

REVISTA
Neuropsicología, Neuropsiquiatría
y Neurociencias



ALAN
Asociación
Latinoamericana de
Neuropsicología

EDITOR FUNDADOR
Alfredo Ardilat

EDITOR
Esmeralda Matute

EDITOR TÉCNICO-ADMINISTRATIVO
Gabriela Castillo-Parra

Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, volumen 25, núm. 1, enero-junio del 2025, es una publicación digital semestral, editada por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN, A.C.), con domicilio para recibir notificaciones en Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3338174383

Página electrónica de la revista:

<http://revistaneurociencias.com>

Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Editora responsable: María Esmeralda Matute y Villaseñor. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2026-030214122100-102. ISSN: en trámite ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de este número: Dra. Gabriela Castillo Parra, Editor Técnico-administrativo, Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Fecha de la última modificación: 29 de mayo del 2025. Tamaño del archivo: 3.61 MB.

Contenidos

Vol. 25 N°1
Enero-Junio 2025

I	Presentación David Pineda-Salazar
1	Francisco Lopera, In Memoriam <i>Francisco Lopera, In Memoriam</i> Mauricio A. Garcia-Barrea
11	El Pensamiento Científico de Francisco Javier Lopera Restrepo (10 de junio de 1951 – 10 de septiembre de 2024) <i>The Scientific Thought of Francisco Javier Lopera Restrepo (June 10, 1951 – September 10, 2024)</i> David A. Pineda
19	Del CERAD-Col al CERAD-MX: Aportaciones para Comprender las Características Neuropsicológicas de Portadores de <i>PSEN1</i>_{E280A} en Colombia, <i>PSEN1</i>_{A431E} y <i>APP</i>_{V717I} en México con Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante <i>From CERAD-Col to CERAD-MX: Contributions to Understanding the Neuropsychological Characteristics of Carriers of <i>PSEN1</i>_{E280A} in Colombia, <i>PSEN1</i>_{A431E} and <i>APP</i>_{V717I} in Mexico with Autosomal Dominant Alzheimer's Disease</i> Angélica Zuno-Reyes, Ana Karen Preciado-Baron, Karina Pérez-Rubio, Sofía C. Arbolera-García, Aranzazú González-Bravo, Jocelyn A. Morales-Pedroza, Miriam A. Olmos-Díaz, Isaac Berumen-Ocegueda, Frida Rosales-Leycegui y Esmeralda Matute
47	Contribución de Francisco Lopera a la Ciencia: Un Vínculo entre la Investigación Clínica y Básica <i>Francisco Lopera's Contribution to Science: A Link between Clinical and Basic Research</i> Marlene Jimenez-Del-Rio y Carlos Velez-Pardo
65	Seguimiento y Evolución en las Alteraciones Cognitivas: La Contribución del Dr. Francisco Lopera a las Neurociencias Cognitivas <i>Follow-up and Evolution in Cognitive Alterations: The Contribution of Dr. Francisco Lopera to Cognitive Neuroscience</i> Carlos Andrés Tobón Quintero
81	Francisco Lopera y el Alzheimer Familiar: El Sueño de la No Progresión. Revisión Mutación E280A en <i>PSEN1</i> <i>Francisco Lopera and Family Alzheimer's: The Dream of Non-progression. Review E280A Mutation in <i>PSEN1</i></i> Natalia Acosta-Baena

103

Demencia Frontotemporal: Aportes del Dr. Francisco Lopera Restrepo

Frontotemporal Dementia: Contributions from Dr. Francisco Lopera Restrepo

Margarita Giraldo Chica y Yamile Bocanegra García

113

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

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

Mario A. Parra y Luis Guillermo Méndez

Presentación

Francisco Javier Lopera Restrepo fue un genio iluminado, perspicaz, persistente, obstinado y tranquilo de las neurociencias en Colombia, en Latinoamérica y para el mundo. Provenía de una familia campesina del norte del departamento (estado) de Antioquia, en Colombia. Su destino lógico debió ser la de un agricultor, o ganadero, o comerciante de algún pueblo de esa zona de los Andes colombianos. Sin embargo, su curiosidad y el impacto existencial, al observar el dolor y la impotencia de su padre, cuando la abuela paterna de Francisco, quien presentaba un cuadro de “demencia senil”, no fue capaz de reconocerlos, un domingo, cuando fueron a visitarla. Ese día le juró a su padre que iba a ser médico para encontrar la cura de la demencia, llamada posteriormente como enfermedad de Alzheimer esporádica. Y a esa labor dedico su vida, de manera metódica y disciplinada.

En este número Mauricio García Barrera hace una semblanza del doctor Francisco Lopera Restrepo como profesor y tutor de su formación, desde el pregrado de psicología en la Universidad de Antioquia, vinculándolo como asistente de investigación en un gran proyecto sobre la genética del Trastorno de Atención Hiperactividad, hasta su apoyo incondicional, para guiarlo en la investigación de su doctorado en el exterior.

En el segundo artículo, David A. Pineda hace una reseña sobre el pensamiento filosófico y el método que guiaron la investigación de Francisco Lopera Restrepo, desde la curiosidad insaciable de su niñez hasta las indagaciones de su última investigación sobre la teoría de los genes protectores contra la enfermedad de Alzheimer familiar, coherente con un enfoque orientado por un naturalismo metodológico.

En el tercer capítulo Angélica Zuno-Reyes y los colaboradores de la universidad de Guadalajara nos comparten la experiencia de un trabajo de investigación colaborativo con Francisco Lopera Restrepo, acerca de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, por mutaciones en PSEN1 y APP, describiendo la heterogeneidad del fenotipo.

En el cuarto capítulo Los profesores Marlene Jiménez del Río y Carlos Vélez-Pardo nos comparten sus experiencias y vivencias como investigadores en conjunto con Francisco Lopera Restrepo, a través de una reseña que resume la monumental historia académica y de investigación del Grupo de Neurociencias de Antioquia, durante más de 30 años, acerca de la enfermedad de Alzheimer hereditaria y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Por su parte Carlos Andrés Tobón Quintero nos cuenta de una manera sencilla y organizada acerca de la metodología transmitida por Francisco Lopera Restrepo para la investigación de las explicaciones neurobiológicas de las enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo, como una contribución al desarrollo de las neurociencias cognitivas.

En el sexto artículo la profesora Natalia Acosta- Baena nos cuenta de forma cronológica sobre la metodología propuesta por Francisco Lopera Restrepo, para el seguimiento riguroso y

detallado de los miembros de las familias, portadores y no portadores, de la mutación E280A en PSEN1, causante de la enfermedad de Alzheimer familiar en Antioquia, que permitió establecer las diferentes etapas de la enfermedad y descubrir la evidencia de mutaciones en genes, que conferirían protección, para evitar la aparición de la demencia, a pesar de ser portador de la mutación causante de la enfermedad. El origen de la gran teoría de los genes protectores contra de enfermedad de Alzheimer, posible explicación de la resiliencia y la resistencia contra la demencia en el envejecimiento exitoso.

Por su parte, Margarita Giraldo-Chica y Yamile Bocanegra-García nos cuentan acerca de la gran capacidad de observación y análisis clínico de Francisco Lopera Restrepo, siguiendo el método del análisis de caso, para el estudio de la demencia frontotemporal, tanto en su variante lingüística como en su fenotipo comportamental, además de su contribución a desentrañar las variantes genéticas asociadas, resaltando el talante inspirador del doctor Lopera-Restrepo.

Finalmente, Mario A. Parra y Luis Guillermo Méndez nos comparten el gran compromiso de Francisco Lopera Restrepo en el estudio de los marcadores preclínicos de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas, a través del desarrollo de metodologías de las neurociencias cognitivas, aplicadas a la neuropsicología clínica, resaltando el carácter de visionario del doctor Lopera Restrepo

Agradezco profundamente a la vida el haberme dado la oportunidad de haber compartido una gran parte de la senda académica, de investigación y vivencial con este gran portento de las neurociencias. Un abrazo hasta siempre a Francisco Javier Lopera Restrepo

David Antonio Pineda-Salazar, MD., PhD.
Editor

F FRANCISCO LOPERA, IN MEMORIAM

Mauricio A. Garcia-Barrera

Universidad de Victoria. British Columbia, Canadá.



Nota del Autor

Mauricio A. Garcia-Barrera  <https://orcid.org/000-0002-4302-4964>

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Mauricio A. Garcia-Barrera, PhD. Department of Psychology, University of Victoria. P. O. Box 1700 STN CSC Victoria, B.C. Canadá. V8W 2Y2. Correo electrónico: mgarcia@uvic.ca

Francisco Lopera, In Memoriam

Las palabras “No me olvides” tienen un significado diferente para mí gracias al Dr. Francisco Lopera, no solo dado que siempre compartimos un interés común por los procesos de memoria y sus conexiones con procesos ejecutivos, especialmente en los casos de envejecimiento atípico, pero también porque esas palabras servirán como un comando para nunca olvidarle a él. Su curiosidad clínica, intelectual y personal por la enigmática enfermedad de Alzheimer y otras demencias, siempre fueron el punto de partida de muchas conversaciones entre los dos. La primera de ellas tuvo lugar en 1997, en el Departamento de Neurología Clínica del Hospital San Vicente de Paul en Medellín, Antioquia, cuando el Dr. Lopera me entrevistó con el objetivo de decidir hacerme miembro de su proyecto de investigación en Alzheimer familiar, en el relativamente recién formado Grupo de Neurociencias. En ese entonces, yo era un estudiante de pregrado en Psicología Clínica en la Universidad de Antioquia.

Recuerdo vívidamente nuestro compartir en esos espacios prestados en el Hospital San Vicente, donde tenían oficinas el Dr. Lopera y el Dr. David Pineda. Es imposible no recordar el poster de “El Grito” de Edvard Munch en una de ellas. Durante esa época, los aprendizajes más impactantes ocurrieron en las montañas Antioqueñas, donde el Dr. Lopera nos acompañó en muchas ocasiones a las comitivas que hacíamos para visitar a las familias y para evaluar a los miembros participando en el proyecto en Angostura, Yarumal, Santa Rosa de Osos, entre otros pueblos. En un ejemplo excepcional de la neuropsicología campestre, hacíamos evaluaciones clínicas en patios, salas, y en ocasiones, en las alcobas de los más enfermos. La humildad y generosidad de esas familias fueron regalos inigualables, solo comparados con las lecciones directas o indirectas que aprendíamos del Dr. Lopera en el camino. En estos pueblos él era a la vez admirado y temido por su conocimiento, y su manera genuina y humilde de compartirlo era realmente algo de modelar.

Esas lecciones de trabajo en la comunidad y en llevar la evaluación neuropsicológica a áreas más remotas me fue muy útil durante la recolección de datos para mi tesis de pregrado, la cual completé con Victoria Tirado y Jhony Alberto Moreno, bajo la dirección de Luz Marina Galeano y el apoyo del Dr. Lopera (Tirado et al., 2000). El Bagre, Antioquia, es una comunidad de mineros donde la actividad aurífera implica el uso constante de mercurio para facilitar la extracción del oro de las aguas del río, requiriendo su exposición a altas temperaturas. Esto provoca la evaporación del mercurio, que asciende lentamente hacia la atmósfera. Los mineros están altamente expuestos a estos vapores tóxicos, y si la exposición es diaria, el riesgo aumenta considerablemente. Estudios indican que entre uno y dos años de exposición a estos vapores son suficientes para considerar posibles afecciones de salud, por lo que es importante su estudio. Los hallazgos de nuestra investigación confirmaron la hipótesis de que la exposición al mercurio causaba alteraciones neuropsicológicas y conductuales sin daño físico o fisiológico detectable clínicamente, coincidiendo con estudios previos sobre la neurotoxicidad del mercurio.

La evaluación neuropsicológica resultó ser un instrumento sensible a los signos tempranos del daño por exposición a vapores de mercurio en el ámbito laboral. Las alteraciones encontradas en el grupo de casos no se debieron a variables como la edad o la escolaridad, las cuales fueron controladas. Las funciones más afectadas fueron la función ejecutiva, las praxias construccionales y el procesamiento visuoespacial, con diferencias significativas respecto a los controles. También se observaron diferencias en atención, memoria y lenguaje, aunque menos

marcadas. La gnosis fue la función más resistente. En cuanto al comportamiento, la exposición al mercurio generaba síntomas tempranos de toxicidad crónica, como depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad y lentitud psicomotora. Los resultados coincidieron con estudios previos, y concluimos que el mercurio provocaba daño intelectual, emocional y neurológico (Tirado et al., 2000). El Dr. Lopera fue un gran apoyo en lograr publicar ese estudio, mi primera publicación y el comienzo oficial de mi carrera investigativa.

Con el crecimiento del Grupo de Neurociencias de Antioquia tuvimos que rentar un segundo piso en la Calle 64 al frente de la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia (donde comprobamos los tintos), y un año más adelante nos trasladamos a una casa aún más grande dado el crecimiento exponencial del equipo y sus actividades investigativas y clínicas. Esta segunda casa estuvo ubicada en la Calle 62 al frente de la Facultad de Salud Pública (donde íbamos por empanadas). Esta casa está grabada en mi memoria. Como un fantasma silencioso la estoy recorriendo mentalmente. Pasando una gran puerta de madera fina, la oficina del Dr. Lopera flanqueaba a la derecha, protegida por la recepción y las oficinas de enfermería donde trabajaba largas horas Lucia Madrigal. A la izquierda, la oficina de Sonia Moreno, los consultorios clínicos, y nuestro gran archivo. Recuerdo cuando hice una rotación clínica en las instalaciones de la clínica psiquiátrica en donde ellos usaban un sistema de archivos muy innovador, y le llevé la idea al Dr. Lopera. Me emocionó mucho que me dijera “todo se puede”, y me puso en la tarea de investigar costos, hasta que fue un hecho. Así terminamos con un archivo con paneles rotatorios que ayudan a optimizar el espacio, el cual seguía siendo limitado dado el volumen y velocidad en que generábamos historias clínicas.

Un patio central nos daba una entrada de luz fundamental para informar las horas del día, la llegada de las lluvias y la luna; también nos ofreció un espacio donde hubo celebraciones, bailes y conciertos, uno de ellos por el grupo de música Celta Los Bosques, liderado por mi hermano Sebastián García. Pasando este patio teníamos la sala de juntas, un espacio abierto donde se discutían semanalmente los casos más interesantes. Entrar a las ruedas clínicas requería gran preparación, no se podía improvisar. Entre las preguntas siempre difíciles de Lopera y Pineda y la complejidad de los casos, había que estar siempre listo. En ese espacio se consolidaron las lecciones de las clases de neuropsicología y neuroanatomía de Luz Marina Galeano, y allí tuve los aprendizajes más significativos de mi carrera clínica. También en ese mismo espacio, se consolidaron amistades y colaboraciones investigativas, se crearon ideas de investigación, se soñaron programas de posgrado y viajes al exterior para lograr nuestro entrenamiento más avanzado. Fue allí donde se formaron mis amigos Victoria Tirado, Joseph Arboleda y Yakeel Quiroz, entre muchos otros clínicos e investigadores ahora de reconocimiento mundial.

Siguiendo hacia las entrañas de la casa, llegamos a la sala de computadores, donde pasé horas haciendo árboles genealógicos (una tarea en la que Joseph Arboleda era el maestro), y escribiendo reportes clínicos (una tarea en la que Victoria Tirado era la experta). Al frente de la sala de computadores teníamos nuestras oficinas, unos espacios modulares que nos ofrecían un lugar donde concentrarnos, preparar conferencias, y analizar datos. Un segundo patio nos conducía al Semillero de Neurociencias que creó Yakeel Quiroz, con su minibiblioteca, donde quedaron muchos de mis libros cuando salí de Colombia persiguiendo los sueños que planté en las matas de esa casa mágica. Tener las llaves que abrían esas puertas era un reconocimiento de gran confianza, mi primera vez sintiendo que allí yo era alguien valorado, que pertenecía.

El Dr. Lopera, fue una gran influencia en mi vida, no solo a nivel académico y científico, pero personal. Su filosofía de "nada es imposible para el que lo quiere" resuena en mi memoria de muchas maneras. Para mí, el Dr. Lopera fue el primer hombre o persona de ciencia que creyó realmente en mí, que descubrió el potencial medio invisible -dada mi juventud- en la semilla de mi curiosidad intelectual, un maestro quien cultivó terrenos saludables para que yo prosperara.

Más allá de nuestro trabajo en demencias, una de esas experiencias tempranas más enriquecedoras fue nuestro trabajo con un paciente que sufría de prosopagnosia, la incapacidad de reconocer rostros familiares, la cual se extendía en este caso a otras categorías. El Dr. Lopera me invitó a trabajar con la Dra. María Antonieta Bobes, del Instituto de Neurociencias de Cuba, en un proyecto de estudio caso único con un paciente que llamamos "FE" donde examinamos los potenciales relacionados a evento (ERP) usando registros electroencefalográficos pareados con tareas cognitivas que diseñamos para capturar procesos de reconocimiento temprano y procesamiento de la información sobre el rostro y su identidad (Bobes et al., 1999, 2003).

Específicamente, nuestros estudios con FE investigaron la capacidad de FE para realizar emparejamientos encubiertos de rostros desconocidos utilizando ERP. FE era un hombre diestro que sufrió un traumatismo craneoencefálico cerrado en 1983, causando daño bilateral en las áreas occipitotemporales, más severo en el hemisferio derecho. Después del accidente, FE desarrolló prosopagnosia severa: no podía reconocer rostros, incluidos los de su familia, aunque podía identificar personas por su voz. Evaluaciones neuropsicológicas mostraron que su procesamiento perceptual básico de rostros (como distinguir caras de objetos o clasificar expresiones emocionales) estaba relativamente conservado. Sin embargo, tenía una incapacidad casi total para aprender o reconocer nuevas caras, tanto familiares como desconocidas. A pesar de este déficit, sus respuestas ERP revelaron procesamiento encubierto de la identidad facial. El experimento utilizó fotografías en blanco y negro de rostros desconocidos que mostraban diferentes expresiones emocionales. Solo se usaron rasgos internos del rostro para eliminar pistas externas como peinados o accesorios. Se presentaron pares de rostros de forma secuencial mientras se registraban los ERP. Se empleó un diseño controlado con sujetos sanos mayores como grupo de comparación, y tanto FE como los participantes en el grupo control debían indicar si se trataba de la misma persona. El análisis de los datos incluyó técnicas de permutación no paramétricas para evaluar diferencias entre condiciones, permitiendo identificar de manera precisa el momento en que surgían las diferencias en el procesamiento neural.

El hallazgo fue muy interesante. Aunque FE no podía identificar conscientemente si dos rostros presentados secuencialmente pertenecían a la misma persona, sus ERPs mostraron diferencias significativas entre rostros coincidentes y no coincidentes, especialmente en el componente N300, similar al de sujetos control. Esto sugiere que, a pesar de su incapacidad consciente, FE retenía habilidades de procesamiento facial encubierto con una dinámica temporal comparable a la de personas sanas. Los resultados desafiaron la idea de que la prosopagnosia implica un deterioro generalizado del procesamiento temprano de rostros. En cambio, indican que el fallo podría residir en la falta de acceso consciente a representaciones faciales almacenadas temporalmente. El estudio aportó evidencia electrofisiológica de que, en algunos casos de prosopagnosia, los mecanismos de procesamiento estructural de rostros desconocidos pueden estar parcialmente preservados, aunque no sean accesibles de manera explícita. Así, la dificultad para emparejar rostros secuenciales podría deberse a fallos en la

memoria de trabajo o en la conexión entre unidades de reconocimiento facial y nodos de identidad personal, más que a un procesamiento visual lento o defectuoso (Bobes et al, 1999, 2003). Este estudio informó mi deseo de enfocar mi entrenamiento en la construcción de tareas psicométricas, cognitivas, y en el estudio de neuroimágenes.

Otra experiencia con el Dr. Lopera que fue muy relevante en mi carrera, fue su apoyo a mi trabajo con el Dr. David Pineda y el Dr. Randy Kamphaus de la Universidad de Georgia en la traducción al español y la estandarización en Colombia del Sistema de Evaluación Conductual para Niños (*Behavior Assessment System for Children*, [BASC]) (Pineda, Kamphaus, Mora, Puerta et al., 1999), además del estudio psicométrico del cuestionario en relación con su utilidad para diagnosticar el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Pineda Kamphaus, Mora, Restrepo et al., 1999). Específicamente, este estudio validó el cuestionario BASC-PRS 6-11 para padres como herramienta de diagnóstico del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños colombianos de habla hispana. Se evaluaron 50 niños varones de 6 a 11 años, divididos en 25 casos diagnosticados con TDAH (tipo combinado) y 25 controles emparejados por edad, género y estrato socioeconómico alto. Los resultados mostraron que los niños con TDAH obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en hiperactividad, problemas de conducta y problemas de atención en la escala clínica, y puntuaciones más bajas en habilidades sociales y liderazgo en la escala adaptativa.

Un análisis de tabulación cruzada reveló que los problemas de atención, problemas de conducta e hiperactividad eran altamente predictivos para identificar a los casos como clínicamente en riesgo. El análisis discriminante identificó los problemas de atención como la variable más relevante para diferenciar entre casos y controles, logrando una clasificación correcta del 84% de los participantes. Los hallazgos respaldan la utilidad del BASC-PRS 6-11 como una herramienta válida para discriminar entre niños con TDAH y niños sin el trastorno en estudios poblacionales, destacando además la importancia de evaluar múltiples dimensiones conductuales en lugar de centrarse únicamente en síntomas aislados (Pineda, Kamphaus, Mora, Restrepo et al., 1999).

Estos resultados se replicaron en otro estudio en el que colaboramos con el Dr. Lopera (Pineda et al., 2005). Este segundo estudio sirvió para validar los cuestionarios BASC para padres y maestros en el diagnóstico de TDAH en 344 niños colombianos de 6 a 11 años, con coeficiente intelectual superior a 70. La evaluación incluyó entrevistas clínicas y formularios de calificación. Excepto por las dimensiones de aislamiento y somatización, todas las demás escalas del BASC diferenciaron significativamente entre casos y controles. Padres y maestros identificaron mayores niveles de agresividad en niños con TDAH tipo combinado. Ambos cuestionarios demostraron buena precisión para identificar la presencia de TDAH, pero mostraron baja efectividad para discriminar entre los distintos subtipos del trastorno. Los resultados sugieren que el BASC es una herramienta útil para detectar TDAH en niños pequeños, aunque se requieren evaluaciones adicionales para una clasificación precisa de los subtipos (Pineda et al., 2005).

Los estudios psicométricos se complementaron con el estudio de los marcadores genéticos del TDAH que completamos con los Drs. Francisco Lopera, Mauricio Arcos-Burgos, y David Pineda entre otros. Uno de los estudios evaluó la viabilidad de realizar un análisis de ligamiento genético para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en un aislamiento genético: la comunidad Paisa de Antioquia, Colombia (Arcos-Burgos et al., 2002).

Con este objetivo seleccionamos 27 familias extendidas y multigeneracionales a partir de casos índice diagnosticados con criterios DSM-III-R y DSM-IV. El diagnóstico clínico se realizó mediante entrevistas estructuradas a padres, maestros y otros familiares, utilizando herramientas validadas como el cuestionario de las Fortalezas y Debilidades del TDAH y del Comportamiento Normal modificado para Antioquia (SWAN-6), y el BASC traducido y validado para Antioquia. Además, los padres completaron una entrevista psiquiátrica estructurada completa sobre todos sus hijos [la Entrevista Diagnóstica para Niños y Adolescentes – versión DSM-IV (DICA-IV), traducción de Antioquia]. Posteriormente, los diagnósticos se confirmaron mediante la técnica de "mejor estimación" por un comité de expertos (Arcos-Burgos et al., 2002).

En cuanto a los análisis genéticos, se llevaron a cabo simulaciones de poder usando el programa SIMLINK. Se asumió que el TDAH es un rasgo dicotómico con penetrancia incompleta y una pequeña tasa de fenocopias. Se simularon diferentes escenarios de penetrancia dependiente de la edad y distintos grados de heterogeneidad genética (25%, 50%, 75% y 100%) para evaluar la robustez del estudio frente a variaciones reales en la población. Se trabajó con diferentes fracciones de recombinación (θ) y marcadores polimórficos. Los resultados mostraron que, bajo homogeneidad genética completa, las familias tenían un poder excepcional para detectar ligamiento. Al enfocarse en las cinco familias en las que ya se habían recogido muestras de sangre, el poder de detección de ligamiento siguió siendo robusto, con valores combinados de LOD cercanos a 10, independientemente del modelo de penetrancia utilizado.

Estos hallazgos demostraron que un pequeño número de familias extendidas altamente informativas puede ofrecer un poder comparable al de estudios tradicionales que requieren más de 500 pares de hermanos afectados. Además, la estrategia de usar una población relativamente homogénea como la Paisa permitió minimizar la variabilidad genética y aumentar la precisión del mapeo. Concluimos que esta metodología es altamente eficaz para mapear genes de predisposición al TDAH y puede ser preferible a enfoques basados en familias nucleares o tríos, que necesitan muestras mucho mayores para alcanzar un poder similar (Arcos-Burgos et al., 2002).

Como es evidente en esta recopilación, la curiosidad intelectual del Dr. Lopera y su interés en apoyarnos en nuestras actividades de investigación en áreas diversas, hicieron que el Grupo de Neurociencias creciera rápidamente. El Grupo de Neurociencias de Antioquia se estableció como toda una institución en la Sede de Investigaciones Universitarias (SIU) que ya no me tocó a mí, evidenciando un crecimiento exponencial de la visión del Dr. Lopera y otros líderes universitarios. El poder de un líder, de un genio, de su calidez humana, curiosidad, y capacidad de inspirar, se cristalizaron en el avance de los proyectos investigativos del grupo, cada vez más ambiciosos, impactantes, y complejos. Naturalmente llegaron más premios, reconocimientos, proyectos financiados, publicaciones importantes, entrevistas, estudiantes brillantes, todo se multiplicó y, aun así, el Dr. Lopera permaneció el mismo hombre humilde de siempre. Eso me impresionó aún más. Se enorgullecía, por supuesto, su sonrisa y el sonrojo de sus cachetes cuando se le felicitaba lo decían todo, pero siempre el mismo calmado y humilde Dr. Lopera, de pocas palabras inútiles y lleno de palabras importantes, de gran corazón y gran ambición por descubrir más y avanzar más en esa batalla contra las enfermedades neurodegenerativas. Su batalla resonó por el mundo. Ahora no es solo nuestro "Pacho" Lopera, como aprendí a llamarlo después de muchos años, es el Pacho que dejó legado por todo el mundo, el famoso Dr. Francisco Lopera en todo el mundo.

En mi camino, tomé muchas decisiones personales y profesionales que me llevaron a estudiar en la Universidad de Georgia, con el Dr. Randy Kamphaus justamente, alejándome físicamente no solo de mi familia, mi ciudad y país, pero también de mi alma mater, el Grupo de Neurociencias. Pero el Dr. Lopera siempre estuvo allí apoyándome. En medio de esas decisiones difíciles de perseguir las posibilidades que se me abrían, el Dr. Lopera pronunció exactamente esas palabras, "nada es imposible". Me dio alas, me dejó soñar sin sentir culpas, y me apoyó muchísimo. Su apoyo se cristalizó con mi integración al equipo de liderazgo de la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN), y fue mucho lo que continué aprendiendo de él, maestro líder, visionario, a través de los años.

