mutaciones en el gen PS1 (Cys92Ser; Leu392Val; Met146Leu) alteraciones en componentes de la FE, los cuales se correlacionan con disminución de la razón de transferencia de magnetización (*Magnetization Transfer Ratio* [MTR], sus siglas del inglés) en la corteza temporal, usando técnicas de neuroimágenes con resonancia magnética (IRM) (Ginestroni et al., 2009) y, en portadores asintomáticos de mutaciones en los genes PS1 y APP hubo correlación entre acumulación de amiloide con baja perfusión cerebral y alteraciones en FE (McDade et al., 2014).

En poblaciones de portadores de los alelos APOE ϵ 4 y CLU que predisponen a un inicio más temprano de la enfermedad de Alzheimer (*Early Onset Alzheimer Disease* [EOAD], sus siglas del inglés) (Corder et al., 1993; Harold et al., 2009), se ha encontrado alteraciones en la conectividad neural durante la ejecución de tareas controladas

de FE, con la observación de cambios en las vías usuales para los procesos de MT verbal, visual y emocional, los cuales fueron interpretados como fenómenos de compensación (Chen et al., 2013; Erk et al., 2011; Lancaster et al., 2011; Scheller et al., 2017; Stevens et al., 2014; Wishart et al., 2006).

Tabla 3

Comparación con otros estudios realizados en mutaciones autosómicas dominantes para EAF.

Estudio	Ringman et al., 2005	Almkvist et al., 2017	Guzmán-Vélez et al., 2018	Estudio actual
Pruebas	N p= 30 / N np= 20 TEp (IC 95%)	N p= 28 / N np= 34 TEp (IC 95%)	N p= 252 / N np= 1191 TEp (IC 95%)	N p= 31 / N np= 37 TEp (IC 95%)
TMT-B	1.04 (0.44,1.63) ^a 2.22 (1.10,3.33) ^b	-0.45 (-0.96,0.05)		
Block Design	-0.63 (-1.20,-0.06) ^a -1.37 (-2.34,-0.39) ^b	-0.20 (-0.70,0.29)		
Dígito Símbolo		-0.52 (-1.02,-0.01)	0.00 (-0.13,0.14)	-0.48 (-0.97,-0.00)
FAS			-0.09 (-0.22,0.04)	-0.26 (-0.74,0.21)
WCST perseverative errors			0.14 (0.00,0.28)	-0.00 (-0.48,0.47)

Nota: Se calcula el Tamaño del Efecto paramétrico con los datos citados por los autores de medidas de tendencia central en los dos grupos comparados. **N:** tamaño de la muestra; **p:** portador; **np:** no portador; **TMT-B:** Trail Making Test B form; **FAS:** Fluidez Fonológica; **TEp:** Tamaño del Efecto paramétrico; **IC 95%:** Intervalo de Confianza del 95%; **WCST:** Wisconsin Card Sorting Test.

^a Se calculó del tamaño del efecto con los resultados sin análisis adicionales realizados por los autores.

^b Se calculó el tamaño del efecto con un análisis adicional hecho por los autores tomando datos de los portadores con edades cercanas a la fase clínica de la enfermedad para esa mutación.

Además de las diferencias en los procesos neurofisiológicos con imágenes funcionales, se ha visto que en portadores del alelo APOE ϵ 4 se observan alteraciones en pruebas NPS que evalúan algunos componentes de la FE. Por ejemplo, los portadores asintomáticos entre los 21 y 80 años tuvieron alteraciones en las pruebas WCST y PASAT-2 entre los 50, 60 y 70 años, durante un seguimiento longitudinal (Caselli et al., 2011). Mientras que Greenwood y cols. (2014) encontraron cambios longitudinales en MT, en una población de asintomáticos con riesgo genético similar. Dos meta-análisis, que incluyen estudios en los que se

estudiaron sujetos asintomáticos portadores del alelo APOE ϵ 4, encontraron alteraciones en tareas que evalúan la FE, el desempeño cognitivo global, la memoria episódica y la velocidad de procesamiento (Small et al., 2004; Wisdom et al., 2011).

