

D **Del CERAD-Col al CERAD-MX: Aportaciones para Comprender las Características Neuropsicológicas de Portadores de PSEN1_{E280A} en Colombia, PSEN1_{A431E} y APP_{V717I} en México con Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante**

Angélica Zuno-Reyes¹, Ana Karen Preciado-Baron¹, Karina Pérez-Rubio¹, Sofía C. Arboleya-García¹, Aranzazú González-Bravo¹, Jocelyn A. Morales-Pedroza¹, Miriam A. Olmos-Díaz¹, Isaac Berumen-Ocegueda,¹ Frida Rosales-Leycegui¹ y Esmeralda Matute^{1,2*}

¹Instituto de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

²Departamento de Estudios en Educación, Centro Universitario de Ciencias Sociales y Humanidades, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

Nota del Autor

Esmeralda Matute  <https://orcid.org/0000-0003-0118-9960>

Angélica Zuno-Reyes  <https://orcid.org/0000-0003-0085-2249>

Ana Karen Preciado-Baron  <https://orcid.org/0000-0002-7186-2199>

Karina Pérez-Rubio  <https://orcid.org/0009-0006-0852-2120>

Sofía C. Arboleya-García  <https://orcid.org/0009-0009-3290-8324>

Aranzazú González Bravo  <https://orcid.org/0009-0006-4719-0931>

Jocelyn A. Morales-Pedroza  <https://orcid.org/0009-0006-5563-5398>

Miriam A. Olmos-Díaz  <https://orcid.org/0009-0004-0990-4062>

Isaac Berumen Ocegueda  <https://orcid.org/0000-0001-7118-1433>

Frida Rosales-Leycegui  <https://orcid.org/0009-0005-8172-2420>

Los estudios que sintetizamos representan muchos años de trabajo facilitado por el compromiso y confianza de las familias en Antioquia y en Jalisco. Agradecemos al Dr. Francisco Lopera y al Grupo de Neurociencias de Antioquia por la entera disposición en compartirnos su experiencia, procedimientos, materiales y por respaldarnos; al Dr. John M. Ringman por coordinar, junto con la Dra. Esmeralda Matute, los estudios que hemos realizado en Jalisco. Al Dr. Luis E. Figuera por la coordinación del trabajo en genética en los participantes jaliscienses. Las investigaciones presentadas fueron financiadas por el Programa Nacional de Posgrado de Calidad de México (CONAHCYT: Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías) y por el NIH Fogarty Center Grant NIH Fogarty R21 TW009787 y R01 AG069013.

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Esmeralda Matute. Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística. Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 337771150, ext. 33373. Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Resumen

En este artículo presentamos una síntesis de los resultados publicados, explorando las similitudes y diferencias en el perfil de declive cognitivo entre portadores de *PSEN1*_{E280A} de Colombia y portadores de *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I} de México, mutaciones relacionadas con la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (EAAD). Revisamos las publicaciones del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) sobre la estandarización de las tareas cognitivas del CERAD-NAB al CERAD-Col, y aquellas acerca del desempeño cognitivo en portadores de *PSEN1*_{E280A}, privilegiando los estudios que incluyen en sus materiales al CERAD-Col. En cuanto a los trabajos del Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística de la Universidad de Guadalajara, describimos la estandarización del CERAD-Col al CERAD-MX, así como los hallazgos de los primeros estudios detallados acerca del desempeño cognitivo de portadores de *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I} evaluados con el CERAD-MX. Encontramos que, desde la etapa preclínica, podemos identificar a partir de tareas del CERAD-Col y CERAD-MX, rasgos distintivos que sugieren un perfil multidominio característico según la mutación: en *PSEN1*_{E280A} predominan fallas en tareas de memoria y de funciones ejecutivas; en *PSEN1*_{A431E} en tareas de memoria y lenguaje; en *APP*_{V717I} en medidas de funciones ejecutivas y habilidades visuo-construccionales. Este reporte es un acercamiento al interés expresado desde un inicio por los Drs. Francisco Lopera y Esmeralda Matute de analizar comparativamente la cognición de personas con EAAD en Colombia y en México, lo que esclarecerá los procesos particulares, tanto cognitivos como no cognitivos (p.ej., variantes genéticas, rasgos motores y neuropsiquiátricos), que le son propios a cada mutación.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, evaluación neuropsicológica, etapa preclínica, deterioro cognitivo leve, demencia

From CERAD-Col to CERAD-MX: Contributions to Understanding the Neuropsychological Characteristics of Carriers of *PSEN1*_{E280A} in Colombia, *PSEN1*_{A431E} and *APP*_{V717I} in Mexico with Autosomal Dominant Alzheimer's Disease

Abstract

In this article we present a synthesis of the results published, exploring similarities and differences in the profile of cognitive decline between *PSEN1*_{E280A} carriers from Colombia and *PSEN1*_{A431E} and *APP*_{V717I} carriers from Mexico, related to autosomal dominant Alzheimer's disease (ADAD). We reviewed the Neuroscience Group of Antioquia (GNA) publications on the adaptation of cognitive tasks from CERAD-NAB to CERAD-Col and those on cognitive performance from the preclinical stage in *PSEN1*_{E280A} carriers, focusing on studies that include CERAD-Col in their materials. Regarding the work we developed in the Laboratory of Neuropsychology and Neurolinguistics at the University of Guadalajara, we describe the standardization of CERAD-Col to CERAD-MX and the findings of the first detailed studies on the cognitive performance of *PSEN1*_{A431E} and *APP*_{V717I} carriers assessed with CERAD-MX. We found that, from the preclinical stage, we can identify characteristic features from the CERAD-Col and CERAD-MX tasks that

suggest a multidomain profile for each group according to the mutation: in *PSEN1*_{E280A} there are predominant difficulties in memory tasks and measures of executive functions; in *PSEN1*_{A431E} in memory and language tasks; in *APP*_{V717I} in measures of executive functions and visuo-constructional skills. This report is an approach to the interest expressed from the beginning by Drs. Francisco Lopera and Esmeralda Matute to comparatively analyze cognition of people with ADD in Colombia and Mexico to discern better the cognitive and non-cognitive processes (e.g., genetic variants, motor, and neuropsychiatric traits) specific to each mutation.

Keywords: Autosomal dominant Alzheimer's disease, neuropsychological assessment, preclinical stage, mild cognitive impairment, dementia

Del CERAD-Col al CERAD-MX: Aportaciones para Comprender las Características Neuropsicológicas de Portadores de *PSEN1*_{E280A} en Colombia, *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I} en México con Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante

Introducción

La enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (EAAD) de inicio temprano es una presentación atípica de enfermedad de Alzheimer (EA), donde los síntomas de impedimento cognitivo asociados con la demencia son identificables en personas con edades alrededor de los 30 y los 50 años (Bateman et al., 2011; Lopera, 2012).

La EAAD se desarrolla por la presencia de mutaciones en los genes de la presenilina 1 (*PSEN1*), presenilina 2 (*PSEN2*), o en el gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*, por sus siglas en inglés; Bateman et al., 2011). Estas mutaciones son transmitidas por leyes de herencia mendeliana con un patrón autosómico dominante y penetrancia completa, asegurando el desarrollo de la enfermedad en edades en que las personas están socialmente activas y son laboralmente productivas; además, debido al patrón de herencia, los descendientes de personas con EAAD tienen, por individual, 50% de probabilidad de heredar la mutación (Lopera, 2012).

La EAAD representa, a nivel mundial, un porcentaje de entre el 1- 5% de los cerca de 50 millones de casos diagnosticados con EA (Luckett et al., 2021). Actualmente, sabemos que en América Latina se identifican cerca de 30 mutaciones relacionadas con la EAAD, de las cuales, 6 están en México y 5 en Colombia (Llibre-Guerra et al., 2021). Mucho de lo que conocemos acerca de la EAAD proviene del trabajo de investigación realizado en Colombia, dirigido por el Dr. Francisco Lopera y el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) en el estudio de una de esas 5 mutaciones, la *PSEN1*_{E280A}.

En la década de los 80's, el Dr. Francisco Lopera y su grupo identificó en Antioquia, Colombia, una familia con lo que en ese entonces llamó "demencia presenil tipo Alzheimer" (Cornejo et al., 1987). Desde entonces, continuaron su trabajo investigativo con esta población, y a la fecha, se reconoce que esta familia constituye la cohorte emparentada más numerosa con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (EAAD) de inicio temprano. Esta familia antioqueña con EAAD incluye a miembros que son portadores de una misma mutación en el gen de la presenilina 1: la mutación *PSEN1*_{E280A}. El inicio de los síntomas de EAAD en portadores de *PSEN1*_{E280A} se estima, para deterioro cognitivo leve (DCL), a los 44 años (43–45) de edad y para el inicio de la demencia, a los 49 (49–50) años (Acosta-Baena et al., 2011). Actualmente, el GNA cuenta con el registro de 5,000 miembros emparentados distribuidos en 25 familias colombianas extensas, de los cuales, se estiman cerca de 1,000 portadores de la mutación *PSEN1*_{E280A}, con 400 casos de portadores confirmados (AlzForum, 2025).

En la misma década que el grupo del Dr. Lopera, un grupo de genetistas mexicanos describen la presentación de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano en 7 casos de tres familias (Aloraso-Vilatela et al., 2006; Gómez Valencia et al., 1986), y en el año 2006 Petra Yescas y colaboradores (Yescas et al., 2006), publican un artículo en el que dan cuenta de la identificación de una mutación (Ala431Glu) en el exón 12 del gen *PSEN1* en individuos pertenecientes a 12 familias mexicanas provenientes del estado de Jalisco y, en este mismo año, Murrell et al. (2006) describen 15 familias más con esta mutación (*PSEN1*_{A431E}), de las cuales 12 se identificaron en el sur de California y una más en Chicago (EUA). A partir del estudio detallado de las genealogías de las familias jaliscienses donde se identifica la mutación *PSEN1*_{A431E},

estimamos cerca de 900 personas en riesgo de desarrollar EAAD, distribuidas en 21 familias que provienen de la región de Los Altos de Jalisco (Berumen-Ocegueda, 2023). El inicio de los síntomas de demencia en los portadores de *PSEN1*_{A431E} se estima a una edad media de 42.5 años (rango de 36 a 53 años) (Dumois-Petersen et al., 2020).

