



Marcadores Neurocognitivos Preclínicos para la Enfermedad de Alzheimer (EA): Contribuciones de Francisco Lopera Restrepo y el Grupo de Neurociencias de Antioquia

Mario A Parra^{1*} y Luis Guillermo Méndez²

¹Department of Psychological Sciences and Health, University of Strathclyde, Glasgow, Glasgow, United Kingdom.

²Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Nota del Autor

Mario A. Parra  <https://orcid.org/0000-0002-2412-648X>

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse Mario A. Parra. Department of Psychological Sciences and Health, University of Strathclyde, Graham Hills Building, 40 George Street, Glasgow, G1 1QE, UK. Email: Correo electrónico: mario.parra-rodriguez@strath.ac.uk

Resumen

Introducción. El trabajo del Dr. Francisco Lopera en neuropsicología y biomarcadores revolucionó la comprensión y el diagnóstico precoz de la EA. Este artículo conmemorativo honra su legado al revisar sus contribuciones a la neurociencia cognitiva y su compromiso inquebrantable de hacer que los avances científicos sean accesibles globalmente. **Objetivo.** Destacar el papel del Dr. Lopera en el desarrollo de nuevas evaluaciones neurocognitivas que desafiaron el *statu quo*. Explorar su influencia en las iniciativas de investigación colaborativa, sus contribuciones a metodologías diagnósticas innovadoras y su dedicación a la formación de futuros neurocientíficos. **Método.** Revisión de la investigación sobre evaluaciones cognitivas, en particular la prueba de la Memoria Visual Conjuntiva a Corto Plazo (VSTMBT, del inglés) y los biomarcadores asociados, incluyendo investigación básica hacia la construcción teórica y aplicada y la generación de impacto a través de colaboraciones científicas. **Resultados.** Durante más de 15 años de investigación, se refinaron las evaluaciones neuropsicológicas, se validaron herramientas de diagnóstico temprano. Integrando la inteligencia artificial a las pruebas cognitivas, se mejoró significativamente la sensibilidad y especificidad de la detección temprana de la EA. **Conclusión.** El legado del Dr. Lopera va más allá de sus descubrimientos en las neurociencias. Su dedicación a la atención médica equitativa y su compromiso con la formación de la nueva generación de neurocientíficos, continúan inspirando a investigadores de todo el mundo. Este artículo sirve como tributo a sus invaluable contribuciones las cuales continuaran siendo un pilar para futuros avances en la investigación de las demencias.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, marcadores cognitivos, conjunción visual de la memoria a corto plazo, Marcadores cognitivos preclínicos, Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante

Preclinical Neurocognitive Markers for Alzheimer's Disease (AD): Contributions from Francisco Lopera Restrepo and the Antioquia Neurosciences Group

Abstract

Introduction. Professor Francisco Lopera's groundbreaking work in neuropsychology and biomarkers revolutionised the understanding and early diagnosis of Alzheimer's disease (AD). This memorial article honours his legacy by reviewing his contributions to cognitive neuroscience and his unwavering commitment to making scientific advancements accessible to resource-limited regions. **Objective.** To highlight Dr. Lopera's role in developing new neurocognitive assessments that challenged the *status quo*. It also explores his influence on collaborative research initiatives, his contributions to innovative diagnostic methodologies, and his dedication to training future generations of neuroscientists. **Method.** A review of scientific contributions was conducted, focusing on research on cognitive assessments, particularly the Visual Short-Term Memory Binding Test and associated biomarkers. Key studies are considered, ranging from early, basic research building the theories supporting this novel methodology to its impact on the field achieved via regional and global collaborations. **Results.** The research work presented here led to the refinement of neuropsychological assessments, the validation of early diagnostic tools, and

the integration of artificial intelligence in cognitive testing. This research significantly improved the sensitivity and specificity of early AD detection, particularly in Latin America. *Conclusion.* Professor Lopera's legacy extends beyond his scientific discoveries. His passion for neuroscience, dedication to equitable healthcare, relentless pursuit of knowledge, and commitment to education and mentorship, which fostered a new generation of neuroscientists, continue to inspire researchers worldwide. This article is a tribute to Professor Lopera's invaluable contributions, ensuring that his work remains a foundation for future advancements in dementia research.

Keywords: Alzheimer's Disease, cognitive markers, Visual Short-Term Memory Binding, Preclinical cognitive markers, autosomal dominant Alzheimer's disease

**Marcadores Neurocognitivos Preclínicos para la Enfermedad de Alzheimer (EA):
Contribuciones de Francisco Lopera Restrepo y el Grupo de Neurociencias de Antioquia**

“... nunca pierdan la capacidad de sorprenderse.”

Francisco Lopera Restrepo, agosto de 2018

Demencias en Latino América: Desafíos y Oportunidades

La Organización Mundial para la Salud ([OMS], 2021) estimó que, en el 2019, 55,2 millones de personas en todo el mundo vivían con demencia, con cerca de 10 millones de casos nuevos cada año. Se proyecta que esta cifra aumentará sustancialmente, y se estima que para 2050, la prevalencia global podría llegar a más de 150 millones de personas. En América Latina, la demencia es una preocupación creciente, con tasas de prevalencia que varían según los países. Una revisión sistemática de estudios realizados en la región encontró que la prevalencia de la demencia oscilaba entre el 5,9% y el 23,4%, según el país y la población específica estudiada (Nichols et al., 2023): Factores como la edad, el género, el nivel educativo y la residencia urbana o rural influyen significativamente en estas tasas. Por ejemplo, un estudio centrado en adultos mayores en América Latina informó una prevalencia de demencia del 15,6%, con variaciones entre países: 7,83% en Argentina y 28,5% en Bolivia (Nitrini et al., 2009). Estas disparidades resaltan la necesidad de estrategias específicas para cada región para abordar la atención y el apoyo a la demencia. Ya ADI/Bupa (2013) había proyectado que entre el 2010 y el 2050, el número de personas con demencia aumentaría un 151% en América del Norte, un 210% en el Cono Sur, un 214% en los países del Caribe latino, un 237% en el Caribe no latino, un 414% en México, un 422% en Brasil, un 445% en la zona andina y un 449% en el Istmo Centroamérica, reconociendo que estas diferentes tasas de aumento del número de personas con demencia reflejan el diferente ritmo de envejecimiento de la población en estas regiones. Numerosas investigaciones tanto empíricas como de revisión han confirmado que en adición al ritmo del envejecimiento y factores sociodemográficos (e.g., Ibanez y Eyre, 2023; Moguilner et al., 2024), inapropiados métodos de evaluación previenen una adecuada y temprana detección de individuos con demencia (Parra, 2014, 2022; Parra, Baez et al., 2018; Parra et al., 2021, 2023). Por ejemplo, Parra, Baez et al. (2018) sugieren que barreras en la evaluación cognitiva explican la carencia o variabilidad de datos epidemiológicos en países Latino Americanos.