Parte de su legado lo constituye una lista larga de grandes investigadores y clínicos, de colaboraciones exitosas, de proyectos impactantes y descubrimientos merecedores de un premio Nobel. El impacto del legado de Pacho Lopera continua en la formación de aquellos a quienes apoyamos ahora, nuestros colegas y estudiantes que se han beneficiado directa o indirectamente de la influencia de Pacho Lopera. Entre ellos, pienso en aquellos con los que colaboro actualmente con frecuencia, los miembros fundadores de la ALAN, las Dras. Mónica Rosselli, Esmeralda Matute, y Feggy Ostrosky, y el Dr. David Pineda, y en aquellos que fueron estudiantes de Pacho Lopera como la Dra. Natalia Trujillo, el Dr. Daniel Camilo Aguirre y el Dr. David Fernando Aguillón, y también estudiantes de posgrado como Juan Pablo Sánchez y Santiago Montaña, dedicados ahora a la investigación en neuropsicología experimental y clínica, respectivamente, todos con un eje común en la fuerte influencia de Pacho Lopera y su estudio de las demencias.

Pacho Lopera nos dejó inspirados a todos, ambiciosos por aprender, conocer, descubrir, compartir, aprender de los resultados negativos inevitables en la ciencia, y el nunca renunciar. Una gran herencia y legado, su "no me olvides". Recordaré su consultorio en la unidad residencial Suramericana en Medellín donde ejercí mi carrera clínica por primera vez bajo su apoyo y supervisión. Recordaré la dedicación a sus pacientes con esa curiosidad aguda que le abrió tantas puertas de conocimiento. Recordaré las cenas familiares y cálidas conversaciones con Claramonika, su orgullo viendo a Karina crecer. Recordaré a Pacho el maestro, el científico, el médico, el terco temperamental cuando se debía, pero también a ese ser sonriente, gozador de un buen sancocho, un buen baile, y la compañía de todos nosotros.

Desde la distancia, este es mi abrazo a todos los que conocieron, apreciaron y aprendieron de Pacho Lopera. Hace poco aprendí que la palabra "mentor" no es una atribución auto-asignada, es una palabra que se asigna a otro, se regala en reconocimiento a las contribuciones que alguien ha hecho a nuestra carrera, a nuestra vida. Esta es mi expresión de gran agradecimiento a mi **mentor**.

Referencias

- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Lopera, F., Pineda, D., Palacio, J. D., Garcia, M., Henao, G. C., Palacio, L. G., Berg, K., Bailey-Wilson, J. E., y Muenke, M. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Feasibility of linkage analysis in a genetic isolate using extended and multigenerational pedigrees. *Clinical Genetics*, 61(5), 335–343. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610503.x>
- Bobes, M. A., Valdés-Sosa, M., García, M., Gomez, J. F., y Lopera, F. (1999). ERP signs of abnormal face processing in prosopagnosia. *Brain and Cognition*, 40(1), 52-57.
- Bobes, M. A., Lopera, F., Garcia, M., Déaz-Comas, L., Galan, L., y Valdes-Sosa, M. (2003). Covert matching of unfamiliar faces in a case of prosopagnosia: An ERP study. *Cortex*, 39(1), 41-56. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70073-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70073-X)
- Pineda, D. A., Aguirre, D. C., Garcia, M. A., Lopera, F. J., Palacio, L. G., y Kamphaus, R. W. (2005). Validation of two rating scales for attention-deficit hyperactivity disorder diagnosis in Colombian children. *Pediatric Neurology*, 33(1), 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.02.001>
- Pineda, D., Kamphaus, R.W., Mora, O., Puerta, I.C., Palacio, L.G., Jiménez-Ramírez, I., Mejía-Mag, S.E., García, M.A., Arango-Viana, J.C., Jiménez, M.E., y Lopera, F. (1999). Uso de una escala multidimensional para padres de niños de 6 a 11 años en el diagnóstico de deficiencia atencional con hiperactividad. *Revista de Neurología*, 28 (10), 952–959.
- Pineda, D. A., Kamphaus, R. W., Mora, O., Restrepo, M. A., Puerta, I. C., Palacio, L. G., Jiménez, I., Mejía, S., García, M., Arango, J. C., Jiménez, M. E., Lopera, F., Adams, M., Arcos, M., Velásquez, J. F., López, L. M., Bartolino, N. E., Giraldo, M., García, A., Valencia, C., ... Holguín, J. A. (1999). Sistema de evaluación multidimensional de la conducta. Escala para padres de niños de 6 a 11 años, versión colombiana [A system of multidimensional behavior assessment. A scale for parents of children from 6 to 11 years of age. Colombian version]. *Revista de Neurología*, 28(7), 672–681.
- Tirado, V., Garcia, M. A., Moreno, J., Galeano-Toro, L. M., Lopera, F., y Franco, A. (2000). Neuropsychological disorders due to occupational exposure to mercury vapor in El Bagre (Antioquia, Columbia). *Revista de Neurología*, 31(8), 712-716.

E

El Pensamiento Científico de Francisco Javier Lopera Restrepo (10 de junio de 1951-10 de septiembre de 2024)

David A. Pineda-Salazar

Profesor de Neurología y Neuropsicología. Grupo Neuropsicología y Conducta (GRUNECO).
Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.

Nota del Autor

David A. Pineda Salazar  <https://orcid.org/0000-0002-1080-4796>

David A. Pineda Salazar  https://scholar.google.com/citations?hl=es&user=OP6A6A8AAAAJ&view_op=list_works

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a David A. Pineda Salazar.
Vía Pantanillo Km 9, Parcelación Las Camelias, Casa 13. El retiro, Antioquia, Colombia. Correo electrónico: david.pineda@usbmed.edu.com, dapinedasas@gmail.com

Resumen

Francisco Javier Lopera Restrepo fue un científico de las neurociencias colombianas, de Latinoamérica y del mundo, quien dedicó su vida a la investigación de la Enfermedad de Alzheimer (EA), con aportes extraordinarios en relación con su causa genética, relacionada con mutaciones puntuales, como la variante E280A en presenilina 1 (PSEN1), en el cromosoma 14. También postuló la teoría de los genes protectores, que generarían resistencia para la aparición de la enfermedad (EA) y resiliencia para lograr un envejecimiento exitoso, a pesar de poseer las alteraciones biológicas propias del trastorno. Sus investigaciones fueron orientadas por un riguroso pensamiento naturalista sin romanticismos idealistas.

Palabras claves: Alzheimer, Francisco Lopera, genética, E280A, PSEN1

The Scientific Thought of Francisco Javier Lopera Restrepo (June 10, 1951 – September 10, 2024)

Abstract

Francisco Javier Lopera Restrepo was a scientist of Colombian, Latin American, and worldwide neurosciences, who dedicated his entire life to research Alzheimer's disease (AD), with extraordinary contributions, related to a genetic cause, especially the E280A Presenilin 1 (PSEN1) mutation, in chromosome 14. Also, he proposed the protector genes theory, which would generate resistance against AD and the resilience of successful elderly, instead of having biological markers related to the disease. His research was oriented by a rigorous naturalistic thought without idealistic romanticism.

Keywords: Alzheimer, Francisco Lopera, genetic, E280A, PSEN1

**El Pensamiento Científico de Francisco Javier Lopera Restrepo
(10 de junio de 1951-10 de septiembre de 2024)**

El mar, Madre, ¿qué tan lejos está el mar? Madre, ¿qué tan hondo es el mar? Fueron los primeros interrogantes de Francisco, el niño curioso, que daba sus primeros pasos, asombrado por todas las maravillas de la portentosa naturaleza que lo rodeaba. Había nacido en un apartado y agreste rincón de la geografía colombiana, fundado en el siglo XVIII por mineros: Aragón, corregimiento de Santa Rosa de Osos, al norte del departamento de Antioquia, a orillas del Río Grande. Por eso Francisco Javier Lopera Restrepo fue arropado con el honroso gentilicio de *Santarrosano de Aragón*. Un toponímico que, con sus blasones y heráldicas, en épocas pretéritas, le hubiera conferido un aura resplandeciente de cortesano y aristócrata. Pero no, todo fue humildad de campesinos, rodeado por las montañas andinas de las cordilleras colombianas, los páramos cubiertos por la neblina al amanecer.

El hijo de Blanca Elena y Luis Emilio vio la luz un 10 de junio de 1951. Era el 4º hijo de Blanca Elena Restrepo. Fue el mayor de los varones, un miembro más de una típica familia campesina antioqueña de 13 hermanos. Aragón era un caserío de 700 habitantes inmerso en la bruma boscosa de las montañas antioqueñas, inundado por el ensordecedor concierto de los silbos de las mirlas, el canto gutural, ronco, grave y persistente de los barranqueros, la alaraca resonante de las guacharacas -las saltarinas pavas de monte-, y los estrepitosos chillidos entrecortados de las parejas de alcaravanes en los carrizales pantanosos del río. A más de 2600 metros sobre el nivel del mar, aquel páramo dormitaba arropado por el celaje y el frío, inmersos en el olor dulzón de los trapiches y del café recién tostado en el horno de leña por las mañanas. Los sonidos, los aromas y el abrigo del campo exuberante del trópico. A pesar de las temperaturas tan bajas, no caía nieve, sólo heladas que tapizaban con granizo las huertas y acababan con los cultivos de papa y las hortalizas, en la época de clima seco. Durante los meses de lluvias persistentes y torrenciales, las quebradas y el río se embravecían, produciendo rugidos de fieras desatadas, entonces llegaban las crecientes, llevándose en lodo todo lo que se interponía al caudaloso aluvión, incluyendo los corrales llenos de animales de engorde. De un día para otro llegaba la ruina y la desolación a las familias. A empezar de nuevo, en la brega para sobrellevar la pobreza, superando la desgracia. *«Esa es la naturaleza. La clave del conocimiento está en observar y entender a la naturaleza. La naturaleza te proporciona la dicha y la tristeza. La naturaleza sólo tiene la intención de garantizar la vida, incluyendo también la muerte. Todo es parte de una multiplicidad de formas y elementos fascinantes, que hay que saber leer»*, expresaba Lopera en sus profundas reflexiones, con un brillo de asombro en la mirada. En esa forja del trabajo del campesino, Francisco Javier heredó de su madre la bondad, la tranquilidad y la inclinación a servir a los demás; y de su padre la constancia, el espíritu emprendedor, la honradez y la lealtad.

Por esa impronta de su infancia, disfrutaba la vida del campo, haciendo las largas caminatas rurales, entre las matas de café y los cañaduzales, buscando las familias con Alzheimer familiar precoz, en los municipios del norte de Antioquia. Francisco Javier Lopera Restrepo era un naturalista esencial, sin romanticismos idealistas, aceptaba las leyes naturales como el fundamento principal de las ciencias. *«Hay que leer la naturaleza para entenderla y para imitarla. La naturaleza crea la enfermedad, pero también inventa en sí misma la cura»*.

El Doctor Francisco Javier Lopera Restrepo falleció el martes 10 de septiembre de 2024 en su apacible casa finca, *Monte Delfos*. En la solariega y amplia vivienda estaba situada en la parte alta de uno de los cerros que rodean el corregimiento de San Antonio de Prado, al sur de la ciudad de Medellín, en el departamento de Antioquia, Colombia. La causa de su muerte fue un agresivo melanoma, el cual hizo metástasis al cerebro en menos de tres meses. El nombre de su casa era una referencia a lo que él consideraba el sitio más hermoso del mundo en Grecia: las ruinas del oráculo de Delfos, en la cima de un cerro, rodeado de montañas. La misma sensación de maravilla que sintió cuando visitó esas ruinas de aquel antiguo templo de la sabiduría en Grecia, fue la que lo llevó a construir su casa en ese cerro, rodeado de lomas, del área rural de Medellín. El nombre de su casa también hacía referencia a su trabajo inicial en las ciencias humanas de la introspección y la interpretación subjetiva: el oráculo que dio origen a los mitos del rey Edipo, uno de los paradigmas más fuertes del psicoanálisis. En sus años de estudiantes de medicina fue monitor de filosofía y psicología en la facultad de ciencias sociales. Este trabajo de ayudante académico le permitió entrar en contacto con el psicoanalista Juan Fernando Pérez y el profesor Joel Otero. Con la orientación de estos docentes se convirtió en un ferviente y apasionado estudioso de las teorías de Freud. Con esa exaltación intelectual, con una argumentación jacobina, asumió una memorable exposición en el Círculo de Psicoanálisis de Medellín, *el juicio a Watson*. Fue un discurso muy crítico en contra del riguroso trabajo metodológico de uno de los pioneros de la psicología de la conducta. Más tarde llegó el desencanto por las explicaciones interpretativas del psicoanálisis. «*No hay manera de romper la tautología*», dijo Lopera, al distanciarse del psicoanálisis y elegir el camino de las neurociencias. «*De toda mi vida académica sólo me arrepiento de una cosa, haber sido tan irrespetuoso y duro, por pura ignorancia, con John Broadus Watson y su riguroso trabajo científico en la psicología de la conducta. Cuando se es joven y faltan conocimientos, realmente uno es muy imprudente*».

Guiado por uno de sus aforismos motivadores existenciales: «*nada es imposible si uno quiere*», pasó de estudiar en una pequeña escuela rural de Aragón a hacer el tercer grado en una amplia institución pública del municipio de Yarumal – Antioquia, luego pasó al seminario de Santa Rosa de Osos – Antioquia, y culminó su bachillerato en el Colegio San Carlos de Medellín. Fue siempre un estudiante sobresaliente y muy disciplinado. Consideraba que «*cualquier actividad diferente a la lectura y al estudio es una perdedera de tiempo*». Por esa razón no fue aficionado a ningún deporte, no entendía el apasionado fanatismo de sus congéneres por andar correteando y tirando patadas detrás de una pelota de cuero o, peor aún, de sentarse, bajo el picante resplandor del sol, en unas duras graderías de cemento, durante toda la tarde, viendo partidos de fútbol, enfrascados en discusiones intransigentes y agresivas, sobre si determinada jugada fue gol o no. Muy pocas veces participó de las reuniones para sentarse en grupo de amigos frente a un televisor a ver algún partido de cualquier campeonato nacional o internacional; cuando lo hizo fue casi por pura gentileza, o cortesía, o vergüenza, para no desairar la amistad, pues se le notaba distraído y silencioso, mientras el resto gritaba, o saltaba, o celebraba en abrazos delirantes, o insultaba a los árbitros frente a la pantalla. Una de esas veces fue en Bogotá, en el aristocrático Jockey Club, el 29 de julio de 2001, cuando Colombia le ganó la copa América de fútbol a México, lo cual coincidió con la celebración de un evento de Neurología, al cual había sido invitado.

Sin embargo, desde sus estudios en el seminario de Santa Rosa de Osos, le encantaba nadar. «*Cuando se nada, sólo se puede hacer una cosa adicional: pensar. Eso ayuda a organizar*

lo que uno ha estudiado, es como leer de nuevo». Además, aprendió a cocinar y gozaba mucho hacerlo. «*Aprendí a cocinar porque me gusta mucho comer, y si uno sabe cocinar puede comer lo que quiera y cuando quiera*». Con sus hermanas mayores aprendió a leer y también a bailar, actividad que disfrutaba con mucho regocijo; por eso, con bastante frecuencia, muchas de las reuniones de trabajo científico en su casa terminaban en celebraciones bailables. «*El baile es muy bueno para hacer ejercicio físico, para establecer relaciones sociales y para la memoria*», le explicaba a los pacientes y a los colegas. Al terminar la secundaria, obtuvo su ingreso a la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia con el 2º mejor examen de su cohorte. «*Considero que pasar a medicina en la universidad de Antioquia fue mi mayor logro como estudiante*».

Le gustaba discutir con su mentor, el doctor Alfredo Ardila, cada vez que tenía oportunidad de compartir con él en cualquier encuentro casual, acerca de las hipótesis de la evolución del universo. Ese asunto de la explosión de la materia absoluta, oscura y anérgica, *el big bang*, el estallido que dio origen a la vía láctea y a las demás galaxias, el universo inabarcable, que continúa expandiéndose, mientras el tiempo cósmico se contrae, de eso hace más de 4.600 millones años, la actividad volcánica y la gestión de los elementos minerales, durante 1.000 millones de años; de repente, el surgimiento de la vida unicelular y después los seres vivos pluricelulares, hace apenas 3.000 millones de años, hasta la aparición del *homo sapiens*, hace sólo 100.000 a 150.000 años, cuyo cerebro evolucionado, por razones todavía motivo de enardecidos debates, creó el lenguaje: la representación de la realidad, usando la abstracción de los signos lingüísticos: unos singulares sonidos producidos por la boca, los cuales son seleccionados por cada conglomerado social hablante, para dales significados específicos. En algún momento luminoso, el mono sabio adquiere la consciencia del tiempo, la secuencialidad de los eventos, incluyendo el suceso irreversible y definitivo de la muerte, de lo efímero de la existencia; entonces, inventa una forma fascinante de volver eterno su paso por la vida: la escritura y la lectura, apenas hace 5.000 años. «*Los siete días de Dios, en el último segundo de la evolución*», así llamaban a estas conversaciones.

Durante más de 45 años de su vida los dedicó a la docencia y a la investigación en la universidad de Antioquia. Empezó como ayudante de laboratorio de biología y como monitor de filosofía y psicoanálisis, cuando era apenas un estudiante de sexto semestre de medicina. Obtuvo su diploma de médico general en 1979. Se especializó en neurología clínica en la universidad de Antioquia, entre 1981 y 1984. Sustento un meritorio trabajo de grado titulado: *Características neurolingüísticas de las afasias en Colombia*, el cual estuvo orientado por su mentor el Doctor Alfredo Ardila. De esta investigación derivó su primer libro científico: *El Lenguaje*, publicado por editorial prensa creativa, en 1987 (Bustamante et al., 1987). Hizo un posgrado en neuropsicología infantil en la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica. A su regreso se reintegró a la Universidad de Antioquia como docente investigador de neurología, oficio que desempeñó con dedicación absoluta hasta un mes antes de su fallecimiento. «*Uno se jubila para hacer lo que le gusta, yo estoy haciendo lo que me gusta, que es investigar, luego no tengo necesidad de jubilarme*». Estuvo de jefe del posgrado de neurología de la universidad de Antioquia por poco menos de un par de años, a principios de la década de los 90; renunció de forma irrevocable, a pesar de los ruegos del decano y el director de posgrados, alegando que «*Mi pasión es la investigación, no me veo compitiendo en una carrera de administración docente*».

Creo el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) en 1993, para dedicarse de lleno a la investigación. Su trabajo principal se enfocó en el estudio de la genealogía más extensa del mundo sobre la enfermedad de Alzheimer familiar precoz (Lopera et al., 1994). Mientras aprendía tardíamente a conducir, en un viejo campero Carpati Aro, modelo 1980, color verde militar, propiedad de uno de los neurólogos jóvenes recién egresado – el doctor William Cornejo-, a trompicones, a zancadas, sacudones y zumbidos del embrague mal desenganchado por la impericia, recorría las carreteras destapadas y los lodazales de las veredas del norte de Antioquia. De Santa Rosa a Yarumal, de ahí a Entreríos, después a Belmira, subiendo por cerros escarpados, bajando hasta las cañadas, atravesando quebradas, aplastando el pasto crecido de los potreros. Dibujaba con líneas los enlaces entre las familias de uno y otro sitio. Los afectados con los síntomas tempranos de la pérdida de la memoria, la enfermedad familiar del olvido, rellenado con negro los círculos, si eran mujeres, o los cuadrados, si eran hombres. Los no afectados eran representados por círculos y cuadrados que se dejaban sin relleno. Poco a poco se iba descubriendo que había afectados (formas geométricas rellenas) en todas las generaciones, aunque no hubiese consanguinidad. En esa época la ciencia neurológica etiquetaba esta enfermedad como la demencia tipo Alzheimer precoz. Las extensas genealogías requerían varias hojas dobles de papel tamaño oficio cuadriculado, que debían pegarse con cinta adhesiva transparente, al retorno de las fatigantes correrías. *«Esto responde a una transmisión mendeliana dominante»*, sentenció el genetista Mauricio Arcos-Burgos, al observar una de las genealogías extendida sobre el piso, *«y la penetrancia es completa, debe ser una de las mutaciones de APP en el cromosoma 21»*, dictaminó con una cierta seguridad superior, que se nos antojaba algo arrogante, pero que no podíamos contradecir, dada la falta de formación en esa recién rescatada ciencia de la genética humana de poblaciones.

Ese mismo año, Francisco Lopera consigue establecer un proyecto de cooperación con el doctor Keneth Kosic -en ese entonces profesor de la Universidad de Harvard-, para la secuenciación de la mutación del gen causante de esta forma de enfermedad de Alzheimer precoz. Sorpresivamente, se encontró que el desequilibrio de ligamiento estaba en una región del cromosoma 14. Se secuenció la llamada mutación paísa, E280A en presenilina1 (PSEN1). La probable actividad anómala de la enzima gamma secretasa producía un corte inadecuado de la proteína beta amiloide, generando el depósito de oligómeros en el espacio sináptico extracelular (Lopera et al., 1997).

Su mayor aporte a las neurociencias de las enfermedades neurodegenerativas fue el concepto de los genes protectores contra la enfermedad de Alzheimer. Al hacer el seguimiento de los pacientes con la mutación E280A en PSEN1 durante 30 años, pudo descubrir a 3 pacientes, quienes tenían la mutación deletérea para sufrir la enfermedad de Alzheimer precoz antes de los 50 años; sin embargo, estos pacientes pasaban los 70 años y no presentaban síntomas de la enfermedad. El estudio del genoma de estos casos comprobó la presencia de unas mutaciones que los protegió durante más de 20 años (Arboleda-Velásquez, et al., 2019; Lopera, et al., 2023; Quiroz, et al., 2024). Esta innovadora teoría le mereció el premio *Potankim* de la Academia Americana de Neurología 2024. *«La naturaleza creó la enfermedad, pero también inventó la cura, a través de unas variantes genéticas en estos pacientes afortunados»*, afirmo, a modo de explicación sencilla, en el discurso de agradecimiento, al recibir el premio, y rechazando la versión periodística, según la cual él habría inventado la cura de la enfermedad de Alzheimer. *«No he inventado nada, la naturaleza lo hizo»*, concluyó con su inveterada y tranquila humildad.

Por la labor exitosa de su fructífera vida como docente investigador el Doctor Francisco Lopera recibió el premio Príncipe de Asturias al desarrollo científico y la investigación (2006), El premio canadiense al Gran Reto (2012), El premio de la fundación MetLife a la investigación médica (2014). Además de los Premios a la Investigación Universidad de Antioquia (2004, 2011), también fue Doctorado Honoris Causa en Ciencias Naturales de la Universidad Simón Bolívar de Barranquilla (2014). Asimismo, recibió el *Escudo de Antioquia*, categoría oro en el año 2023. Su última distinción en vida fue el *Nutabe de Oro* como santarrosano ilustre de Aragón, su tierra natal, entregado el 15 de agosto de 2024.

Queda el gran reto a las nuevas generaciones de seguir el monumental legado académico y de investigación que sembró el Doctor Francisco Javier Lopera en el GNA, una exitosa empresa de generación de conocimientos en neurociencias cognitivas a nivel mundial.

Referencias

- Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Pardilla-Delgado, E., Artola, A., ... Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nature Medicine*, 25(11), 1680–1683. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3>
- Bustamante, J., Lopera, F., y Rojas, J., (1987). *El Lenguaje*. Editorial Prensa Creativa.
- Lopera, F., Arcos, M., Madrigal, L., Kosic, K., Cornejo, W., y Ossa, J. (1994) Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 10(4), 173-187.
- Lopera, F., Ardilla, 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., Marino, C., Chandahas, A. S., O'Hare, M., Villalba-Moreno, N. D., Aguillon, D., Baena, A., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Chmielewska, N., Oliveira, G. M., Littau, J. L., Hartmann, K., Park, K., Krasemann, S., Glatzel, M., Schoemaker, D., Gonzalez-Buendia, L., Delgado-Tirado, S., ... Quiroz, Y. T. (2023). Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine*, 29(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>
- Quiroz, Y. T., Aguillon, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Vasquez, D., Zuluaga, Y., Baena, A. Y., Madrigal, L., Hincapié, L., Sanchez, J. S., Langella, S., Posada-Duque, R., Littau, J. L., Villalba-Moreno, N. D., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Garcia, G., Kaplan, E., Rassi Vargas, S., Ossa, J. A., Valderrama-Carmona, P., ... Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE3 Christchurch Heterozygosity and Autosomal Dominant Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 390(23), 2156–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308583>

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. Figueroa 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 (Llibre-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-Ocueda, 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*_{V717L}, tampoco obtuvimos hallazgos que sugieran dificultades en la tarea de Raven-A (Berumen-Ocegueda, 2023; Pérez-Rubio, 2022).

Así, en *PSEN1*_{E280A} y *APP*_{V717L}, 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 viso-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., Cavedo, 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.00000000000010177>
- 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 Lechner, 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>

Contribución de Francisco Lopera a la Ciencia: Un Vínculo entre la Investigación Clínica y Básica

Marlene Jimenez-Del-Rio y Carlos Velez-Pardo

Grupo de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia (UdeA). Medellín, Colombia.



Nota del Autor

Este artículo fue escrito en homenaje a la memoria del Dr. Francisco Lopera (1951-2024), con quien iniciamos nuestra experiencia como investigadores en neurociencias básicas en Medellín-Colombia (1997). Como fundador del Grupo de Neurociencias (GNA, 1993), líder del Servicio de Neurología, neurólogo, académico y científico, el Dr. Lopera fue un excelente inspirador, facilitador, profesional y una persona carismática, convirtiéndose en un apasionado y excepcional interlocutor y promotor entre el saber clínico y la ciencia básica. El Dr. Lopera fue coautor de más de 300 artículos, de los cuales, al menos 220 involucran la enfermedad de Alzheimer. Gracias a su generosidad, calidez, y humildad con el conocimiento, tuvimos el privilegio de publicar en colaboración, no menos de 25 artículos científicos, en un espacio de 28 años de tertulias académicas y discusiones inspiradoras. En este artículo, plasmamos sus aportes y vínculos científicos entre el área clínica y la investigación básica en nuestra área temática de enfermedades neurodegenerativas, neuroquímica, y biología molecular. Así mismo, resaltamos sus descubrimientos y como ese legado esperanzador ha impactado, trascendido y revolucionado el entendimiento de la enfermedad de Alzheimer familiar en la comunidad Nacional e Internacional. Compatible con su sueño de encontrar una “cura” para el Alzheimer, la Ciencia está cada vez más cerca de encontrar una solución terapéutica como nunca jamás se hubiese imaginado.

Marlene Jimenez-Del-Rio  <https://orcid.org/0000-0003-3477-2386>

Carlos Velez-Pardo  <https://orcid.org/0000-0002-0557-0411>

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencias (MinCiencias) y al Comité para el Desarrollo e Investigación (CODI) por la financiación de los proyectos de investigación; al Grupo de Neurociencias de Antioquia, que participo en todas las etapas de contacto y apoyo de donaciones de muestras biológicas procedentes de pacientes afectados; al área temática enfermedades neurodegenerativas, neuroquímica, y biología molecular, que participo en todas las etapas de investigación; a los pacientes por su interés en participar en los proyectos con sus donaciones, y a la memoria de Francisco Lopera por su inspiración y apoyo en la creación de nuestra área de Investigación.