Al consultar reportes internacionales sobre mutaciones en *APP* en México, no encontramos un registro acerca de la presencia de *APP*_{V717I} en Jalisco (Libre-Guerra et al., 2021). No obstante, desde la Universidad del Sur de California en Los Ángeles, han identificado la presencia de *APP*_{V717I} en residentes de la región jalisciense de la Ciénega de Chapala y que hemos colaborado con ellos a partir de 2015 (Ringman, 2011; Whitters et al., 2019; Zuno-Reyes et al., 2024). Respecto al estudio de las genealogías en esta población, estimamos cerca de 350 personas en riesgo de EAAD, distribuidas en 6 familias en la región de la Ciénega de Chapala (Berumen-Ocegueda, 2023). Para los portadores de *APP*_{V717I}, se ha estimado que la edad de inicio de los síntomas de demencia es de 52 años (39 – 59) (Ryan et al., 2016).

Así, en la actualidad, en diferentes regiones del Estado de Jalisco se identifican al menos dos mutaciones determinantes para el desarrollo de EAAD: la *PSEN1*_{A431E} (Yescas et al., 2006; Murrell et al., 2006) y la *APP*_{V717I} (Berumen-Ocegueda, 2023; Ringman et al., 2011; Whitters et al., 2019; Zuno-Reyes et al., 2024); varios de sus portadores son migrantes y se encuentran, a nuestro conocimiento, en otros estados de México y en Estados Unidos.

El interés por estudiar las características neuropsicológicas de los portadores de estas dos mutaciones en Jalisco se desencadenó por dos comunicaciones casi simultáneas con la Dra. Esmeralda Matute, en 2014, una con el Dr. John Ringman y otra con el Dr. Francisco Lopera. Así, en el año 2015 iniciamos en el Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística del Instituto de Neurociencias, de la Universidad de Guadalajara, dirigido por la Dra. Matute, un proyecto con el objetivo de evaluar, con tareas neuropsicológicas, el perfil cognitivo de portadores preclínicos jaliscienses con *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I}. Actualmente, tenemos activo un estudio longitudinal de portadores de *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I} en etapas preclínicas y clínicas, así como de no portadores emparentados. Nuestro estudio longitudinal inició en el año 2017, con un periodo de interrupción de trabajo de campo que comprendió de 2020 a 2023, acatando las medidas preventivas de contagios por COVID-19. Para algunos de los participantes, contamos con cinco evaluaciones neuropsicológicas consecutivas, lo que nos permitirá, como trabajo prospectivo, tener un perfil sobre la trayectoria del declive cognitivo diferenciable para portadores de *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I}, así como la posibilidad de compararlo estadísticamente con el de portadores de mutaciones relacionadas con la EAAD en Colombia.

El objetivo del presente reporte es sintetizar los hallazgos en la literatura, así como determinar similitudes y diferencias en la trayectoria del declive cognitivo de portadores de *PSEN1*_{E280A} en Colombia, *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I} en México evaluados con el CERAD-Col y el CERAD-MX, respectivamente.

Del CERAD-NAB Original al CERAD-Col

El Consorcio para el Establecimiento de un Registro para la Enfermedad de Alzheimer (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease [CERAD], por sus siglas en inglés) fue un esfuerzo colaborativo organizado en el año de 1986 por el Instituto Nacional en Envejecimiento de los Estados Unidos (Morris et al., 1989).

En ese entonces, el CERAD fue concebido con el objetivo de estandarizar medidas de evaluación clínica que apoyaran al diagnóstico de posible o probable enfermedad de Alzheimer (EA). Estandarizar y unificar la evaluación de las variables clínicas de interés en la EA es un problema metodológico que aún está vigente, debido a la diversidad de materiales que se utilizan en los diferentes estudios (Fillenbaum y Mohs, 2023). No obstante, utilizar un mismo instrumento en diferentes países, tiene desafíos relacionados con la adaptación y traducción adecuada de los materiales (Ardila y Keating, 2007), considerando factores socioculturales (p.ej., la relevancia cultural de los estímulos utilizados), sociodemográficos (p.ej., distribución regional de la escolarización), entre otras variables (p.ej., efecto cohorte) que pueden afectar la interpretación de los resultados.

El CERAD desarrolló una batería neuropsicológica (CERAD-NAB) breve conformada por siete tareas que evalúan los procesos cognitivos vulnerables a la EA (Morris et al., 1989). El CERAD-NAB original (Morris et al., 1989; Welsh et al., 1994) incluye las tareas de Fluidez Verbal Semántica con la categoría de animales; Denominación, compuesta por 15 de 60 reactivos seleccionados de la prueba de Denominación de Boston; el *Mini-mental State Examination* como un tamizaje del estado mental general; el Aprendizaje de un Listado de Palabras (LP); la copia de cuatro figuras geométricas de Praxias Construccionales; el Recuerdo Diferido y posterior Reconocimiento del LP. En una segunda versión del CERAD-NAB, se incluyó la evocación diferida de las figuras geométricas de Praxias Construccionales como una medida de memoria con estímulos visuales (Fillenbaum et al., 2011).

El CERAD-NAB cuenta con traducciones a 20 idiomas distintos, incluido el español (Fillenbaum y Mohs, 2023). Destacamos que el uso de tareas neuropsicológicas estandarizadas es un procedimiento incluido en los criterios para establecer el diagnóstico de posible o probable deterioro cognitivo por EA (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).

CERAD-Col

Para la evaluación neuropsicológica de los primeros casos reportados con *PSEN1*_{E280A} (Lopera et al., 1997), utilizaron el CERAD-NAB traducido al español, además de otras tareas complementarias estandarizadas para población colombiana, como son la prueba de Raven, la Escala de Memoria de Wechsler y la Figura Compleja de Rey-Osterrieth.

El GNA, liderado por el Dr. Lopera, estandarizó y validó el CERAD-NAB original para adultos colombianos con edades de 50 a 70 años y más (Aguirre-Acevedo et al., 2007; Henao-Arboleda et al., 2010), conformando así el CERAD-Col. Posteriormente, ampliaron su estudio normativo incluyendo adultos de menos de 50 años, además de otras tareas cognitivas complementarias (Torres et al., 2019). El CERAD-Col tiene cualidades psicométricas de validez y confiabilidad adecuadas para diferenciar a personas con demencia por EA de sus controles neurotípicos, no obstante, ambos estudios normativos en población colombiana encuentran que la edad y los años de escolaridad afectan el desempeño de los evaluados, donde las personas con menor edad o más años de escolaridad obtienen puntajes más altos en tareas tanto verbales como visuales (Henao-Arboleda et al., 2010; Torres et al., 2019).

CERAD-MX

Facilitados por la experiencia del GNA, comenzamos la colaboración entre Jalisco y Medellín con el proceso de capacitación en la aplicación y calificación del CERAD-Col y sus

tareas complementarias en el año 2015. Posteriormente, hicimos la adaptación cultural del CERAD-Col con la modificación de dos reactivos en la sección de “orientación y lugar” del *Mini-Mental State Examination*, la elaboración de instrucciones detalladas tanto para la aplicación como para la calificación de cada tarea que incluso, que incluso se derivó en un manual específico para calificar la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, así como la obtención de datos normativos para desarrollar nuestra versión mexicana: el CERAD-MX, primero en adultos menores de 60 años (Zuno Reyes et al., 2023) y, posteriormente, en adultos de 60 años y más.

Nuestra base de datos normativa de adultos mexicanos con edades entre los 18 y los 59 años está conformada por 392 participantes (50.25% mujeres) de diferentes municipios de Jalisco divididos en tres grupos de nivel educativo: básico (1-6 años; $n = 131$), medio (7-12 años; $n = 130$) y superior (>13 años; $n = 131$); así como cuatro grupos de edad: 18-29 años ($n = 99$), 30-39 ($n = 99$), 40-49 ($n = 95$) y 50-59 ($n = 99$). Estos datos son nuestros referentes normativos para estandarizar los resultados obtenidos por los familiares en riesgo de EAAD en Jalisco (Zuno Reyes et al., 2023).

Recientemente, ampliamos la muestra normativa del CERAD-MX con datos de adultos mexicanos de 60 a 100 años (Medina et al., en preparación). Incluimos a 312 adultos (58% mujeres) originarios de 12 municipios de Jalisco. Distribuimos la muestra por niveles educativos: básico ($n = 146$), medio ($n = 98$) y superior ($n = 68$). Agrupamos esta misma muestra por edad: 60 a 69 años ($n = 144$), 70 a 79 años ($n = 109$) y 80 años o más ($n = 59$).

En el estudio normativo con adultos jóvenes mexicanos encontramos que, al analizar el efecto de las variables sociodemográficas de años de escolaridad y edad, la tendencia general es al igual que en la muestra colombiana, es decir, que la media de los puntajes de los participantes con más edad y menos años de escolaridad es más baja. Otro rasgo distintivo es que la varianza es mayor en este grupo en comparación con el grupo de personas con menor edad y con más años de escolaridad (Zuno Reyes et al., 2023). Lo anterior deja un margen muy reducido para diferenciar, a partir de los puntajes en este grupo de personas neurotípicas, a aquellas que tienen deterioro cognitivo. La situación es aún más crítica si consideramos que el grupo de escolaridad donde se observa un aumento en la variabilidad de los resultados corresponde con el promedio de 9 años de escolaridad en Jalisco (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática [INEGI], 2021). De nuestros resultados en los estudios normativos se deriva lo fundamental que es la inclusión de la edad y la escolaridad como mediadoras del desempeño en las tareas del CERAD-MX.