Las FE también se han visto alteradas en sujetos con EA en etapas iniciales de la enfermedad, encontrándose especialmente perseveraciones, fallas en el control atencional por mecanismos de control inhibitorio y alteraciones en memoria de trabajo que involucra aspectos atencionales y de control ejecutivo, alteraciones en

velocidad de procesamiento, fluencia verbal por categorías semánticas, además de su relación en diferentes procesos cognitivos (Amieva, Phillips, Della Sala, & Henry, 2004; Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001; Ballesteros, Mayas, & Reales, 2013; Huntley, & Howard, 2010; Johns et al., 2012; Marshall et al., 2011; Nestor, Scheltens, & Hodges, 2004; Perry, & Hodges, 1999). Las alteraciones en la FE sirven como marcador predictor de evolución de DCL a EA evaluado por test tradicionales y por escalas instrumentales, con mayor especificidad que sensibilidad (Belleville, Fouquet, Hudon, Zomahoun, & Croteau 2017; Chapman et al., 2011). Muchas escalas instrumentales que evalúan las FE han demostrado alteraciones en pacientes con EA en etapas iniciales y en DCL, encontrándose alteraciones en varios componentes de la FE como control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, monitoreo, iniciación, MT y planeación/organización; en este sentido, las tareas que miden la MT muestran un TE más grande (Fogarty, Almklov, Borrie, Wells, & Roth, 2017; Martyr & Clare, 2012).

Recientemente, un meta-análisis ha estudiado publicaciones hechas en sujetos con DCL y con estadio 3 de EA preclínico, para encontrar hallazgos tempranos en la evaluación neuropsicológica en las siguientes áreas: función cognitiva global, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, velocidad de procesamiento y atención/memoria de trabajo/funciones ejecutivas (como un puntaje compuesto). El estudio se hizo comparando sujetos con amiloidosis, taupatología positiva o neurodegeneración positiva y amiloidosis negativa. Se encontró que hay modificaciones hacia el deterioro en todas las funciones cognitivas evaluadas, así sean mínimas, las cuales pueden estar relacionadas con la acumulación y retención

de amiloide y tau (Duke Han, Nguyen, Stricker, & Nation, 2017).

En la EA, las alteraciones en los componentes de la FE se pueden explicar por afectación de la conexión neural de los lóbulos frontales con áreas corticales de asociación por acumulación de A β 42, éstas son conocidas como la red de actividad neural en reposo (*Default-Mode Network*, [DMN], de sus siglas en inglés), que incluye las cortezas medial frontal, parietal y temporal lateral. Estos cambios neurofisiológicos se empiezan a observar hasta 12 años antes del inicio de los síntomas de la enfermedad. Estas modificaciones se explicarían por la acumulación de beta amiloide tóxico en áreas corticales de asociación, ricas en conexiones conocidas como *hubs* o *rich club*; la amiloidosis genera con el paso del tiempo atrofia cortical por muerte neuronal (Buckner et al., 2005; Villemagne, Doré, Burnham, Masters, & Rowe, 2018). Se ha encontrado que en EA que la amiloidosis inicia en el giro cingular, precuneus, corteza orbitofrontal y lóbulo temporal, seguido de acumulación en las cortezas prefrontal y parietal (Clark et al., 2011; Sojkova, et al. 2011). Además, se ha visto que hay concentraciones más altas de beta amiloide patológico en la corteza frontal que en el hipocampo (Arnold, Han, Clark, Grossman, & Trojanowski, 2000; Näslund et al., 2000; Ni, Gillberg, Bergfors, Marutle, & Nordberg, 2013). Hallazgos que permitiría predecir un deterioro muy temprano de los componentes de la FE en la EA.

Las alteraciones en estas zonas ricas en conexiones podrían afectar de igual modo y en forma simultánea procesos de memoria y de funciones ejecutivas, los dos dominios cognitivos que se ven más afectados en las etapas preclínicas y clínicas iniciales de la EA; ya que es sabido que hay una relación muy fuerte entre estos dos procesos

cognitivos y que son dependientes uno del otro. Las FE requieren del constante acceso a la memoria a largo plazo para poder llevar a cabo las tareas de inhibición, alternancia y actualización que permiten ejecutar de forma adecuada cada uno de los procesos mentales de un sujeto (Santana & García-Barrera, 2018). Por ende, no es extraño encontrar que hay alteraciones en estas funciones en etapas preclínicas y que sea primero la memoria la que se afecta y al poco tiempo se encuentran fallos en la FE, como se ha encontrado en la población con EAF por la mutación PS1/E280A (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