En el campo investigativo de las demencias, y más recientemente en el clínico, especialmente de la causada por la enfermedad de Alzheimer, la búsqueda de evidencia ha sido guiada por la definición biológica (Jack et al., 2016, 2018, 2024; Sperling, Jack et al., 2011). Esto ha sido gracias al desarrollo de biomarcadores que detectan la presencia de los procesos neuropatológicos en vivo (Corriveau-Lecavalier et al., 2024; Jack et al., 2016, 2018). Desafortunadamente, para los países Latino Americanos, adherirse a estos nuevos marcos diagnósticos ha adicionado un nuevo reto pues las tecnologías requeridas para la obtención de dicha evidencia aún no están ampliamente asequibles en la región (Damian et al., 2021; Parra et al., 2022). Para los países de bajo y medio ingreso, la evaluación neuropsicológica continúa siendo fundamental para el apoyo diagnóstico (Parra, 2014). Estos procedimientos, aunque más asequibles y estandarizados, también han presentado retos (Costa et al., 2017; Custodio et al., 2020; Franzen et al., 2022; Parra, Guinea et al., 2018). La mayoría de las funciones neuropsicológicas evaluadas en pacientes con sospecha de demencia fueron propuestas hace

más de dos décadas (Alzola et al., 2024; Costa et al., 2017; Naparstek et al., 2019; Rentz et al., 2013). El conocimiento sobre la organización anatomofuncional de la cognición y el impacto de la vejez han avanzado significativamente en este periodo, sin embargo, dichos conocimientos no han sido sistemáticamente introducidos en el desarrollo de nuevos métodos de evaluación (Naparstek et al., 2019; Parra, 2022; Rentz et al., 2013). En adición a este reto global, los países Latino Americanos, o del sur global (Baez et al., 2023), se han apoyado tradicionalmente en métodos de evaluación neuropsicológica que fueron desarrollados en países con diferentes contextos sociodemográficos (ver en relación con la relevancia de estos contextos para la cognición en la vejez). Esto ha impactado negativamente en la confiabilidad, reproducibilidad y comparabilidad de los datos obtenidos en la región (Custodio y Lira, 2014; Custodio et al., 2011, 2012, 2014, 2020, 2021).

En el 2010, nuestro grupo desarrolló la prueba de Conjunción de Información en Memoria de Trabajo Visual (*Visual Short-Term Memory Binding Test* [VSTMBT], Parra, Abrahams, Logie y Della Sala, 2010; Parra, Abrahams, Logie, Méndez et al., 2010). El nuevo test había demostrado ser insensible a los efectos de la vejez normal (Brockmole et al., 2008), lo cual le confería propiedades psicométricas atractivas para separar ésta de la vejez patológica causada por las demencias. El VSTMBT mostro ser sensible a la demencia en la enfermedad de Alzheimer (EA) y diferenciar esta de la depresión mayor en el adulto (Parra, Abrahams, Logie y Della Sala, 2010). Una pregunta que surgió inmediatamente después fue cuan temprano se afecta esta función en el curso de la EA.

Búsqueda de Soluciones Diagnósticas Válidas y Armonizables

Junto al Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), nos embarcamos en un proyecto apoyado por el programa Alfa de la Unión Europea (Alfa-III, 2014) encaminado a desarrollar marcadores neurocognitivos basados en teorías recientes de la cognición en la vejez normal y patológica siendo el VSTMBT una metodología atractiva (ver Figura 1).

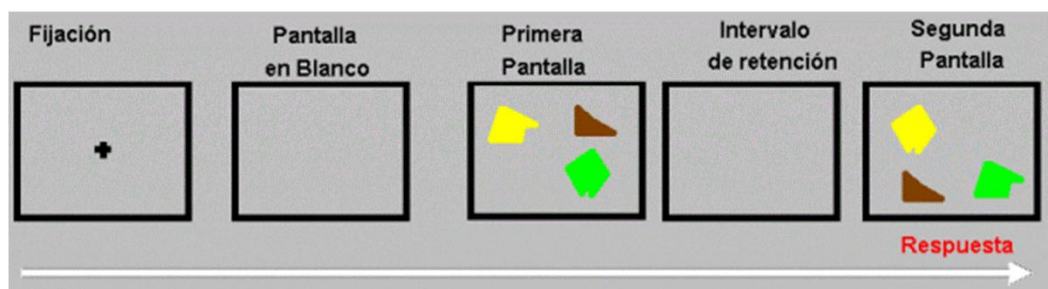
La demencia causada por la mutación genética E280A del gen de la Presenilina 1 (mutación Paisa) ofrecía un modelo ideal para responder a esta pregunta dado el acceso a portadores asintomáticos que el GNA había ido asegurando en más de 20 años de trabajo. Sin embargo, para esa época no estaba claro aún si los hallazgos clínicos de formas familiares de comienzo temprano de EA eran generalizables a la forma esporádica, que es las más común (Holmes, 2002). Inicialmente confirmamos que la función evaluada por el VSTMBT (conjunción de características básicas como forma y color en objetos integrados) se afectaba en pacientes con EA familiar causada por la mutación paisa desde los estadios leves de la enfermedad. Pudimos además observar que esta alteración aparecía desde los estadios preclínicos aun cuando las pruebas neuropsicológicas tradicionales eran insensibles (Parra, Abrahams, Logie, Méndez et al., 2010; Parra et al., 2011). Resultó interesante el hallazgo de una edad de comienzo de estas alteraciones en 35 años, la cual coincidía con la edad a la cual luego se reportó que la acumulación de Amiloide Beta alcanzaba una meseta en estos pacientes (Fleisher et al., 2012). Esto demostró que defectos cognitivos en la E280A podían detectarse más de 10 años antes de la edad promedio de comienzo de la demencia que se había reportado para esta variante de EA (45-50 años). Estos hallazgos, además sugerían que el defecto en esta función de memoria era independiente de la forma clínica de la EA ya sea genética temprana o esporádica tardía (Parra, Abrahams, Logie, y Della Sala, 2010; Parra, Abrahams, Logie, Méndez et al., 2010). Esta última