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Marlene Jimenez-Del-Rio y Carlos Velez-Pardo, Profesores Titulares UdeA e Investigadores Sênior de Minciencias, Grupo de Neurociencias, Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (UdeA). Calle 70 No. 52-21 & Calle 62 # 52-59, Torre 1, Laboratorio

411/412, Sede de Investigación Universitaria, Medellín, Colombia. Correo electrónico:
marlene.jimenez@udea.edu.co, calberto.velez@udea.edu.co

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el primer trastorno neurodegenerativo progresivo que cursa con demencia afectando más de 55 millones de personas en el mundo. Desafortunadamente, ¡cada 3 segundos alguien desarrolla la EA en el planeta!, y se proyecta que alcanzara los 139 millones para el 2050. En Colombia, la situación tampoco es alentadora, pues se registra que aproximadamente 260.000 mil personas están afectadas por la enfermedad, convirtiéndose en un problema potencial de salud pública. El Dr. Francisco Lopera, en su larga carrera como médico Neurólogo Clínico, de la Universidad de Antioquia, contribuyó inmensamente en la investigación clínica y genética del Alzheimer tipo familiar. Además, logró vincular a la biología celular y molecular a los eventos ocurridos en los cerebros de pacientes portadores de PSEN1 E280A. Efectivamente, el Dr. Lopera, además de fundar el Grupo de Neurociencias de Antioquia ([GNA] 1993, <https://gna.org.co>), contribuyó al descubrimiento de la mutación “paisa” E280A en el gen de la presenilina 1 (1995), realizó por primera vez la caracterización clínica de la forma precoz de la enfermedad de Alzheimer en 5 extensas familias (1997), lideró el primer ensayo clínico de prevención con una vacuna (Crenezumab) contra la EA asociada a la mutación PSEN1 E280A (API-Colombia, 2012-2022), contribuyó a la identificación de 13 mutaciones, en APP (una), PSEN1 (once) y PSEN2 (una) en Colombia (2022), descubrió los genes de resistencia “Christchurch” R136S APOE en la Sra. Aliria (2019) y resiliencia H3447R Reelina en el Sr. J (2023). Como reconocimiento a estos descubrimientos, Francisco recibió el premio Potamkin, en su versión de 2024. Como autor o coautor, publicó más de 315 artículos en revistas internacionales indexadas (PubMed), de los cuales 215 artículos fueron relacionados con la EA, dejando una huella indeleble para la investigación en el Alzheimer familiar y otras áreas de la neurología a nivel nacional y mundial. Gracias a su generosidad, con el Dr. Lopera publicamos de forma conjunta 25 artículos científicos relacionados con EA, logramos obtener financiación de no menos de 15 proyectos, creamos un modelo in vitro de EAF, e inspiró nuestra aproximación experimental con nuevos y potenciales fármacos contra la EAF. Así como Melquiades en “Cien años de Soledad” curó la peste del olvido, causante de la pérdida de la memoria en Macondo, Francisco nos dejó, a los pacientes e investigadores, la esperanza de celebrar en un futuro no muy lejano la “reconquista de los recuerdos” para la enfermedad genética del olvido en Antioquia. A pesar de que hoy en día no se ha encontrado ninguna forma posible y definitiva para combatir esta dolencia neurológica, no hay duda alguna que en los próximos años la ciencia farmacéutica pondrá a disposición un medicamento para liberarnos de esta devastadora condición humana de nuestra pérdida de memoria.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Francisco Lopera, PSEN1 E280A, mutación paisa

Francisco Lopera's Contribution to Science: A Link between Clinical and Basic Research

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common progressive neurodegenerative disorder that leads to dementia. It affects more than 55 million people worldwide. Unfortunately, someone develops AD every three seconds, and this number is projected to reach 139 million by 2050. The

situation in Colombia is not encouraging either. It is estimated that approximately 260,000 Colombians have AD, which makes it a potential public health problem. Dr. Francisco Lopera has contributed immensely to the clinical and genetic research of familial Alzheimer's disease during his long career as a clinical neurologist at the University of Antioquia. Additionally, he linked cellular and molecular biology to events occurring in the brains of patients carrying PSEN1 E280A. Dr. Lopera founded the Neurosciences Group of Antioquia (GNA) in 1993 (<https://gna.org.co>), contributed to the discovery of the "paisa" E280A mutation in the presenilin 1 gene (1995), and performed the first clinical characterization of early-onset Alzheimer's disease in five extended families (1997). He led the first clinical prevention trial with a vaccine (Crenezumab) against Alzheimer's disease (AD) associated with the PSEN1 E280A mutation (API-Colombia, 2012–2022). Dr. Lopera contributed to identifying 13 mutations in APP (one), PSEN1 (eleven), and PSEN2 (one) in Colombia (2022). He discovered the "Christchurch" R136S APOE resistance gene in Mrs. Aliria (2019) and the H3447R Reelin resilience gene in Mr. J (2023). For these discoveries, Francisco received the 2024 Potemkin Award. He has published more than 215 articles in international, indexed journals (PubMed), 215 of which are related to AD. His work has left an indelible mark on familial Alzheimer's research and other areas of neurology, both nationally and worldwide. Thanks to Dr. Lopera's generosity, we jointly published 25 scientific articles related to Alzheimer's disease (AD), obtained funding for 15 projects, created an in vitro model of early-onset Alzheimer's disease (EOAD), and inspired our experimental approach with new and potential drugs against EOAD. Just as Melquiades in *One Hundred Years of Solitude* cured the plague of forgetfulness that caused memory loss in Macondo, Dr. Lopera gave us, patients and researchers alike, hope that we will soon conquer the genetic disease of forgetfulness in Antioquia. Although no definitive way to combat this neurological ailment has been found to this day, there is no doubt that pharmaceutical science will make a drug available in the next few years to free us from this devastating memory loss condition.

Keywords: Alzheimer's disease, Francisco Lopera, PSEN1 E280A, "paisa" mutation

Contribución de Francisco Lopera a la Ciencia: Un Vínculo entre la Investigación Clínica y Básica

Breve Historia

Para el año 1997, fecha de nuestra vinculación a la Universidad de Antioquia, el Dr. Francisco Lopera, Coordinador del Grupo de Neurociencias y jefe del Servicio de Neurología Clínica, ya había participado junto con otros investigadores nacionales e internacionales en una investigación que conllevó al descubrimiento de la estructura y de seis nuevas mutaciones en el gen presenilina 1 (S182) en 1995, entre estas la famosa mutación “paisa” PSEN1 E280A. Este hallazgo nos permitió visualizar una grande oportunidad de ser partícipes de ese incipiente pero ambicioso y en crecimiento “Grupo de Neurociencias de Antioquia-GNA”. Gracias a su carisma, a su personalidad, a su talento profesional, y su compromiso con sus pacientes, nos hizo partícipes de su sueño de “encontrar una cura para el Alzheimer”, o si no se encontraba, que al menos se logrará comprender las bases celulares y moleculares del Alzheimer. Hoy, después de 28 años de vinculación al grupo, podríamos asegurar que, gracias a su interés por cumplir aquel sueño de encontrar una “cura” para el Alzheimer, el Dr. Lopera, o cariñosamente, Francisco logró influir en el desarrollo de la biología celular y molecular del “Alzheimer”. No solo eso. Francisco proporcionó, como nadie antes lo había hecho, la prueba viviente y molecular que el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) se puede retrasar 30 años y, por lo tanto, al menos teóricamente, se podría afirmar que se tiene una “cura” para el Alzheimer. Este artículo tiene como propósito ofrecerle un homenaje como científico, destacando sus aportes en la biología celular y molecular, en dos momentos: sus primeros aportes científicos (1995-2000), y sus más recientes (2019-2024), creando un vínculo entre la investigación clínica y la básica.

Un inicio: El descubrimiento de la PSEN1 E280A e Impacto en los primeros Proyectos de Investigación Básica

La publicación de 1995 titulada “*The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families*” con coautoría de Francisco (Alzheimer's Disease Collaborative Group, 1995) reporta por primera vez la mutación E280A, la cual resulta de un cambio de un ácido glutámico (E, Glu) por una alanina (A, Ala) en el codón 280 en el gen de la *presenilina1* (*PS1* o *PSEN1*). Este descubrimiento marcó un primer hito en la ciencia nacional y mundial del Alzheimer. Para esa época, ya se tenía conocimiento de la naturaleza (secuencia proteica) de un fragmento de proteína nombrada como amiloide-beta (A β) (Glennner y Wong, 1984; Masters et al., 1985), y que mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (amyloid precursor protein [APP], por su sigla en inglés) inducía un acúmulo anormal de la A β en el cerebro humano (Chartier-Harlin et al., 1991; Goate et al., 1991; Murrell et al., 1991). Esta fue, de hecho, la primera prueba que definía la causa molecular de la enfermedad de Alzheimer (EA). Con base en estas observaciones, se formuló la hipótesis de la cascada de la beta amiloide (Hardy y Higgins, 1992), y se postuló que su depósito cerebral era un evento central en la EA (Hardy y Allsop, 1991). Con estas publicaciones y el descubrimiento de la mutación en PSEN1 E280A y además mutaciones en el gen *PSEN2* (Levy-Lahad et al., 1995) se completaba el panorama del conocimiento que se tenía hasta ese momento del Alzheimer. Es de anotar que actualmente, ese “panorama” es mucho más complejo, pero para nuestros inicios, solo había una hipótesis aceptada y mutaciones en tres genes causales (*APP*,

PSEN1, *PSEN2*) de la EA. Curiosamente en el año 1987, Cornejo y colaboradores publicaron un artículo en la revista *Acta Medica Colombiana*, donde por primera vez “se presenta una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. Se estudió desde el punto de vista neurológico, neuropsicológico y paraclínico al paciente índice y a uno de sus hermanos enfermos. Se evaluaron igualmente los integrantes de mayor edad de la familia” (Cornejo et al., 1987). Estos hallazgos se confirmaron posteriormente en el año 1994, donde Lopera y colaboradores “estudiaron tres pacientes con demencia tipo Alzheimer y con antecedentes de demencia familiar procedentes de Yarumal, Belmira y Canoas” (Lopera et al., 1994). Estos hallazgos fueron los primeros indicios clínicos, reportados en el idioma español, que la demencia tipo Alzheimer era hereditaria, y que se presentaba en algunos pueblos de Antioquia-Colombia. Desafortunadamente, los artículos cayeron en el olvido, o muy poco se mencionaban en la literatura mundial. Para finales del año 1997, Francisco junto a otros investigadores, en estudios de cerebros post mortem de pacientes con *PSEN1* E280A, reportaron abundantes placas de A β 42, asociada a distrofia de neuritas y de la glía reactiva en distintas regiones cerebrales (Lemere et al., 1996). Posteriormente, se describieron las características clínicas de la EA de aparición precoz en 5 familias con la mutación E280A en *PSEN1* (Lopera et al., 1997). En general, éste era el estado del conocimiento clínico, genético y molecular de la EA familiar (EAF) para finales de los años 90's. En complicidad con Francisco, y sus invitaciones a participar en las actividades académicas del día jueves (7:00 a.m.) en la Facultad de Medicina, actividades de análisis clínico-patológicas, en el Servicio de Neurología Clínica del Hospital San Vicente de Paul (hoy Fundación), en horas muy tempranas del día viernes (6:30 a.m.), y nuestras constantes reuniones informales (en cafetería), se logró estructurar un primer proyecto de investigación titulado: “Estudio de la pérdida neuronal en cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer portadores de la mutación E280A”, financiado por el “Comité para la investigación y desarrollo -CODI” en 1998. Para ese mismo año, en coautoría con Francisco, publicamos el artículo “Familial Alzheimer's disease: Oxidative stress, β -amyloid, presenilins y cell death” (Velez-Pardo et al., 1998), donde quedaban establecidas las bases teóricas de los eventos moleculares que posiblemente ocurrían por la interacción de A β -*PSEN1* E280A causantes de estrés oxidativo (EO) en la EAF, y que sirvió como argumento y plataforma conceptual-experimental durante las casi tres décadas de nuestra investigación. El término EO, constantemente referido por nosotros en el grupo, se define como “un desequilibrio transitorio o crónico entre agentes oxidantes y antioxidantes (enzimáticos o no enzimáticos) a favor de los oxidantes, lo que provoca una alteración de la señalización celular y/o daños moleculares” en la EA. Para finales de la década del 2000, habíamos publicado no solo artículos relacionados con la EAF (Ávila-Gomez et al., 2008; Garcia-Ospina et al., 2003; Velez-Pardo et al., 2000; 2001; Velez-Pardo et al., 2004), sino también relacionados con la enfermedad de Parkinson ([EP], Jimenez Del Rio et al., 2004), y con la Enfermedad de Wilson ([EW], Velez-Pardo et al., 2002). De hecho, con su previo conocimiento clínico en la EW (Uribe y Lopera, 1985), logramos descubrir la mutación T1232P generada de una sustitución de una treonina (T, Thr) por una prolina (P, Pro) en el codón 1232 del gen *ATP-7B*, que codifica para una proteína ATPasa tipo P transportadora del ion cobre, causante de un trastorno autosómico recesivo por alteraciones del metabolismo del ion cobre en el hígado con compromiso neurológico y neuropsiquiátrico, en seis miembros de tres familias colombianas no emparentadas (Velez-Pardo et al., 2004). Este trabajo aportó nuevo conocimiento molecular de los factores genéticos causales de la EW.

Crenezumab y el Descubrimiento de la Resistencia y la Resiliencia a la Enfermedad de Alzheimer Familiar: Investigación Clínica-Molecular

Francisco, reconocido en el ámbito mundial del Alzheimer, recibió en el año 2012 financiación por parte del Instituto Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, del Instituto Banner de Alzheimer en Arizona, y del centro de investigación Genentech de la farmacéutica Roche en California, para investigar los efectos de la vacuna Crenezumab (inmunización pasiva) en sujetos preclínicos con la mutación PSEN1 E280A (ClinicalTrials.gov [ID NCT01998841]). La vacuna consistía en un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el fragmento A β 1-15 que usa un isotipo IgG4 para reducir los agregados neurotóxicos de A β (Plotkin y Cashman, 2020). Este primer ensayo clínico de prevención del Alzheimer se conoce en el mundo como API-Colombia (Alzheimer Preventive Initiative, por sus siglas en inglés, <https://alzheimerspreventioninitiative.com/>; Fogarty International Center, 2012). A pesar de esta grande responsabilidad, la dinámica de las reuniones académicas y publicaciones no disminuyó. Por el contrario, se intensificaron los estudios clínicos para establecer una ventana de observación de la evolución de la EA entre sus etapas de inicio del deterioro cognitivo y su correlación con los depósitos del A β (Aguirre-Acevedo et al., 2016; Fleisher et al., 2012; Quiroz et al., 2015, 2018; Reiman et al., 2012; Vélez et al., 2013). Durante el periodo de 2019-2024, al menos cuatro avances científicos relacionados con API-Colombia son importantes de resaltar.

Primero, a pesar de que el estudio clínico junto con otros reveló que Crenezumab era una droga segura y eficaz (Ostrowitzki et al., 2022), el ensayo fue discontinuado por no alcanzar los objetivos primarios, principalmente, la vacuna no desaceleró el deterioro cognitivo (Hoffman, 2022). Paradójicamente, en el año 2019 y 2023, Francisco junto con el investigador Joseph Arboleda-Velasquez y la investigadora Yakeel Quiroz, identificaron dos personas (femenina) de 70 años y (masculino) de 67 años de edad, excluidas del ensayo, que a pesar de ser portadores de la mutación E280A, causante de un 100% de demencia tipo Alzheimer familiar, no presentaban deterioro cognitivo, como era lo esperado en pacientes con la mutación paísa, y que interesantemente, también eran portadoras de la variante Christchurch Arginina136Serina (R136S) en el gen APOE3 (Arboleda-Velasquez et al., 2019), y la variante Histidina3447Arginina (H3447R) en el gen de la Reelina (Lopera et al., 2023). Efectivamente, mientras que la señora Aliria Rosa Piedrahita de Villegas (Osterweil, 2002), poseedora de dos copias en su genoma con Christchurch R136S, mostró abundantes placas de A β y un número muy limitado de la proteína Tau, la cual es otra proteína clave en la neuropatología del Alzheimer; el señor J, con una sola copia de la mutación H3447R Reelina, reveló abundantes placas de A β y agregados de la proteína Tau en todas las regiones cerebrales, exceptuando la corteza entorrinal cerebral. En otras palabras, Francisco demostró que la señora Aliria era resistente y, el señor J. era resiliente, a la EAF retrasando la aparición de pérdida de la memoria por lo menos en 30 años. Como reconocimiento a estos descubrimientos, Francisco recibió el premio Potamkin 2024 (The Potamkin Prize, 2024). Actualmente, estos hallazgos han *revolucionado* la investigación en la EAF. Por una parte, han estimulado a la ciencia a cuestionar la validez de la hipótesis de la cascada del A β (Behl, 2024), que ha sido predominante desde su postulación en 1991, por 34 años (Daly et al., 2020), como la única causa del origen y desarrollo de la EA. Por otra parte, no solo han aportado información crítica en el entendimiento de la patología de la EAF (véase, por ejemplo, Quiroz et al., 2024; Sepulveda-Falla et al., 2022; Sun et al., 2024; Tran et al., 2025; Yi et al., 2024), sino también han dado un importante impulso en las investigaciones de terapias

experimentales para el tratamiento de EAF (v.gr., Günaydin et al., 2024; Marino et al., 2024; Nelson et al., 2023).

Segundo, Francisco siempre estuvo interesado en establecer un vínculo de investigación entre la clínica y básica y gracias a su comunicación directa, su excelente relación y su conocimiento de la evolución clínica de sus pacientes, nos permitió obtener células mesenquimales estromales (CME) de gelatina de Warthon de cordón umbilical, las cuales fueron transdiferenciadas directamente a neuronas colinérgicas (Mendivil-Perez, Velez-Pardo, Jimenez-Del-Rio, 2019), que son las neuronas principalmente afectadas en la EA (Fernández-Cabello et al., 2020; Mieling et al., 2023; Schmitz, et al., 2016). Asimismo, nos permitió obtener CME de sangre menstrual y de fibroblastos de biopsias de piel provenientes de pacientes con la mutación PSEN1 E280A. Esta oportunidad de tener acceso a este valiosísimo material biológico, nos proporcionó el ímpetu para proponer dos proyectos en conjunto al Ministerio de Ciencias (MinCiencias) y participar en Proyectos Internacionales, conocidos como: 1. “Estudio de iPSCs como modelo de la Enfermedad de Alzheimer Familiar: Implicaciones terapéuticas (MinCiencias, código 111565740786); 2. “Desarrollo de cultivos 3D de pacientes con Alzheimer PSEN1 E280A con aplicación en diseños terapéuticos” (MinCiencias, código 1115-807-62912); 3. “The complex interaction between Alzheimer drivers and aging” (National Institutes of Health, RO1 Award Number RF1AG062479). Como producto de estos proyectos colaborativos con investigadores nacionales e internacionales, se logró demostrar que las células nerviosas derivadas de células madre pluripotentes inducidas ([iPSCs], induced Pluripotent Stem Cells, por su sigla en inglés) obtenidas por la reprogramación de fibroblastos provenientes de los pacientes con la EAF PSEN1 E280A, revelaron un aumento en los niveles de A β y la pérdida del cromosoma Y (Mendivil-Perez, Velez-Pardo, Kosik et al., 2019; Soto-Mercado et al., 2020). Además, logramos obtener CME de sangre menstrual (Quintero-Espinosa et al., 2021). Tres años después, se logró evidenciar que las NC y los esferoides cerebrales PSEN1 E280A derivados de CME, de la fuente de cordón umbilical, de sangre menstrual, y de iPSCs eran neuropatológicamente equivalentes (Mendivil-Perez et al., 2023). Con esta demostración, se facilitó aún más la investigación, pues es bien sabido que las iPSCs son técnicamente difíciles de obtener y de mantener en cultivo, costosas de producir, y su diferenciación a NC toma no menos de 20 días; en comparación, las NC derivadas de CME de cordón umbilical o sangre menstrual toma tan solo 7 días (Mendivil-Perez, Velez-Pardo y Jimenez-Del-Rio, 2019; Soto-Mercado et al., 2020).

Tercero, Francisco con el rigor y disciplina que siempre lo caracterizó en el seguimiento clínico y genético de otras poblaciones afectadas con EA, le permitió identificar 13 mutaciones asociadas al gen de APP (1), PSEN1 (11) y PSEN2 (1) (Acosta-Uribe et al., 2022), demostrándose que la EA familiar en Colombia no solo era causada por la mutación E280A, sino también que otras alteraciones genéticas eran causales de la EAF. Después de haber escuchado su presentación académica reportando estos hallazgos, logramos en conjunto presentar un proyecto de investigación al Ministerio de Ciencias -MinCiencias en Colombia, titulado: “Diseño de una terapia combinada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer familiar con mutación en la presenilina 1, código 1115-844-67062). Este proyecto tenía como objetivos principales (i) revertir la mutación PSEN1 E280A en neuronas colinérgicas (NC) por el método de edición génica CRISPR Cas9 a NC silvestres en el gene PSEN1, para evaluar si la agregación intracelular del A β 42 desaparecía o disminuía en las NC editadas a silvestres; (ii) obtener NC con las mutaciones I143T, P117A, H163R, I416T por edición génica en el gene de la PSEN1,

para evaluar la agregación intracelular del A β 42 en las NC editadas; (iii) caracterizar fenotípicamente la 2da mutación más frecuente en Colombia, la I416T (Ramirez Aguilar et al., 2019). Para satisfacción de Francisco y de nuestro grupo de investigación, los objetivos se cumplieron. De hecho, se logró demostrar que la reversión génica de la mutación E280A a E280E (silvestre) en NC indujo la eliminación completa de la agregación del A β 42 intracelular en dichas células. Esta reversión génica constituye una potencial aproximación terapéutica para la EAF. Adicionalmente, demostramos que las NC con las mutaciones editadas PSEN1 I143T y P117A, pero no H163, inducen un gran acumulo intracelular de A β 42, muy similar al fenómeno observado en las NC que presentan la PSEN1 E280A (Soto-Mercado et al., 2020). La obtención de NC provenientes de pacientes con la mutación E280A e I416T facilitaron su caracterización y la recreación de la neuropatología de la EAF. Interesantemente, logramos demostrar que las NC mutadas provenientes de pacientes (E280A e I416T) (Gomez-Sequeda et al., 2023) y las NC editadas (I143T, P117A) reproducían la neuropatología de la EAF. Estos hallazgos nos permitieron concluir que, a excepción de la mutación H163R, las mutaciones son fenotípicamente equivalentes entre sí, y que probablemente la agregación y acúmulo de A β 42 intracelular es más importante en la neuropatología de la EAF que la agregación y depósito de A β 42 extracelular. Esta hipótesis ha sido ampliamente corroborada por otros investigadores (v.gr., Gallego Villarejo et al., 2022).

Finalmente, inspirados por su insistencia de descubrir un tratamiento para el EAF, y a partir de haber podido reproducir la neuropatología de la EAF PSEN1 en un modelo in vitro 2D en tan solo 11 días y en 3D (EC) en 4 días (Soto-Mercado et al., 2020), nuestro laboratorio ha demostrado que varios agentes de origen natural (epigallocatequina galato, melatonina, cannabinoide, CP55940 curcumina) o sintético/químico (minociclina, azul de metileno, ácido 4-fenilbutirico, tramiprosato, SP600125, sildenafil) podrían potencialmente ser utilizados como aproximación terapéutica en pacientes portadores de las variantes E280A e I416T (Giraldo-Berrio et al., 2024a,b; Gomez-Sequeda et al., 2024a,b; Soto-Mercado et al., 2021a,b; Soto-Mercado et al., 2024).

Es grato para nosotros traer a la memoria esa frase que Francisco, en un ambiente familiar y jocosos, solía decir: “quisiera ser recordado como alguien que hizo su tarea”. Efectivamente, no solo será recordado como quien la hizo, si no quien logro mucho más, dejando un legado para las futuras generaciones de médicos investigadores e investigadores de las ciencias básicas. Más aun, en un paralelo con el Dr. Alois Alzheimer (1864-1915), quien describió la enfermedad, y que lleva su nombre en reconocimiento de dos casos famosos: Augusta Deter (1907) (Alzheimer et al., 1995) y Johann F. (1911) (Graeber et al., 1997; Klünemann et al., 2002), el Dr. Francisco Lopera será recordado por descubrir los genes de resistencia en la Sra. Aliria (2019) y resiliencia en el Sr J. (2023) del Alzheimer asociado a la mutación PSEN1 E280A. Como autor o coautor, publicó más de 215 artículos en revistas internacionales indexadas, relacionadas con EA (PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), dejando su huella indeleble para la investigación en el Alzheimer familiar y otras áreas de la neurología a nivel nacional y mundial. Gracias a su generosidad, nuestro grupo de investigación publicó 25 artículos científicos en conjunto y financiación de más de 15 proyectos, no solo en el tema de Alzheimer, sino también en el estudio de la enfermedad de Parkinson (EP). Así como Melquiades “saco un maletín con muchos frascos. Le dio a beber a José Arcadio Buendía una sustancia de color apacible, y la luz se hizo en su memoria” y remedió la peste del olvido causante de la pérdida de la memoria en

Macondo (“Cien años de Soledad”, García Marquez, 1967), Francisco nos dejó, a los pacientes e investigadores (v.gr., Ibáñez et al., 2024), la esperanza de celebrar en un futuro no muy lejano la “reconquista de los recuerdos” para la enfermedad genética del olvido en Antioquia. A pesar de que, al día de hoy, no se ha encontrado ninguna forma posible y definitiva para combatir esta dolencia neurológica, no hay duda alguna que en los próximos años la ciencia y tecnología farmacéutica pondrá a disposición un medicamento para liberarnos de esta devastadora condición humana de nuestra pérdida de memoria.

Conclusión

A pesar de que durante la última década se han realizado grandes avances sobre el conocimiento de la biología y los mecanismos moleculares de la EA, hasta el presente no existe una terapia efectiva para su tratamiento. Sin embargo, los descubrimientos y aportes científicos del Dr Francisco Lopera en el área clínica, genética, y molecular, han revolucionado el conocimiento de cómo entendemos hoy dicha enfermedad. El aporte del Dr Lopera con el descubrimiento de la mutación PSEN1 E280A y de 13 variantes (PSEN1 11, PSEN2 1, APP 1) reportadas por primera vez en Colombia, es único, ya que contribuyó grandemente, por una parte, a ampliar el panorama de la biología molecular, y de la causalidad genética de la EAF; y, por otra parte, abrió un abanico de innumerables oportunidades para la investigación básica y para el diseño y desarrollo de alternativas terapéuticas en el ámbito Nacional e Internacional. Asimismo, con el descubrimiento de la variante Christchurch R136S en APOE3, y la variante H3447R en Reelina, representa otro de los logros que impactaron no solo en el cuestionamiento de la validez de la hipótesis de la cascada del A β 42, como causa única en el origen y desarrollo de la EA, sino también en la reevaluación de la biología del paciente enfermo comparado con el paciente resistente y resiliente a la EA. Estos hallazgos han permitido impulsar las investigaciones básicas e interacción con la Clínica con terapias experimentales para el tratamiento de EAF, dejando un legado de esperanza invaluable en sus pacientes e investigadores con la posibilidad del desarrollo de futuras terapias contra la peste genética del olvido.