La búsqueda de marcadores cognitivos para EA y su utilidad aun recorre un camino de incertidumbre, hasta el momento no hay consenso sobre esto, tampoco se hacen recomendaciones en los grupos que han hecho clasificaciones de las fases preclínicas de la EA, puesto que, los cambios que se han visto a lo largo de los estudios, cuando se consideran desde el punto de vista individual, no permiten hacer predicciones rigurosas, pues son poco específicos y se pueden encontrar en otras entidades neuropsiquiátricas; además, los estudios se han hecho en grupos específicos y con seguimiento controlado, lo que impide su generalización en la clínica rutinaria. Algunas de las alteraciones cognitivas más fuertes, y con mayor probabilidad de aplicación en el seguimiento clínico son en la memoria episódica, en la velocidad psicomotora, en la fluidez verbal y en la capacidad de abstracción (Dubois et al., 2016). Estos cambios se dan entre 10 y 17 años antes del inicio de la demencia (Amieva et al., 2014 citado por Dubois et al.).

Continuar la búsqueda de marcadores cognitivos en poblaciones con riesgo genético para desarrollar EA con mutaciones en genes mayores autosómicos dominantes

tiene gran importancia, porque son las de más fácil seguimiento para fines investigativos. Dados los hallazgos actuales, se debe orientar el trabajo hacia el futuro próximo a definir o diseñar tareas cognitivas controladas, que evalúen componentes bien específicos, o procesos bien delimitados, que sean de fácil aplicación en la clínica.

Reconocemos varias limitantes del estudio: 1) la población estudiada pertenece originalmente a un estudio diseñado para buscar biomarcadores neurofisiológicos y de neuroimágenes para la EAF PS1/E280A; por consiguiente, las evaluaciones neuropsicológicas son las protocolizadas y usadas rutinariamente en la clínica y en el seguimiento de esta población. 2) Por tratarse de una muestra de sujetos asintomáticos el tamaño de la muestra analizado es claramente insuficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas con TE pequeños en pruebas que fueron validadas para diagnóstico clínico. 3) hay muchas variables de confusión de tipo neuropsiquiátrico que no pudieron controlarse desde el diseño, ni desde el análisis.

Conclusiones

A pesar del hallazgo negativo acerca de la baja sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas clínicas de rutina para detectar los componentes de la FE, que pudieran ser considerados como marcadores cognitivos de la EAF, las investigaciones para buscar estos marcadores cognitivos en esta población deben continuarse, sabiendo que se necesitan tareas controladas que apunten a la evaluación de componentes específicos de la FE, derivados de los estudios con análisis estructurales y de los meta-análisis. Estas tareas deben diseñarse para que sean

de fácil uso en la clínica y en el seguimiento de esta población y poblaciones similares con alto riesgo genético para EAF.

Referencias

- Acosta-Baena, N., Sepúlveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C.,...Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's Disease: A retrospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 10 (3), 213-220. doi:10.1016/S1474-4422(10)70323-9
- Aguirre-Acevedo, D. C., Lopera, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Giraldo, M.,...Jaimes, F. (2016). Cognitive decline in a colombian kindred with autosomal dominant Alzheimer Disease: A retrospective cohort study. *JAMA Neurology*, 73(4), 431-438. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4851
- Almkvist, O., Rodriguez-Vieitez, E., Thordardottir, S., Amberla, K., Axelman, K., Basun, H.,...Graff, C. (2017). Predicting cognitive decline across four decades in mutation carriers and non-carriers in autosomal-dominant Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(3), 195-203. doi: 10.1017/S1355617716001028
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J.D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's Disease. *Brain*, 127(5), 949-964. doi: 10.1093/brain/awh045
- Arnold, S. E., Han, L. Y., Clark, C. M., Grossman, M., & Trojanowski, J. Q. (2000). Quantitative neurohistological features of frontotemporal degeneration. *Neurobiology of Aging*, 21(6), 913-919. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00173-1
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G.K. (2001). Attentional control in Alzheimer's Disease. *Brain*, 124(8), 1492-1508. doi: 10.1093/brain/124.8.1492
- Ballesteros, S., Mayas, J., & Reales, J. M. (2013). Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment. *Psicothema*, 25(1), 18-24. doi: 10.7334/psicothema2012.181
- Belleville, S., Fouquet, C., Hudon, C., Vignon Zomahoun, H. T., & Croteau, J. (2017). Neuropsychological measures that predict progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Type Dementia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 328-353. doi: 10.1007/s11065-017-9361-5
- Bocanegra, Y., & Pineda, D. (2018). Deterioro cognitivo leve debido a la Enfermedad de Alzheimer: Conceptualización, criterios diagnósticos e implicaciones clínicas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 18(2), 9-24. Recuperado de <https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2018/10/rnvn-v-18-n2-monografico.pdf>
- Borkowski, J. G., Benton, A. L. & Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*, 5(2), 135-140. doi: 10.1016/0028-3932(67)90015-2
- Buckner, R. L. Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F.,...Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a

relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7709-7717. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005