Desempeño Cognitivo en Portadores de PSEN1_{E280A}, PSEN1_{A431E} y APP_{V717I} Evaluados con el CERAD-Col y el CERAD-MX

En consonancia con nuestro objetivo de determinar similitudes y diferencias en la trayectoria del declive cognitivo en portadores de las tres mutaciones que nos interesan por su localización geográfica, analizamos los resultados de investigaciones originales que dan seguimiento a la EAAD en Antioquia con el CERAD-Col, y en Jalisco, con el CERAD-MX, publicados con relación a:

- 1) Las diferencias en la etapa preclínica entre portadores y sus familiares no portadores en cada mutación, con el fin de detectar el inicio de los síntomas cognitivos antes de la etapa clínica, cuando estos ya afectan en la funcionalidad de la persona.

- 2) La trayectoria del declive o mantenimiento de los síntomas cognitivos a través de las comparaciones en estudios transversales entre portadores de una misma mutación que se encuentran en diferentes etapas de la EAAD, o bien, en estudios longitudinales.

Como marco de referencia para el lector presentamos en la Tabla 1, una síntesis de estos estudios, incluida la descripción sociodemográfica de nuestros participantes.

Tareas de Memoria del CERAD-Col al CERAD-MX

Los problemas progresivos en la memoria, principalmente en el olvido de información reciente, son las características cognitivas más sobresalientes relacionadas con la EA esporádica y la EAAD (Lopera, 2012).

Las tareas de memoria con estímulos verbales del Aprendizaje, Recuerdo Diferido y Reconocimiento de un LP del CERAD-NAB son ampliamente utilizadas para evaluar la integridad de la memoria en personas con EA (Schäfer et al., 2024). El CERAD-Col y de ahí que el CERAD-MX, incluyen, adicional a las tres tareas del LP, dos tareas de memoria verbal que utilizan un paradigma de recuerdo asociativo, facilitado con claves semánticas: El *Memory Impairment Screening* (MIS) (Buschke et al., 1999) y el *Memory Capacity Test* (MCT) (Buschke, 1984). Para la evaluación de la memoria con estímulos visuales, ambos protocolos incluyen las tareas de Evocación de Praxias Construccionales (PC) del CERAD-NAB original y como tarea complementaria, la Evocación de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCR).

La Memoria en Etapa Preclínica.

Los reportes de estudios transversales sobre el desempeño de portadores de *PSEN1*_{E280A} muestran que las tareas de memoria verbal y visual del CERAD-Col no permiten diferenciar a grupos de portadores preclínicos de no portadores en las tareas de Aprendizaje, Recuerdo Diferido y Reconocimiento de un LP (Rios-Romenets et al., 2020; Tirado et al., 2008;), ni en la Evocación de la FCR (Bocanegra et al., 2021). No obstante, estudios longitudinales (Aguirre-Acevedo et al., 2016; Rosselli et al., 2000) destacan que la tarea de Recuerdo Diferido de un LP es una de las medidas más sensibles para la identificación temprana de cambios en la memoria por EAAD en portadores de *PSEN1*_{E280A}, permitiendo detectar dificultades 12 años antes que la manifestación del deterioro cognitivo leve (DCL) y 17 años antes que el inicio de la demencia (Aguirre-Acevedo et al., 2016). De manera interesante, los portadores preclínicos generan más intrusiones en la tarea de Aprendizaje de un LP que grupos de portadores sintomáticos y no portadores de *PSEN1*_{E280A} (Tirado et al., 2008), resultado que se abordará con más detalle en la sección sintetizada de Funciones Ejecutivas.

En contraste con lo reportado en Colombia, en Jalisco el grupo preclínico de *PSEN1*_{A431E} no solo presentó puntuaciones más bajas que el grupo de familiares no portadores en las tareas del Recuerdo Diferido de un LP y Recuerdo Libre del MCT, sino que la edad fue un predictor de los resultados en estas tareas de memoria verbal, denotando, en esta etapa preclínica, una disminución “constante” en los puntajes a mayor edad y cercanía al inicio de los síntomas de demencia (Zuno-Reyes, 2025).

Tabla 1

Estudios desarrollados en el Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística con portadores de las mutaciones PSEN1_{A431E} y APP_{V717I}

Autores de las tesis y año de publicación	Diseño del estudio	Periodo del trabajo de campo	Título de las tesis	Participantes	Materiales de evaluación neuropsicológica
Zuno-Reyes, 2025	Transversal	2017 – 2019	Funciones Ejecutivas y Memoria en Portadores Preclínicos de las Mutaciones APPV717I y PSEN1A431E de la Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante en Jalisco	PSEN1_{A431E} : Grupo de portadores preclínicos [$n = 11$, Medad = 28.25 ($D.E. = 5.27$); Mescolaridad = 11.00 ($D.E. = 2.52$)]. Grupo de familiares no portadores [$n = 12$, Medad = 30.50 ($D.E. = 8.14$); Mescolaridad = 9.73 ($D.E. = 3.22$)]. APP_{V717I} : Grupo de portadores preclínicos [$n = 15$ Medad = 37.27 ($D.E. = 6.81$); Mescolaridad = 10.07 ($D.E. = 4.09$)]. Grupo de familiares no portadores [$n = 23$; Medad = 31.83 ($D.E. = 11.06$); Mescolaridad = 9.22 ($D.E. = 2.90$)].	Tareas de FE y memoria del CERAD-MX. Tareas de Retención de Dígitos en orden directo e inverso y Stroop del Neuropsi: Atención y Memoria. Tareas experimentales de FE por computadora: Go-NoGo, Local-Global, N-Back con letras y visuoespacial, Cubos de Corsi en orden directo e inverso.
Pérez-Rubio, 2022	Longitudinal	2019 - 2020	Declive Cognitivo de Portadores Preclínicos de la Mutación V717I de APP de la Enfermedad de Alzheimer Familiar	APP_{V717I} : Grupo de portadores presintomáticos [$n = 9$; Medad = 38.13 ($D.E. = 8.73$); Mescolaridad = 10.78 ($D.E. = 3.87$)]. Grupo de familiares no portadores [$n = 14$; Medad = 29.41 ($D.E. = 9.89$); Mescolaridad = 10.86 ($D.E. = 2.74$)].	Todas las tareas incluidas en el CERAD-MX.
Berumen-Ocegueda, 2003	Transversal	2017 - 2023	Linaje y Factores de Riesgo Modificables en	PSEN1_{A431E} : Grupo de portadores preclínicos ($n =$	MMSE y tareas de memoria verbal del CERAD-MX.

			Portadores de las Mutaciones V717I de APP y A431E de PSEN1 en Jalisco	12, <i>Medad</i> = 28.25; <i>Mescolaridad</i> = 11.08). Grupo portador con deterioro cognitivo (<i>n</i> = 10: deterioro cognitivo leve = 5, demencia leve = 2, demencia moderada = 3; <i>Medad</i> = 43.1; <i>Mescolaridad</i> = 10.5) Grupo de familiares no portadores (<i>n</i> = 11, <i>Medad</i> = 29.55; <i>Mescolaridad</i> = 10.27). APP_{V717I} : Grupo de portadores preclínicos (<i>n</i> = 14: deterioro cognitivo leve = 1; <i>Medad</i> = 37.73; <i>Mescolaridad</i> = 9.36). Grupo de familiares no portadores (<i>n</i> = 22; <i>Medad</i> = 31.59; <i>Mescolaridad</i> = 10.07).	
Preciado-Barón, 2024	Transversal	2020 – 2023	Rasgos Fonético-Fonológicos en la Expresión Oral de Portadores de la Mutación PSEN1A431E Causante de la Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante	PSEN1_{A431E} : Grupo no portador [<i>n</i> = 10; 70% mujeres; <i>Medad</i> = 33 (<i>D.E.</i> = 7.9)]. Grupo preclínico [<i>n</i> = 7; 86% mujeres; <i>Medad</i> = 26.4; (<i>D.E.</i> = 3.7)]. Grupo deterioro cognitivo leve [<i>n</i> = 9; 33% mujeres; <i>Medad</i> = 39.9 (<i>D.E.</i> = 3.7)] Grupo demencia [<i>n</i> = 8; 70% mujeres; <i>Medad</i> = 43.3 (<i>D.E.</i> = 4.4)].	Cuatro tareas de expresión oral: Planeación de un viaje, relato de una Historia de peligro, relato de una Historia feliz y Descripción de una lámina.

Nota. Todos los estudios fueron dirigidos por la Dra. Esmeralda Matute. *PSEN1* = presenilina 1; *APP* = proteína precursora de amiloide por sus siglas en inglés; *M* = media; *D.E.* = desviación estándar; MMSE = Mini-mental State Examination; CERAD-MX = adaptación y estandarización mexicana del protocolo neuropsicológico del Consorcio para el Establecimiento de un Registro para la Enfermedad de Alzheimer.

Por su parte, el grupo de portadores preclínicos de *APP*_{V717I} se desempeña de manera similar que el grupo de familiares no portadores, tanto en tareas de memoria con estímulos verbales como visuales del CERAD-MX (Zuno-Reyes, 2025). Nuestro seguimiento longitudinal de un año a un grupo de portadores preclínicos de *APP*_{V717I} (Pérez-Rubio, 2022), arrojar un tamaño del efecto grande en las tareas de Recuerdo Libre del MCT y Evocación de Praxias Construccional, ya que este grupo evocó un menor número de palabras y puntajes más bajos respectivamente en comparación con el grupo de familiares no portadores. El tamaño del efecto fue mediano en las tareas de Recuerdo Diferido y Reconocimiento de un LP, así como en la evocación de la FCR, con diferencias en el mismo sentido que la comparación anterior.

La Trayectoria del Desempeño en Memoria de la Etapa Preclínica a la Etapa Clínica.

De acuerdo con lo encontrado en personas que ya manifiestan síntomas de EAAD por *PSEN1*_{E280A} (Bocanegra et al., 2021; Tirado et al., 2008; Rios-Romenets et al., 2020), las tareas de memoria del CERAD-Col permiten diferenciar a portadores con demencia por *PSEN1*_{E280A}, quienes obtienen puntajes más bajos que el grupo preclínico y el grupo control de familiares no portadores.