hipótesis luego la pudimos confirmar usando la tarea de la Figura 1B en un estudio donde comparamos el defecto en la integración de características visuales unidimensionales (color-color (Parra et al., 2011). De esta forma confirmábamos además que el defecto que estábamos observando representaba un declinar genuino de la función de integración, el cual era evidente independientemente de la tarea usada para su evaluación. Separar función de tarea ha sido un reto tradicional de la neuropsicología.

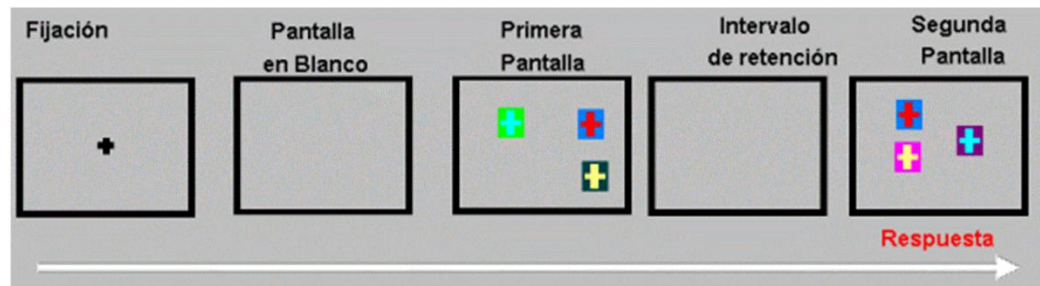
Figura 1

Prueba del VSTMBT

(A)



(B)



Nota. Ejemplo de ensayos de las condiciones que evalúan la conjunción de Forma-Color (A) y Color-Color (B) en la prueba del VSTMBT. Estas constan con líneas de bases que miden memoria solo para formas y solo para colores.

Fortaleciendo Teorías que Apoyan Pruebas Cognitivas para la EA

A pesar de que estos hallazgos eran prometedores, el campo se movía hacia la evidencia biológica de patología cerebral (biomarcadores) (Albert et al., 2011; Sperling, Aisen et al., 2011). Las tareas neuropsicológicas que evalúan la memoria, siendo la función asociativa a largo plazo (i.e., pares asociados de Palabras [Wechsler, 1997]), Caras-Nombres [Vila-Castelar et al., 2020], Objeto-Ubicación [Fowler et al., 2002] y otras) la considerada más sensible a las etapas tempranas de la EA, se enfocan en la evaluación de la integridad del hipocampo (Rentz et al., 2013). Este acercamiento metodológico refleja la noción que aún persiste en el campo clínico e investigativo, que esta región del cerebro es de las más tempranamente afectada por el EA (Grober et al., 2022). Nosotros confirmamos en adultos jóvenes sanos que la VSTMBT no

generaba activación del hipocampo (Parra et al., 2014). Hemos confirmado en estudios de caso único con amnesia hipocampal que la función de integración en memoria de trabajo permanece intacta en estos sujetos, lo cual contrasta con un defecto marcado en todas las formas asociativas de la memoria, tanto a corto como a largo plazo (Jonin et al., 2019; Parra, Fabi et al., 2015).

De hecho, ya habíamos observado con el GNA que los portadores asintomáticos de la mutación Paisa mostraban un defecto significativo en VSTMBT con un desempeño normal en la prueba de Aprendizaje de Pares Asociados de Wechsler (Parra, Abrahams, Logie, Méndez et al., 2010) la cual se conoce evalúa la integralidad del hipocampo. Realizamos un análisis de datos de imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética (DTI, por sus siglas en inglés) obtenidos de portadores asintomáticos y sintomáticos de la mutación Paisa y controles no portadores que había sido evaluados con las dos tareas de la memoria antes mencionadas (Parra, Saarimäki et al., 2015). Las mediciones de DTI en los portadores sintomáticos mostraron que la integridad de la sustancia blanca del lóbulo frontal explicaba el bajo rendimiento en ambas tareas de la memoria. Encontramos disociaciones en la rodilla del cuerpo calloso la cual explicaba el deterioro en la tarea de integración visual en la memoria a corto plazo y en la parte hipocampal del haz del cíngulo que explicó los déficits de la forma asociativa de la memoria a largo plazo. De esta forma, las disociaciones conductuales y neurales en sustancia gris (RMN y RMNf) previamente reportadas fueron también observadas cuando la integridad de la sustancia blanca fue evaluada.

Figura 2

Equipo de trabajo que validó el VSTMBT en la población E280A-PENS1 seguida por el GNA entre el 2007 y el 2015



Nota. De izquierda a derecha: Ana Londoño, Liliana López, Adriana Ruiz, Óscar Sierra, Sonia Moreno, Luis Méndez, Francisco Lopera, Mario A Parra y Julián Carvajal.

El hecho que la función de conjunción en memoria de trabajo visual es afectada por la EA en fases donde las pruebas neuropsicológicas tradicionales no son aún informativas, sugiere que el impacto de la enfermedad en esta función puede ser el resultado de los cambios neuropatológicos más tempranos. La EA ha sido considerada un síndrome de desconexión cerebral debido al impacto de la neuropatología en la integridad sináptica y en las vías de conexión que forman redes cerebrales (Delbeuck et al., 2003). Considerando estas nociones, junto al conocimiento que los procesos integrativos que subyacen a la función de conjunción en memoria se apoyan en la conexión de áreas cerebrales especializadas (i.e., procesar formas, colores, tamaño, etc.), nos embarcamos en la investigación de dichos mecanismos. Estos pueden ser evaluados con métodos aún más asequibles en Latino América, como el electroencefalograma (EEG).