Caselli, R. J., Locke, D. E., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C.,...Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 84-92. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.004

Chapman, R. M., Mapstone, M., McCrary, J. W., Gardner, M. N., Porsteinsson, A., Sandoval, T. C.,...Reilly, L. A. (2011). Predicting conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using neuropsychological tests and multivariate methods. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(2), 187-199. doi: 10.1080/13803395.2010.499356

Chen, C.-J., Chen, C.-C., Wu, D., Chi, N.-F., Chen, P.-C., Liao, Y.-P.,...Hu, C.-J. (2013). Effects of the *Apolipoprotein E E4* allele on functional MRI during *n*-back working memory tasks in healthy middle-aged adults. *American Journal of Neuroradiology*, 34(6), 1197-1202. doi: 10.3174/ajnr.A3369

Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A.,...Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 305(3), 275-283. doi: 10.1001/jama.2010.2008

Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W., Schmechel, D., Gaskell, P., Small, G.,...Pericak-Vance, M. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families.

Science, 261(5123), 921-923. doi:10.1126/science.8346443

Dai, M. H., Zheng, H., Zeng, L. D., & Zhang, Y. (2018). The genes associated with early-onset Alzheimer's Disease. *Oncotarget*, 9(19), 15132-15143. doi: 10.18632/oncotarget.23738.

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., ...Jack, C.R. Jr. (2016). Preclinical Alzheimer's Disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002

Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). detectable neuropsychological differences in early preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 305-325. doi: 10.1007/s11065-017-9345-5

Erk, S., Meyer-Lindenberg, A., Opitz von Boberfeld, C., Esslinger, C., Schnell, K., Kirsch, P.,...Walter, H. (2011). Hippocampal function in healthy carriers of the CLU Alzheimer's Disease risk variant. *Journal of Neuroscience*, 31(49), 18180-18184. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4960-11.2011

Fogarty, J., Almklov, E., Borrie, M., Wells, J., & Roth, R. M. (2017). Subjective rating of executive functions in mild Alzheimer's disease. *Aging and Mental Health*, 21(11), 1184-1191. doi: 10.1080/13607863.2016.1207750

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6

- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology. General*, *141*(1), 2-18. doi: 10.1037/a0024338
- Ginestroni, A., Battaglini, M., Della Nave, R., Moretti, M., Tessa, C., Giannelli, M., ... Mascacchi, M. (2009). Early structural changes in individuals at risk of familial Alzheimer's Disease: A volumetry and magnetization transfer MR imaging study. *Journal of Neurology*, *256*(6), 925-932. doi: 10.1007/s00415-009-5044-3
- Greenwood, P. M., Espeseth, T., Lin, M. K., Reinvang, I., & Parasuraman, R. (2014). Longitudinal change in working memory as a function of APOE genotype in midlife and old age. *Scandinavian Journal of Psychology*, *55*(3), 268-277. doi: 10.1111/sjop.12123
- Guzmán-Vélez, E., Jaimes, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Norton, D. J., Papp, K. V., Amariglio, R., ... Quiroz, Y. T. (2018). A three-factor structure of cognitive functioning among unimpaired carriers and non-carriers of autosomal-dominant Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *65*(1), 107-115. doi: 10.3233/JAD-180078
- Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M.L., ... Williams, J. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's Disease. *Nature Genetics*, *41*(10), 1088-1093. doi: 10.1038/ng.440.
- Huntley, J. D., & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's Disease: A neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *25*(2), 121-132. doi: 10.1002/gps.2314
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., ... Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: Disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(3), 541-555. doi: 10.1017/S1355617712000069
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., & Delis, D. (1991). *WAIS-R-NI [manual]*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Khan, T. K. (2018). An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *30*(12), 275. doi: 10.3389/fnins.2018.00275.
- Lancaster, T. M., Baird, A., Wolf, C., Jackson, M.C., Johnston, S. J., Donev, R., ... Linden, D. E. (2011). Neural hyperactivation in carriers of the Alzheimer's risk variant on the clustering gene. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(12), 880-884. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.02.001
- Larner, A. J., & Doran, M. (2006). Clinical phenotypic heterogeneity of Alzheimer's Disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *Journal of Neurology*, *253*(2), 139-158. doi:10.1007/s00415-005-0019-5
- Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 300-308. doi: 10.1016/j.jalz.2010.04.005
- Martyr, A., & Clare, L. (2012). Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: A correlational meta-

analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(2-3), 189-203. doi: 10.1159/000338233