Referencias

- Acosta-Urbe, J., Aguillón, D., Cochran, J. N., Giraldo, M., Madrigal, L., Killingsworth, B. W., Singhal, R., Labib, S., Alzate, D., Velilla, L., Moreno, S., García, G. P., Saldarriaga, A., Piedrahita, F., Hincapié, L., López, H. E., Perumal, N., Morelo, L., Vallejo, D., Solano, J. M., ... Kosik, K. S. (2022). A neurodegenerative disease landscape of rare mutations in Colombia due to founder effects. *Genome Medicine*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01035-9>
- 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 a 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>
- Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., y Murtagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clinical Anatomy*, 8(6), 429–431. <https://doi.org/10.1002/ca.980080612>
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. (1995). The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics*, 11(2), 219–222. <https://doi.org/10.1038/ng1095-219>
- Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Pardilla-Delgado, E., Artola, A., ... Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: A case report. *Nature Medicine*, 25(11), 1680–1683. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-324>.
- Ávila-Gomez, I. C., Jiménez del Rio, M., Lopera-Restrepo, F., y Velez-Pardo, C. (2008). Association between HFE 187 C>G (H63D) mutation and early-onset familial Alzheimer's disease PSEN-1 839A>C (E280A) mutation. *Annals of Hematology*, 87(8), 671–673. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0467-y>
- Behl, C. (2024). In 2024, the amyloid-cascade-hypothesis still remains a working hypothesis, no less but certainly no more. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1459224. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1459224>
- Chartier-Harlin, M. C., Crawford, F., Houlden, H., Warren, A., Hughes, D., Fidani, L., Goate, A., Rossor, M., Roques, P., y Hardy, J. (1991). Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*, 353(6347), 844–846. <https://doi.org/10.1038/353844a0>
- ClinicalTrials.gov. ID NCT01998841. A study of Crenezumab versus placebo in preclinical presenilin1 (psen1) E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease (AD), including a placebo-treated non-carrier cohort. Recuperado desde <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01998841>
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., y Salinas, M. (1987) Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Medica Colombiana*, 12(2), 55-61.
- Daly, T., Houot, M., Barberousse, A., Agid, Y., y Epelbaum, S. (2020). Amyloid- β in Alzheimer's disease: A study of citation practices of the amyloid cascade hypothesis between 1992

- and 2019. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(4), 1309–1317. <https://doi.org/10.3233/JAD-191321>
- Fernández-Cabello, S., Kronbichler, M., Van Dijk, K. R. A., Goodman, J. A., Spreng, R. N., Schmitz, T. W., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Basal forebrain volume reliably predicts the cortical spread of Alzheimer's degeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, 143(3), 993–1009. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa012>
- 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)
- Fogarty International Center. (2012). First-ever Alzheimer's prevention trial to take place in Colombia. Recuperado desde <https://www.fic.nih.gov/News/Pages/2012-alzheimer-prevention-trial-colombia.aspx>
- Gallego Villarejo, L., Bachmann, L., Marks, D., Brachthäuser, M., Geidies, A., y Müller, T. (2022). Role of Intracellular amyloid β as pathway modulator, biomarker, and therapy target. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4656. <https://doi.org/10.3390/ijms23094656>
- García Márquez, G. (1967). *Cien años de soledad*. Alfaguara.
- García-Ospina, G., Jiménez Del Río M., Lopera F., y Velez-Pardo, C. (2003) El daño nuclear neuronal se correlaciona con la detección in situ de los factores de transcripción c-Jun, factor nuclear-kappa B (FN- κ B), p53, y Par-4 en la Enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurología*, 36(11), 1004-1010. <https://doi.org/10.33588/rn.3611.2002533>
- Giraldo-Berrio, D., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024a). Sildenafil reverses the neuropathological Alzheimer's disease phenotype in cholinergic-like neurons carrying the presenilin 1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 99(2), 639–656. <https://doi.org/10.3233/JAD-231169>
- Giraldo-Berrio, D., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024b). Minocycline mitigates A β and TAU pathology, neuronal dysfunction, and death in the PSEN1 E280A cholinergic-like neurons model of familial Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 261, 110152. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110152>
- Glennner, G. G., y Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120(3), 885–890. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4)
- Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., y James, L. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704–706. <https://doi.org/10.1038/349704a0> 5
- Gomez-Sequeda, N., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024a). Combination of tramiprosate, curcumin, and SP600125 reduces the neuropathological phenotype in

- familial Alzheimer disease PSEN1 I416T cholinergic-like neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4925. <https://doi.org/10.3390/ijms25094925>
- Gomez-Sequeda, N., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2024b). the antiproteinopathy, antioxidant, and antiapoptotic effects of methylene blue and 4-phenylbutyric acid alone, and in combination on familial Alzheimer's disease PSEN1 I416T cholinergic-like neurons. *ACS Chemical Neuroscience*, 15(19), 3563–3575. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.4c00472>
- Gomez-Sequeda, N., Mendivil-Perez, M., Jimenez-Del-Rio, M., Lopera, F., y Velez-Pardo, C. (2023). Cholinergic-like neurons and cerebral spheroids bearing the PSEN1 p.Ile416Thr variant mirror Alzheimer's disease neuropathology. *Scientific Reports*, 13(1), 12833. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39630-4>
- Graeber, M. B., Kösel, S., Egensperger, R., Banati, R. B., Müller, U., Bise, K., Hoff, P., Möller, H. J., Fujisawa, K., y Mehraein, P. (1997). Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: Historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics*, 1(1), 73–80. <https://doi.org/10.1007/s100480050011>
- Günaydin, C., Sondhi, D., Kaminsky, S. M., Lephart, H. C., Leopold, P. L., Hackett, N. R., Khanna, R., y Crystal, R. G. (2024). AAVrh.10 delivery of novel APOE2-Christchurch variant suppresses amyloid and Tau pathology in Alzheimer's disease mice. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 32(12), 4303–4318. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.11.003>
- Hardy, J., y Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12(10), 383–388. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-v](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v)
- Hardy, J. A., y Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184–185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Hoffman, M. (2022) Crenezumab fails to meet primary end points in API ADAD Colombia trial. Recuperado desde <https://www.neurologylive.com/view/crenezumab-fails-meet-primary-end-points-api-adad-colombia-trial>
- Ibáñez, A., Randall Bateman R., y Santamaria-García, H. (2024). Francisco Lopera (1951–2024). *Nature Aging*, 4(11), 1516–1517. <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00735-8>
- Jimenez Del Rio, M., Moreno, S., Garcia-Ospina, G., Buritica, O., Uribe, C. S., Lopera, F., y Velez-Pardo, C. (2004). Autosomal recessive juvenile parkinsonism Cys212Tyr mutation in parkin renders lymphocytes susceptible to dopamine- and iron-mediated apoptosis. *Movement Disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 19(3), 324–330. <https://doi.org/10.1002/mds.10670>
- Klünemann, H. H., Fronhöfer, W., Wurster, H., Fischer, W., Ibach, B., y Klein, H. E. (2002). Alzheimer's second patient: Johann F. and his family. *Annals of Neurology*, 52(4), 520–523. <https://doi.org/10.1002/ana.10309>
- Lemere, C. A., Lopera, F., Kosik, K. S., Lendon, C. L., Ossa, J., Saido, T. C., Yamaguchi, H., Ruiz, A., Martinez, A., Madrigal, L., Hincapie, L., Arango, J. C., Anthony, D. C., Koo, E. H., Goate, A. M., Selkoe, D. J., y Arango, J. C. (1996). The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine*, 2(10), 1146–1150. <https://doi.org/10.1038/nm1096-1146>

- Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D. M., Oshima, J., Pettingell, W. H., Yu, C. E., Jondro, P. D., Schmidt, S. D., y Wang, K. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269(5226), 973–977. <https://doi.org/10.1126/science.7638622>
- Lopera, F., Arcos, M., Madrigal, L., Kosik, K., Cornejo, W., y Ossa J. (1994) Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 10(4), 173-186.
- Lopera, F., Ardilla, 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., London, 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., Marino, C., Chandrabhas, A. S., O'Hare, M., Villalba-Moreno, N. D., Aguillon, D., Baena, A., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Chmielewska, N., Oliveira, G. M., Littau, J. L., Hartmann, K., Park, K., Krasemann, S., Glatzel, M., Schoemaker, D., Gonzalez-Buendia, L., Delgado-Tirado, S., ... Quiroz, Y. T. (2023). Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine*, 29(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>
- Marino, C., Perez-Corredor, P., O'Hare, M., Heuer, A., Chmielewska, N., Gordon, H., Chandrabhas, A. S., Gonzalez-Buendia, L., Delgado-Tirado, S., Doan, T. H., Vanderleest, T. E., Arevalo-Alquichire, S., Obar, R. A., Ortiz-Cordero, C., Villegas, A., Sepulveda-Falla, D., Kim, L. A., Lopera, F., Mahley, R., Huang, Y., ... Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE Christchurch-mimetic therapeutic antibody reduces APOE-mediated toxicity and tau phosphorylation. *Alzheimer's & dementia: The journal of the Alzheimer's Association*, 20(2), 819–836. <https://doi.org/10.1002/alz.13436>
- Masters, C. L., Simms, G., Weinman, N. A., Multhaup, G., McDonald, B. L., y Beyreuther, K. (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(12), 4245–4249. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.12.4245>
- Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2019). Direct transdifferentiation of human Wharton's jelly mesenchymal stromal cells into cholinergic-like neurons. *Journal of Neuroscience Methods*, 312, 126–138. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.11.019>
- Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., Kosik, K. S., Lopera, F., y Jimenez-Del-Rio, M. (2019). iPSCs-derived nerve-like cells from familial Alzheimer's disease PSEN 1 E280A reveal increased amyloid-beta levels and loss of the Y chromosome. *Neuroscience Letters*, 703, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.032>
- Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., Lopera, F., Kosik, K. S., y Jimenez-Del-Rio, M. (2023). PSEN1 E280A Cholinergic-like neurons and cerebral spheroids derived from mesenchymal stromal cells and from induced pluripotent stem cells are neuropathologically equivalent. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8957. <https://doi.org/10.3390/ijms24108957>
- Mieling, M., Meier, H., y Bunzeck, N. (2023). Structural degeneration of the nucleus basalis of Meynert in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease - Evidence from an MRI-

- based meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 154, 105393. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105393>
- Murrell, J., Farlow, M., Ghetti, B., y Benson, M. D. (1991). A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science*, 254(5028), 97–99. <https://doi.org/10.1126/science.1925564>
- Nelson, M. R., Liu, P., Agrawal, A., Yip, O., Blumenfeld, J., Traglia, M., Kim, M. J., Koutsodendris, N., Rao, A., Grone, B., Hao, Y., Yoon, S. Y., Xu, Q., De Leon, S., Choenyi, T., Thomas, R., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Arboleda-Velasquez, J. F., Reiman, E. M., ...Huang, Y. (2023). The APOE-R136S mutation protects against APOE4-driven Tau pathology, neurodegeneration and neuroinflammation. *Nature Neuroscience*, 26(12), 2104–2121. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01480-8>
- Osterweil, N. (2022) The brain that defied Alzheimer's. Genetic mutation found that could shed light on mechanism for disease resistance, lead to new therapies. Recuperado desde <https://news.harvard.edu/gazette/story/2022/08/alzheimers-defying-brain-offers-clues-to-treatment-prevention/>
- Ostrowitzki, S., Bittner, T., Sink, K. M., Mackey, H., Rabe, C., Honig, L. S., Cassetta, E., Woodward, M., Boada, M., van Dyck, C. H., Grimmer, T., Selkoe, D. J., Schneider, A., Blondeau, K., Hu, N., Quartino, A., Clayton, D., Dolton, M., Dang, Y., Ostaszewski, B., ... Doody, R. S. (2022). Evaluating the safety and efficacy of Crenezumab vs placebo in adults with early Alzheimer disease: Two phase 3 randomized placebo-controlled trials. *JAMA Neurology*, 79(11), 1113–1121. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2909>
- Plotkin, S. S., y Cashman, N. R. (2020). Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 144, 105010. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105010>
- Quintero-Espinosa, D., Soto-Mercado, V., Quintero-Quinchia, C., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2021). Latent tri-lineage potential of human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells revealed by specific in vitro culture conditions. *Molecular Neurobiology*, 58(10), 5194–5209. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02442-6>
- Quiroz, Y. T., Aguilon, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Vasquez, D., Zuluaga, Y., Baena, A. Y., Madrigal, L., Hincapié, L., Sanchez, J. S., Langella, S., Posada-Duque, R., Littau, J. L., Villalba-Moreno, N. D., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Garcia, G., Kaplan, E., Rassi Vargas, S., Ossa, J. A., Valderrama-Carmona, P., ...Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE3 Christchurch heterozygosity and autosomal dominant Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 390(23), 2156–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308583>
- Quiroz, Y. T., Schultz, A. P., Chen, K., Protas, H. D., Brickhouse, M., Fleisher, A. S., Langbaum, J. B., Thiyyagura, P., Fagan, A. M., Shah, A. R., Muniz, M., Arboleda-Velasquez, J. F., Munoz, C., Garcia, G., Acosta-Baena, N., Giraldo, M., Tirado, V., Ramírez, D. L., Tariot, P. N., Dickerson, B. C., ... Reiman, E. M. (2015). Brain imaging and blood biomarker abnormalities in children with autosomal dominant Alzheimer disease: A cross-sectional study. *JAMA Neurology*, 72(8), 912–919. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1099>
- Quiroz, Y. T., Sperling, R. A., Norton, D. J., Baena, A., Arboleda-Velasquez, J. F., Cosio, D., Schultz, A., Lapoint, M., Guzman-Velez, E., Miller, J. B., Kim, L. A., Chen, K., Tariot, P. N., Lopera, F., Reiman, E. M., y Johnson, K. A. (2018). Association between amyloid and

- tau accumulation in young adults with autosomal dominant Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 75(5), 548–556. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4907>
- Ramirez Aguilar, L., Acosta-Urbe, J., Giraldo, M. M., Moreno, S., Baena, A., Alzate, D., Cuastumal, R., Aguillón, D., Madrigal, L., Saldarriaga, A., Navarro, A., Garcia, G. P., Aguirre-Acevedo, D. C., Geier, E. G., Cochran, J. N., Quiroz, Y. T., Myers, R. M., Yokoyama, J. S., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2019). Genetic origin of a large family with a novel PSEN1 mutation (Ile416Thr). *Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 15(5), 709–719. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.12.010>
- Reiman, E. M., Quiroz, Y. T., Fleisher, A. S., Chen, K., Velez-Pardo, C., Jimenez-Del-Rio, M., Fagan, A. M., Shah, A. R., Alvarez, S., Arbelaez, A., Giraldo, M., Acosta-Baena, N., Sperling, R. A., Dickerson, B., Stern, C. E., Tirado, V., Munoz, C., Reiman, R. A., Huentelman, M. J., Alexander, G. E., ... Lopera, F. (2012). Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, 11(12), 1048–1056. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70228-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70228-4)
- Schmitz, T. W., Nathan Spreng, R., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nature Communications*, 7, 13249. <https://doi.org/10.1038/ncomms13249>
- Sepulveda-Falla, D., Sanchez, J. S., Almeida, M. C., Boassa, D., Acosta-Urbe, J., Vila-Castelar, C., Ramirez-Gomez, L., Baena, A., Aguillon, D., Villalba-Moreno, N. D., Littau, J. L., Villegas, A., Beach, T. G., White, C. L., 3rd, Ellisman, M., Krasemann, S., Glatzel, M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Reiman, E. M., ... Quiroz, Y. T. (2022). Distinct tau neuropathology and cellular profiles of an APOE3 Christchurch homozygote protected against autosomal dominant Alzheimer's dementia. *Acta Neuropathologica*, 144(3), 589–601. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02467-8>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., Lopera, F., & Jimenez-Del-Rio, M. (2020). Cholinergic-like neurons carrying PSEN1 E280A mutation from familial Alzheimer's disease reveal intraneuronal sAPP β fragments accumulation, hyperphosphorylation of TAU, oxidative stress, apoptosis and Ca²⁺ dysregulation: Therapeutic implications. *PloS One*, 15(5), e0221669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221669>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Jimenez-Del-Rio, M., y Velez-Pardo, C. (2021a). Multi-target effects of the cannabinoid CP55940 on familial alzheimer's disease PSEN1 E280A cholinergic-like neurons: role of CB1 receptor. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(s1), S359–S378. <https://doi.org/10.3233/JAD-201045>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2021b). Epigallocatechin-3-gallate diminishes intra-and extracellular amyloid-induced cytotoxic effects on cholinergic-like neurons from familial Alzheimer's disease PSEN1 E280A. *Biomolecules*, 11(12), 1845. <https://doi.org/10.3390/biom11121845>
- Soto-Mercado, V., Mendivil-Perez, M., Velez-Pardo, C., y Jimenez-Del-Rio, M. (2024). Neuroprotective effect of combined treatment with epigallocatechin 3-gallate and melatonin on familial Alzheimer's disease PSEN1 E280A cerebral spheroids derived from menstrual mesenchymal stromal cells. *Journal of Alzheimer's Disease*, 99(s1), S51–S66. <https://doi.org/10.3233/JAD-220903>

- Sun, G. G., Wang, C., Mazzarino, R. C., Perez-Corredor, P. A., Davtyan, H., Blurton-Jones, M., Lopera, F., Arboleda-Velasquez, J. F., y Shi, Y. (2024). Microglial APOE3 Christchurch protects neurons from Tau pathology in a human iPSC-based model of Alzheimer's disease. *Cell Reports*, 43(12), 114982. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114982>
- The Putamkin Prize. (2024) Dr. Francisco Lopera Restrepo. Recuperado desde <https://www.putamkinprize.org/>
- Tran, K. M., Kwang, N. E., Butler, C. A., Gomez-Arboledas, A., Kawauchi, S., Mar, C., Chao, D., Barahona, R. A., Da Cunha, C., Tsourmas, K. I., Shi, Z., Wang, S., Collins, S., Walker, A., Shi, K. X., Alcantara, J. A., Neumann, J., Duong, D. M., Seyfried, N. T., Tenner, A. J., ... Green, K. N. (2025). APOE Christchurch enhances a disease-associated microglial response to plaque but suppresses response to tau pathology. *Molecular Neurodegeneration*, 20(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13024-024-00793-x>
- Uribe, C., y Lopera, F. (1985). Enfermedad de Wilson: Estudio de un grupo familiar. *Acta Medica Colombiana*, 10(4), 171-177.
- Vélez, J. I., Chandrasekharappa, S. C., Henao, E., Martinez, A. F., Harper, U., Jones, M., Solomon, B. D., Lopez, L., Garcia, G., Aguirre-Acevedo, D. C., Acosta-Baena, N., Correa, J. C., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Rivera, D., Kosik, K. S., Schork, N. J., Swanson, J. M., Lopera, F., y Arcos-Burgos, M. (2013). Pooling/bootstrap-based GWAS (pbGWAS) identifies new loci modifying the age of onset in PSEN1 p.Glu280Ala Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 18(5), 568–575. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.81>
- Velez-Pardo, C., Arroyave, S. T., Lopera, F., Castaño, A. D., y Jimenez Del Rio, M. (2001). Ultrastructure evidence of necrotic neural cell death in familial Alzheimer's disease brains bearing presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 3(4), 409–415. <https://doi.org/10.3233/jad-2001-3408>
- Velez-Pardo, C., Jimenez Del Rio, M., y Lopera, F. (1998). Familial Alzheimer's disease: Oxidative stress, beta-amyloid, presenilins, and cell death. *General Pharmacology*, 31(5), 675–681. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(98\)00189-x](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(98)00189-x)
- Velez-Pardo, C., Jiménez Del Rio, M., y Lopera F. (2002). Enfermedad de Wilson. *Revista de Medicina y Laboratorio*, 10(1-2), 59-67.
- Velez-Pardo, C., Lopera, F., y Jimenez del Rio, M. (2000) DNA damage does not correlate with Amyloid- β -plaques and neurofibrillary tangles in familial Alzheimer's disease presenilin-1 [E280A] mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2(1), 47-57. <https://doi.org/10.3233/JAD-2000-2106>
- Velez-Pardo, C., Rio, M. J., Moreno, S., Ramírez-Gomez, L., Correa, G., y Lopera, F. (2004). New mutation (T1232P) of the ATP-7B gene associated with neurologic and neuropsychiatric dominance onset of Wilson's disease in three unrelated Colombian kindred. *Neuroscience Letters*, 367(3), 360–364. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.06.032>
- Yi, L. X., Zeng, L., Wang, Q., Tan, E. K., y Zhou, Z. D. (2024). Reelin links apolipoprotein E4, Tau, and amyloid- β in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 98, 102339. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102339>

Seguimiento y Evolución en las Alteraciones Cognitivas: La Contribución del Dr. Francisco Lopera a las Neurociencias Cognitivas

Carlos Andrés Tobón Quintero

Grupo de Neuropsicología y Conducta -GRUNECO, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Nota del Autor

Carlos Andrés Tobón Quintero  <https://orcid.org/0000-0002-5787-6279>

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Carlos Andrés Tobón Quintero, Grupo Neuropsicología y Conducta (GRUNECO), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: carlos.tobonq@udea.edu.co

Resumen

El Dr. Francisco Lopera Restrepo ha realizado contribuciones significativas en el campo de las neurociencias cognitivas, particularmente en el desarrollo de estudios neurocognitivos y la identificación de biomarcadores asociados a la neurodegeneración. Su trabajo ha sido fundamental para la comprensión de los mecanismos cerebrales subyacentes a los procesos cognitivos, permitiendo la formulación de modelos más precisos de evaluación y diagnóstico. A través del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), el Dr. Lopera ha liderado investigaciones que han abierto nuevas perspectivas en el estudio de la cognición y sus alteraciones, facilitando la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas y el diseño de estrategias terapéuticas innovadoras. Su influencia ha trascendido el ámbito académico, impactando directamente en la salud pública y en la formación de nuevas generaciones de investigadores en neurociencia cognitiva. Este artículo revisa sus principales contribuciones, destacando su impacto en la neurociencia cognitiva y la salud global.

Palabras clave: Francisco Lopera, neurociencias cognitivas, biomarcadores neurofisiológicos, alteraciones cognitivas

Follow-up and Evolution in Cognitive Alterations: The Contribution of Dr. Francisco Lopera to Cognitive Neuroscience

Abstract

Dr. Francisco Lopera Restrepo has made significant contributions to the field of cognitive neuroscience, particularly in the development of neurocognitive studies and the identification of biomarkers associated with neurodegeneration. His work has been fundamental in understanding the brain mechanisms underlying cognitive processes, enabling the formulation of more accurate assessment and diagnostic models. Through the Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), Dr. Lopera has led research that has opened new perspectives in the study of cognition and its alterations, facilitating the early detection of neurodegenerative diseases and the design of innovative therapeutic strategies. His influence has transcended the academic sphere, directly impacting public health and the training of new generations of researchers in cognitive neuroscience. This article reviews his main contributions, highlighting his impact on cognitive neuroscience and global health.

Keywords: Francisco Lopera, cognitive neurosciences, neurophysiological biomarkers, cognitive impairments

Seguimiento y Evolución en las Alteraciones Cognitivas: La Contribución del Dr. Francisco Lopera a las Neurociencias Cognitivas

Introducción

Las neurociencias cognitivas se han desarrollado a lo largo de la historia como un campo interdisciplinario que combina la neurología, la psicología, la neurobiología y más recientemente la ingeniería y las ciencias de datos. La interacción de estas disciplinas ha ayudado a comprender los procesos mentales y su relación con el cerebro, profundizando los procesos neurales y las conexiones sinápticas para explicar las bases del comportamiento humano (Larraín-Valenzuela et al., 2022).

Así como los trabajos de Broca, Wernicke, Brodmann y otros tantos autores, ayudaron a la comprensión de las bases funcionales del sistema nervioso, desde su distribución anatómica hasta sus relaciones fisiológicas y funcionales, muchos han sido los investigadores modernos en el desarrollo del concepto de neurociencias cognitivas.

Su definición surge por primera vez en la década de los 70s a través de Michel Gazzaniga y George Miller, quienes plantean el concepto de neurociencias cognitivas en 1976; Posteriormente Posner y colaboradores publicaron el artículo *“Cognitive neuroscience: Developments towards a science of Synthesis”*, que aportó una comprensión más profunda de los sustratos neuronales asociados a procesos mentales complejos (Allegri y Bagnatti, 2017; Larraín-Valenzuela et al., 2022). Se destaca el modelo propuesto por Mesulam que introdujo un enfoque conexionista, destacando la relevancia de áreas específicas del cerebro en funciones mentales diferenciadas (Mesulam, 1981).

Durante el siglo XX, el campo se consolidó con el desarrollo de técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), permitiendo a investigadores como Posner y Raichle mapear la actividad cerebral asociada a distintas funciones cognitivas (Poeppel, 1996).

El impacto de estas investigaciones ha sido fundamental para comprender enfermedades neurodegenerativas y trastornos del desarrollo. En el contexto colombiano, el Dr. Francisco Lopera, a través de la identificación y seguimiento del grupo poblacional más grande del mundo con individuos portadores de mutaciones genéticas asociadas con enfermedades neurodegenerativas, en particular, la mutación E280A de la presenilina 1 (PSEN1); desarrolló líneas de investigación que han permitido ampliar la comprensión de las redes neuronales involucradas en la cognición, así como su deterioro progresivo en diversas condiciones neurológicas. Su trabajo ha permitido la formulación de herramientas más precisas para la evaluación neuropsicológica y la identificación de biomarcadores de vulnerabilidad y resiliencia cognitiva, facilitando que los modelos de neurociencia cognitiva sirvan como herramienta esencial para la neuropsicología clínica y la neurología, ofreciendo nuevas perspectivas sobre la detección temprana y el tratamiento de patologías cerebrales.

En el presente manuscrito se describe el aporte del Dr. Francisco Lopera a las neurociencias cognitivas, desde su apasionante trabajo en el seguimiento clínico longitudinal a las poblaciones con riesgo genético para enfermedad de Alzheimer autosómico dominante (EAAD), hasta su contribución en el fortalecimiento de las metodologías para la exploración de marcadores cognitivos y biomarcadores neurofisiológicos. Finalmente, se abordará su aporte a

la integración del conocimiento de las características genéticas sobre la exploración de los procesos cognitivos.

Los Estudios Clínicos Longitudinales como Modelo Ideal en Neurociencias Cognitivas

Si bien los modelos de lesiones patológicas han tenido un papel importante en la comprensión de las bases del funcionamiento cerebral en el campo de las neurociencias; para entender la relación entre esos fenómenos fisiológicos y las respuestas comportamentales, el seguimiento longitudinal de los individuos, tanto con alteraciones como sin ellas, ha sido clave en las neurociencias cognitivas (Daniels et al., 2024). En este campo, las investigaciones dirigidas por el Dr. Lopera han profundizado en la caracterización de perfiles neurocognitivos en poblaciones con EAAD, centrándose no sólo en el seguimiento de los pacientes sintomáticos, sino también en los cambios de los portadores asintomáticos (Acosta-Baena et al., 2011; Sepulveda-Falla et al., 2012).