De Marcadores Cognitivos a Biomarcadores

El EEG ha sido considerado un método capaz de generar evidencia de biomarcadores cerebrales en las demencias y la EA (Rossini et al., 2020). La investigación del EEG en las demencias se ha enfocado principalmente en el análisis de la actividad cerebral en reposo (Babiloni et al., 2020, 2021; Frisoni et al., 2024). Usando métodos espectrales y de redes neuronales, ésta ha confirmado consistentemente la presencia de alteraciones en sujetos que están en el continuo de la EA aun desde etapas tempranas (i.e., queja cognitiva subjetiva) (Gouw et al., 2017), Defecto Cognitivo Leve (Gonzalez-Montealegre et al., 2015; Huggins et al., 2021; Pietto et al., 2016) o demencia en estadios iniciales (Calderón et al., 1997; Calderón González et al., 2004; Huggins et al., 2021; Parra et al., 2013).

Figura 3

Laboratorio de Neurofisiología del GNA



Nota. Sección de registro conducida por MAP donde se obtuvo la actividad cerebral asociada al desempeño en el VSTMBT.

Un desafío que los métodos de EEG enfocados en la actividad en reposo enfrentan es la baja especificidad (Babiloni et al., 2006; Dauwels et al., 2011; Vialatte et al., 2011). Una estrategia encaminada a resolver este desafío es analizar la actividad eléctrica cerebral asociada al procesamiento cognitivo durante tareas que han mostrado tener propiedades de marcadores de la EA (Parra et al., 2019). Junto al GNA, y en colaboración con la Red Latinoamericana y Caribeña para las Demencias (LAC-CD)¹, realizamos una investigación en la cual obtuvimos registros de EEG sincronizados al desempeño en el VSTMBT. Los resultados confirman la presencia de alteraciones electrofisiológicas asociadas al pobre desempeño en el VSTMBT.

Por ejemplo, el análisis de los Potenciales Evocados Relacionados a Eventos (PREs) de pacientes en fases de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) de la EA causada por la mutación Paisesa mostró que la actividad electrofisiológica temprana (100-250 ms) se redujo significativamente en pacientes con DCL esporádico y familiar (E280A) en las regiones frontocentral y parietooccipital y que estos hallazgos fueron similares entre las dos poblaciones (Pietto et al., 2016). Pietto et al. (2016) demostró que los defectos conductuales y electrofisiológicos (componente temprano de 100-250 ms sobre región frontocentral durante la codificación del forma-color) entre éstas dos variantes clínicas de DCL fueron indistinguibles (ver Material Suplementario en Pietto et al., 2016). Esto confirma que cognitiva y electrofisiológicamente el fenotipo de defectos en VSTMB es independiente de la variante clínica de la EA, ya sea esporádica o familiar (E280A-PSEN1). Estos hallazgos representaron una importante contribución al campo de las demencia y biomarcadores asequibles, especialmente aportando al conocimiento de la relación entre genotipo y fenotipo en la EA.

Análisis de redes cerebrales en la muestra de portadores de la mutación con DCL usando una metodología novedosa (King et al., 2013). mostró que la conexión cerebral en regiones temporo-occipitales centrales en bandas de frecuencias lentas esta reducida en el estado de reposo (Parra et al., 2017). Esta disminución en la conectividad cerebral discriminó portadores con DCL de controles con 100% de precisión. La conexión cerebral durante el VSTMBT demostró que la conexión en regiones centrales en bandas de frecuencias medias esta alterada, pero en este análisis los hallazgos fueron mixtos. Un 90% de los portadores mostraron un incremento significativo (por encima del umbral de significación de 0.01) en la conectividad cerebral y un 10% (un solo caso) mostro una reducción en dicha conectividad. La discrepancia fue explicada por la severidad de la EA con este caso encontrándose en fases clínicas más avanzadas (ver Material Suplementario en Parra et al., 2017). Estos resultados apoyan la noción que las fases preclínicas o prodrómicas de la EA pueden mostrar un incremento en la actividad neural el cual pasa de compensatorio (apoya la cognición y conducta) a no compensatorio (asociado a deterioro cognitivo conductual) a medida que la EA atraviesa de estadios preclínicos a clínicos (ver Gonzalez-Montealegre et al., 2025).

Buscando expandir el conocimiento sobre las bases electrofisiológicas de la actividad cerebral basal (reposo) y asociada a la cognición y la conducta, estos resultados apoyaban la posibilidad de desarrollar biomarcadores neurocognitivos capaces de ofrecer evidencia de la EA en vivo los cuales son asequibles y escalables para países con recursos limitados. Siguiendo esta propuesta, junto al GNA continuamos en el desarrollo de biomarcadores periféricos de EA que fueran más asequibles y portables que el EEG.

¹ <http://lac-cd.org/home/>

Hacia Metodologías Asequibles, Implementables y Escalables

En el 2019, comenzamos a investigar el comportamiento pupilar y los movimientos oculares y su relación con el rendimiento cognitivo, lo cual se integró a las pruebas ya estudiadas, abriendo un campo de desarrollo y evaluación totalmente novedoso, integrando a la vez dos dispositivos más (una mentonera o Chinrest para dejar reposar la cabeza y cuello) y un Eye-Tracker externo, el cual calibraba la mirada y media la conducta oculomotora y pupilar asociada al desempeño en el VSTMBT. Dicha experiencia también fue enriquecedora, dejándonos resultados muy importantes e innovadores. Como biomarcador periférico, nuestra predicción inicial fue que el mismo debía mejorar la sensibilidad de la evaluación usando dicha tarea pudiendo detectar defectos en los mecanismos subyacentes a dicha función antes de que alcanzaran el umbral conductual.