En Jalisco, el declive de la memoria detectado en la etapa preclínica en los portadores de *PSEN1*_{A431E} (Zuno-Reyes, 2025) aumenta y es evidente en todas las tareas incluidas en el CERAD-MX con un desempeño más bajo del grupo de portadores sintomáticos en comparación con el grupo de portadores preclínicos (Berumen-Ocegueda, 2023).

En resumen, las dificultades en tareas de memoria con estímulos verbales del CERAD-Col y CERAD-MX se evidenciaron desde la etapa preclínica en los grupos de portadores de *PSEN1*_{E280A} y *PSEN1*_{A431E}. Si bien, en el grupo preclínico de *APP*_{V717I} no identificamos puntajes más bajos que su grupo control en tareas de memoria verbal del CERAD-MX, el estudio longitudinal permite detectar un declive sutil en las tareas de Recuerdo Diferido y Reconocimiento de un LP, Evocación de Praxias Construccionales, Recuerdo Libre del MCT, así como en la evocación de la FCR (Perez-Rubio, 2022).

El análisis de los estudios aquí referenciados destaca la pertinencia de utilizar abordajes tanto transversales como longitudinales, ya que las dificultades preclínicas en la memoria identificadas al evaluar a portadores de *PSEN1*_{E280A} con tareas del CERAD-Col fueron evidentes en el seguimiento longitudinal y no en estudios transversales, así como en el estudio transversal en la evaluación de portadores preclínicos de *PSEN1*_{A431E}.

Tareas de Lenguaje del CERAD-Col al CERAD-MX

El lenguaje requiere de un procesamiento organizado de símbolos verbales y reglas gramaticales para conformar todas nuestras enunciaciones (Lezak et al., 2012). Es una función tan compleja que, para facilitar su estudio se le descompone en distintos niveles, componentes y subsistemas. Los niveles del lenguaje son: fonológico, morfológico, sintáctico y textual (Simone, 2001) y en cada uno de ellos, se puede encontrar el componente semántico (significado) y pragmático (uso de acuerdo con el contexto; Leal Carretero, 2000). Estos niveles y componentes se encuentran soportados por dos subsistemas: el subsistema léxico (el vocabulario; Leal Carretero, 2000) y la gramática (p.ej., principios de organización de las unidades de una lengua; Di Tullio, 1997).

En el CERAD-Col y CERAD-MX sólo se consideran aspectos relacionados con el sistema léxico y componente semántico del lenguaje; las tareas de lenguaje utilizadas son la tarea de Denominación, conformada por 15 ítems de distinta frecuencia de uso (alta, mediana y baja) pertenecientes al Test de Denominación de Boston (Kaplan et al., 1983) y dos tareas de fluidez verbal: Fluidez Verbal Semántica que consiste en nombrar todos los animales posibles en un minuto y Fluidez Verbal Fonológica con los fonemas iniciales /f/, /a/ y /s/ ([FAS]; Borkowski et al., 1967), que solicita, en un minuto, nombrar todas las palabras posibles que comiencen con una determinada letra o fonema. La tarea de Fluidez Verbal Fonológica mide, además, aspectos ejecutivos de la conducta verbal, por ejemplo, la flexibilidad necesaria para alternar entre los tres ensayos (cada ensayo determinado por el fonema inicial), la autorregulación de errores perseverativos y control inhibitorio para controlar respuestas con los tipos de palabras que en la instrucción se solicita evitar (nombres propios y palabras derivadas).

El Lenguaje en Etapa Preclínica.

Los hallazgos a través de las tareas de lenguaje del CERAD-Col en personas preclínicas con la mutación *PSEN1*_{E280A} son consistentes en encontrar un desempeño similar con los no portadores en los puntajes totales de aciertos (Giudicessi et al., 2024); por ejemplo, en la tarea de Denominación (Ardila et al., 2000; Tirado et al., 2004), o en el desempeño de tareas de Fluidez Verbal (Arango-Lasprilla et al., 2007; Ardila et al., 2000); no obstante, el grupo de portadores preclínicos a través de una tarea específica, nombró un menor número de personas famosas que los no portadores (Arango-Lasprilla et al., 2007). Llama la atención que, en la tarea de Denominación los portadores preclínicos de *PSEN1*_{E280A} cometieron un mayor número de errores de tipo semántico en comparación con los no portadores, sin afectar el puntaje total de aciertos (Tirado et al., 2004).

En cuanto a los resultados que hemos encontrado en portadores jaliscienses de *PSEN1*_{A431E} en etapa preclínica, estos obtienen una menor puntuación que los no portadores en las tareas de Denominación y de Fluidez Verbal Semántica (Zuno-Reyes, 2025). No obstante, a través de otras tareas específicas (Preciado-Barón, 2024), no identificamos rasgos fonéticos o fonológicos que distinguieran a grupos asintomáticos (preclínicos y no portadores). Contrario a lo observado en los portadores preclínicos que viven en Jalisco, fue el resultado obtenido en grupos de portadores preclínicos de *PSEN1*_{A431E} que viven en Estados Unidos, cuyo desempeño es similar al del grupo control en tareas de Denominación y Fluidez Verbal ajenas al CERAD-MX (Lee et al., 2013; Ringman et al., 2005). La discrepancia entre los resultados de los estudios realizados en México y en Estados Unidos con portadores preclínicos de *PSEN1*_{A431E} sugieren la influencia de aspectos culturales (p.ej., los estímulos seleccionados en la tarea de Denominación o frecuencia de uso de los fonemas del FAS en México comparado con Estados Unidos), el bilingüismo, así como otras variables resultantes de la migración de las familias jaliscienses.

En portadores preclínicos de *APP*_{V717I}, las tareas de lenguaje del CERAD-MX no permiten diferenciarlos del grupo de no portadores en la evaluación de línea base o en el seguimiento longitudinal de un año (Pérez-Rubio, 2022).

La Trayectoria del Desempeño en Lenguaje de la Etapa Preclínica a la Etapa Clínica.

En personas que ya presentan características clínicas de EAAD por *PSEN1*_{E280A}, los hallazgos sobre dificultades en el lenguaje también son consistentes. Se ha sugerido que el declive del lenguaje observado en portadores de *PSEN1*_{E280A} a través de la tarea de Denominación, comienza a evidenciarse cuando inician las quejas subjetivas de memoria (Ardila et al., 2000) y que, tanto los puntajes de Denominación, como de Fluidez Verbal Semántica se observan más bajos cuando los portadores presentan un declive cognitivo objetivo en su evaluación neuropsicológica (Acosta-Baena et al., 2011). En el seguimiento longitudinal de portadores de *PSEN1*_{E280A} que ya manifiestan síntomas de demencia, reportan que la disminución de los puntajes en las tareas de lenguaje del CERAD-NAB original inician después al observado en los puntajes en tareas de memoria verbal, siendo más sensible la tarea de Fluidez Verbal Semántica que la tarea de Denominación en la identificación de estas dificultades (Roselli et al., 2000). Así, en las etapas sintomáticas de EAAD por *PSEN1*_{E280A}, el hallazgo acerca de un desempeño bajo tanto en la tarea de Denominación como en la de Fluidez Verbal es replicado (Arango-Lasprilla et al., 2003; Lopera et al., 1997; Roselli et al., 2000), mostrando una disminución en los puntajes a lo largo del tiempo y de la trayectoria de declive cognitivo (Roselli et al., 2000).

En el trabajo que realizamos en el Laboratorio de Neuropsicología y Neurolingüística, destacamos que en personas sintomáticas con EAAD, los familiares (informantes) reportaron como rasgos iniciales (con una prevalencia de 22%), problemas de lenguaje descritos como “dificultades para pronunciar palabras, tartamudear, arrastrar la lengua y problemas en la escritura” (Berumen-Ocegueda, 2023). Estos antecedentes directos apoyaron la pertinencia de explorar más a fondo las características del lenguaje en esta población, ahondando en aspectos fonéticos y fonológicos, considerando la presencia de tartamudeos, parafasias fonológicas, producciones ininteligibles, así como características fonológicas a nivel de discurso, como interrupciones en los textos orales (p.ej., pausas, muletillas, repeticiones de palabras) y su velocidad (palabras por minuto; Preciado-Barón, 2024). Identificamos algunos de estos rasgos en la expresión oral de personas sintomáticas desde las primeras etapas (DCL) que se acentúan en etapas posteriores de demencia. En el grupo de DCL se detectaron parafasias fonológicas y producciones ininteligibles; mientras que en el grupo de demencia, además de estos rasgos, los tartamudeos también fueron característicos. A nivel de discurso, en la expresión oral del grupo con DCL se identificaron mayor número de pausas silentes largas y un menor número de palabras por minuto en comparación con los grupos asintomáticos (Preciado-Barón, 2024).

Así, encontramos que los portadores de *PSEN1*_{A431E} manifiestan dificultades preclínicas en el lenguaje según su evaluación con tareas del CERAD-MX, que son mayores en etapas clínicas al evaluarlos con otras tareas que no están incluidas en el CERAD-MX. En portadores de *PSEN1*_{E280A} y de *APP*_{V717I}, los resultados indican que el declive en el lenguaje es evidente hasta etapas clínicas de la EAAD.

Funciones Ejecutivas del CERAD-Col al CERAD-MX

El deterioro de las funciones ejecutivas compromete la autonomía, capacidad de autorregulación y adaptabilidad social, incluso, cuando otras funciones motoras, sensoriales y cognitivas mantengan un rendimiento típico (Lezak et al., 2012). La evaluación de las funciones ejecutivas es recomendada por las mesas de trabajo que definen la etapa preclínica de la EA

esporádica y la EAAD, dado que numerosos reportes evidencian su afectación temprana (Dubois et al., 2016).