McDade, E., Kim, A., James, J., Sheu, L. K., Kuan, D. C., Minhas, D.,...Klunk, W. (2014). Cerebral perfusion alterations and cerebral amyloid in autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology*, 83(8), 710-717. doi: 10.1212/WNL.0000000000000721

Näslund, J., Haroutunian, V., Mohs, R., Davis, K. L., Davies, P., Greengard, P., & Buxbaum, J. D. (2000). Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*, 283(12), 1571-1577. doi: 10.1001/jama.283.12.1571

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I.,... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4), 313-324. doi: 10.1016/S0010-9452(76)80035-4

Nestor, P. J., Scheltens, P., & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's Disease. *Nature Medicine*, 10, S34-S41. doi: 10.1038/nrn1433

Ni, R., Gillberg, P. G., Bergfors, A., Marutle, A., & Nordberg, A. (2013). Amyloid tracers detect multiple binding sites in Alzheimer's disease brain tissue. *Brain*, 136(7), 2217-2227. doi: 10.1093/brain/awt142

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's Disease: A critical review. *Brain*, 122(3), 383-404. doi: 10.1093/brain/122.3.383

Quiroz, Y. T., Sperling, R. A., Norton, D. J., Baena, A., Arboleda-Velasquez, J. F., Cosio, D.,... Johnson, K. A. (2018). Association between amyloid and tau accumulation in young adults with autosomal dominant Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 75(5), 548. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4907

Reiman, E. M., Langbaum, J. B., Fleisher, A. S., Caselli, R. J., Chen, K., Ayutyanont, N.,... Tariot, P. N. (2011). Alzheimer's prevention initiative: A plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(Suppl. 3), 321-329. doi: 10.3233/JAD-2011-0059

Reisberg, B. (1988). Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 653-659

Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problèmes.) [The psychological

examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems]. *Archives de Psychologie*, 28, 215-285

Ringman, J. M., Diaz-Olavarrieta, C., Rodriguez, Y., Chavez, M., Fairbanks, L., Paz, F., ...Kawas, C. (2005). Neuropsychological function in nondemented carriers of presenilin-1 mutations. *Neurology*, 65(4), 552-558. doi: 10.1212/01.wnl.0000172919.50001.d6

Santana, S., & García-Barrera, M. A. (2018). Las funciones ejecutivas y la memoria: revisión de estudios empíricos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 18(2), 25-33. Recuperado de <https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2018/10/rnnn-v-18-n2-monografico.pdf>

Scheller, E., Peter, J., Schumacher, L. V., Lahr, J., Mader, I., Kaller, C. P., & Klöppel, S. (2017). APOE moderates compensatory recruitment of neuronal resources during working memory processing in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, 56, 127-137. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.015

Small, B. J., Rosnick, C. B., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (2004). Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-Analysis. *Psychology and Aging*, 19(4), 592-600. doi: 10.1037/0882-7974.19.4.592

Sojkova, J., Driscoll, I., Iacono, D., Zhou, Y., Codispoti, K. E., Kraut, M. A., ...Resnick, S. M. (2011). In vivo fibrillar β -amyloid detected using [^{11}C]PiB positron emission tomography and neuropathologic assessment in older adults. *Archives of*

Neurology, 68(2), 232-240. doi: 10.1001/archneurol.2010.357

Stevens, B. W., DiBattista, A. M., Rebeck, G. W., & Green, A. E. (2014). A gene-brain-cognition pathway for the effect of an Alzheimer's risk gene on working memory in young adults. *Neuropsychologia*, 61, 143-149. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.021

Torrvalva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., López, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(5), 777-786. doi: 10.1017/S1355617709990415

Villemagne, V. L., Doré, V., Burnham, S. C., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2018). Imaging Tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nature Reviews Neurology*, 14(4), 225-236. doi: 10.1038/nrneurol.2018.9

Wisdom, N. M., Callahan, J. L., & Hawkins, K. A. (2011). The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: A meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 32(1), 63-74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.003

Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S.J., ...McAllister, T. W. (2006). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE E4 allele. *American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1603-1610. doi: 10.1176/ajp.2006.163.9.1603