En el año 2022, incorporamos al dispositivo inteligencia artificial que opera con un computador portátil y un casco de realidad virtual que se coloca en la cabeza de los participantes, los lentes fijos del casco nos evitan que se pierda la calibración de la mirada, permitiendo al evaluado mover la cabeza y estar más descansado, la prueba es muchísimo más corta, con menos evaluaciones, así como un entorno para el evaluador más ameno y fácil de operar. El objetivo de este proyecto fue desarrollar una nueva tecnología que opera como un biomarcador periférico pues se beneficia del registro de actividad fisiológica oculomotora vinculada al procesamiento cognitivo. La evidencia del ojo como un biomarcador para la EA se ha ido acumulado en los últimos años y ha atraído el interés de la comunidad científica (Fernandez et al., 2022; Lim et al., 2016). ViewMind Inc.² es una pequeña empresa que se ha puesto a la vanguardia en el desarrollo de biomarcadores neurocognitivos basados en tecnología de rastreo ocular durante el desempeño en tareas sensibles y específicas a la EA. Esta incorpora la inteligencia artificial para la detección patrones que no solo detectan (Fernández et al., 2018, 2019; Fernández y Parra, 2021), sino que también predicen prospectivamente la demencia por EA en sujetos con DCL vistos en clínica con tres años de antelación (Parra et al., 2022). El Profesor Lopera se entusiasmó con este desarrollo y, como era habitual, abrió las puertas de GNA a esta novedosa tecnología. En el 2010, ya habíamos demostrado que el test cognitivo que ViewMind incorpora (Parra et al., 2011) detectaba a portadores asintomáticos de la mutación E280A con sensibilidad de 76.0%, especificidad de 76.00% y una Área Bajo la Curva de 0.86 ($p < 0.001$). Nuestra predicción era que, si con ViewMind Inc. podíamos evaluar el estado biológico de los correlatos neurales de esta función, sujetos con patología subclínica la cual no había alcanzado el umbral cognitivo-conductual sería detectados y así lograríamos mejorar la clasificación de la evaluación. Esta predicción fue comprobada, y de un 76% de precisión basados en la evaluación conductual de la memoria, pasamos a un 96% en portadores asintomáticos y a un 100% en aquellos en estadios clínicos tempranos usando el nuevo Biomarcador de ViewMind Inc. (trabajo enviado a publicación y bajo revisión actual).

Gracias a la visión del Profesor Lopera, nuevos vínculos se han establecido entre el GNA y pequeñas empresas los cuales están permitiendo desarrollar métodos asequibles, confiables y de bajo costo, fácilmente escalables en Latino América (Parra et al., 2019). El GNA ahora cuanta con un laboratorio de ViewMind el cual avanza una agenda ambiciosa que comprende proyectos

² <https://www.viewmind.com/>

desde la fenotipificación precisa de las enfermedades neurodegenerativas esporádicas y genéticas hasta la validación de este método en ensayos clínicos.

Conclusiones

Es mucho lo que recordamos del Profesor Lopera, su ingenio, visión, avidez por el conocimiento, sencillez humana, y pasión por lo desconocido. Nunca olvidaré su repuesta a una pregunta de un estudiante de pregrado durante el IV Congreso Nacional e Internacional de Neurociencias y Neuropsicología, en San Agustín, Huila (agosto de 2018), ... “Profesor Lopera, si tiene un consejo que darnos a los estudiantes, ¿Cuál sería?” Su respuesta fue ... “nunca pierdan la capacidad de sorprenderse”.

Figura 4

IV Congreso Nacional e Internacional de Neurociencias y Neuropsicología, en San Agustín, Huila, agosto de 2018



Nota. El panel derecho muestra a los conferencistas invitados Dr Agustín Ibáñez, Profesor Francisco Lopera, Dr Thomas Bak, y Dr Mario A Parra en el parque Arqueológico de San Agustín, Huila.

No recuerdo una invitación hecha al Profesor Lopera para apoyar grupos en desarrollo, como se trata del grupo DNEUROPSY, de la Universidad Surcolombiana, al cual no respondiera positivamente. Ese interés en llevar el conocimiento de las neurociencias y los beneficios que se logran del mismo a los lugares más remotos es un legado que el Profesor Lopera dejó en todos quienes nos formamos con su compañía, apoyo y guía.

Los autores de este memorial recibimos los beneficios de la entrega del Profesor Lopera a la formación de la nueva generación de neurocientíficos. Uno de los coautores (LM) quien ha desarrollado su carrera en el GNA reporta: “ver nacer y crecer la evaluación cognitiva a través de dispositivos de inteligencia artificial de la mano del Profesor Francisco Lopera, nos ha dado una cantidad inmensa de aprendizajes, su apoyo fue muy importante no sólo para el desarrollo de los proyectos planteados, sino para el fortalecimiento de las relaciones bilaterales empresa-universidad”. Podemos considerarnos dichosos de haber aprendido, colaborado, y crecido junto al Profesor Francisco Lopera. Un líder basado en el ejemplo, con admirable consistencia entre predica y práctica; enfocado en su gente, con incomparable sensibilidad y respeto a los valores humanos; dedicado a sus pacientes, con envidiable admiración y lealtad de todos los que se recibieron el beneficio de su generosidad y genuina vocación a la práctica médica. De todos los premios, reconocimientos y galardones que nuestro inolvidable Profesor Lopera recibió, los cuales sin dudas ameritan un premio Nobel en Medicina, como el Profesor Ricardo Nitrini recientemente resalto (Nitrini, 2024), la lealtad, respeto, y admiración de todos los que lo conocimos son el mayor patrimonio y legado que nos dejó. Gracias Pacho por haber dado tanto a la ciencia, a tus discípulos, y a tu gente.