El protocolo original del CERAD-NAB no incluye tareas para la evaluación de las funciones ejecutivas, por lo que extensiones de este protocolo, como en el CERAD-Col agregan medidas de este tipo: El *Modified Wisconsin Card Sorting Test* ([M-WCST], Nelson, 1976) en su versión abreviada de la tarea original ([WCST]; Berg, 1948) para la evaluación de la flexibilidad cognitiva, razonamiento abstracto, conceptualización y funciones ejecutivas en general. También, la parte A de las Matrices Progresivas de Raven (Raven, 1941), que es considerada como una medida de habilidad mental general y razonamiento fluido; es una tarea sensible a lesiones frontales y puede reflejar fallas en el razonamiento abstracto y la solución de problemas.

Así mismo, cualidades en los tipos de errores que se generan en distintas tareas cognitivas pueden reflejar disfunción ejecutiva (Lezak et al., 2012). Las respuestas intrusivas sugieren fallas en el control inhibitorio de distractores o de interferencia, provocando respuestas que son ajenas a la tarea en curso (Schram et al., 1995). También, las respuestas perseverativas son errores que persisten aún cuando se explicita a la persona evaluada que su solución es incorrecta (Heaton et al., 1993). El CERAD-MX mantiene estas tareas con instrucciones precisas para su aplicación y calificación.

Las Funciones Ejecutivas en Etapa Preclínica.

En la tarea original del WCST (Berg, 1948), estudios que agrupan a portadores preclínicos de *PSEN1*_{E280A} reportan que el número de errores perseverativos fue mayor en portadores preclínicos que en no portadores (Guzmán-Vélez et al., 2018); a su vez, los portadores preclínicos logran conformar una cantidad similar de categorías en comparación con los no portadores (Parra et al., 2010), siendo entonces el puntaje de errores y no de precisión el que refleja dificultades.

Al evaluar a los portadores de las mutaciones identificadas en Jalisco, encontramos que en línea base (Zuno-Reyes, 2025), las tareas de funciones ejecutivas del CERAD-MX no permitieron diferenciar al grupo de portadores preclínicos de los no portadores de *PSEN1*_{A431E}.

En contraste, respecto al efecto de la mutación *APP*_{V717I}, el puntaje de Respuestas del Nivel Conceptual del M-WCST muestra que el grupo de portadores preclínicos genera menor cantidad de respuestas de este tipo. Así mismo, en la evaluación de seguimiento (Pérez-Rubio, 2022), el grupo de portadores preclínicos obtuvo un menor número de categorías que los no portadores en el M-WCST.

Por último, respecto a puntajes que refieren tipos de errores en tareas que miden otras funciones cognitivas, tanto en la tarea de Aprendizaje, como en el Recuerdo Diferido de un LP, los portadores preclínicos de *PSEN1*_{E280A} generan más errores perseverativos, así como intrusiones de tipo “contaminaciones” y “no relacionadas” que el grupo de familiares no portadores, siendo así un rasgo ejecutivo distintivo en esta etapa previa al impedimento funcional (Tirado et al., 2008), reflejado como un tipo de error ejecutivo en tareas que evalúan memoria verbal y no en tareas específicas para la evaluación de las funciones ejecutivas. En Jalisco, tenemos el trabajo prospectivo de analizar la frecuencia de errores intrusivos y perseverativos en las tareas de memoria de un LP en los grupos con las mutaciones *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I}.

La Trayectoria del Desempeño en Tareas Relacionadas con las Funciones Ejecutivas de la Etapa Preclínica a la Etapa Clínica.

Respecto a la mutación $PSEN1_{E280A}$, en el WCST, los portadores sintomáticos generan un menor número de categorías que los portadores preclínicos (Parra et al., 2010) lo que sugiere la presencia un declive en la flexibilidad cognitiva que es identificable hasta la etapa clínica. También, en personas que manifiestan síntomas de demencia, Rosselli et al. (2000) dan un seguimiento longitudinal de 18 meses, evaluados en tres diferentes momentos, a un grupo de 12 portadores sintomáticos con EAAD por $PSEN1_{E280A}$ comparados con dos grupos control, el primero de 15 familiares no portadores y el segundo de 10 personas con EA esporádica. Desde la evaluación de línea base, el grupo con EAAD obtiene puntajes más bajos que los dos grupos control en el Raven-A, además de ser el único grupo que observa un declive significativo de la primera a la tercera evaluación en esta tarea.

En los grupos de participantes sintomáticos evaluados en Jalisco, las tareas ejecutivas no permitieron la identificación de un cambio longitudinal en esta función al evaluar a portadores preclínicos de APP_{V717I} , tampoco obtuvimos hallazgos que sugieran dificultades en la tarea de Raven-A (Berumen-Ocegueda, 2023; Pérez-Rubio, 2022).

Así, en $PSEN1_{E280A}$ y APP_{V717I} , la cantidad de Respuestas Perseverativas, las Respuestas del Nivel Conceptual y el Total de Categorías en el M-WCST, así como la presencia de errores intrusivos en la tarea de Aprendizaje de un Listado de Palabras en $PSEN1_{E280A}$, indican fallas en su desempeño desde la etapa preclínica, sin que esto se identifique en los portadores de $PSEN1_{A431E}$.

Atención y Velocidad de Procesamiento del CERAD-Col al CERAD-MX

Las funciones atencionales subyacen y mantienen la actividad de funciones cognitivas (Lezak et al., 2012), como el aprendizaje, la memoria y las funciones ejecutivas (Callahan y Terry; 2015). La capacidad para enfocar la atención en estímulos ambientales relevantes, para evitar omisiones e ignorar los estímulos irrelevantes de manera eficiente, son habilidades atencionales vulnerable a diversas condiciones neurológicas, incluyendo la EA esporádica (Callahan y Terry; 2015) y la EAAD, observable en características como mayor lentitud y aumento de errores en tareas atencionales (Medina et al., 2021; Ringman, 2005).

El CERAD-Col incluye dos tareas complementarias para la evaluación de la atención y velocidad de procesamiento: Dígitos y Símbolos de la escala WAIS III (Wechsler, 1997) y el *Trail Making Test - A* ([TMT-A]; Reitan y Wolfson, 1985), considerando las medidas de tiempo de ejecución y los aciertos. Estas tareas se mantienen en el CERAD-MX y en el año 2022 (Medina, en preparación), incorporamos a la versión mexicana, la tarea de Retención de Dígitos en orden directo del Neuropsi: Atención y Memoria (Ostrosky et al, 2012), con la finalidad de tener medidas con estímulos numéricos que ahonden en el funcionamiento atencional, de la memoria a corto plazo y la memoria operativa (con la modalidad en orden inverso).

La Atención y Velocidad de Procesamiento en Etapa Preclínica.

Los estudios revisados acerca de EAAD por $PSEN1_{E280A}$, no reportan diferencias al comparar el desempeño de portadores preclínicos y no portadores en las tareas del TMT-A (Guzmán-Vélez et al., 2018; Parra et al., 2010), ni en Dígitos-Símbolos (Guzmán-Vélez et al., 2018). En Jalisco, tampoco encontramos fallas en la ejecución de estas tareas en la etapa

preclínica de portadores de *PSEN1*_{A431E} o de *APP*_{V717I} en su evaluación de línea base (Zuno-Reyes, 2025), ni en la evaluación de seguimiento realizada un año después en los familiares en riesgo de EAAD por *APP*_{V717I} (Pérez-Rubio, 2022).

La Trayectoria del Desempeño en Atención y Velocidad de Procesamiento de la Etapa Preclínica a la Etapa Clínica.

Respecto a los cambios en el desempeño en tareas que miden atención y velocidad de procesamiento, Ardila et al. (2000) reportan que la presencia de quejas subjetivas de memoria se asocia con la identificación de dificultades atencionales a través de la tarea de Cancelación, resultando más evidentes en etapas tempranas de la demencia por *PSEN1*_{E280A}, particularmente con tiempos más lentos para completar las tareas (Arango-Lasprilla et al., 2003).

En Jalisco no hemos analizado aún el desempeño de grupos de portadores sintomáticos con EAAD por *PSEN1*_{A431E} o *APP*_{V717I} en las tareas del TMT-A o en Dígitos-Símbolos, pero tenemos la intención de incluir estas medidas en próximos análisis.

De tal forma, las tareas de atención y velocidad de procesamiento del CERAD-Col y el CERAD-MX no permiten identificar dificultades preclínicas en los grupos evaluados, tanto en estudios transversales como longitudinales, mientras que en grupos que incluyen a personas que ya manifiestan quejas cognitivas subjetivas y síntomas clínicos asociados con la EAAD por *PSEN1*_{E280A}, la tarea de Cancelación resultó una tarea sensible para distinguirlos, principalmente asociado con la manifestación de quejas de memoria.

Habilidades Visuo-construccionales del CERAD-Col al CERAD-MX

Las habilidades visuo-construccionales involucran la percepción y manipulación de información visual para crear objetos o patrones. Requieren del reclutamiento de distintas habilidades cognitivas, como la capacidad de atención, concentración, coordinación motora, percepción visuo-espacial, planeación, organización y orientación en el espacio (Zhang et al., 2021). Las tareas que evalúan estas habilidades varían en complejidad e incluyen copias a lápiz y papel de dibujos geométricos, así como la construcción de estructuras en dos o tres dimensiones.

En el estudio de las habilidades visuo-construccionales en la EAAD es esperado identificar, en la trayectoria del declive cognitivo, dificultades en la evocación de las figuras previas a una afectación en las habilidades gráficas y construccionales relacionadas con la capacidad para copiarlas (Knechtel y Lehrner, 2023).

El CERAD-NAB original incluye la tarea de Praxias Construccionales (Fillenbaum et al., 2011; Rosen et al., 1984), que consiste en la copia en lápiz y papel de cuatro figuras geométricas (círculo, rombo, rectángulos superpuestos y un cubo). Como tarea complementaria, en el CERAD-Col (Henao-Arboleda et al., 2010; Torres et al., 2019) se incluye la Copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth ([FCR]; Rey y Osterrieth, 1941). Se registra el tiempo en segundos requeridos para la Copia y de manera inmediata, se solicita su Evocación.

Las Habilidades Visuo-construccionales en Etapa Preclínica.