El seguimiento inició con la descripción de nueve miembros de una familia con EA familiar de inicio temprano, dos hermanos afectados y siete familiares sanos (Cornejo et al., 1987). En el estudio se describe el comportamiento clínico neurológico, neuropsicológico y paraclínico de los miembros afectados, compatible con lo que se conocía como demencia presenil tipo Alzheimer. Un factor importante en este trabajo es la descripción del genograma de los afectados, identificando varios miembros con cuadros clínicos similares a los casos descritos, incluyendo la madre, abuela y tres tíos maternos (Cornejo et al., 1987). Las características de edad de inicio de la sintomatología, con un promedio de 47.6 años (rango entre 43 y 53) llamó la atención de los investigadores y sumado a las *“características de transmisión vertical a través de generaciones sucesivas”*, entre otros factores, los llevó a considerar un patrón de herencia autosómica dominante (Cornejo et al., 1987).

El Dr. Lopera logró la identificación de la mutación E280A en (PSEN1), responsable de la EAAD, a través de la secuenciación del genoma en 102 individuos en el departamento de Antioquia - Colombia, aplicando análisis de identidad por descendencia para identificar regiones de ascendencia común y estimar la antigüedad y el origen geográfico del haplotipo que contiene la mutación (Lalli et al., 2014; Lendon et al., 1997). Igualmente, pudo establecer la existencia de un antepasado común para los portadores 10 generaciones atrás, y un factor de generación de mutación “de novo” a través de un individuo europeo que la introduciría en Colombia en la época de la colonización (Lalli et al., 2014). La penetrancia casi completa de la mutación (entre un 95 a 98 %), permitió identificar en la población, un modelo “ideal” para la exploración del continuo de la EA; entendiendo paso a paso como los diferentes factores fisiopatológicos que se van desarrollando asociados a los procesos amiloideos, de taupatía, neuro inflamación y neurodegeneración, impactan sobre las dinámicas neurales y el comportamiento de los sujetos portadores (Sepulveda-Falla et al., 2012).

Treinta años después, esa primera caracterización se transformó en una amplia trayectoria investigativa con más de 250 publicaciones en revista de alto impacto y con la consolidación de uno de los grupos de investigación más importante a nivel global en el estudio de la EAAD. El estudio de lo más de 6000 miembros, distribuidos en 25 familias, cuenta con un seguimiento riguroso y metódico de las características clínicas y neuropsicológicas de los pacientes, incluyendo trayectorias desde el estadio asintomático, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia en cada una de sus fases (Fuller et al., 2019).

Las primeras aproximaciones se hicieron desde el punto de vista neuropsicológico, identificando patrones de cambio en funciones como la memoria episódica, la atención y las habilidades ejecutivas, a través de las correlaciones con variables genéticas y estructuras cerebrales (Moguilner et al., 2024). Dentro de estas características se encuentran los cambios en la expresión verbal de los sujetos portadores, donde se identificó una menor producción de categorías semánticas en relación con los no portadores (Cuetos et al., 2007). Igualmente, introduciendo la evaluación de los familiares no portadores a los estudios, se identificó una metodología que permitía el control de los posibles efectos generados por características culturales y sociales, al igual que entender el papel de los factores no genéticos, como escolaridad y características afectivas y su papel modulador sobre el tiempo de inicio de los síntomas cognitivos (Mejía et al., 2003).

La caracterización de la evolución de las alteraciones de memoria en las etapas preclínicas de la EAAD, es uno de los principales aportes del estudio de esta población. A través del análisis retrospectivo de las evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas de los portadores de la mutación PSEN1 E280A se pudo identificar tres fases pre-demencia de acuerdo con el perfil cognitivo y funcional (Acosta-Baena et al., 2011). La primera fase, denominada pre-DCL asintomático, presenta un perfil sin quejas subjetivas de memoria y sin impacto en las actividades diarias. En la segunda fase, pre-DCL sintomático, las quejas subjetivas de memoria aparecen como característica clínica pero no se presenta una afectación funcional evidente. Finalmente, en la fase de DCL, las quejas de memoria empiezan a generar cambios con los patrones funcionales del individuo afectando levemente las actividades diarias complejas, principalmente aquellas instrumentales (Acosta-Baena et al., 2011). El perfil de evolución de los portadores muestra por lo tanto un déficit inicial en la memoria en la tercera y cuarta década de la vida, que se acompaña progresivamente con alteraciones en el lenguaje y otros procesos cognitivos, para finalizar con un DCL a los 45 años y la demencia alrededor de los 50 años (Sepulveda-Falla et al., 2012).

El trabajo constante del Dr. Lopera en la evaluación constante de esta población, aporta entonces a las neurociencias cognitivas, una cohorte bien caracterizada, a nivel neurológico y neuropsicológico, de portadores de la mutación E280A en PSEN1, posibilitando así explorar con precisión los cambios estructurales, funcionales y neuroquímicos que ocurren en todo el continuo fisiopatológico de la EAAD. La importancia de este trabajo se evidencia en las múltiples colaboraciones internacionales que estableció, ayudando en el desarrollo de biomarcadores tempranos, mejorando la capacidad de detección con técnicas avanzadas de actividad eléctrica cerebral, resonancia magnética funcional y estructural, PET y biomarcadores plasmáticos en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR).

A continuación, se presentan los principales avances desarrollados a partir del seguimiento longitudinal al grupo poblacional con EAAD por E280A, a través de tres niveles de análisis; baterías cognitivas y pruebas neuropsicológicas, actividad eléctrica cerebral a través del electroencefalograma (EEG) y técnicas de neuroimágenes avanzadas y biomarcadores plasmáticos.

Marcadores Cognitivos: El Papel de las Pruebas Neuropsicológicas en el Fenómeno Neurodegenerativo

En términos de cognición y detección temprana, la investigación en EAAD ha permitido fortalecer el aporte de las pruebas y baterías diagnósticas en memoria y otros dominios cognitivos, en la identificación de déficits sutiles en las etapas presintomáticas de la enfermedad. Un ejemplo de estas aproximaciones se encuentra en la determinación de la utilidad diagnóstica del Consorcio para el Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD) en poblaciones con riesgo genético de EAAD (Aguirre-Acevedo et al., 2007; Aguirre-Acevedo, Jaimes-Barragán et al., 2016). En un estudio con más de 1500 individuos, entre asintomáticos, DCL y demencia se encontró un rendimiento excelente para demencia ($AUC = 0.994$), y alto ($AUC = 0.862$) para DCL. Los puntos de corte variaron según escolaridad, mostrando mayor especificidad en individuos con educación más avanzada (Aguirre-Acevedo, Jaimes-Barragán et al., 2016). Estos hallazgos resaltan la importancia de la influencia de factores sociodemográficos, como la edad y la escolaridad en la interpretación de pruebas neuropsicológicas.

Otras características como las quejas subjetivas de memoria, que mostraban un mayor reporte en los individuos portadores asintomáticos que en los no portadores (Norton et al., 2017) o los puntajes en la evocación de la memoria de lista de palabras, la cual se ha identificado como un indicador de inicio del declive cognitivo en los portadores a la edad promedio de 32 años, es decir entre 12 y 17 años antes del diagnóstico de DCL y demencia respectivamente (Aguirre-Acevedo, Lopera et al., 2016). Igualmente, A través de tareas duales, se pudo establecer una alteración en los portadores en la habilidad para coordinar las dos tareas, soportando la idea de cambios en el flujo de información de los procesos cognitivos asociados a la presencia de la mutación (MacPherson et al., 2015). Hallazgos en línea con lo reportado al relacionar el nivel educativo y la reserva cognitiva con la modulación del deterioro cognitivo en EAAD, donde se evidenció que individuos con mayor escolaridad presentan un inicio más tardío de los síntomas, aunque muestran un declive más acelerado una vez que la enfermedad se manifiesta clínicamente (Mejía et al., 2003).

Categorías clínicas como la memoria verbal, semántica, episódica y espacial, han sido consideradas como predictores con buena sensibilidad para la identificación de cambios preclínicos en los portadores de la mutación (Giudicessi et al., 2024). Similares resultados se han encontrado con las puntuaciones del recuerdo libre del el “Free and Cued Selective Reminding Test” - (FCSRT), en donde el rendimiento en los portadores se relaciona con una mayor carga amiloidea y de proteína TAU a nivel cortical (Guzmán-Vélez et al., 2020). Otras dimensiones como las pruebas atencionales, memoria visuoespacial y función ejecutiva presentan aún datos contradictorios que limitan su potencial como marcador temprano (Giudicessi et al., 2024).

Las claves identificadas a través de los marcadores cognitivos ofrecían nuevos retos para ampliar el conocimiento en las características neurales del proceso patológico de desarrollo de la EA; enfocado en estos escenarios, el Dr. Lopera fortaleció en su grupo el trabajo interdisciplinar en el campo de la neurofisiología, incorporando las técnicas de análisis cuantitativo de la actividad electroencefalográfica y potenciales evocados cognitivos, los análisis de imágenes de resonancia magnética estructural y funcional y las técnicas de PET. Estos avances permitieron entender con mayor detalle el desarrollo los procesos fisiopatológicos en cada una de las fases del continuo de la enfermedad, y sus implicaciones sobre las características clínicas y cognitivas de los sujetos.

Marcadores Neurofisiológicos: Entendiendo las Características Estructurales, Funcionales y Metabólicas del Continuo de la EA

En la exploración de las dinámicas temporales a nivel cognitivo, el EEG, tanto en su análisis cuantitativo como a través de los potenciales relacionados a eventos, ha permitido describir patrones de actividad cerebral relacionados con los subdominios de cada uno de los procesos cognitivos (Babiloni et al., 2020). En el estudio de la EA, se ha logrado identificar una disminución en la potencia de las ondas cerebrales de alta frecuencia y un aumento en la potencia de las ondas lentas en los estadios de demencia (Ouchani et al., 2021). Estos hallazgos han puesto de manifiesto el cambio en las características de la dinámica neural asociado a los diferentes procesos fisiopatológicos relacionados con el B-amiloide y la proteína TAU.

Los estudios realizados en la población con EAAD, han permitido no sólo validar los fenómenos descritos en estadios clínicos, sino complementar con las dinámicas de las ondas cerebrales en los estadios preclínicos y su correlación con estructuras anatómicas y algunos subdominios cognitivos. Con relación a la potencia espectral, se han identificado cambios tempranos en las bandas theta, con una disminución de su potencia en portadores y un incremento en las bandas Alpha, asociados con diferencias en la activación de regiones corticales adicionales que podrían actuar como compensación en el flujo de la información cognitiva (Duque et al., 2014; Rodríguez et al., 2014). Estos cambios se han podido relacionar con aumento de la actividad en la precuña derecha, a través de análisis de solución inversa del EEG, datos similares a lo reportado en estudios de fMRI en poblaciones similares (Ochoa, Alonso, Duque, Tobón, Baena et al., 2017; Ochoa, Alonso, Duque, Tobón, Mañanas et al., 2017). Igualmente, se ha explorado la actividad oscilatoria en bandas theta y alfa-2 como un posible marcador temprano de disfunción neuronal en portadores asintomáticos (Roy et al., 2024).

Estos resultados en las fases presintomáticas respaldaban los datos conductuales del rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, postulando su relación con alteraciones en las dinámicas neuronales producto del depósito de las proteínas anómalas en la cascada fisiopatológica de la EAAD. El análisis de la dinámica cerebral, correlacionando los cambios en el EEG con el desempeño en las pruebas cognitivas de memoria visual a corto plazo, un subcomponente de la memoria *binding*, encontró en individuos con DCL, una disminución en el desempeño en la condición forma-color, con una reducción significativa en la actividad temprana (100-250 ms) de la actividad eléctrica evocada (Pietto et al., 2016). Dado que los hallazgos se presentaban principalmente en las regiones fronto-centrales y parieto-occipitales, se podría suponer un patrón disperso de los cambios de las dinámicas cerebrales y no relacionado solamente con las estructuras que participan en los sistemas de memoria como los descritos en otros trabajos (Penny et al., 2018).

Para definir mejor los patrones espaciales en los cambios fisiopatológicos asociados al desarrollo de la enfermedad, las técnicas de imágenes avanzadas permiten describir al detalle las relaciones anatómicas y funcionales de las diferentes estructuras corticales, a través de los estudios de imágenes de resonancia magnética. Dado que los síntomas principales de los pacientes han sido descritos principalmente relacionados con cambios en memoria, las primeras aproximaciones se orientaban a determinar la integridad de las estructuras implicadas en este dominio cognitivo. Analizando las características de conectividad cerebral con tareas de codificación de escenas y posterior evocación, se pudo evidenciar en los portadores asintomáticos una hiperactivación en el hipocampo y la formación parahipocampal, asociado a

los fenómenos de codificación de las imágenes, sugiriendo cambios tempranos en estas estructuras (Quiroz, Willment, et al., 2015). Igualmente, en esta población presintomática, se han descrito variaciones del grosor cortical de estructuras relacionadas con el procesamiento de memoria, con un patrón de aumento del grosor cortical en edades tempranas (entre los 9 y 30 años), y una posterior disminución importante cerca a la edad de inicio de los síntomas (Fox-Fuller et al., 2021). Otros trabajos han encontrado relación entre un menor volumen en la porción medial del tálamo, con una mayor carga amiloidea y tau entorrinal, postulando tanto estructuras centrales como de integración afectadas por los fenómenos fisiopatológicos (Pardilla-Delgado et al., 2021).

A nivel funcional, los estudios con imágenes de fMRI han mostrado cambios en los patrones de conectividad la red en modo por defecto (*default mode network*, DMN) y la red de prominencia (*salience network*) en los portadores asintomáticos; reportando una reducción en la segregación funcional de la precuña y la corteza retrosplenial, con un aumento de la conectividad en la red de prominencia (Guzmán-Vélez et al., 2022). Estos hallazgos plantean la posibilidad de fenómenos de reorganización de los circuitos cerebrales asociados a los procesos neurodegenerativos generados por la EAAD.

El acúmulo y agregación del B-Amiloide, al igual que la proteína TAU hiperfosforilada, son considerados los principales procesos fisiopatológicos implicados en la EA. Aunque estos fenómenos han sido descritos en la literatura, tanto a nivel histopatológico como en neuroimágenes, en los diferentes estadios de demencia asociado a la enfermedad, poco se sabía sobre los orígenes de la distribución temporal y espacial de los mismos. La inclusión de radiomarcadores para estas proteínas a la PET, posibilitó la evaluación de las formas presintomáticas y sintomáticas en EAAD, facilitando una mejor caracterización de los tiempos y distribución en la corteza. A través de la PET con florbetapir, un trazador para el depósito de b-amiloide, se pudo estimar que la edad de inicio del acumulo se produce alrededor de los 28 años, con un aumento rápido y una posterior meseta alrededor de los 37 años (Fleisher et al., 2012). Los sitios con mayor captación del florbetapir, fueron el cíngulo anterior y posterior, la precuña, la corteza parietotemporal y frontal. Estos datos fueron complementados posteriormente con la identificación de los agregados de proteína TAU a través del trazador flortaucipir, identificando la acumulación de TAU en regiones del lóbulo temporal medial, seis años antes del inicio clínico, lo que se correspondió con las regiones con alta carga amiloidea (Quiroz et al., 2018). Estos resultados muestran el inicio del proceso fisiopatológico quince años antes del inicio de los síntomas, aportando nuevos elementos a la cascada de eventos fisiológicos y clínicos.

La relación entre los depósitos proteicos y variables cognitivas ha sido evaluada para la determinación de marcadores predictores de los fenómenos fisiopatológicos en etapas tempranas en EAAD. Los datos han mostrado como, el acúmulo de amiloide, especialmente en la corteza estriada, pudiera tener una mayor relación con el menor rendimiento en las pruebas de memoria, pero especialmente, cuando se asocia con depósitos de TAU en estadios avanzados (Hanseeuw et al., 2019). El rendimiento en tareas de memoria visual de corto plazo también ha sido relacionado con la carga de TAU en la corteza entorrinal y el lóbulo temporal inferior (Norton et al., 2020). Hallazgos similares fueron reportados para el recuerdo libre y total del FCSRT, con menores puntuaciones relacionadas con la carga de tau y amiloide regional, especialmente a nivel de la corteza entorrinal y temporal inferior (Guzmán-Vélez et al., 2020).

A nivel de marcadores séricos, también se ha podido establecer una relación entre las características funcionales cerebrales y la acumulación proteica en etapas aún más tempranas. En un estudio comparando los hallazgos de resonancia magnética con marcadores plasmáticos de beta amiloide (BA), se encontró mayores niveles de AB 41-42 en niños entre 9 y 17 años portadores, quienes presentaban adicionalmente un patrón de mayor conectividad funcional en cíngulo posterior y lóbulo temporal medial (Quiroz, Schultz et al., 2015). Este patrón de activación mostraba diferencias con lo reportado en adultos en etapas presintomáticas, que mostraban menor desactivación en precuña y cíngulo posterior, pero con mayor activación del hipocampo y para hipocampo derecho (Reiman et al., 2012).

Una combinación entre los marcadores de imágenes, biomarcadores séricos y de líquido cefalorraquídeo, pudo determinar un patrón de progresión que inicia con menor concentración de A β 1-42 en LCR, alrededor de 20 años antes del desarrollo de los síntomas, posteriormente presencia de concentraciones elevadas de A β 1-42 en plasma (16 años antes), una reducción del metabolismo de la glucosa en la precuña (15 años antes), mayores niveles de tau total y p-tau181 en LCR (13 años antes) y menor volumen hipocampal como marcador del inicio de la etapa sintomática 6 años antes (Fleisher et al., 2015).

La identificación de las características anatómicas, funcionales y metabólicas asociadas al proceso fisiopatológico de la EAAD, desde sus etapas preclínicas hasta las sintomáticas, se constituye en una gran contribución en la exploración de los procesos cognitivos y sus alteraciones; sin embargo, el aporte del Dr. Lopera no se detuvo allí, y se extendió además a la búsqueda de respuestas a esta problemática tanto desde el desarrollo de ensayos clínicos como a la búsqueda de genes protectores.

Fiel a su convicción que *“no hay que inventar la cura de la enfermedad de Alzheimer, la naturaleza ya lo hizo, a través de los genes protectores”* (Pineda-Salazar, 2024), El Dr. Lopera continuó en la exploración de las características genéticas de la población con EAAD, ya no sólo buscando genes causales, sino genes protectores.

La descripción de un caso de sexo femenino, de más de 70 años, portadora de la mutación E280A PSEN 1, quien presentaba una alta carga de amiloide cerebral, pero con bajo nivel de TAU y sin deterioro cognitivo, permitió soportar la idea del modelo de genes protectores (Arboleda-Velasquez et al., 2019). En esta paciente se identificó un patrón homocigoto de la mutación Christchurch (R136S) en APOE3, el cuál ha sido asociado como factor protector retrasando el inicio de los síntomas y las alteraciones metabólicas asociadas a la EA (Lopera et al., 2023; Nelson et al., 2023; Quiroz et al., 2024).

Las conclusiones de estas investigaciones han sido fundamentales para el desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a evaluar la eficacia de nuevas terapias en fases tempranas de la enfermedad. Estas contribuciones han tenido un impacto directo en la investigación clínica y en la formación de talento humano especializado en la prevención y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas en Latinoamérica y el mundo.

Conclusión

El trabajo del Dr. Francisco Lopera ha sido fundamental para el avance en la caracterización de la EAAD y otras patologías neurodegenerativas en poblaciones con riesgo genético. Su liderazgo en el estudio de la mutación E280A del gen PSEN1 ha permitido no solo la identificación de las fases preclínicas y prodrómicas de la enfermedad, sino también la

validación de herramientas diagnósticas que han transformado el enfoque del monitoreo y la detección temprana. La integración de neuroimágenes, biomarcadores y herramientas neuropsicológicas en estudios longitudinales ha representado un hito en la predicción y manejo de las enfermedades neurodegenerativas. Gracias a sus investigaciones, se ha logrado una mejor comprensión de los cambios neuropsicológicos y neurofisiológicos que preceden la demencia, lo que abre nuevas posibilidades para intervenciones preventivas y terapéuticas antes de que el daño cerebral sea irreversible.

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., Gómez, R. D., Moreno, S., Henao-Arboleda, E., Motta, M., Muñoz, C., Arana, A., Pineda, D. A., y Lopera, F. (2007). Validity and reliability of the CERAD-Col neuropsychological battery. *Revista de Neurología*, 45(11), 655-660.
- Aguirre-Acevedo, D. C., Jaimes-Barragán, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Langbaum, J. B., y Lopera, F. (2016). Diagnostic accuracy of CERAD total score in a Colombian cohort with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease affected by E280A mutation on presenilin-1 gene. *International Psychogeriatrics*, 28(3), 503-510. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001660>
- 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 a 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>
- Allegri, R. F., y Bagnatti, P. (2017). Historia de la neuropsicología a las neurociencias cognitivas en Argentina (1883-2003). *Vertex*, 28(1), 468-478.
- Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Pardilla-Delgado, E., ... Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: A case report. *Nature Medicine*, 25(11), 1680-1683. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3>
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., Dubois, B., Escudero, J., Fernández, A., Frisoni, G., Guntekin, B., Hajos, M., Hampel, H., Ifeachor, E., Kilborn, K., Kumar, S., Johnsen, K., Johannsson, M., Jeong, J., ...Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, 85, 58-73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- 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), Article 2.
- Cuetos, F., Arango-Lasprilla, J. C., Uribe, C., Valencia, C., y Lopera, F. (2007). Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 433-439. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070609>
- Daniels, A. J., McDade, E., Llibre-Guerra, J. J., Xiong, C., Perrin, R. J., Ibanez, L., Supnet-Bell, C., Cruchaga, C., Goate, A., Renton, A. E., Benzinger, T. L. S., Gordon, B. A., Hassenstab, J., Karch, C., Popp, B., Levey, A., Morris, J., Buckles, V., Allegri, R. F., ...Bateman, R. J. (2024). 15 years of longitudinal genetic, clinical, cognitive, imaging, and biochemical

- measures in DIAN. *medRxiv: The preprint Server for Health Sciences*, 2024.08.08.24311689. <https://doi.org/10.1101/2024.08.08.24311689>
- Duque, J. E., Tobon, C., Aponte, C., Ochoa, J. F., Muñoz, C., Hernández, A. M., Quiroz, Y., y Lopera, F. (2014). Quantitative EEG analysis disease during resting and memory task in carriers and non-carriers of PS-1 E280A mutation of familial Alzheimer's. *CES Medicina*, 28(2), Article 2.
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., Langbaum, J. B. S., 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., ... Reiman, E. M. (2012). Florbetapir 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)
- Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gutierrez Gomez, M., Langois, C. M., Langbaum, J. B. S., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W., Ayutyanont, N., Lopez, L., Moreno, S., Muñoz, C., Tirado, V., Acosta-Baena, N., Fagan, A. M., Giraldo, M., Garcia, G., ...Reiman, E. M. (2015). Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional study. *JAMA Neurology*, 72(3), 316-324. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3314>
- Fox-Fuller, J. T., Torrico-Teave, H., d'Oleire Uquillas, F., Chen, K., Su, Y., Chen, Y., Brickhouse, M., Sanchez, J. S., Agüero, C., Jacobs, H. I. L., Hampton, O., Guzmán-Vélez, E., Vila-Castelar, C., Aguirre-Acevedo, D. C., Baena, A., Artola, A., Martinez, J., Pluim, C. F., Alvarez, S., ...Quiroz, Y. T. (2021). Cortical thickness across the lifespan in a Colombian cohort with autosomal-dominant Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *Alzheimer's & Dementia*, 13(1), e12233. <https://doi.org/10.1002/dad2.12233>
- Fuller, J. T., Cronin-Golomb, A., Gatchel, J. R., Norton, D. J., Guzmán-Vélez, E., Jacobs, H. I. L., Hanseeuw, B., Pardilla-Delgado, E., Artola, A., Baena, A., Bocanegra, Y., Kosik, K. S., Chen, K., Tariot, P. N., Johnson, K., Sperling, R. A., Reiman, E. M., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2019). Biological and cognitive markers of presenilin1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease: a comprehensive review of the Colombian kindred. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(2), 112-120. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.6>
- Giudicessi, A., McDowell, C. P., Martinez, 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., Diez, I., Schoemaker, D., Pardilla-Delgado, E., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Baena, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Lopera, F., Sepulcre, J., y Quiroz, Y. T. (2022). Amyloid- β and tau pathologies relate to distinctive brain dysconnectomics in preclinical autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(15), e2113641119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2113641119>

- 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), e1312-e1321. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010177>
- Hanseeuw, B. J., Lopera, F., Sperling, R. A., Norton, D. J., Guzman-Velez, E., Baena, A., Pardilla-Delgado, E., Schultz, A. P., Gatchel, J., Jin, D., Chen, K., Reiman, E. M., Johnson, K. A., y Quiroz, Y. T. (2019). Striatal amyloid is associated with tauopathy and memory decline in familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0468-1>
- Lalli, M. A., Cox, H. C., Arcila, M. L., Cadavid, L., Moreno, S., Garcia, G., Madrigal, L., Reiman, E. M., Arcos-Burgos, M., Bedoya, G., Brunkow, M. E., Glusman, G., Roach, J. C., Hood, L., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2014). Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(Suppl. 5), S277-S283.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.005>
- Larraín-Valenzuela, J., Herrera-Guzmán, Y., Mardones D., F., Freire V., Y., Kausel K., L., Aboitiz D., F., Larraín-Valenzuela, J., Herrera-Guzmán, Y., Mardones D., F., Freire V., Y., Kausel K., L., y Aboitiz D., F. (2022). Aportes históricos de la neurociencia cognitiva y su emergencia en Chile. *Revista Médica de Chile*, 150(3), 368-380. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872022000300368>
- Lendon, C. L., Martinez, A., Behrens, I. M., Kosik, K. S., Madrigal, L., Norton, J., Neuman, R., Myers, A., Busfield, F., Wragg, M., Arcos, M., Viana, J. C. A., Ossa, J., Ruiz, A., Goate, A. M., y Lopera, F. (1997). E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Human Mutation*, 10(3), 186-195. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H)
- Lopera, F., Marino, C., Chandrabhas, A. S., O'Hare, M., Villalba-Moreno, N. D., Aguillon, D., Baena, A., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Chmielewska, N., Oliveira, G. M., Littau, J. L., Hartmann, K., Park, K., Krasemann, S., Glatzel, M., Schoemaker, D., Gonzalez-Buendia, L., ...Quiroz, Y. T. (2023). Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine*, 29(5), 1243-1252. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>
- MacPherson, S. E., Parra, M. A., Moreno, S., Lopera, F., y Della Sala, S. (2015). Dual memory task impairment in E280A presenilin-1 mutation carriers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 481-492. <https://doi.org/10.3233/JAD-140990>
- Mejía, S., Giraldo, M., Pineda, D., Ardila, A., y Lopera, F. (2003). Nongenetic factors as modifiers of the age of onset of familial Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 15(4), 337-349. <https://doi.org/10.1017/s1041610203009591>
- Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*, 10(4), 309-325. <https://doi.org/10.1002/ana.410100402>
- 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., ...Ibanez, A. (2024). Brain clocks capture diversity and disparities in aging and