Referencias

- ADI/Bupa (2013) Dementia in the Americas: Current and future cost and prevalence of Alzheimer's disease and other dementias. Recuperado desde <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/dementia-in-the-americas-ENGLISH.pdf>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., y Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alfa-III. (2014). *Supporting social equality and integration between Latin America and the European Union*. Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2841/2570>
- Alzola, P., Carnero, C., Bermejo-Pareja, F., Sánchez-Benavides, G., Peña-Casanova, J., Puertas-Martín, V., Fernández-Calvo, B., y Contador, I. (2024). neuropsychological assessment for early detection and diagnosis of dementia: Current knowledge and new insights. *Journal of Clinical Medicine*, 13(12), 3442. <https://doi.org/10.3390/jcm13123442>
- Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., Bujan, A., Carrillo, M. C., Cichocki, A., de Frutos-Lucas, J., Del Percio, C., Dubois, B., Edelmayer, R., Egan, G., Epelbaum, S., Escudero, J., Evans, A., Farina, F., Fargo, K., Fernández, A., ... Guntekin, B. (2021). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 17(9), 1528–1553. <https://doi.org/10.1002/alz.12311>
- Babiloni, C., Barry, R. J., Başar, E., Blinowska, K. J., Cichocki, A., Drinkenburg, W. H. I. M., Klimesch, W., Knight, R. T., Lopes da Silva, F., Nunez, P., Oostenveld, R., Jeong, J., Pascual-Marqui, R., Valdes-Sosa, P., y Hallett, M. (2020). International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) - EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. *Clinical Neurophysiology*, 131(1), 285–307. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.234>
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., Frisoni, G., Hirata, K., Lanuzza, B., Miniussi, C., Moretti, D. V., Nobili, F., Rodriguez, G., Romani, G. L., Salinari, S., y Rossini, P. M. (2006). Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: A multicenter study. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 252–268. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.019>
- Baez, S., Alladi, S., e Ibanez, A. (2023). Global South research is critical for understanding brain health, ageing and dementia. *Clinical and Translational Medicine*, 13(11), e1486. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1486>
- Brockmole, J. R., Parra, M. A., Della Sala, S., y Logie, R. H. (2008). Do binding deficits account for age-related decline in visual working memory?. *Psychonomic Bulletin & Review*, 15(3), 543–547. <https://doi.org/10.3758/pbr.15.3.543>
- Calderón, P. L., Parra, M., Llibre, J. J., Fernández, A. E., y Góngora, E. M. (1997). Papel de la coherencia cerebral en la evolución del paciente con enfermedad de Alzheimer [The role

- of the cerebral coherence in the progress of the patient with Alzheimer's disease]. *Revista de Neurologia*, 25(145), 1393–1398.
- Calderón González, P. L., Parra Rodríguez, M. A., Llibre Rodríguez, J. J., y Gutiérrez, J. V. (2004). Analisis espectral de la coherencia cerebral en la enfermedad de Alzheimer [Spectral analysis of EEG coherence in Alzheimer's disease]. *Revista de Neurologia*, 38(5), 422–427.
- Corriveau-Lecavalier, N., Botha, H., Graff-Radford, J., Switzer, A. R., Przybelski, S. A., Wiste, H. J., Murray, M. E., Reichard, R. R., Dickson, D. W., Nguyen, A. T., Ramanan, V. K., McCarter, S. J., Boeve, B. F., Machulda, M. M., Fields, J. A., Stricker, N. H., Nelson, P. T., Grothe, M. J., Knopman, D. S., Lowe, V. J., ... Jones, D. T. (2024). Clinical criteria for a limbic-predominant amnestic neurodegenerative syndrome. *Brain Communications*, 6(4), fcae183. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae183>
- Costa, A., Bak, T., Caffarra, P., Caltagirone, C., Ceccaldi, M., Collette, F., Crutch, S., Della Sala, S., Démonet, J. F., Dubois, B., Duzel, E., Nestor, P., Papageorgiou, S. G., Salmon, E., Sikkes, S., Tiraboschi, P., van der Flier, W. M., Visser, P. J., y Cappa, S. F. (2017). The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0254-x>
- Custodio, N., Duque, L., Montesinos, R., Alva-Díaz, C., Mellado, M., & Slachevsky, A. (2020). Systematic review of the diagnostic validity of brief cognitive screenings for early dementia detection in Spanish-speaking adults in Latin America. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 270. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00270>
- Custodio, N., García, A., Montesinos, R., Lira, D., & Bendezú, L. (2011). Validación de la prueba de dibujo del reloj - versión de Manos - como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú [Validation of the clock drawing test - Manos' version - as a screening test for detection of dementia in older persons of Lima, Peru]. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 28(1), 29–34. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342011000100005>
- Custodio, N., y Lira, D. (2014). Adaptación peruana del Minimental State Examination (MMSE). *Anales de la Facultad de Medicina*, 75(1), 69. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37931024012>
- Custodio, N., Lira, D., Herrera-Perez, E., Nuñez Del Prado, L., Parodi, J., Guevara-Silva, E., Castro-Suarez, S., Montesinos, R., y Cortijo, P. (2014). The memory alteration test discriminates between cognitively healthy status, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4(2), 314–321. <https://doi.org/10.1159/000365280>
- Custodio, N., Lira, D., Montesinos, R., Gleichgerrcht, E., y Manes, F. (2012). Utilidad del Addenbrooke's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal [Usefulness of the Addenbrooke's Cognitive Examination (Spanish version) in Peruvian patients with Alzheimer's disease and Frontotemporal Dementia]. *Vertex*, 23(103), 165–172.
- Custodio, N., Montesinos, R., Díaz, M. M., Herrera-Perez, E., Chavez, K., Alva-Díaz, C., Reynoso-Guzman, W., Pintado-Caipa, M., Cuenca, J., Gamboa, C., y Lanata, S. (2021).