Estudios transversales realizados en Colombia con la mutación *PSEN1*_{E280A} encuentran puntajes similares entre portadores preclínicos y no portadores en la Copia y Evocación de Praxias Construccionales (Arango-Lasprilla et al., 2003).

En México, al evaluar a los grupos de portadores preclínicos y no portadores de las mutaciones *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I}, identificamos un desempeño similar en las tareas que miden habilidades visuo-construccionales. No así, al comparar ambos grupos de portadores preclínicos (*PSEN1*_{A431E} vs. *APP*_{V717I}), el grupo con *APP*_{V717I} obtiene una menor cantidad de aciertos en la Copia de la FCR que el grupo con *PSEN1*_{A431E} (Zuno-Reyes, 2025).

También, en el estudio longitudinal de los familiares jaliscienses en riesgo de EAAD por *APP*_{V717I} observamos que en la evaluación de línea base obtienen menor cantidad de aciertos que los no portadores en la Copia de Praxias Construccionales, en la Copia de la FCR y requieren menos tiempo para completar la Copia de la FCR. El desempeño de este grupo de portadores preclínicos se mantiene similar, en la segunda evaluación de seguimiento en ambas tareas, mientras que en los no portadores, incluso se observa un aumento en su rendimiento (Pérez-Rubio, 2022). De tal forma, en el caso de los portadores preclínicos, no se detecta un posible beneficio del efecto de aprendizaje o práctica de la tarea de la primera a la segunda evaluación.

La Trayectoria del Desempeño en Habilidades Visuo-Construccionales de la Etapa Preclínica a la Etapa Clínica.

En el seguimiento longitudinal de personas con EAAD por *PSEN1*_{E280A} evaluadas con el CERAD-NAB original, los puntajes en la tarea de Copia de Praxias Construccionales son los últimos en mostrar un declive (Aguirre-Acevedo et al, 2016), lo que contrasta con el resultado previamente descrito acerca de las fallas visuo-construccionales preclínicas en nuestro grupo de portadores con *APP*_{V717I}, las cuales se observan incluso previas a fallas en tareas de memoria verbal del CERAD-MX (Pérez-Rubio, 2022; Zuno-Reyes, 2025).

En la etapa clínica, los portadores de *PSEN1*_{E280A} obtienen puntajes más bajos en estas medidas visuo-construccionales en comparación con grupos de portadores preclínicos y no portadores (Vila-Castelar et al., 2020), donde la Copia y Evocación del rombo y el cubo en la tarea de Praxias Construccionales, son más sensibles para la identificación de dificultades construccionales en etapas sintomáticas (Arango-Lasprilla et al., 2003).

En resumen, desde la etapa preclínica, únicamente en el grupo de portadores de *APP*_{V717I} muestra rasgos que sugieren dificultades visuo-construccionales a partir de su desempeño en las tareas del CERAD-MX, efecto que no encontramos en los portadores preclínicos de las mutaciones *PSEN1*_{A431E} en México y *PSEN1*_{E280A} en Colombia; no obstante, en personas con EAAD por *PSEN1*_{E280A} se identificaron dificultades en la Copia de figuras una vez que los síntomas clínicos cumplen con los criterios de demencia.

El MMSE para la Evaluación de la Función Cognitiva Global

El *Mini-mental State Examination* (MMSE) es un instrumento utilizado con frecuencia en la clínica y en investigación como cribado para la identificación de deterioro cognitivo (Folstein et al., 1975), siendo las dificultades en la orientación temporal y la atención las que se detectan con este instrumento en etapas tempranas de la EAAD (Ringman et al., 2007).

El CERAD-Col los reactivos de las subpruebas que componen el MMSE del CERAD-NAB original están modificados para hacerlos relevantes a su población, eliminando la tarea de deletreo inverso de la palabra “mundo” y cambian las palabras utilizadas para las subpruebas de codificación y recuerdo de tres palabras a “silla”, “mesa” y “lápiz” (Torres et al., 2019). En la

adaptación del MMSE del CERAD-Col al CERAD-MX, cambiamos los reactivos de Orientación y Lugar de “barrio” y “departamento” a su equivalente en México de “colonia” y “estado”.

La Función Cognitiva Global Evaluada con el MMSE en Etapa Preclínica.

Los resultados encontrados al aplicar el MMSE del CERAD-Col a portadores preclínicos de *PSEN1*_{E280A} muestran resultados inconsistentes: algunos estudios no encuentran diferencias al comparar sus grupos de portadores preclínicos con familiares no portadores (Bobes et al., 2010; Quiroz et al., 2011), mientras que otros estudios sí encuentran diferencias en comparaciones entre grupos equivalentes (Ríos-Romenets et al., 2020).

En el estudio de línea base en Jalisco (Zuno-Reyes, 2025), utilizamos el puntaje total del MMSE del CERAD-MX como una de las medidas para selección de los participantes en etapa preclínica, donde encontramos que al comparar los grupos de portadores preclínicos con los de no portadores de *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I}, así como entre ambos grupos de portadores, el desempeño resulta similar. En portadores de la mutación *PSEN1*_{A431E}, tenemos, como trabajo prospectivo, el análisis de los puntajes del CERAD-MX de las evaluaciones de seguimiento. En cuanto a nuestro seguimiento longitudinal de personas en riesgo de EAAD por *APP*_{V717I}, el MMSE fue la única medida donde encontramos un cambio de la evaluación de línea base a la de seguimiento, puntaje que en el grupo de portadores preclínicos disminuyó desde edades menores a los 35 años, mientras que el grupo de no portadores mantuvo su desempeño.

La Trayectoria del Desempeño en el MMSE de la Etapa Preclínica a la Etapa Clínica.

El grupo de portadores sintomáticos de *PSEN1*_{E280A} obtiene, como es de esperarse, puntuaciones más bajas en el MMSE en comparación con portadores preclínicos y no portadores (Bobes et al, 2010; Guzman-Velez et al, 2020). Destacamos además el resultado encontrado por Rosselli et al. (2000), que, en su seguimiento longitudinal de 18 meses a personas en riesgo de EAAD por *PSEN1*_{E280A} así como en personas sintomáticas, el puntaje total del MMSE disminuye de la primera a la tercera evaluación en el grupo de portadores sintomáticos, pero también, en el grupo de portadores preclínicos, mientras que en el grupo de no portadores, el puntaje se mantiene longitudinalmente.

En resumen, si bien el MMSE es una prueba de cribado para la estimación de presencia de deterioro cognitivo con un puntaje de corte sugerido para demencia, encontramos que desde la etapa preclínica se observa una disminución longitudinal de los puntajes tanto para los portadores de *PSEN1*_{E280A} como de *APP*_{V717I}, acercándose al puntaje de corte sugerido conforme se aproximan a la edad estimada del inicio de los síntomas para cada mutación.

Conclusiones

Al revisar las diferentes publicaciones acerca de las características cognitivas en EAAD por *PSEN1*_{E280A}, *PSEN1*_{A431E} y *APP*_{V717I}, encontramos que dependiendo de la etapa en que se encuentren las personas evaluadas y de la mutación específica que presentan, su desempeño es diferenciable a partir de las tareas del CERAD-Col y del CERAD-MX, donde destacan perfiles multidominio desde la etapa preclínica en los portadores de las tres mutaciones: en *PSEN1*_{E280A} indican fallas amnésicas y disejecutivas preclínicas, quienes al evolucionar hacia una queja subjetiva de memoria, avanzan hacia dificultades en tareas de lenguaje de Fluidez Verbal, de habilidades visuo-construccionales y en la capacidad de Denominación.

El inicio del declive para los portadores de *PSEN1*_{A431E} se caracteriza por la presencia de fallas en la memoria y en el lenguaje. No hemos analizado aún si los rasgos observados cambian o se mantienen longitudinalmente.

Por último, los portadores de *APP*_{V717I} evaluados por nuestro grupo con el CERAD-MX presentan rasgos atípicos predominantes en funciones ejecutivas y habilidades visuo-construccionales, donde longitudinalmente encontramos que el MMSE es sensible a la identificación de un declive en los puntajes a un año de la primera evaluación. Consideramos que es necesario desglosar los resultados del MMSE por subpruebas (p.ej.: orientación en tiempo, recuerdo del listado de tres palabras) para detectar de manera específica el origen de las fallas. Además, continuaremos con el análisis para detectar a si este declive es consistente con el seguimiento longitudinal que tenemos vigente, del año 2017 al 2025 tanto para portadores de *APP*_{V717I}, como de *PSEN1*_{A431E}.

Como era de esperarse, las tareas de memoria con estímulos verbales del CERAD-Col y el CERAD-MX estuvieron incluidas en una mayor cantidad de reportes que otras tareas cognitivas de estos protocolos, donde los resultados en la tarea de Recuerdo Diferido de un Listado de Palabras y el Recuerdo Libre del MCT son sensibles para la identificación de la etapa preclínica de portadores de las mutaciones *PSEN1*_{E280A} y *PSEN1*_{A431E}, no así para *APP*_{V717I}.

Esta síntesis es un acercamiento hacia la propuesta entusiasta del Dr. Francisco Lopera y la Dra. Esmeralda Matute, apoyada por la colaboración fundamental con el Dr. John M. Ringman y el Dr. Luis E. Figuera, por conocer las características cognitivas de las familias en Jalisco. En el trabajo futuro, podremos comparar nuestros resultados locales con los resultados obtenidos con el CERAD-MX en participantes de origen mexicano que viven en los Estados Unidos, así como con las familias en Colombia, con el CERAD-Col.

Analizar nuestros datos en conjunto nos permitirá generar discusiones que refuercen la necesidad por ajustar medidas cognitivas que sean pertinentes para cada población, ahondar en las características sociodemográficas y socioculturales de nuestros participantes, analizar el efecto de cada mutación por separado y continuar esfuerzos colaborativos multisitio que permitan el diálogo horizontal entre las experiencias de las familias que atendemos, las personas que trabajamos en la clínica y en la investigación de las demencias. Considerar la ubicación de la mutación en el gen nos abrirá las puertas para comprender las diferencias en el declive cognitivo entre los portadores de cada una de estas mutaciones.