- dementia across geographically diverse populations. *Nature Medicine*, 30(12), 3646-3657. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03209-x>
- Nelson, M. R., Liu, P., Agrawal, A., Yip, O., Blumenfeld, J., Traglia, M., Kim, M. J., Koutsodendris, N., Rao, A., Grone, B., Hao, Y., Yoon, S. Y., Xu, Q., De Leon, S., Choenyi, T., Thomas, R., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Arboleda-Velasquez, J. F., ...Huang, Y. (2023). The APOE-R136S mutation protects against APOE4-driven Tau pathology, neurodegeneration and neuroinflammation. *Nature Neuroscience*, 26(12), 2104-2121. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01480-8>
- Norton, D. J., Amariglio, R., Protas, H., Chen, K., Aguirre-Acevedo, D. C., Pulsifer, B., Castrillon, G., Tirado, V., Munoz, C., Tariot, P., Langbaum, J. B., Reiman, E. M., Lopera, F., Sperling, R. A., y Quiroz, Y. T. (2017). Subjective memory complaints in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology*, 89(14), 1464-1470. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004533>
- Norton, D. J., Parra, M. A., Sperling, R. A., Baena, A., Guzman-Velez, E., Jin, D. S., Andrea, N., Khang, J., Schultz, A., Rentz, D. M., Pardilla-Delgado, E., Fuller, J., Johnson, K., Reiman, E. M., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2020). Visual short-term memory relates to tau and amyloid burdens in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00660-z>
- Ochoa, J. F., Alonso, J. F., Duque, J. E., Tobón, C. A., Baena, A., Lopera, F., Mañanas, M. A., y Hernández, A. M. (2017). Precuneus failures in subjects of the PSEN1 E280A family at risk of developing Alzheimer's disease detected using quantitative electroencephalography. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(4), 1229-1244. <https://doi.org/10.3233/JAD-161291>
- Ochoa, J. F., Alonso, J. F., Duque, J. E., Tobón, C. A., Mañanas, M. A., Lopera, F., y Hernández, A. M. (2017). Successful object encoding induces increased directed connectivity in presymptomatic early-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), 1195-1205. <https://doi.org/10.3233/JAD-160803>
- Ouchani, M., Gharibzadeh, S., Jamshidi, M., y Amini, M. (2021). A Review of methods of diagnosis and complexity analysis of Alzheimer's disease using EEG signals. *BioMed Research International*, 2021, 5425569. <https://doi.org/10.1155/2021/5425569>
- Pardilla-Delgado, E., Torrico-Teave, H., Sanchez, J. S., Ramirez-Gomez, L. A., Baena, A., Bocanegra, Y., Vila-Castelar, C., Fox-Fuller, J. T., Guzmán-Vélez, E., Martínez, J., Alvarez, S., Ochoa-Escudero, M., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2021). Associations between subregional thalamic volume and brain pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 3(2), fcab101. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab101>
- Penny, W., Iglesias-Fuster, J., Quiroz, Y. T., Lopera, F. J., y Bobes, M. A. (2018). Dynamic causal modeling of preclinical autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(3), 697-711. <https://doi.org/10.3233/JAD-170405>
- 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>

- Pineda-Salazar, D. (2024). In memoriam: Francisco Javier Lopera Restrepo (10 de junio de 1951 – 10 de septiembre de 2024). *Acta Neurológica Colombiana*, 40(4), Article 4. <https://doi.org/10.22379/anc.v40i4.1261>
- Poeppel, D. (1996). A critical review of PET studies of phonological processing. *Brain and Language*, 55(3), 317-351; discussion 352-385. <https://doi.org/10.1006/brln.1996.0108>
- Quiroz, Y. T., Aguillon, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Vasquez, D., Zuluaga, Y., Baena, A. Y., Madrigal, L., Hincapié, L., Sanchez, J. S., Langella, S., Posada-Duque, R., Littau, J. L., Villalba-Moreno, N. D., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Garcia, G., Kaplan, E., Rassi Vargas, S., Ossa, J. A., ...Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE3 Christchurch Heterozygosity and Autosomal Dominant Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 390(23), 2156-2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308583>
- Quiroz, Y. T., Schultz, A. P., Chen, K., Protas, H. D., Brickhouse, M., Fleisher, A. S., Langbaum, J. B., Thiyyagura, P., Fagan, A. M., Shah, A. R., Muniz, M., Arboleda-Velasquez, J. F., Munoz, C., Garcia, G., Acosta-Baena, N., Giraldo, M., Tirado, V., Ramírez, D. L., Tariot, P. N., ... Reiman, E. M. (2015). Brain imaging and blood biomarker abnormalities in children with autosomal dominant Alzheimer disease: A cross-sectional study. *JAMA Neurology*, 72(8), 912-919. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1099>
- Quiroz, Y. T., Sperling, R. A., Norton, D. J., Baena, A., Arboleda-Velasquez, J. F., Cosio, D., Schultz, A., Lapoint, M., Guzman-Velez, E., Miller, J. B., Kim, L. A., Chen, K., Tariot, P. N., Lopera, F., Reiman, E. M., y Johnson, K. A. (2018). Association between amyloid and tau accumulation in young adults with autosomal dominant Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 75(5), 548-556. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4907>
- Quiroz, Y. T., Willment, K. C., Castrillon, G., Muniz, M., Lopera, F., Budson, A., y Stern, C. E. (2015). successful scene encoding in presymptomatic early-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(4), 955-964. <https://doi.org/10.3233/JAD-150214>
- Reiman, E. M., Quiroz, Y. T., Fleisher, A. S., Chen, K., Velez-Pardo, C., Jimenez-Del-Rio, M., Fagan, A. M., Shah, A. R., Alvarez, S., Arbelaez, A., Giraldo, M., Acosta-Baena, N., Sperling, R. A., Dickerson, B., Stern, C. E., Tirado, V., Munoz, C., Reiman, R. A., Huentelman, M. J., ...Lopera, F. (2012). Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: A case-control study. *The Lancet. Neurology*, 11(12), 1048-1056. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70228-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70228-4)
- Rodriguez, R., Lopera, F., Alvarez, A., Fernandez, Y., Galan, L., Quiroz, Y., y Bobes, M. A. (2014). Spectral analysis of EEG in familial Alzheimer's disease with E280A presenilin-1 mutation gene. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 180741. <https://doi.org/10.1155/2014/180741>
- Roy, O., Moshfeghi, Y., Ibanez, A., Lopera, F., Parra, M. A., y Smith, K. M. (2024). FAST functional connectivity implicates P300 connectivity in working memory deficits in Alzheimer's disease. *Network Neuroscience*, 8(4), 1467-1490. https://doi.org/10.1162/netn_a_00411
- Sepulveda-Falla, D., Glatzel, M., y Lopera, F. (2012). Phenotypic profile of early-onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(1), 1-12. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120907>

F

Francisco Lopera y el Alzheimer Familiar: El Sueño de la No Progresión. Revisión Mutación E280A en PSEN1

Natalia Acosta-Baena

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia.

Nota del Autor

Natalia Acosta Baena  <https://orcid.org/0000-0002-5319-1619>

Agradecimientos. Revisión en memoria de Francisco Lopera, profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia y fundador del Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia (GNA). Agradezco a todos los pacientes, participantes y familias, a todos los colaboradores e integrantes del GNA; a todos ellos, gracias por ser parte de esta historia.

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse a Natalia Acosta Baena. Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. SIU Sede de Investigación Universitaria. Medellín, Colombia. Calle 62 Número 52-59. Teléfono/Fax 2196444. Correo electrónico: natalia.acosta@gna.org.co

Resumen

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa incurable y progresiva. En Antioquia, Colombia, se identificó y describió uno de los conglomerados poblacionales más grandes del mundo con una forma familiar genética de inicio precoz, portando la mutación E280A en el gen de presenilina 1 (PSEN1). Tener claridad en la evolución y progresión de la enfermedad en este grupo familiar tan extenso, fue una oportunidad para comprender las demás formas de EA y un paso esencial para el diseño y el análisis de ensayos clínicos con terapias preventivas. El objetivo de este artículo es viajar al pasado y resaltar algunas ideas que guiaron la investigación de 40 años de vida del profesor Francisco Lopera y sus implicaciones en el tiempo para entender la EA E280A. Su trabajo de campo de muchos años atrás nos ayudó a determinar de manera retrospectiva las edades de presentación y la velocidad de progresión de la enfermedad hasta la Muerte, en una cohorte personas con 15 años de seguimiento (1995 -2010). Posteriores análisis y aumento de la población en estudio confirmaron la variabilidad en las edades de presentación y la presencia de modificadores de la enfermedad para cada etapa con la posibilidad de intervención en futuras terapias.

“Vivir la vida como llega”, fue la última lección de nuestro profesor Lopera. Y era así como quería ver la EA. Que quien olvide, acepte su condición y pueda seguir sus actividades, sin que los olvidos tengan mucha repercusión: *El sueño de la no progresión*.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, enfermedad de Alzheimer familiar autosómico dominante, mutación E280A, presenilina 1 (PSEN1), deterioro cognitivo leve, pre-deterioro cognitivo leve, demencia

Francisco Lopera and Family Alzheimer's: The Dream of Non-progression. Review E280A Mutation in PSEN1

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is an incurable and progressive neurodegenerative disease. In Antioquia, Colombia, one of the largest population clusters in the world with an early-onset familial genetic form was identified and described, carrying the E280A mutation in the presenilin 1 (PSEN1) gene. Gaining insight into the evolution and progression of the disease in this large family group was an opportunity to understand other forms of AD and an essential step for the design and analysis of clinical trials with preventive therapies.

The objective of this article is to travel back in time and highlight some ideas that guided Professor Francisco Lopera's 40-year research and their implications for understanding AD E280A. His fieldwork from many years ago helped us retrospectively determine the ages of onset and the speed of disease progression until death in a cohort of people with 15 years of follow-up (1995-2010). Subsequent analysis and an increase in the study population confirmed the variability in the ages of onset and the presence of disease-modifying factors for each stage, offering the possibility of intervention in future therapies.

"Live life as it comes," was our Professor Lopera's final lesson. And that was how he wanted to view AD. Those who forget, accept their condition and can continue their activities, without their forgetfulness having real impact: the dream of non-progression.

Keywords: Early-onset Alzheimer's disease, autosomal dominant familial Alzheimer's disease, E280A mutation, presenilin 1 (PSEN1), mild cognitive impairment, pre-mild cognitive impairment, dementia

Francisco Lopera y el Alzheimer familiar: El Sueño de la No Progresión. Revisión Mutación E280A en PSEN1

Introducción

En la década del 2000 existía gran interés en todo el mundo, por definir adecuadamente las etapas pre-clínicas y prodrómicas de EA, con el objetivo de detectar los pacientes de manera más temprana para ofrecer alternativas de tratamiento más oportuno (Petersen et al., 2001; Reisberg et al., 2007). Para esto, se habían postulado criterios para describir la fase prodrómica (Morris y Cummings, 2005). Muchos expertos habían dividido esta fase en dos estados que parecían entidades distintas sin dependencia una de la otra: Etapa de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Petersen et al., 1997) y Pre-Deterioro Cognitivo Leve (Pre-DCL) (Reisberg y Gauthier, 2007; Reisberg et al., 2008). En el 2010, existía aún controversia en la existencia de estas formas intermedias de la EA (pre-DCL y DCL) (Allegri et al., 2008), los criterios y clasificaciones. Tampoco se conocía con claridad la velocidad de progresión de estos estados hacia la demencia. Estas incertidumbres estaban basadas en estudios en población con EA esporádica, donde no había certeza en la continuidad y progresión del PreDCL y DCL hacia demencia. Las familias con EA genético, autosómico dominante, dieron una oportunidad única de comprender la EA desde los estados tempranos (Mosconi et al., 2008). El médico Francisco Lopera, vislumbró la importancia de esta población desde antes de los inicios del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) a la hora de probar terapias oportunas (Doody et al., 2010). El profesor Lopera en 1980's y su equipo de ese entonces, detectaron y describieron la mutación "paisa" Glu280Ala (E280A) (Cornejo et al., 1987; Lopera et al., 1994), causante de la Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (EAAD), en el grupo familiar más numeroso del mundo hasta ahora estudiado, debido a una forma genética de la enfermedad. Este grupo poblacional está conformado por 25 familias; con más de 5000 miembros, unidos por un tronco común (Lopera et al., 1997). Francisco Lopera y el GNA, continuaron realizando seguimiento a esta población con evaluaciones neurológicas y neuropsicológicas, desde 1995, tanto a afectados como a personas sanas. En el 2011 demostramos el continuum de la EAAD desde décadas antes de la demencia (Acosta-Baena et al., 2011).

La EA tiene una causa genética conocida en menos del 1% de la población general (Ertekin-Taner, 2010), transmitida por una sola variante heterocigota, donde cada uno de los hijos tiene el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad de sus padres. La identificación de mutaciones puntuales ha sido extremadamente importante para comprender la biología de la EA. Al igual que son la mejor oportunidad para detectar y rastrear los cambios cerebrales asociados con la predisposición a la enfermedad.

La mutación E280A consiste en la sustitución de ácido Glutámico por Alanina en el codón 280 en el gen en presenilina 1 (PSEN1) (Lemere et al., 1996). La penetrancia es del 100%. Todos los sujetos heterocigotos para la mutación expresan la enfermedad en algún momento de su vida (Clark et al, 1995). El estándar de oro para el diagnóstico de la EAAD es la prueba genética. Cambios cognitivos en una población específica, junto con el análisis genético positivo; confirman el diagnóstico definitivo para el inicio de la EA (Dubois et al, 2007).

La historia natural de la EAAD familiar mutación en Psen1- E280A, fue publicada por primera vez con los datos de años de seguimiento y trabajo de campo con los sujetos afectados y sus descendientes (Acosta-Baena et al., 2011). Analizamos en el 2010 los diferentes estados

de la EA E280A, con sus características clínicas, edades de inicio y la velocidad de progresión hasta la fecha de muerte por la enfermedad después de 15 años de observación. La *EA Pre-clínica* o asintomática se inicia con las primeras lesiones cerebrales y es denominada Pre-Deterioro cognitivo leve. La *EA Prodrómica* o previa a la demencia, consiste en síntomas leves con olvidos “benignos” y posterior deterioro cognitivo. Y por último la demencia, fase en la cual el individuo pierde la autonomía y la independencia, la capacidad de valerse por sí mismo, con posterior alteración para la movilidad y la alimentación. Son frecuentes complicaciones de la demencia avanzada como la desnutrición, escaras por presión, neumonía, infecciones urinarias, sepsis, entre otras, que finalmente llevan al sujeto a la muerte.

Estos hallazgos marcaban la historia de la EA, con el inicio de la era de los medicamentos preclínicos y, por ende, la era de los biomarcadores. Los resultados de la mutación “paisa” fueron usados para diseñar estudios como el ensayo clínico API Colombia, otros ensayos clínicos, estudios observacionales incluyendo análisis de nuevos marcadores, análisis epidemiológicos y genéticos sobre del inicio de la EAAD; con la esperanza de aplicabilidad a EA “esporádica”.

Este artículo, busca resaltar las ideas que guiaron la investigación de 40 años de vida del profesor Francisco Lopera, el esfuerzo en el trabajo de campo y los conceptos pioneros en para la validación biológica del continuum de la enfermedad de Alzheimer. Con los primeros casos en seguimiento, surgieron las preguntas por las edades de inicio y por los factores asociados a la variabilidad en la presentación de la enfermedad. Ambos aspectos se abordarán en esta revisión narrativa.

Parte 1. Rara Enfermedad Temprana, Hereditaria y Heterogénea

Los primeros casos con esta rara enfermedad llegaron al Hospital Universitario San Vicente de Paúl y al Hospital Mental de Antioquia (Calle y Lopera, 1998). Eran pacientes en la quinta época de la vida, que habían perdido la memoria y tenían alteración del comportamiento hasta volverse difíciles de manejar. Sus padres y abuelos habían sufrido el mismo cuadro clínico. Muchos de ellos confundieron a psiquiatras y neurólogos, los cuales pensaron en esquizofrenia y otros delirios como diagnósticos iniciales. Acá se presentarán dos casos como ejemplos de la heterogeneidad del fenotipo para una misma mutación:

Caso Clínico Típico

En la Figura 1A se muestran las características del caso clínico. 50 años, sexo Masculino. Diestro, 9 años de escolaridad, se desempeñaba como conductor. Casado, con 2 hijos. Sin antecedentes personales de importancia. Abuela paterna, padre, dos tíos paternos y una hermana con pérdida de la memoria progresiva y demencia antes de los 50 años. Se realizó seguimiento médico y neuropsicológico por varios años. A la edad de 36 años de edad, se encontraba asintomático. Examen neurológico solo con hiperreflexia generalizada. Ningún otro hallazgo de importancia clínica. A los 38 años con olvidos ocasionales, sin que sean de importancia para él o para sus familiares. Sin cambios en el examen neurológico. A los 44 años con olvidos frecuentes que algunas veces afectaban sus funciones en la vida cotidiana. A los 45 años, su hermana lo nota repitiendo anécdotas o comentarios frecuentemente. Además, reportan hipoespontaneidad verbal, se ha vuelto más callado, antes era muy conversador. Trabaja normalmente, conduce un bus intermunicipal sin dificultades, pero los compañeros reportan que se le pierden muchos envíos de mercancías por encomiendas. Envolata la mercancía, no anota

las direcciones o los destinatarios adecuadamente. Los olvidos lo afectan de manera importante en su trabajo. A los 47 años dejó de manejar el bus, requiere supervisión para todas las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria. Estas etapas claramente diferenciadas por los síntomas clínicos y las evaluaciones neuropsicológicas nos marcaban el inicio de la EA. Muere a los 57 años por complicaciones de la demencia avanzada (ver Figura 2).

Caso Clínico Atípico

En la Figura 1B se muestran las características del caso clínico 35 años, 9 años de escolaridad. Trabajaba en oficios varios. Separado con 2 hijas. A los 32 años inicia con olvidos importantes, olvidaba las herramientas de trabajo y cosas importantes, lo despidieron de la empresa donde trabajaba por esta razón. A los 33 años inició con cambios comportamentales, celotipia, agresividad. En una ocasión tuvo que intervenir la policía por estos hechos. Al año siguiente, se separa de su esposa y es enviado a psiquiatría por trastorno comportamental, síntomas depresivos e ideas de muerte. A los 35 años empeoran los problemas de memoria. Olvidos con impacto importante en sus actividades complejas e inicia con mioclonías y delirios. A los 36 años requiere ayuda para actividades básicas. Muere a los 38 años por complicaciones derivadas de la demencia avanzada.

Figura 1

Evolución natural de la EA portadores mutación en PSEN1- E280A

1A. Caso Típico



1B. Caso Atípico

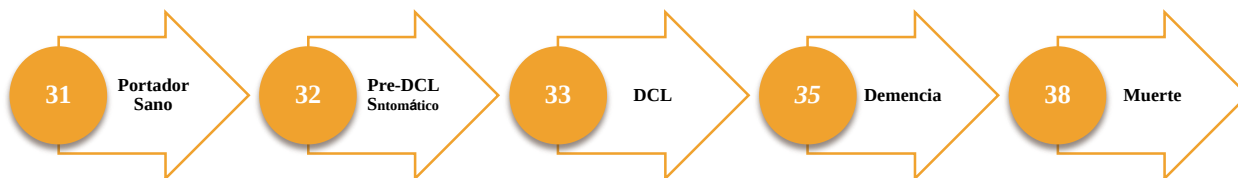
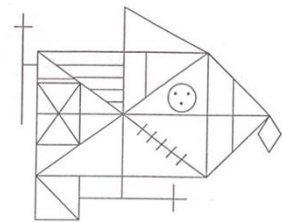


Figura 2

Seguimiento Figura Compleja De Rey-Osterrieth en caso clínico típico portador mutación en PSEN1- E280A



	COPIA	EVOCACIÓN
36 años	A copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure drawn in blue ink. The drawing is complete and matches the original figure closely.	A recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure drawn in blue ink. The drawing is complete and matches the original figure closely.
38 años	A copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure drawn in red ink. The drawing is complete and matches the original figure closely.	A recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure drawn in red ink. The drawing is complete and matches the original figure closely.
44 años	A copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure drawn in blue ink. The drawing is complete and matches the original figure closely.	-
45 años	A copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure drawn in red and green ink. The drawing is complete and matches the original figure closely.	-
47 años	A copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure drawn in green and red ink. The drawing is complete and matches the original figure closely.	-

¿Cuándo empieza la Enfermedad de Alzheimer?

Esta era la pregunta fundamental en cada salida de campo y cada visita de seguimiento. Los síntomas inician sutilmente pero después son evidentes. La familia consulta por lo general, cuando la demencia esta instaurada. Por lo que era prioridad evaluar las personas desde su estado asintomático. Poder detectar ese declive cognitivo con marcadores preclínicos cognitivos como las intrusiones (Tirado et al., 2008), hizo de las primeras investigaciones un primer acercamiento a entender la población. La figura de Rey-Osterrieth fue también una herramienta que por muchos años nos ayudó a detectar esos cambios iniciales de memoria en la cohorte (Figura 2) y también nos ha mostrado diferencias genéticas en la progresión (Sepulveda-Falla et al., 2024).

Trabajo de Campo y Seguimiento

El proceso de seguimiento de los sujetos de la cohorte de manera estructurada inició desde el año 1995 y continúa: Se localiza el miembro de la familia afectado, se realiza genealogía completa de la familia. Después de aceptar participar en el seguimiento, y firmar el consentimiento informado, todos los adultos, miembros de la familia mayores de edad, son genotipificados para la mutación E280A. A todos se les invita a un seguimiento neurológico y neuropsicológico cada año. La evaluación médica y neurológica es realizada por neurólogo especialista o médico entrenado en demencias. La evaluación neuropsicológica es realizada por neuropsicólogos o psicólogos capacitados en neuropsicología. Tanto las evaluaciones médicas como las neuropsicológicas, se realizan inicialmente con el Protocolo de Demencias del GNA, de acuerdo con el CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) médico y neuropsicológico (Fillenbaum et al., 2008). Los datos generales del paciente y la genealogía nuclear se actualizan cada vez que se vuelve a revisar el paciente. La historia clínica médica y neuropsicológica se archivan en formato físico y electrónico. Se evalúan por igual a todos los miembros de las familias. Ninguno de los evaluadores conoce el estado de portador o no portador de los sujetos en seguimiento. Los pacientes en DCL o demencia, son remitidos al plan de salud personal para estudios adicionales incluyendo imagen de resonancia magnética simple de cráneo, niveles de vitamina B12, ácido fólico, pruebas tiroideas, perfil lipídico, creatinina, glicemia, VIH y VDRL, con el fin de descartar otras causas de deterioro cognitivo diferentes a la EA.

Evaluación Médica y Neuropsicológica

El Protocolo de demencias del GNA, incluye la evaluación médica y neurológica, además de las pruebas neuropsicológicas recomendadas por el CERAD y otras pruebas complementarias. El protocolo neuropsicológico se realiza en 50 minutos aproximadamente e incluye: Evaluación de Fluidez Verbal (animales), Test de Denominación, Examen Mini-mental de Folstein (Folstein et al., 1975). Memoria de una Lista de Palabras, Evaluación de Praxias Constructivas, Recuerdo de la Lista de Palabras, Reconocimiento de la Lista de Palabras, Recuerdo de Praxias Constructivas, Test de Ejecución Visual Continua (Cancelación de la A) (Ardila et al., 1999), Figura compleja de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944), entre otras escalas del protocolo, descrito con mayor detalle en previas investigaciones (Arango Lasprilla et al., 2003). Este protocolo ha sido el mismo utilizado desde el inicio del seguimiento de la cohorte (Ardila et al., 2000). En el 2011, para la misma investigación, se incluye escala de quejas de memoria y se

validaron los puntajes normativos de las pruebas neuropsicológicas en menores de 50 años dado que la mayoría de la población con riesgo de EA E280A inicia la enfermedad a edades muy tempranas. Para esto se tuvo como referencia 722 sujetos no portadores de la mutación E280A. De los cuales se excluyeron quienes tuvieran alguna patología física o mental, tomando como análisis, solo la primera evaluación neuropsicológica. Se obtuvieron puntajes medios para cada una de las sub-pruebas de todo el Protocolo (Acosta-Baena et al., 2011).

Enfermedad de Alzheimer Como un Continuum

La enfermedad de Alzheimer no inicia en demencia. Es un proceso lento, pero conocer a qué edad iniciaban los primeros síntomas en la población E280A era desconocido. Para este fin, se definieron constructos teóricos con parámetros clínicos en cinco desenlaces o estados de acuerdo con los hallazgos encontrados: 1) Pre-Deterioro Cognitivo Leve asintomático, 2) Pre-Deterioro Cognitivo Leve sintomático, 3) Deterioro Cognitivo Leve, 4) Demencia y 5) Muerte.

Definición de los Estados

Para realizar la clasificación de los desenlaces se tuvo en cuenta información procedente de tres fuentes diferentes: 1) La información recolectada en la historia clínica médica, sin tener en cuenta los puntajes en las pruebas cognitivas. La evaluación médica y neurológica fue enfocada a registrar lo reportado por el paciente como quejas de memoria, alteraciones en el lenguaje, comportamiento o de otras habilidades, y el impacto de estos síntomas sobre la vida cotidiana, familiar, social o laboral del paciente. 2) Escala de quejas de memoria abreviada, realizada al paciente y al familiar, obtenida por el psicólogo evaluador. 3) La información de los puntajes de todas las pruebas cognitivas incluidas en el protocolo estándar de evaluación neuropsicológica. La edad de inicio de cada desenlace fue obtenida según la fecha de la evaluación médica y neuropsicológica. Cuando no se tenía claridad en la edad de inicio de cada desenlace con tiempos exactos; la edad se encerró en un intervalo de tiempo entre las dos últimas evaluaciones consecutivas.

Se incluyeron todas las evaluaciones neurológicas y las neuropsicológicas de cada sujeto, durante estos 15 años. Las cuales fueron analizadas de manera retrospectiva al momento de la fecha de corte para este estudio. A todos los sujetos de la población se les aplicó los mismos criterios en forma similar. Nuestra definición operativa de los criterios para *Pre-DCL asintomático*, *Pre-DCL sintomático*, *DCL*, *demencia* y *Muerte*; para una población con previo seguimiento, fue como está en la Tabla 1. Para el desenlace de Muerte por EA, se incluyeron sujetos cuya causa de muerte fuera por complicaciones asociadas a la demencia avanzada.