- Performance of the rowland universal dementia assessment scale for the detection of mild cognitive impairment and dementia in a diverse cohort of illiterate persons from rural communities in Peru. *Frontiers in Neurology*, 12, 629325. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.629325>
- Damian, A., Portugal, F., Niell, N., Quagliata, A., Bayardo, K., Alonso, O., y Ferrando, R. (2021). Clinical impact of PET with 18F-FDG and 11C-PIB in patients with dementia in a developing country. *Frontiers in Neurology*, 12, 630958. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.630958>
- Dauwels, J., Vialatte, F.-B., y Cichocki, A. (2011). on the early diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals: A mini-review. En R. Wang y F. Gu (Eds.), *Advances in cognitive neurodynamics (II)* (pp. 709-716). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-90-481-9695-1_106
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., y Collette, F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome?. *Neuropsychology Review*, 13(2), 79–92. <https://doi.org/10.1023/a:1023832305702>
- Fernandez, G., Méndez, L., Lopera, F., y Parra-Rodriguez, M. A. (2022). The eye as a biomarker for Alzheimer's disease: oculomotor behaviours yield a novel digital biomarker for preclinical risk detection. *Alzheimer's & Dementia*, 18, e066784. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/alz.066784>
- Fernández, G., Orozco, D., Agamennoni, O., Schumacher, M., Sañudo, S., Biondi, J., y Parra, M. A. (2018). Visual processing during short-term memory binding in mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(1), 185–194. <https://doi.org/10.3233/JAD-170728>
- Fernández, G., Orozco, D., Sgrilli, G., Echeverria, G., Linares, R., Schumacher, M. and Parra, M.A. (2019), P2-259: Oculomotor responses linked to cognitive markers for Alzheimer's disease can enhance risk profiling in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 15: P684-P684. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.2666>
- Fernández, G., y Parra, M. A. (2021). Oculomotor behaviors and integrative memory functions in the Alzheimer's clinical syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(3), 1033–1044. <https://doi.org/10.3233/JAD-201189>
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., Langbaum, J. B., Ayutyanont, N., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W., Mo, H., Lopez, L., Moreno, S., Acosta-Baena, N., Giraldo, M., Garcia, G., Reiman, R. A., Huentelman, M. J., Kosik, K. S., ... Reiman, E. M. (2012). Flortetapir PET analysis of amyloid- β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: A cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 11(12), 1057–1065. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70227-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70227-2)
- Fowler, K. S., Saling, M. M., Conway, E. L., Semple, J. M., y Louis, W. J. (2002). Paired associate performance in the early detection of DAT. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(1), 58–71.
- Franzen, S., European Consortium on Cross-Cultural Neuropsychology (ECCroN), Watermeyer, T. J., Pomati, S., Papma, J. M., Nielsen, T. R., Narme, P., Mukadam, N., Lozano-Ruiz, Á., Ibanez-Casas, I., Goudsmit, M., Fasfous, A., Daugherty, J. C., Canevelli, M., Calia, C., van den Berg, E., y Bekkhus-Wetterberg, P. (2022). Cross-cultural neuropsychological

- assessment in Europe: Position statement of the European Consortium on Cross-Cultural Neuropsychology (ECCroN). *The Clinical Neuropsychologist*, 36(3), 546–557. <https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1981456>
- Frisoni, G. B., Festari, C., Massa, F., Cotta Ramusino, M., Orini, S., Aarsland, D., Agosta, F., Babiloni, C., Borroni, B., Cappa, S. F., Frederiksen, K. S., Froelich, L., Garibotto, V., Haliassos, A., Jessen, F., Kamondi, A., Kessels, R. P., Morbelli, S. D., O'Brien, J. T., Otto, M., ... Nobili, F. (2024). European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *The Lancet. Neurology*, 23(3), 302–312. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00447-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00447-7)
- Gonzalez-Montealegre, R. A., González-Hernández, A., Bonilla-Santos, J., Cala-Martínez, D. Y., y Parra, M. A. (2025). Electrophysiological correlates of visual short-term memory binding deficits in community-dwelling seniors at risk of dementia. *Clinical Neurophysiology*, 171, 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2025.01.009>
- Gouw, A. A., Alsema, A. M., Tijms, B. M., Borta, A., Scheltens, P., Stam, C. J., y van der Flier, W. M. (2017). EEG spectral analysis as a putative early prognostic biomarker in nondemented, amyloid positive subjects. *Neurobiology of Aging*, 57, 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.017>
- Grober, E., Lipton, R. B., Sperling, R. A., Papp, K. V., Johnson, K. A., Rentz, D. M., Veroff, A. E., Aisen, P. S., y Ezzati, A. (2022). Associations of stages of objective memory impairment with amyloid PET and structural MRI: The A4 study. *Neurology*, 98(13), e1327–e1336. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200046>
- Holmes C. (2002). Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 131–134. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.131>
- Huggins, C. J., Escudero, J., Parra, M. A., Scally, B., Anghinah, R., Vitória Lacerda De Araújo, A., Basile, L. F., y Abasolo, D. (2021). Deep learning of resting-state electroencephalogram signals for three-class classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing. *Journal of Neural Engineering*, 18(4). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac05d8>
- Ibanez, A., y Eyre, H. (2023). Brain capital, ecological development and sustainable environments. *BMJ Mental Health*, 26(1), 1-3. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2023-300803>
- Jack, C. R. Jr, Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., y Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(8), 5143–5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>
- Jack, C. R. Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., y Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- Jonin, P. Y., Calia, C., Muratot, S., Belliard, S., Duché, Q., Barbeau, E. J., y Parra, M. A. (2019). Refining understanding of working memory buffers through the construct of binding: Evidence from a single case informs theory and clinical practise. *Cortex*, 112, 37–57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.011>
- King, J. R., Sitt, J. D., Faugeras, F., Rohaut, B., El Karoui, I., Cohen, L., Naccache, L., y Dehaene, S. (2013). Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Current Biology*, 23(19), 1914–1919. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.075>
- Lim, J. K., Li, Q. X., He, Z., Vingrys, A. J., Wong, V. H., Currier, N., Mullen, J., Bui, B. V., y Nguyen, C. T. (2016). The eye as a biomarker for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 536. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00536>
- Moguilner, S., Baez, S., Hernandez, H., Migeot, J., Legaz, A., Gonzalez-Gomez, R., Farina, F. R., Prado, P., Cuadros, J., Tagliazucchi, E., Altschuler, F., Maito, M. A., Godoy, M. E., Cruzat, J., Valdes-Sosa, P. A., Lopera, F., Ochoa-Gómez, J. F., Hernandez, A. G., Bonilla-Santos, J., Gonzalez-Montealegre, R. A., ... Ibanez, A. (2024). Brain clocks capture diversity and disparity in aging and dementia. *Research Square*, rs.3.rs-4150225. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4150225/v1>
- Naparstek, S., Linkovski, O., y O'Hara, R. (2019). The future of dementia biomarkers needs better neuropsychology. *The American Journal of Psychiatry*, 176(12), 1050. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19080791>
- Nichols, E., Ng, D. K., James, B. D., Deal, J. A., y Gross, A. L. (2023). Measurement of prevalent versus incident dementia cases in epidemiologic studies. *American Journal of Epidemiology*, 192(4), 520–534. <https://doi.org/10.1093/aje/kwac197>
- Nitrini, R. (2024). What is “biological Alzheimer’s disease”? *Dementia & Neuropsychologia*, 18, e2024E001.
- Nitrini, R., Bottino, C. M., Albala, C., Custodio Capunay, N. S., Ketzoian, C., Llibre Rodriguez, J. J., Maestre, G. E., Ramos-Cerqueira, A. T., y Caramelli, P. (2009). Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*, 21(4), 622-630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505354>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Demencia*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Parra M. A. (2014). Overcoming barriers in cognitive assessment of Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(2), 95–98. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642014DN82000002>
- Parra M. A. (2022). Barriers to effective memory assessments for alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 90(3), 981–988. <https://doi.org/10.3233/JAD-215445>
- Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., y Della Sala, S. (2010). Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology*, 257(7), 1160–1169. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5484-9>