Referencias

- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Saldarriaga, A., y 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70323-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70323-9)
- Aguirre-Acevedo, D. C. A., Gómez, R. D., Másmela, S. M., Arboleda, E. H., Artunduaga, M. M., Muñoz, C., Arana, A., Salazar, D. A. P., y Restrepo, F. L. (2007). Validez y fiabilidad de la batería neuropsicológica CERAD-Col. *Revista de Neurología*, 45(11), 655-660 <https://doi.org/10.33588/rn.4511.2007086>
- Aguirre-Acevedo, D. C., Lopera, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Giraldo, M., Bangdiwala, S. I., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Langbaum, J. B., Quiroz, Y. T., y Jaimes, F. (2016). Cognitive decline in Colombian kindred with autosomal dominant Alzheimer disease: A retrospective cohort study. *JAMA Neurology*, 73(4), 431–438. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4851>
- Aloraso-Vitatela, M. E., Mena-López, R., y Sosa-Ortíz, A. L. (2006). La investigación actual de la enfermedad de Alzheimer y otros procesos demenciales en México. *Archivos de Neurociencias*, 11(1), 119-124.
- AlzForum. (s.f.). PSEN1 E280A (Paiza). Recuperado el 16 de febrero de 2025, de <https://www.alzforum.org/mutations/psen1-e280a-paiza>
- Arango-Lasprilla, J. C., Cuetos, F., Valencia, C., Uribe, C., y Lopera, F. (2007). Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(8), 892–900. <https://doi.org/10.1080/13803390601174151>
- Arango-Lasprilla, J. C., Iglesias, J., y Lopera, F. (2003). Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280A in the presenilin 1 gene. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 18(3), 137–146. <https://doi.org/10.1177/153331750301800306>
- Ardila, A., y Keating, K. (2007). Cognitive abilities in different cultural contexts. En B. P. Uzzell, M. Ponton, y A. Ardila (Eds.), *International handbook of cross-cultural neuropsychology* (pp. 109–125). Lawrence Erlbaum Associates.
- Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., Arcos, M., Murcia, C., Arango-Viana, J. C., Ossa, J., Goate, A., y Kosik, K. S. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single Presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 515–528. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00041-4)
- Asociación Americana de Psiquiatría (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5a ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Bateman, R. J., Aisen, P. S., De Strooper, B., Fox, N. C., Lemere, C. A., Ringman, J. M., Salloway, S., Sperling, R. A., Windisch, M., y Xiong, C. (2011). Autosomal-dominant Alzheimer's disease: A review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/alzrt59>
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39(1), 15–22. <https://doi.org/10.1080/00221309.1948.9918159>

- Berumen-Ocegueda, I. E. (2023). *Linaje y factores de riesgo modificables en portadores de las mutaciones V717I de APP y A431E en PSEN1* [Tesis de Maestría, Instituto de Neurociencias CUCBA]. Biblioteca Digital de la Universidad de Guadalajara <https://hdl.handle.net/20.500.12104/96486>
- Bobes, M. A., García, Y. F., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Galán, L., Vega, M., Trujillo, N., Valdes-Sosa, M., y Valdes-Sosa, P. (2010). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Human Brain Mapping, 31*(2), 247–265. <https://doi.org/10.1002/hbm.20861>
- Bocanegra, Y., Fox-Fuller, J. T., Baena, A., Guzmán-Vélez, E., Vila-Castelar, C., Martínez, J., Torrico-Teave, H., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2021). Association between visual memory and *in vivo* amyloid and tau pathology in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 27*(1), 47–55. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000673>
- Borkowski, J. G., Benton, A. L., y Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia, 5*(2), 135–140. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(67\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(67)90015-2)
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology, 6*(4), 433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., y Lipton, R. B. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology, 52*(2), 231–238. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.2.231>
- Callahan, P. M., y Terry, A. V. (2015). Attention. En K. Kantak y J. Wettstein (Eds.), *Cognitive enhancement. Handbook of experimental pharmacology*. (Vol. 228, pp. 161–189). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16522-6_5
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C. S., y Salinas M. (1987). Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Médica Colombiana, 12*(2), 55-61. <https://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/3695>
- Di Tullio, Á. (1997). Manual de gramática del Español. Desarrollos teóricos. Ejercicios. Soluciones. (2a. ed.). Edicial.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R.,...Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia, 12*(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dumois-Petersen, S., Gallegos-Arreola, M. P., Magaña-Torres, M. T., Perea-Díaz, F. J., Ringman, J. M., y Figuera, L. E. (2020). Autosomal dominant early onset Alzheimer's disease in the Mexican state of Jalisco: High frequency of the mutation PSEN1 c.1292C>A and phenotypic profile of patients. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics, 184*(4), 1023-1029. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31865>
- Fillenbaum, G. G., Burchett, B. M., Unverzagt, F. W., Rexroth, D. F., y Welsh-Bohmer, K. (2011). Norms for CERAD constructional praxis recall. *The Clinical Neuropsychologist, 25*(8), 1345–1358. <https://doi.org/10.1080/13854046.2011.614962>
- Fillenbaum, G. G., y Mohs, R. (2023). CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) neuropsychology assessment battery: 35 years and counting. *Journal of*

- Alzheimer's Disease: Journal of Alzheimer's Disease*, 93(1), 1–27. <https://doi.org/10.3233/JAD-230026>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gómez Valencia, L., Alonso, E., Figueroa, H. H., y Escobar, A. (1986). Enfermedad de Alzheimer. Presentación de 7 casos en 3 familias. *Revista de Investigación Clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*, 38(3), 261-267.
- Giudicessi, A., McDowell, C. P., Martínez, J. E., Baena, A., Vila-Castelar, C., Norton, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Tirado, V., Bocanegra, Y., Guzman-Velez, E., Lopera, F., Cronin-Golomb, A., y Quiroz, Y. T. (2024). Cognitive outcomes in autosomal-dominant Alzheimer's disease: A comprehensive review from a Colombian kindred with the presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 101(2), 397–415. <https://doi.org/10.3233/JAD-240360>
- Guzmán-Vélez, E., Jaimes, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Norton, D. J., Papp, K. V., Amariglio, R., Rentz, D., Baena, A., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Giraldo, M., Sperling, R. A., Lopera, F., y 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. <https://doi.org/10.3233/JAD-180078>
- Guzmán-Vélez, E., Martínez, J., Papp, K., Baena, A., Vila-Castelar, C., Artola, A., Schultz, A. P., Bocanegra, Y., Sanchez, J., Rentz, D., Tariot, P. N., Reiman, E. M., Sperling, R., Johnson, K. A., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2020). Associative memory and in vivo brain pathology in asymptomatic presenilin-1 E280A carriers. *Neurology*, 95(10). <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010177>
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., y Curtiss, G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test manual: Revised and expanded. Psychological Assessment Resources.
- Henao-Arboleda, E., Muñoz, C., Aguirre-Acevedo, D. C., Lara, E., Pineda, D. A., y Lopera, F. (2010). Datos normativos de pruebas neuropsicológicas en adultos mayores en una población Colombiana. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 5(3), 214-226. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179318868005>
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. (2021). *Censo de Población y Vivienda 2020*. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. México. Recuperado de <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/#Microdatos>
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., y Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2a. ed.). Lea & Febiger.
- Knecht, P., y Lehrner, J. (2023). Visuoconstructional abilities of patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 36(4), 323–335. <https://doi.org/10.1177/08919887221135549>
- Leal Carretero, F. (2000). Diez preguntas sobre el lenguaje, y un intento por responderlas desde una perspectiva principalmente sintáctica. En V. Alcaraz (Ed.) *Una mirada múltiple sobre el lenguaje* (pp. 33–92). Universidad de Guadalajara.
- Lee, G. J., Lu, P. H., Medina, L. D., Rodríguez-Agudelo, Y., Melchor, S., Coppola, G., Braskie, M. N., Hua, X., Apostolova, L. G., Leow, A. D., Thompson, P. M., y Ringman, J. M. (2013). Regional brain volume differences in symptomatic and presymptomatic carriers of familial

- Alzheimer's disease mutations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(2), 154–162. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-302087>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., Y Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
- Llibre-Guerra, J. J., Li, Y., Allegri, R. F., Mendez, P. C., Surace, E. I., Llibre-Rodriguez, J. J., Sosa, A. L., Aláez-Verson, C., Longoria, E. M., Tellez, A., Carrillo-Sánchez, K., Flores-Lagunes, L. L., Sánchez, V., Takada, L. T., Nitrini, R., Ferreira-Frota, N. A., Benevides-Lima, J., Lopera, F., Ramírez, L., Jiménez-Velázquez, I., ... Bateman, R. J. (2021). Dominantly inherited Alzheimer's disease in Latin America: Genetic heterogeneity and clinical phenotypes. *Alzheimer's & Dementia* 17(4), 653–664. <https://doi.org/10.1002/alz.12227>
- Lopera, F., Ardila, A., Martínez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., Arango-Lasprilla, J. C., Hincapié, L., Arcos-Burgos, M., Ossa, J. E., Behrens, I. M., Norton, J., Lendon, C., Goate, A. M., Ruiz-Linares, A., Rosselli, M., y Kosik, K. S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA*, 277(10), 793–799.
- Lopera, F. (2012). Enfermedad de Alzheimer familiar. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 163–188. <http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/322>
- Luckett, P. H., McCullough, A., Gordon, B. A., Strain, J., Flores, S., Dincer, A., McCarthy, J., Kuffner, T., Stern, A., Meeker, K. L., Berman, S. B., Chhatwal, J. P., Cruchaga, C., Fagan, A. M., Farlow, M. R., Fox, N. C., Jucker, M., Levin, J., Masters, C. L., Mori, H., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). (2021). Modeling autosomal dominant Alzheimer's disease with machine learning. *Alzheimer's & Dementia*, 17(6), 1005–1016. <https://doi.org/10.1002/alz.12259>
- Medina, L. D., Woo, E., Rodriguez-Agudelo, Y., Chaparro Maldonado, H., Yi, D., Coppola, G., Zhou, Y., Chui, H. C., y Ringman, J. M. (2021). Reaction time and response inhibition in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain and cognition*, 147, 105656. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105656>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D., y Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159–1165. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.9.1159>
- Murrell, J., Ghetti, B., Cochran, E., Macias-Islas, M. A., Medina, L., Varpetian, A., Cummings, J. L., Mendez, M. F., Kawas, C., Chui, H., y Ringman, J. M. (2006). The A431E mutation in PSEN1 causing Familial Alzheimer's Disease originating in Jalisco State, Mexico: An additional fifteen families. *Neurogenetics*, 7, 277–279. <https://doi.org/10.1007/s10048-006-0053-1>
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(76\)80035-4](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(76)80035-4)
- Ostrosky, F., Gómez, M., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Pineda, D. (2012). *Neuropsi: Atención y memoria*. Manual Moderno.
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., Lopera, F., y Della Sala, S. (2010). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(9), 2702–2713. <https://doi.org/10.1093/brain/awq148>