Edades de Inicio y Velocidad de Progresión de cada Etapa de la EA E280A hasta la Muerte

Se estimó la edad de inicio de PreDCL Asintomático, PreDCL, DCL, Demencia y Muerte, como el tiempo medio de llegada de los individuos a cada etapa. Los resultados se consignan en la Tabla 2. El tiempo transcurrido de una etapa a otra, se estimó como la diferencia entre los tiempos medios de llegada a dos etapas consecutivas. La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 1*Criterios de clasificación de las etapas de la EA mutación E280A-PSEN1*

	Demencia	DCL	Spre-DCL	Apres-DCL	Portadores Sanos
1. Deterioro Cognitivo clínicamente significativo*	Si	Si	Si	Si	No
continuación	Demencia	DCL	Spre-DCL	Apres-DCL	Portadores Sanos
2. Quejas de Memoria	Si	Si	Si	No	No
3. Quejas de Memoria con Impacto ^a	Si	Si	No	No	No
4. Deterioro en funciones Instrumentales complejas ^b	Si	No o mínimo	No	No	No
5. Deterioro en funciones Básicas de la vida diaria ^c	Si	No	No	No	No
6. Criterios Demencia DSM-IV	Si	No	No	No	No

Nota. *2 desviaciones estándar lejos de la media en las pruebas neuropsicológicas en al menos un test cognitivo. ^aEscala de Quejas de Memoria- el paciente y el familiar, soportado en la Historia clínica. ^bEscala de Lawton y Brody. ^cFAST, EDG, Barthel, Katz.

Tabla 2*Edades de inicio de cada etapa de la EA E280A PSEN 1*

	Pre-DCL		DCL	Demencia	Muerte
	Asintomático	Sintomático			
Mediana Edad (años)	35.00	38.01	44.01	49.01	59.01
IC 95%	(29.97 – 36.01)	(37.01 – 40.00)	(43.01 – 45.01)	(49.00 – 50.01)	(58.01 – 61.01)

Nota. IC 95% = Intervalos de confianza Bootstrap percentil de 95% para las edades de inicio.

Tabla 3

Velocidad de progresión de la enfermedad en portadores de la mutación E280A PSEN1 (Acosta-Baena et al., 2011)

	Velocidad de progresión (años)	IC 95%
Pre-DCL Asintomático a Sintomático	4.0	(2.0 – 8.0)
Pre-DCL Sintomático a DCL	6.0	(4.0 – 7.0)
DCL a Demencia	5.0	(4.0 – 6.0)
Demencia a Muerte	10.0	(9.0 – 12.0)

Nota. El tiempo medio transcurrido desde Pre-DCL asintomático a pre-DCL sintomático es alrededor de 4 años. El DCL ocurre 10 años después de que el sujeto inicia con olvidos “benignos”. De DCL a Demencia en promedio transcurren 5 años y el paciente muere 10 años después de iniciada la demencia, 20 años después de los primeros síntomas. IC 95% = Intervalos de confianza Bootstrap percentil de 95% para las edades de inicio.

Clasificación en Subtipos Clínicos en Sujetos Mutación E280A en PSEN1

Se clasificó la población en etapas de pre-DCL y DCL según los tipos de dominios cognitivos afectados. Para este análisis, solo se incluyeron los sujetos con falla exactas o edades conocidas en las etapas evaluadas. La clasificación se tomó de acuerdo con Petersen (2004) diferenciando 4 subtipos: Amnésico puro, Multi-dominio amnésico, Multi-dominio no amnésico y un solo dominio no amnésico comprometido. En pre-DCL asintomático se encontró que, a la fecha de corte, varios dominios incluyendo memoria estaban afectados. En pre-DCL sintomático, se comprometía la memoria principalmente. En DCL, la mayoría, tenían deterioro con impacto en múltiples dominios que incluyen memoria. Para ningún estado, se evidenció compromiso de múltiples dominios, sin incluir memoria (ver Tabla 4).

Tabla 4

Subtipo de dominio cognitivo alterado en EA-E280A (Acosta-Baena et al., 2011)

	Amnésico puro	Multidominio Amnésico	Multidominio No Amnésico	Un dominio No Amnésico
Pre-DCL asintomático (<i>n</i> = 17)	5 (29%)	8 (4%)	0 (0%)	4 (24%)
Pre-DCL (<i>n</i> = 102)	59 (58%)	30 (29%)	0 (0%)	13 (13%)
DCL (<i>n</i> = 117)	45 (39%)	68 (58%)	0 (0%)	4 (3%)
Demencia (<i>n</i> = 173)	0 (0%)	173 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Nota. Frecuencias y (porcentajes) del subtipo de dominio cognitivo alterado en las diferentes etapas de la EA por mutación E280A en PSEN1. Datos para tiempos exactos de diagnóstico.

Parte 2. Causas de Heterogeneidad en las Edades de Inicio Mutación E280A en PSEN1

La edad y el origen geográfico de la mutación E280A son consistentes con un único fundador que data de la época de los conquistadores españoles que comenzaron a colonizar Colombia a principios del siglo XVI. En estudio del origen la mutación E280A en PSEN1, se realizó un análisis de identidad por descendencia para identificar regiones de ascendencia común, se estimó la edad de la mutación E280A y la ascendencia local del haplotipo que la alberga. Todos los individuos afectados comparten un haplotipo mínimo de 1,8 Mb que contiene E280A de origen europeo occidental. El tiempo hasta el ancestro común más reciente de E280A es de 10 generaciones (IC del 95 % [7.2 – 12.6]). Y se estima que la mutación fue de *novo* hace 15 generaciones (IC del 95 % [11 – 25]) (Lalli et al., 2014).

Aunque hay una causa común monogénica, vemos que hay alta variabilidad fenotípica en las edades de inicio y en la historia natural de la enfermedad. Según lo revisado, el tiempo medio de progresión del deterioro cognitivo leve (DCL) a la demencia es de cinco años (IC del 95 % [4 – 6]), y el tiempo desde el inicio de la demencia hasta la muerte es de diez años (IC del 95 % [9 – 12]). Hemos identificado una brecha de tiempo muy amplia entre los portadores de aproximadamente 37 años para el DCL: casos con inicio del DCL a los 33 años o tan tarde como a los 72. Se han evaluado otros genes, diferencias sociodemográficas y biomarcadores y se ha concluido que están significativamente asociados con esa expresividad variable (Acosta-Baena et al., 2023; Sepulveda-Falla et al., 2012; Velez-Pardo et al., 2004).

Factores Genéticos Modificadores de las Edades de Inicio

Homocigosis para la Mutación E280A- PSEN1.

Los casos reportados hasta el 2010, todos fueron heterocigotos y se pensaba que la homocigosis era letal. Sin embargo, en el 2015 se reportaron 6 casos homocigotos en la cohorte. Seis mujeres y un hombre y solo dos casos con inicio de la EA. Estos sujetos afectados con una edad de inicio moderadamente acelerada en comparación con los heterocigotos. La demencia se presentó 5 y 13 años antes de la edad media de inicio de la cohorte (Kosik et al., 2015). Faltan nuevos estudios para confirmar estos hallazgos con una mayor muestra y no se analizaron otras variantes genéticas adicionales como lo mencionan los autores.

APOE ϵ 4.

APOE ϵ 4 es el factor de riesgo más relevante para EA esporádica, pero en nuestra población, los resultados no han sido del todo concluyentes debido al tamaño de la muestra. Un primer estudio no identificó diferencias en la presentación de la enfermedad y alelos APOE (London et al., 1997). Posterior estudio en el 2003 (Pastor et al., 2003), incluyendo 114 portadores de la mutación E280A de PSEN1, con 52 sujetos en etapa de demencia. Se concluye que los portadores del alelo ϵ 4 de APOE tenían más probabilidades de desarrollar demencia a una edad más temprana que los sujetos sin el alelo ϵ 4 ($HR = 2,07$; IC 95% [1.07 – 3.99]). Posterior estudio sugirió estos mismos resultados, pero sin alcanzar significancia estadística para APOE ϵ 4 (Vélez, Lopera et al., 2016).

En estudio trasversal (Langella, Bonta et al., 2024), se analizan mediciones de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL), un marcador de neurodegeneración que se eleva 22 años antes de la mediana de edad estimada de inicio del deterioro cognitivo leve (44 años). La comparación entre 788 portadores E280A PSEN1 de 18 a 75 años de edad (169 APOE ϵ 4+, 114 APOE ϵ 2+)

con 650 no portadores E280A de la misma edad (165 APOE ϵ 4+, 80 APOE ϵ 2+), concluye que sujetos con el alelo APOE ϵ 4 presentaron mayores elevaciones de NfL, pero comenzando alrededor de los 47,5 años de edad, 3 años después de la edad media de inicio de DCL de la cohorte.

APOE ϵ 2.

En el estudio del 2003 se concluyó con 52 sujetos en demencia que APOE ϵ 2 tenía un modesto efecto desacelerador en la edad de inicio, estadísticamente no significativo (Pastor et al., 2003). Análisis con 93 pacientes demuestra que, los individuos que portan el alelo APOE ϵ 2 desarrollan EA a una edad más avanzada, mostrando una reducción de 12 años en la edad de aparición de la enfermedad en los portadores de E280A (Vélez, Lopera et al., 2016). En estudio longitudinal, se encuentra que este alelo retrasa todas las etapas de la enfermedad y la muerte de manera plausible y acumulativa ajustado por género, APOE ϵ 4, episodios depresivos, educación, residencia rural, sin pareja estable, enfermedad tiroidea, consumo de tabaco, abuso de alcohol, abuso de drogas. Los sujetos portadores de E280A-PSEN1 y con APOE ϵ 2, la edad de aparición del DCL se retrasó en un 53.5 %, la demencia en un 59 % y en un 67 % la edad de muerte (Acosta-Baena et al., 2023).

APOE3 Christchurch.

Se reportó un caso con mutación homocigota a APOE3 Christchurch (Ch), miembro de las familias colombianas, portador de la mutación PSEN1-E280A. Este individuo presentó inicio de DCL a edad de 70 años, tres décadas después de la mediana de inicio de DCL estimada para la población E280A-PSEN1 (Arboleda-Velasquez et al., 2019). Los heterocigotos parecen tener también mejor pronóstico. En 27 portadores de PSEN1 E280A heterocigotos para la variante APOE3^{Ch}, la edad media de inicio del deterioro cognitivo fue de 52 años (IC 95% [51 – 58]), comparados con un grupo emparejado de portadores de PSEN1 E280A sin la variante APOE3^{Ch}, cuya edad media de aparición fue de 47 años (IC del 95% [47 – 49]) (Quiroz et al., 2024).

Gen RELN (Mutación H3447R).

Dentro de la cohorte colombiana E280A-PSEN1 se identificaron dos hermanos con edades de inicio tardías para lo esperado en la población. El caso más protegido fue el paciente masculino con edad de inicio de DCL a los 67 años y demencia a los 72. Su hermana, progresó a demencia etapa terminal hasta la edad de 72 años. Ambos casos con variante heterocigota en el gen reelina (RELN), mutación H3447R (Lopera et al., 2023).

Otras Variantes Genéticas.

Tres variantes exónicas en 70 individuos se asociaron como modificadores de la edad de inicio: Variante en el Regulador de la D-aminoácido oxidasa (DAOA) (rs2391191, $P = 1,94 \times 10^{-4}$, $P_{FDR} = 9.34 \times 10^{-4}$). Proteína asociada a la clusterina 1 (CLUAP1, rs9790, $P = 7.63 \times 10^{-4}$), $P_{FDR} = 0.1832$) y Componente del complejo de exocistos 2 (EXOC2, rs17136239, $P = 0.0325$, $P_{FDR} = 0.391$) (Vélez, Rivera et al., 2016).

Posterior análisis, identificaron en el 2020 con 71 individuos afectados con la mutación E280A, variantes genéticas recesivas en Familia de portadores de solutos 9 miembros C1 (SLC9C1), Caseína Alfa S1 (CSN1S1) y Lisil oxidasa like 4 (LOXL4), que parecen retrasar la

edad de inicio de la demencia hasta 11, 6 y 9 años en promedio, respectivamente. Adicionalmente en el mismo estudio, se reporta que el genotipo recesivo CC en el gen Deshidrogenasa/Reductasa 4 like 2 (2DHRS4L2, rs2273946) acelera la edad de inicio en 8 años aproximadamente (Vélez et al., 2020).

En reciente análisis, se identificaron múltiples variantes en el receptor olfativo OR51B6, asociadas al bajo rendimiento en la prueba de memoria inmediata de la figura de Rey-Osterrieth (Sepulveda-Falla et al., 2024).

Factores No Genéticos Asociados a la Edad de Inicio y Progresión de la Enfermedad de Alzheimer

Sexo.

Todos los estudios realizados en la cohorte no han mostrado diferencias en las edades de inicio y progresión con respecto al sexo. Reciente estudio trasversal con biomarcadores tampoco mostró diferencias entre portadores versus no portadores sanos en función de la edad y el sexo. Sin embargo, en las mujeres portadoras a medida que presentan síntomas parece aumentar NfL, más rápidamente que los hombres (Vila-Castelar et al., 2023).

Ser mujer también parece estar asociado a síntomas depresivos tempranos en esta cohorte, por lo que este factor indirectamente podría favorecer el rápido inicio de la demencia (Acosta-Baena et al., 2023).

Educación.

El inicio del deterioro cognitivo se retrasó tres años en los individuos con niveles educativos más altos en comparación con aquellos con niveles educativos más bajos, pero aquellos con un nivel educativo más alto, tuvieron un deterioro cognitivo más pronunciado después del inicio (Aguirre-Acevedo et al., 2016). El mayor nivel educativo se correlacionó de manera protectora y moderando el efecto de la APOE en el MMSE sin ajustar por otras covariables o desempeño cognitivo integral (Langella et al., 2023). Posteriores resultados mostraron que el nivel educativo no fue estadísticamente significativo en la progresión de los todos los estadios de la enfermedad ajustado por síntomas depresivos y sexo, APOE y otras covariables pertinentes (Acosta-Baena et al., 2023).

Síntomas Depresivos.

Los síntomas depresivos aceleraron el progreso y el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante (Acosta-Baena et al., 2023). Los portadores de E280A con síntomas depresivos antes del deterioro cognitivo leve (DCL) desarrollan demencia más rápidamente que los portadores de E280A sin síntomas depresivos ($HR = 1.95$; IC del 95 % [1.15 - 3.31]) (Acosta-Baena et al., 2023). Reciente análisis trasversal en 27 portadores se encontró que el volumen del hipocampo se correlacionó de manera inversa con los síntomas depresivos (Langella, Lopera et al., 2024).

No tener una pareja estable y los factores asociados con los síntomas depresivos tempranos (mujer, hipotiroidismo no tratado) también podrían afectar el pronóstico y, por lo tanto, la carga y los costos de la enfermedad de Alzheimer (Acosta-Baena et al., 2023).

Estado Civil.

No tener una pareja estable aceleró la aparición del DCL ($HR = 1.6$; IC del 95% [1.03 – 2.47]) y la progresión a demencia ($HR = 1.7$; IC del 95 % [1.09 – 2.6]) (Acosta-Baena et al., 2023).

Lugar de Residencia.

El lugar de residencia no parece afectar el pronóstico de la enfermedad. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre población rural y urbana; las edades de inicio o progresión de la enfermedad (Acosta-Baena et al., 2023).

Hipotiroidismo.

Los portadores de PSEN-1 E280A con hipotiroidismo en tratamiento tuvieron una edad de demencia y edad de muerte más tardías (Acosta-Baena et al., 2023). Puede haber genes asociados a esta patología que interfieran con la EA o el uso del medicamento pudiera estar relacionado con la progresión. Faltan más estudios al respecto.

Factores Cardiovasculares.

Portadores con antecedentes de diabetes e hipertensión tuvieron un deterioro cognitivo más pronunciado después del inicio (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

Tabaquismo y Drogas.

El antecedente de consumo de tabaco y alcohol parece también estar asociado a un deterioro cognitivo pronunciado una vez inicia la enfermedad (Aguirre-Acevedo et al., 2016). El consumo de marihuana no fue concluyente (Ramos et al., 2022).

Parte 3. Observaciones Finales

Las edades de inicio de la enfermedad por mutación E280A son muy variables en todas las etapas, con amplio rango de presentación, lo que confirma las diferencias individuales en la expresión genética. Aunque su causa es monogénica, se han identificado muchos otros genes que se asocian a la progresión de la enfermedad. La genética simple, o mendeliana, explica su penetrancia completa a edades reportadas; sin embargo, hemos detectado algunos casos con edades de inicio de la enfermedad con valores atípicos. Estos casos llamaron la atención dentro de la cohorte y algunos se han podido analizar su ADN y cerebro antes y después de la muerte, dando pistas de la complejidad de la EA y de sus implicaciones a múltiples niveles genéticos y moleculares.

Nuestras observaciones en portadores de esta mutación específica nos hacen pensar que la enfermedad se comporta con deterioro variable en diversas funciones cognitivas en el mismo sujeto, a través del tiempo, (preDCL asintomático) pero con instauración de la alteración en la memoria finalmente (preDCL sintomático). Cuando el deterioro cognitivo es evidente, se puede visualizar un patrón constante en las posteriores evaluaciones neuropsicológicas, sin recuperación en el tiempo, comprometiendo la memoria y múltiples dominios, hasta afectar las actividades de la vida cotidiana. Se hipotetiza que esa falla generalizada inicial en múltiples dominios cognitivos pueda ser explicada por diferentes vías genéticas que influyen en la resistencia y resiliencia a la enfermedad; y a la capacidad del individuo a responder a esa alteración monogénica principal por alteración sináptica variable y generalizada (Scheff et al.,

2007), que, en estadios más avanzados, se vuelve constante y específica para hipocampo y memoria.

El profesor Francisco Lopera en sus últimos años estuvo enfocado en demostrar que la genética del envejecimiento exitoso está asociada a la genética protectora para la EA. Los genes modificadores de la edad de inicio en la EAAD E280A, pueden dar también pistas de mecanismos asociados al envejecimiento y a la EA esporádica.

El sueño de Lopera de “la no progresión” parece estar lejos, aunque existan actualmente algunos medicamentos con resultados aparentemente favorables (Mahase, 2025). La terapia génica puede en un futuro llegar a ser una posibilidad, si se logran superar las dificultades técnicas y sus implicaciones éticas. Teniendo en cuenta que la eficacia terapéutica depende del conocimiento completo de la patogénesis de la enfermedad y de la especificidad temporal y espacial requerida para la expresión génica (Sudhakar y Richardson, 2019). La factibilidad en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer parece lejos de alcanzar, pero solo el tiempo nos lo dirá.

Referencias

- Acosta-Baena, N., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Velilla-Jiménez, L., Villegas-Lanau, C. A., Sepúlveda-Falla, D., Arcos-Burgos, M., y Lopera, F. (2023). Early depressive symptoms predict faster dementia progression in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 92(3), 911–923. <https://doi.org/10.3233/JAD-221294>
- Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Saldarriaga, A., Lopera, F., y Williams, A. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 10(7352), 213–220. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7352.1465>
- 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 a 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>
- Allegri, R. F., Frank B., G., Fernando E., T., y Buschke, H. (2008). Mild cognitive impairment: Believe it or not? *International Review of Psychiatry*, 20(4), 357–363. <https://doi.org/10.1080/09540260802095099>
- 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>
- Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Paredilla-Delgado, E., ... Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: A case report. *Nature Medicine*, 25(11), 1680–1683. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3>
- 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)
- Ardila, A., Rosselli, M., y Puente, A. E. (1999). Neuropsychological evaluation of the Spanish-speaker: A reply to artiola i fortunty (1996). *The Clinical Neuropsychologist*, 13(4), 537–542. [https://doi.org/10.1076/1385-4046\(199911\)13:04;1-Y;FT537](https://doi.org/10.1076/1385-4046(199911)13:04;1-Y;FT537)
- Calle, J., y Lopera, F. (1998). Alzheimer familiar por mutación paisa: revisión de las historias clínicas del siglo XX en el Hospital Mental de Antioquia. *Acta Neurológica Colombiana*, 14(3), 148–156.
- Clark, R. F., Hutton, M., Fuldner, M., Froelich, S., Karran, E., Talbot, C., Crook, R., Lendon, C., Prihar, G., He, C., Korenblat, K., Martinez, A., Wragg, M., Busfield, F., Behrens, M. I., Myers, A., Norton, J., Morris, J., Mehta, N., ...Goate, A. (1995). The structure of the

- presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics*, 11(2), 219–222. <https://doi.org/10.1038/ng1095-219>
- Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., y Salinas, M. (1987) Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Medica Colombiana*, 12(2), 55-61.
- Doody, R. S., Pavlik, V., Massman, P., Rountree, S., Darby, E., y Chan, W. (2010). Predicting progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2(1), 2. <https://doi.org/10.1186/alzrt25>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., y Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Ertekin-Taner, N. (2010). Genetics of Alzheimer disease in the pre- and post-GWAS era. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2(1), 3. <https://doi.org/10.1186/alzrt26>
- Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., Tariot, P. N., Silverman, J. M., Clark, C. M., Welsh-Bohmer, K. A., y Heyman, A. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimer's & Dementia*, 4(2), 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.005>
- 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)
- Kosik, K. S., Muñoz, C., Lopez, L., Arcila, M. L., García, G., Madrigal, L., Moreno, S., Ríos Romenets, S., Lopez, H., Gutierrez, M., Langbaum, J. B., Cho, W., Suliman, S., Tariot, P. N., Ho, C., Reiman, E. M., y Lopera, F. (2015). Homozygosity of the autosomal dominant Alzheimer disease presenilin 1 E280A mutation. *Neurology*, 84(2), 206–208. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001130>
- Lalli, M. A., Cox, H. C., Arcila, M. L., Cadavid, L., Moreno, S., Garcia, G., Madrigal, L., Reiman, E. M., Arcos-Burgos, M., Bedoya, G., Brunkow, M. E., Glusman, G., Roach, J. C., Hood, L., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2014). Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(5S), S277-S283.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.005>
- Langella, S., Barksdale, N. G., Vasquez, D., Aguillon, D., Chen, Y., Su, Y., Acosta-Baena, N., Acosta-Uribe, J., Baena, A. Y., Garcia-Ospina, G., Giraldo-Chica, M., Tirado, V., Muñoz, C., Ríos-Romenets, S., Guzman-Martínez, C., Oliveira, G., Yang, H.-S., Vila-Castelar, C., Pruzin, J. J., ... Quiroz, Y. T. (2023). Effect of apolipoprotein genotype and educational attainment on cognitive function in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 14(1), 5120. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40775-z>
- Langella, S., Bonta, K., Chen, Y., Su, Y., Vasquez, D., Aguillon, D., Acosta-Baena, N., Baena, A. Y., Garcia-Ospina, G., Giraldo-Chica, M., Tirado, V., Muñoz, C., Ríos-Romenets, S., Guzman-Martínez, C., Pruzin, J. J., Ghisays, V., Arboleda-Velasquez, J. F., Kosik, K. S., Tariot, P. N., ... Quiroz, Y. T. (2024). Impact of APOE ϵ 4 and ϵ 2 on plasma neurofilament light chain and cognition in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 16(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01572-y>

- Langella, S., Lopera, F., Baena, A., Fox-Fuller, J. T., Munera, D., Martinez, J. E., Giudicessi, A., Vannini, P., Hanseeuw, B. J., Marshall, G. A., Quiroz, Y. T., y Gatchel, J. R. (2024). Depressive symptoms and hippocampal volume in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 20(2), 986–994. <https://doi.org/10.1002/alz.13501>
- Lemere, C. A., Lopera, F., Kosik, K. S., Lendon, C. L., Ossa, J., Saido, T. C., Yamaguchi, H., Ruiz, A., Martinez, A., Madrigal, L., Hincapié, L., Arango L., J. C., Anthony, D. C., Koo, E. H., Goate, A. M., Selkoe, D. J., y Arango V., J. C. (1996). The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A β 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nature Medicine*, 2(10), 1146–1150. <https://doi.org/10.1038/nm1096-1146>
- Lendon, C. L., Martinez, A., Behrens, I. M., Kosik, K. S., Madrigal, L., Norton, J., Neuman, R., Myers, A., Busfield, F., Wragg, M., Arcos, M., Viana, J. C. A., Ossa, J., Ruiz, A., Goate, A. M., y Lopera, F. (1997). E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. *Human Mutation*, 10(3), 186–195. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-H)
- Lopera, F., Arcos, M., Madrigal, L., Kosik, K., Cornejo, W., y Ossa J. (1994) Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 10(4), 173-186.
- Lopera, F., Ardilla, 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. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540340027028>
- Lopera, F., Marino, C., Chandahas, A. S., O'Hare, M., Villalba-Moreno, N. D., Aguillon, D., Baena, A., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Chmielewska, N., Oliveira, G. M., Littau, J. L., Hartmann, K., Park, K., Krasemann, S., Glatzel, M., Schoemaker, D., Gonzalez-Buendia, L., ... Quiroz, Y. T. (2023). Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine*, 29(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>
- Mahase, E. (2025). Lecanemab and donanemab: NICE reconsiders controversial Alzheimer's drugs. *BMJ*, 388, r463. <https://doi.org/10.1136/bmj.r463>
- Morris, J. C., y Cummings, J. (2005). Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(3), 235–262. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-7306>
- Mosconi, L., Pupi, A., y De Leon, M. J. (2008). brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147(1), 180–195. <https://doi.org/https://doi.org/10.1196/annals.1427.007>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.
- Pastor, P., Roe, C. M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., García, G., Tirado, V., Norton, J., Ríos, S., Martínez, M., Kosik, K. S., Lopera, F., y Goate, A. M. (2003). Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Annals of Neurology*, 54(2), 163–169. <https://doi.org/10.1002/ana.10636>

- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Kokmen, E., Waring, S. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., y Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9(Suppl. 1), 65–69. <https://doi.org/10.1017/S1041610297004717>
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangelos, E. G., Cummings, J. L., y DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review) [RETIRED]. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133–1142. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.9.1133>
- Ramos, C., Villalba, C., García, J., Lanata, S., López, H., Aguillón, D., Cordano, C., Madrigal, L., Aguirre-Acevedo, D. C., y Lopera, F. (2022). Substance use-related cognitive decline in families with autosomal dominant Alzheimer's disease: A cohort study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 85(4), 1423–1439. <https://doi.org/10.3233/JAD-215169>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., y de Leon, M. J. (2007). Mild cognitive impairment (MCI): A historical perspective. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 18–31. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006394>
- Reisberg, B., y Gauthier, S. (2007). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 1–16. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006412>
- Reisberg, B., Pritchep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., Monteiro, I., Torossian, C., Vedvyas, A., Ashraf, N., Jamil, I. A., y de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 4(1S1), S98–S108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.11.017>
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., DeKosky, S. T., y Mufson, E. J. (2007). Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, 68(18), 1501–1508. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260698.46517.8f>
- Sepulveda-Falla, D., Glatzel, M., y Lopera, F. (2012). Phenotypic profile of early-onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(1), 1–12. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120907>
- Sepulveda-Falla, D., Vélez, J. I., Acosta-Baena, N., Baena, A., Moreno, S., Krasemann, S., Lopera, F., Mastronardi, C. A., y Arcos-Burgos, M. (2024). Genetic modifiers of cognitive decline in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 20(4), 2873–2885. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/alz.13754>
- Sudhakar, V., y Richardson, R. M. (2019). Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Neurotherapeutics*, 16(1), 166–175. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00694-0>
- Quiroz, Y. T., Aguillon, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Vasquez, D., Zuluaga, Y., Baena, A. Y., Madrigal, L., Hincapié, L., Sanchez, J. S., Langella, S., Posada-Duque, R., Littau, J. L., Villalba-Moreno, N. D., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Garcia, G., Kaplan, E., Rassi Vargas, S., Ossa, J. A., Valderrama-Carmona, P., ... Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE3 Christchurch heterozygosity and autosomal dominant Alzheimer's disease. *The*

- New England Journal Of Medicine*, 390(23), 2156–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308583>
- 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-1. *Revista de Neurología*, 47(6), 290–294. <https://doi.org/10.33588/rn.4706.2008148>
- Vélez, J. I., Lopera, F., Sepulveda-Falla, D., Patel, H. R., Johar, A. S., Chuah, A., Tobón, C., Rivera, D., Villegas, A., Cai, Y., Peng, K., Arkell, R., Castellanos, F. X., Andrews, S. J., Silva Lara, M. F., Creagh, P. K., Easteal, S., de Leon, J., Wong, M. L., ... Arcos-Burgos, M. (2016). APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 916–924. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.177>
- Vélez, J. I., Lopera, F., Silva, C. T., Villegas, A., Espinosa, L. G., Vidal, O. M., Mastronardi, C. A., y Arcos-Burgos, M. (2020). Familial alzheimer's disease and recessive modifiers. *Molecular Neurobiology*, 57(2), 1035–1043. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01798-0>
- Vélez, J. I., Rivera, D., Mastronardi, C. A., Patel, H. R., Tobón, C., Villegas, A., Cai, Y., Easteal, S., Lopera, F., y Arcos-Burgos, M. (2016). A mutation in daaa modifies the age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's Disease. *Neural Plasticity*, 2016, 9760314. <https://doi.org/10.1155/2016/9760314>
- Velez-Pardo, C., Arellano, J. I., Cardona-Gomez, P., Del Rio, M. J., Lopera, F., y De Felipe, J. (2004). CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*, 45(7), 751–756. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.55403.x>
- Vila-Castelar, C., Chen, Y., Langella, S., Lopera, F., Zetterberg, H., Hansson, O., Dage, J. L., Janelidze, S., Su, Y., Chen, K., Pluim McDowell, C., Martinez, J. E., Ramirez-Gomez, L., Garcia, G., Aguillon, D., Baena, A., Giraldo-Chica, M., Protas, H. D., Ghisays, V., ... Quiroz, Y. T. (2023). Sex differences in blood biomarkers and cognitive performance in individuals with autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 19(9), 4127–4138. <https://doi.org/10.1002/alz.13314>

D

Demencia Frontotemporal: Aportes del Dr. Francisco Lopera Restrepo

Margarita Giraldo Chica y Yamile Bocanegra García

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Medellín, Colombia.