- 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*, 133(9), 2702–2713. <https://doi.org/10.1093/brain/awq148>
- Parra, M., Ascencio, L., Urquina, H., Richly, P., Manes, F., e Ibañez, A. (2013). P1–138: P300 as a potential biomarker for early detection of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 9, P200-P200. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.360>
- Parra, M. A., Baez, S., Allegri, R., Nitrini, R., Lopera, F., Slachevsky, A., Custodio, N., Lira, D., Piguet, O., Kumfor, F., Huepe, D., Cogram, P., Bak, T., Manes, F., e Ibanez, A. (2018). Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology*, 90(5), 222–231. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004897>
- Parra, M. A., Baez, S., Sedeño, L., Gonzalez Campo, C., Santamaría-García, H., Aprahamian, I., Bertolucci, P. H., Bustin, J., Camargos Bicalho, M. A., Cano-Gutierrez, C., Caramelli, P., Chaves, M. L. F., Cogram, P., Beber, B. C., Court, F. A., de Souza, L. C., Custodio, N., Damian, A., de la Cruz, M., Diehl Rodriguez, R., ... Ibanez, A. (2021). Dementia in Latin America: Paving the way toward a regional action plan. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 17(2), 295–313. <https://doi.org/10.1002/alz.12202>
- Parra, M. A., Butler, S., McGeown, W. J., Brown Nicholls, L. A., y Robertson, D. J. (2019). Globalising strategies to meet global challenges: the case of ageing and dementia. *Journal of Global Health*, 9(2), 020310. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020310>
- Parra, M. A., Sala, S. D., Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., y Lopera, F. (2011). Specific deficit of colour-colour short-term memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(7), 1943–1952. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.022>
- Parra, M. A., Della Sala, S., Logie, R. H., y Morcom, A. M. (2014). Neural correlates of shape-color binding in visual working memory. *Neuropsychologia*, 52, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.036>
- Parra, M. A., Fabi, K., Luzzi, S., Cubelli, R., Hernandez Valdez, M., y Della Sala, S. (2015). Relational and conjunctive binding functions dissociate in short-term memory. *Neurocase*, 21(1), 56–66. <https://doi.org/10.1080/13554794.2013.860177>
- Parra, M. A., Guinea, S. F., Pomati, S., Calia, C., Hoefeijzers, S. Sr., Backhouse, E. V., Pattan, V., Clafferty, R., Starr, J. M., Frank, A., Olazarán, J., Cappa, S. F., y Della Sala, S. (2018). P2-485: Toward harmonisation of neuropsychological assessment of Alzheimer's disease in Europe: Evidence from novel cognitive makers. *Alzheimer's & Dementia*, 14, P915-P915. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.1178>
- Parra, M. A., Granada, J., y Fernández, G. (2022). Memory-driven eye movements prospectively predict dementia in people at risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(1), e12386. <https://doi.org/10.1002/dad2.12386>
- Parra, M. A., Mikulan, E., Trujillo, N., Sala, S. D., Lopera, F., Manes, F., Starr, J., e Ibanez, A. (2017). Brain information sharing during visual short-term memory binding yields a memory biomarker for familial Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 14(12), 1335–1347. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170614163316>
- Parra, M. A., Orellana, P., Leon, T., Victoria, C. G., Henriquez, F., Gomez, R., Avalos, C., Damian, A., Slachevsky, A., Ibañez, A., Zetterberg, H., Tijms, B. M., Yokoyama, J. S., Piña-

- Escudero, S. D., Cochran, J. N., Matallana, D. L., Acosta, D., Allegri, R., Arias-Suárez, B. P., Barra, B., ... Duran-Aniotz, C. (2023). Biomarkers for dementia in Latin American countries: Gaps and opportunities. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(2), 721–735. <https://doi.org/10.1002/alz.12757>
- Parra, M. A., Saarimäki, H., Bastin, M. E., Londoño, A. C., Pettit, L., Lopera, F., Della Sala, S., y Abrahams, S. (2015). Memory binding and white matter integrity in familial Alzheimer's disease. *Brain*, 138(Pt 5), 1355–1369. <https://doi.org/10.1093/brain/awv048>
- Pietto, M., Parra, M. A., Trujillo, N., Flores, F., García, A. M., Bustin, J., Richly, P., Manes, F., Lopera, F., Ibáñez, A., y Baez, S. (2016). Behavioral and electrophysiological correlates of memory binding deficits in patients at different risk levels for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4), 1325–1340. <https://doi.org/10.3233/JAD-160056>
- Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., y Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: A selective review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(6), 58. <https://doi.org/10.1186/alzrt222>
- Rossini, P. M., Di Iorio, R., Vecchio, F., Anfossi, M., Babiloni, C., Bozzali, M., Bruni, A. C., Cappa, S. F., Escudero, J., Fraga, F. J., Giannakopoulos, P., Guntekin, B., Logroscino, G., Marra, C., Miraglia, F., Panza, F., Tecchio, F., Pascual-Leone, A., y Dubois, B. (2020). Early diagnosis of Alzheimer's disease: The role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, 131(6), 1287–1310. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.003>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Sperling, R. A., Jack, C. R., Jr, Black, S. E., Frosch, M. P., Greenberg, S. M., Hyman, B. T., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, W., Bednar, M. M., Black, R. S., Brashear, H. R., Grundman, M., Siemers, E. R., Feldman, H. H., y Schindler, R. J. (2011). Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(4), 367–385. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2351>
- Vialatte, F. B., Dauwels, J., Maurice, M., Musha, T., y Cichocki, A. (2011). Improving the specificity of EEG for diagnosing Alzheimer's disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, Article ID 259069. <https://doi.org/10.4061/2011/259069>
- 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). *The Wechsler memory scale-III UK manual*. Psychological Corporation.