- Pérez-Rubio, K. (2022). *Declive cognitivo de portadores preclínicos de la mutación V717I de APP de la enfermedad de Alzheimer Familiar*. [Tesis de Maestría inédita, Instituto de Neurociencias CUCBA]. Universidad de Guadalajara.
- Preciado-Barón, A. K. (2024). *Rasgos fonético-fonológicos en la expresión oral de portadores de la mutación PSEN1A431E causante de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante* [Disertación doctoral inédita, Instituto de Neurociencias CUCBA]. Universidad de Guadalajara.
- Quiroz, Y., Ally, B., Celone, K., McKeever, J., Ruiz-Rizzo, A., Lopera, F., Stern, C., y Budson, A. (2011). Event-related potential markers of brain changes in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology*, 77(5), 469–475. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318227b1b0>
- Raven, J. C. (1941). Standardization of progressive matrices, 1938. *British Journal of Medical Psychology*, 19(1), 137–150. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1941.tb00316.x>
- Reitan, R. M., y Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Therapy and clinical interpretation* (vol. 6, número 4). Neuropsychological Press.
- Rey, A., y Osterrieth, P. A. (1941). *Rey-Osterrieth Complex Figure Copying Test* [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t07717-000>
- Rios-Romenets, S., Lopera, F., Sink, K. M., Hu, N., Lian, Q., Guthrie, H., Smith, J., Cho, W., Mackey, H., Langbaum, J. B., Thomas, R. G., Giraldo-Chica, M., Tobon, C., Acosta-Baena, N., Muñoz, C., Ospina, P., Tirado, V., Henao, E., Bocanegra, Y., ...Tariot, P. N. (2020). Baseline demographic, clinical, and cognitive characteristics of the Alzheimer's Prevention Initiative (API) Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Colombia Trial. *Alzheimer's & Dementia*, 16(7), 1023–1030. <https://doi.org/10.1002/alz.12109>
- Ringman, J. M., Diaz-Olavarrieta, C., Rodriguez-Agudelo, Y., Chavez, M., Fairbanks, L., Paz, F., Varpetian, A., Maldonado, H. C., Macías-Islas, M. Á., Murrel, J., Ghetti, B., y Kawas, C. (2005). Neuropsychological function in nondemented carriers of Presenilin-1 mutations. *Neurology*, 65(4), 552–558. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172919.50001.d6>
- Ringman, J. M., Medina, L. D., Braskie, M., Rodriguez-Agudelo, Y., Geschwind, D. H., Macias-Islas, M. A., Cummings, J. L., y Bookheimer, S. (2011). Effects of risk genes on BOLD activation in presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations during a novelty encoding task. *Cerebral Cortex*, 21(4), 877–883. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq158>
- Ringman, J. M., Rodriguez, Y., Diaz-Olavarrieta, C., Chavez, M., Thompson, M., Fairbanks, L., Paz, F., Varpetian, A., Chaparro, H., Macias-Islas, M. A., Murrell, J., Ghetti, B., y Kawas, C. (2007). Performance on MMSE sub-items and education level in presenilin-1 mutation carriers without dementia. *International Psychogeriatrics*, 19(2), 323–332. <https://doi.org/10.1017/S1041610206003772>
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., y Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
- Rosselli, M. C., Ardila, A. C., Moreno, S. C., Standish, V. C., Arango-Lasprilla, J. C., Tirado, V. M., Ossa, J. M., Goate, A. M., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2000). Cognitive decline in patients with familial Alzheimer's disease associated with E280A presenilin-1 mutation: A longitudinal study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(4), 483–495. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200008\)22:4;1-0;FT483](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;FT483)

- Ryan, N. S., Nicholas, J. M., Weston, P. S. J., Liang, Y., Lashley, T., Guerreiro, R., Adamson, G., Kenny, J., Beck, J., Chavez-Gutierrez, L., de Strooper, B., Revesz, T., Holton, J., Mead, S., Rossor, M. N., y Fox, N. C. (2016). Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series. *The Lancet. Neurology*, 15(13), 1326–1335. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30193-4)
- Schäfer, S., Tröger, J., y Kray, J. (2024). Modern scores for traditional tests - Review of the diagnostic potential of scores derived from word list learning tests in mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease. *Neuropsychologia*, 201, 108908. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2024.108908>
- Schram, L. L., Rubert, M., y Loewenstein, D. A. (1995). A qualitative analysis of semantic intrusive errors in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10(3), 255–263. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(94\)00044-Q](https://doi.org/10.1016/0887-6177(94)00044-Q)
- Simone, R. (Ed.). (2001). *Fundamentos de lingüística*. (Las lenguas verbales, cap. 3., pp. 52-81). Ariel Lingüística.
- Tirado, V., Motta, M., Aguirre-Acevedo, D.C., Pineda, D.A., y Lopera, F. (2008). Análisis de las intrusiones en una prueba de memoria como posible marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer en portadores de la mutación E280A de la presenilina. *Revista de Neurología*, 47(6), 290–294. <https://doi.org/10.33588/rn.4706.2008148>
- Tirado, V., Muñoz, C., Aguirre, C., Pineda, D. A., y Lopera, F. (2004). Desempeño de portadores y no portadores de la mutación E280A para la enfermedad de Alzheimer familiar en una prueba de denominación. *Revista de Neurología*, 39(4), 322–326. <https://doi.org/10.33588/rn.3904.2004037>
- Torres, V. L., Vila-Castelar, C., Bocanegra, Y., Baena, A., Guzmán-Vélez, E., Aguirre-Acevedo, D. C., Tirado, V., Muñoz, C., Henao, E., Moreno, S., Giraldo, M., Acosta, N., Rios Romenets, S., Langbaum, J. B., Cho, W., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Rosselli, M., Quiroz, Y. T., y Lopera, F. (2019). Normative data stratified by age and education for a Spanish neuropsychological test battery: Results from the Colombian Alzheimer's prevention initiative registry. *Applied Neuropsychology. Adult*, 28(2), 230–244. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1627357>
- Vila-Castelar, C., Muñoz, N., Papp, K. V., Amariglio, R. E., Baena, A., Guzmán-Vélez, E., Bocanegra, Y., Sanchez, J. S., Reiman, E. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Lopera, F., Rentz, D. M., y Quiroz, Y. T. (2020). The Latin American Spanish version of the Face-Name Associative Memory Exam is sensitive to cognitive and pathological changes in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00671-w>
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale* (3a. ed.). Psychological Corporation.
- Welsh, K. A., Butters, N., Mohs, R. C., Beekly, D., Edland, S., Fillenbaum, G., y Heyman, A. (1994). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, 44(4), 609–614. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.4.609>
- Withers, M., Sayegh, P., Rodriguez-Agudelo, Y., Ernstom, K., Raman, R., Montoya, L., Zuno-Reyes, A., Mosieri, C., Matute, E., y Ringman, J. M. (2019). A mixed-methods study of cultural beliefs about dementia and genetic testing among Mexicans and Mexican-

- Americans at-risk for autosomal dominant Alzheimer's disease. *Journal of Genetic Counseling*, 28(5), 921-932. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1133>
- Yescas, P., Huertas-Vazquez, A., Villarreal-Molina, M. T., Rasmussen, A., Tusié-Luna, M. T., López, M., Canizales-Quinteros, S., y Alonso, M. E. (2006). Founder effect for the Ala431Glu mutation of the presenilin 1 gene causing early-onset Alzheimer's disease in Mexican families. *Neurogenetics*, 7(3), 195–200. <https://doi.org/10.1007/s10048-006-0043-3>
- Zhang, X., Lv, L., Min, G., Wang, Q., Zhao, Y., y Li, Y. (2021). Overview of the Complex Figure Test and its clinical application in neuropsychiatric disorders, including copying and recall. *Frontiers in Neurology*, 12, 680474. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.680474>
- Zuno-Reyes, A. (2025). *Funciones ejecutivas y memoria en portadores preclínicos de las mutaciones APP_{V717I} y PSEN1_{A431E} de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante en Jalisco*. [Disertación doctoral inédita, Instituto de Neurociencias CUCBA]. Universidad de Guadalajara.
- Zuno-Reyes, A., Pérez-Rubio, K., Flores-González, M. A., Torres, R. J., Dumois-Petersen, S., Figuera, L. E., Ringman, J. M., y Matute, E. (2024). The effect of years of schooling and age on CERAD-MX performance in Mexican preclinical carriers of the APP_{V717I} mutation: Randomized data simulation. *Alzheimer's & Dementia*, 16(3), e12631. <https://doi.org/10.1002/dad2.12631>
- Zuno Reyes, A., Trejo, S., Y Matute, E. (2023). Linear and nonlinear effect of years of schooling, sex, and age on the CERAD-MX and complementary tasks in a Mexican sample: A cross-sectional study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 38(6), 962–975. <https://doi.org/10.1093/arclin/acad009>