Nota del Autor

Yamile Bocanegra García  [https://orcid.org/ 0000-0003-3064-2509](https://orcid.org/0000-0003-3064-2509)

Correspondencia relacionada con este artículo deberá dirigirse Yamile Bocanegra García.
Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina. Medellín,
Colombia. Correo electrónico: yamilebocanegra@gmail.com

Resumen

El Dr. Francisco Lopera Restrepo es un referente internacional en el estudio y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Sus principales investigaciones estuvieron relacionadas con la Enfermedad de Alzheimer Autosómica Dominante; sin embargo, durante su trayectoria académica también se dedicó al estudio de otras demencias como la Demencia Frontotemporal (DFT). Su incursión en el campo de la DFT inició con el análisis de casos clínicos, los cuales siempre abordó con una capacidad de asombro excepcional. Además, dado su deseo por conocer la relación entre el cerebro y el lenguaje, tuvo un interés especial en analizar las presentaciones lingüísticas de la DFT. Posteriormente, contribuyó a la descripción clínica de grupos de pacientes y en particular orientó sus esfuerzos a la caracterización genética de estos casos y a la búsqueda de grupos familiares con DFT. Durante su trayectoria, enfatizó la importancia de trabajar en conjunto con los pacientes, familias, así como de establecer colaboraciones académicas para avanzar en la ciencia. Sus contribuciones son invaluable, no sólo en el campo de la investigación, sino también en la formación académica de profesionales y en el acompañamiento a pacientes y a familiares. El objetivo del presente trabajo es realizar una descripción de los trabajos del Dr. Lopera en el campo de la DFT que fueron desarrollados durante su liderazgo como coordinador del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA).

Palabras clave: Demencia frontotemporal, Francisco Lopera, análisis de casos, lenguaje

Frontotemporal Dementia: Contributions from Dr. Francisco Lopera Restrepo

Abstract

Dr. Francisco Lopera Restrepo is an international reference in the study and treatment of neurodegenerative diseases. His main research was related to Autosomal Dominant Alzheimer's Disease; however, during his academic career he also had an interest in studying other dementias such as Frontotemporal Dementia (FTD). His foray into the field of FTD began with the analysis of clinical cases, which he always approached with an exceptional capacity for wonder. Furthermore, given his desire to understand the relationship between the brain and language, he had a special interest in analyzing the linguistic presentations of FTD. Later, he contributed to the clinical description of groups of patients and in particular directed his efforts to the genetic characterization of these cases and the search for family groups with FTD. During his career, he emphasized the importance of working together with patients and families, as well as establishing academic collaborations to advance science. His contributions are invaluable, not only in the field of research, but also in the academic training of professionals and in the support of patients and their families. The objective of this paper is to describe Dr. Lopera's work in the field of FTD that was developed during his leadership as coordinator of the Antioquia Neurosciences Group (GNA).

Keywords: Frontotemporal dementia, Francisco Lopera, case analysis, language

Demencia Frontotemporal: Aportes del Dr. Francisco Lopera Restrepo

Introducción

“Es importante la capacidad de asombro por las cosas simples y elementales de la vida cotidiana. Cuando se tiene ese privilegio, necesariamente surge una cadena interminable de preguntas que requieren ser respondidas a través de la investigación”

Francisco Lopera

El interés del Dr. Lopera por estudiar la DFT inició aproximadamente en la década de los 90's con la descripción semiológica de casos clínicos que abordaba en espacios de Staff clínico-académicos en el GNA. Su fascinación por el lenguaje también lo llevó a publicar los primeros reportes de caso de demencia semántica y a revisar la literatura acerca de cómo el cerebro procesa las palabras. Siguiendo la misma línea metodológica que llevaba en sus investigaciones de Enfermedad de Alzheimer Autosómico Dominante (EAAD), también se interesó por la caracterización de grupos familiares con DFT. Este enfoque permitió la identificación de mutaciones asociadas a DFT en participantes y familias distribuidas en diferentes partes de Colombia. Adicionalmente, el Dr. Lopera siempre resaltó la importancia de aprender no solo de los pacientes, sino también de colegas y enfatizó la necesidad de realizar trabajos colaborativos para avanzar en la ciencia. Aquí, queremos describir algunos de estos hallazgos que fueron desarrollados durante su liderazgo como coordinador del GNA.

Un Poco de Historia

El trabajo con los pacientes con DFT en el GNA inició con los mismos lineamientos que el Dr. Lopera había trazado en la investigación de la Enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio precoz: analizar casos individuales, realizar la genealogía correspondiente, tomar una muestra de sangre y hacer valoraciones neurológicas y neuropsicológicas periódicas. Este enfoque no solo incluía a los sujetos afectados, sino también a los miembros asintomáticos de la familia, independientemente de si portaban o no la mutación en estudio. Para el Dr. Lopera, realizar el seguimiento a los sujetos asintomáticos de la misma familia era la mejor forma de conocer la evolución natural de la enfermedad y comprender los estadios preclínicos. Asimismo, consideraba que la evaluación de familiares no portadores representaba el mejor grupo control, ya que compartían condiciones socioeconómicas, culturales y educativas comparables.

El primer caso de DFT publicado en el GNA correspondió a un paciente con la variante lingüística. El Dr. Lopera tenía una amplia experiencia, aprendida del Dr. Alfredo Ardila, en el manejo de pacientes afásicos debido a enfermedad cerebrovascular, traumatismo encefalocraneano o tumores cerebrales. Aunque la atención de los primeros casos de afasia progresiva primaria (APP) supuso un cambio de paradigma, la evaluación y el diagnóstico que el Dr. Lopera realizaba en estos pacientes siempre estuvieron fundamentados en el marco conceptual de las afasias desarrollado por el Dr. Ardila.

En la década de los 80's, el Dr. Lopera, apasionado por el estudio del lenguaje, comenzó a trabajar de manera interdisciplinaria con el servicio de fonoaudiología. Destacó la importancia de esta disciplina en el diagnóstico del tipo de afasia y respaldó el desarrollo de planes de rehabilitación individual para los pacientes.

Interés por el Lenguaje

Como se mencionó anteriormente, el Dr. Lopera siempre tuvo un gran interés en el estudio del lenguaje. En los inicios de su carrera académica, publicó trabajos sobre la descripción semiológica de las afasias y su evaluación (Lopera, 1987). Adicionalmente, tuvo un interés particular en los aspectos evolutivos y genéticos del lenguaje, y de manera especial, lo asombraba el conocimiento relacionado de cómo el cerebro procesa las palabras (Lopera, 2007, 2016). Estos temas eran el insumo de sus revisiones de tema y de las cátedras que impartía en la Facultad de medicina de la Universidad de Antioquia, en el programa de Maestría de neuropsicología de la Universidad San Buenaventura y en otros programas de formación académica.

Este interés académico por el lenguaje era alimentado por su práctica clínica. Para él, la atención de pacientes hacía parte fundamental de su praxis profesional. Siempre enfatizó la importancia de articular el conocimiento científico con la práctica clínica, pero, sobre todo, nos enseñó el valor de la semiología a través de la observación clínica para comprender el funcionamiento del cerebro. En particular, la atención de pacientes con APP, variante semántica le permitía asombrarse y comprender cómo el cerebro procesa las palabras. En sus inicios, cuando tenía la posibilidad de analizar estos casos, promovía espacios de staff clínico-académicos en el GNA, con el fin de que su equipo de trabajo aprendiera de la experiencia con los pacientes y se mantuviera en constante actualización.

La Importancia del Análisis de Caso

La capacidad de asombro del Dr. Lopera era tan grande, que consideraba cada caso como *único*. Sus historias clínicas siempre estuvieron enriquecidas con relatos detallados de los pacientes y familiares, lo que permitía explorar la semiología clínica, más allá de los síntomas evidentes. Cuando un paciente era presentado en staff y no se lograba un diagnóstico probable por lo atípico del caso, su enseñanza siempre fue considerar como última opción que esas manifestaciones correspondían a un cuadro conversivo o psiquiátrico; en lugar de ello, enfatizaba que las diferencias individuales o signos de atipicidad podían mostrar otras posibilidades de manifestación de las enfermedades neurológicas y fue así cómo se inició la identificación de pacientes con EA de curso atípico de inicio precoz, o con manifestaciones comportamentales similares a la DFT.

Aunque muchas de sus investigaciones incluyeron muestras grupales, nunca descartó la importancia del estudio de caso $n = 1$. Una muestra de ello fueron sus últimos trabajos, en los cuales contribuyó al descubrimiento de variantes genéticas protectoras en casos atípicos de familias con EAAD (Arboleda-Velasquez et al., 2019; Lopera et al., 2023). Estos hallazgos lo llevaron a plantear la hipótesis de que puede ser posible identificar variantes protectoras en otras demencias, como la DFT y CADASIL. Por esto, en sus últimos años formuló proyectos de investigación sobre resiliencia cognitiva y resistencia a enfermedades neurodegenerativas, líneas de trabajo que el GNA continúa explorando en colaboración con otros grupos de investigación.

Los Primeros Reportes

El Dr. Lopera siempre destacó la importancia de reportar casos atípicos o poco frecuentes y motivó a sus colegas y estudiantes a publicar los estudios de caso único o series de pacientes.

En el año 2005 se describió el caso de una paciente con APP variante semántica; se trataba de una mujer con un cuadro progresivo de dos años de evolución caracterizado inicialmente por dificultades en la denominación y en la comprensión, seguido de cambios comportamentales, alteración de la memoria e impacto funcional; los hallazgos radiológicos de la paciente sugirieron atrofia temporal izquierda e hipocampal ipsilateral e hipometabolismo del plano temporal anterior izquierdo (Ríos-Romenets et al., 2005). Por otro lado, en el año 2016, se publicaron dos casos atípicos de DFT con variante anatómica derecha, en los que se describieron presentaciones no lingüísticas, caracterizados por agnosia topográfica, desorientación espacial, prosopagnosia además de sintomatología frontal (Ramírez et al., 2016).

Los Primeros Proyectos Observacionales

Paralelo a la investigación de pacientes con EAAD, el Dr. Lopera se interesó por caracterizar otros grupos poblacionales de enfermedades neurodegenerativas, incluidos aquellos con DFT. Su idea partía de realizar descripciones de perfiles neuropsicológicos, clínicos y genéticos con el fin mejorar la precisión diagnóstica en el ámbito clínico.

En el año 2013 se iniciaron las primeras descripciones neuropsicológicas de pacientes con variante comportamental y lingüística (Quiroz et al., 2013). Posteriormente, en el año 2021 se realizó un estudio que tenía como objetivo evaluar cuál de los test en español, frecuentemente usados en la evaluación de pacientes con demencia, podía discriminar entre la variante comportamental y lingüística de la DFT ($n = 50$). Los resultados mostraron que la combinación de test de funciones ejecutivas (e.g., perseveraciones del WCST), los subtest de lenguaje del MoCa Test y los errores durante la ejecución de tareas de fluidez fonológica y denominación, predijeron la clasificación de los grupos, especialmente el de los pacientes con variante comportamental (Velilla et al., 2021).

En el año 2022 se evaluó el impacto del estigma familiar, de las condiciones clínicas del paciente y de los factores socioeconómicos sobre la calidad de vida y condiciones psicológicas de cuidadores de pacientes con DFT, EAAD y EA de inicio tardío ($n = 150$). Los resultados indicaron que los cuidadores de pacientes con EAAD presentaron mayor frecuencia de factores de riesgo socioeconómico, mientras que los cuidadores de pacientes con DFT presentaron niveles más altos de estigma familiar y condiciones psicológicas negativas como síntomas ansiedad. Además se encontró que el estigma familiar fue el factor más importante asociado a un mayor riesgo de carga del cuidador y a una disminución en su calidad de vida después de controlar variables como edad, educación, tipo y estadio de demencia (Velilla et al., 2022).

En Búsqueda de Familias

El Dr. Lopera siempre resaltó el rol de la genética en las enfermedades neurodegenerativas. Por esto, extendió el enfoque metodológico que utilizaba en sus investigaciones de EAAD a otras enfermedades neurodegenerativas incluyendo la DFT. Insistía en la importancia de que todos los pacientes y participantes atendidos en el GNA contaran con una evaluación médica y neuropsicológica, además de una muestra de sangre y un estudio genealógico. Este enfoque permitió identificar mutaciones asociadas a la DFT en pacientes y familias de diversas regiones de Colombia, así como descubrir otras variantes genéticas asociadas a distintas enfermedades neurodegenerativas.

En el año 2013 se describió en Antioquia, Colombia, una extensa familia consanguínea con DFT variante conductual. Los individuos afectados presentaron cambios en el comportamiento y la personalidad entre los 45 y 50 años de edad. La secuenciación del exoma identificó una mutación en el gen *TREM2* (p.Trp198X); además, los autores también reportaron la variante p.Arg47His en *TREM2* en casos patológicamente confirmados de EA esporádica (Giraldo et al., 2013). Los autores sugirieron que la carga mutacional de *TREM2* puede servir como un factor de riesgo para la enfermedad neurodegenerativa en general.

Continuando con la búsqueda de familias y casos asociados a mutaciones específicas, en el año 2021 se caracterizaron 15 portadores de la mutación en *MAPT* P397S. Los participantes sintomáticos ($n = 6$) tuvieron una edad media de inicio de los síntomas alrededor de los 50 años, caracterizados por cambios comportamentales, seguido de disfunción ejecutiva, alteraciones de la memoria, del lenguaje y afectación funcional. Dos de los pacientes sintomáticos habían tenido trastornos de la personalidad y problemas de conducta como rasgos premórbidos. Llamativamente, en comparación con el grupo de no portadores, los participantes portadores asintomáticos mostraron diferencias estadísticamente significativas en medidas frontales años antes del inicio de los síntomas (Zuluaga-Castaño et al., 2021).

En el 2022 se publicaron los hallazgos de un gran proyecto que analizó los genomas de 900 individuos colombianos, incluyendo pacientes con EA ($n = 376$), degeneración lobar frontotemporal/enfermedad de la neurona motora (DLFT-ENM) ($n = 197$), demencia de inicio temprano no especificada ($n = 73$) y participantes sanos ($n = 254$). Se identificaron 21 variantes patogénicas en genes relacionados con EA y DLFT. Se identificaron 11 variantes deletéreas en el gen de la presenilina 1 (*PSEN1*) y la mayoría de los individuos con formas genéticas de DLFT-ENM tuvieron variantes deletéreas en *MAPT* y *TARDBP* (Acosta-Uribe et al., 2022).

Hallazgos Inesperados

En el año 2022, el GNA reportó la presencia de una mutación en el gen *PSEN* (P284L) asociada a paraparesia espástica (Acosta-Uribe et al., 2022). El estudio de esta familia afectada se extendió y en el año 2024 se publicó un artículo en el que se describe la evolución clínica a Esclerosis lateral primaria con hallazgos neuropatológicos de EA (Acosta-Uribe et al., 2024). El hallazgo de una mutación en *PSEN1* realmente fue algo inesperado ya que esta familia estaba siendo estudiada en el proyecto DFT – Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y su cuadro clínico, aunque tenía el patrón de herencia autosómico dominante, no correspondía al cuadro clínico típico de EA de inicio precoz.

Trabajos Colaborativos

“Ni los científicos solos, ni las familias solas podrían encontrar una solución a la enfermedad de Alzheimer, pero juntos podemos”.
Francisco Lopera

Esta frase quizás refleja con claridad la línea de pensamiento del Dr. Lopera; para él, el trabajo colaborativo entre familias, pacientes y científicos es el mejor camino para avanzar en ciencia. Su capacidad de escucha y apertura a distintos actores de la investigación le permitieron formular preguntas con una perspectiva amplia y profunda.

Durante su trayectoria realizó colaboraciones con Intellectus del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá y con el Grupo de Neurociencias de la Universidad Nacional, facilitadas por la Dra. Diana Matallana y la Dra. Patricia Montañez. Estas alianzas fueron fundamentales en la formación de profesionales y jóvenes investigadores del GNA, especialmente en el ámbito de la clínica y evaluación de pacientes con DFT.

El Dr. Lopera también mantuvo una estrecha colaboración con la Dra. Yakeel Quiroz, líder del *Centro Multicultural de Evaluación e Investigación (MARC)*, el *Programa Multicultural para la Prevención de Alzheimer (MAPP)* y el *Laboratorio de Neuroimágenes y Demencia Familiar* del Hospital General de Massachusetts.

En sus últimos años, participó en consorcios internacionales y en diversos proyectos sobre la genética de enfermedades neurodegenerativas, incluida la DFT. En 2021, el GNA, bajo su liderazgo, inició su colaboración con *RedLat* (consorcio multicéntrico para expandir la investigación en demencia en América Latina) (Ibanez et al., 2021). Desde entonces, el GNA ha reclutado más de 700 participantes, incluyendo personas con demencia asociada a EA y DFT, familiares y controles. En esta misma línea, continuó su trabajo colaborativo con el equipo del Dr. Kennet Kosik de la Universidad de California, ampliando los estudios genéticos más allá de la EA hacia otras enfermedades neurodegenerativa (Acosta-Urbe et al., 2022). Finalmente, en el 2024 el Dr. Lopera dio inicio al estudio *Denali* en el GNA el cual está dirigido a reclutar participantes con DFT que presentan mutaciones en el gen GRN que codifica la proteína progranulina, quienes pueden ser posibles candidatos a ensayos clínicos.

Desde el punto de vista de la apropiación social del conocimiento, el Dr. Lopera fomentó grupos de apoyo para pacientes y familiares de pacientes con demencia, así como la vinculación de pacientes a actividades de estimulación cognitiva y talleres de bienestar. También lideró la iniciativa “*Cuidarme Cuidarte*” con la idea de promover una ciencia basada en la empatía. Esta propuesta ha sido acogida por cientos de pacientes y familias, quienes, además de comprometerse con la investigación, se han convertido en multiplicadores del conocimiento.

Continuando con el Legado del Dr. Lopera

Los estudiantes y profesionales que tuvimos el privilegio de trabajar junto al Dr. Francisco Lopera Restrepo, estamos profundamente agradecidos por sus invaluables enseñanzas y por el ejemplo que nos ha dejado. Su dedicación a la investigación, su pasión por el conocimiento y su firme compromiso con el bienestar de los pacientes y familias continúan siendo una fuente de inspiración para todos nosotros. Su legado, construido con rigor científico y vocación humanista, perdurará en el tiempo, y su obra seguirá inspirando y guiando a futuras generaciones. El Grupo de Neurociencias de Antioquia continuará trabajando para honrar su legado.

Referencias

- Acosta-Uribe, J., Aguillón, D., Cochran, J. N., Giraldo, M., Madrigal, L., Killingsworth, B. W., Singhal, R., Labib, S., Alzate, D., Velilla, L., Moreno, S., García, G. P., Saldarriaga, A., Piedrahita, F., Hincapié, L., López, H. E., Perumal, N., Morelo, L., Vallejo, D., Solano, J. M., ... Kosik, K. S. (2022). A neurodegenerative disease landscape of rare mutations in Colombia due to founder effects. *Genome Medicine*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01035-9>
- Acosta-Uribe, J., Villegas-Lanau, A., Vallejo, D., Ramírez-Aguilar, L., Solano, J. M., Mejía-Cupajita, B., Aguillón, D., Moreno, S., Méndez, L. G., Baena, A., Madrigal, L., Bocanegra, Y., Quiroz, Y. T., García, G. P., Vasquez, D., Arbeláez, A., Lopera, F., Beach, T. G., Kosik, K. S., White, C. L., 3rd, ... Giraldo-Chica, M. (2024). Primary lateral sclerosis associated with PSEN1 Pro284Leu variant in a Colombian family: Clinical and neuropathological features. *Alzheimer's & Dementia*, 20(9), 6384–6394. <https://doi.org/10.1002/alz.14133>
- Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Paredilla-Delgado, E., Artola, A., ... Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: A case report. *Nature Medicine*, 25(11), 1680–1683. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3>
- Giraldo, M., Lopera, F., Siniard, A. L., Corneveaux, J. J., Schrauwen, I., Carvajal, J., Muñoz, C., Ramirez-Restrepo, M., Gaiteri, C., Myers, A. J., Caselli, R. J., Kosik, K. S., Reiman, E. M., y Huentelman, M. J. (2013). Variants in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 are associated with both behavioral variant frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 2077.e11–2077.e2.077E18. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.016>
- Ibanez, A., Yokoyama, J. S., Possin, K. L., Matallana, D., Lopera, F., Nittrini, R., Takada, L. T., Custodio, N., Sosa Ortiz, A. L., Avila-Funes, J. A., Behrens, M. I., Slachevsky, A., Myers, R. M., Cochran, J. N., Brusco, L. I., Bruno, M. A., Brucki, S. M. D., Pina-Escudero, S. D., Okada de Oliveira, M., Donnelly Kehoe, P., ... Miller, B. L. (2021). The Multi-partner Consortium to Expand Dementia Research in Latin America (ReDLat): Driving multicentric research and implementation science. *Frontiers in Neurology*, 12, 631722. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.631722>
- Lopera, F. (1987). Evaluación clínica de la afasia. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje: fundamentos de neuro-lingüística* (pp. 113-135): Prensa creativa.
- Lopera, F. (2007). Procesamiento cerebral de las palabras y su impacto en los procesos de conocimiento. *Páginas: Revista académica e institucional de la UCPR*, 79, 5-30.
- Lopera, F. (2016). Evolución: Cognición y lenguaje. *Desde la Biblioteca*, 51, 33-60.
- Lopera, F., Marino, C., Chandrabhas, A. S., O'Hare, M., Villalba-Moreno, N. D., Aguillon, D., Baena, A., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Chmielewska, N., Oliveira, G. M., Littau, J. L., Hartmann, K., Park, K., Krasemann, S., Glatzel, M., Schoemaker, D., Gonzalez-Buendía, L., Delgado-Tirado, S., ... Quiroz, Y. T. (2023). Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS

- heterozygous man. *Nature Medicine*, 29(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3>
- Quiroz, Y., Velilla, L. M., Giraldo, M., y Lopera, F. (2013). P4–234: Cognitive profiles of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a Colombian sample: A preliminary investigation. *Alzheimer's & Dementia*, 9, P791-P791. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1626>
- Ramírez, L., Velilla, L., Quiroz, Y., Lopera, F., y Giraldo, M. (2016). Demencia frontotemporal: variante temporal derecha, reporte de dos casos. *Acta Neurológica Colombiana*, 32(1), 54-60.
- Ríos-Romenets, S., Tirado, V., Arbeláez, A., Ríos, A., y Lopera, F. (2005). Demencia semántica: descripción de un caso. *Revista de Neurología*, 40(4), 253-254. <https://doi.org/10.33588/rn.4004.2004440>
- Velilla, L., Acosta-Baena, N., Allen, I., Lopera, F., y Kramer, J. (2022). Analysis of family stigma and socioeconomic factors impact among caregivers of patients with early- and late-onset Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Scientific Reports*, 12(1), 12663. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16400-2>
- Velilla, L., Hernández, J., Giraldo-Chica, M., Guzmán-Vélez, E., Quiroz, Y., y Lopera, F. (2021). A Spanish neuropsychological battery discriminates between the behavioral variant of frontotemporal dementia and primary progressive aphasia in a colombian sample. *Frontiers in Neurology*, 12, 656478. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.656478>
- Zuluaga-Castaño, Y., Aguillon, D., Rassi, S., Zuluaga, M., Gómez-Henck, C., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2021). Clinical characterization of Colombian families with frontotemporal dementia due to the MAPT P397S mutation. *Alzheimer's & Dementia*, 17(52), e054812. <https://doi.org/10.1002/alz.054812>



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).

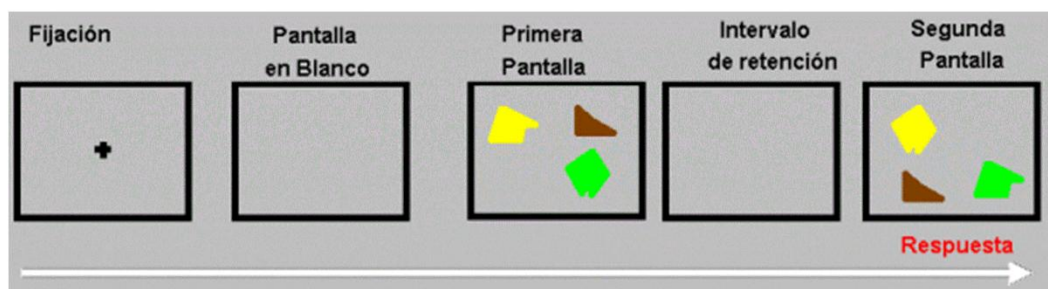
La demencia causada por la mutación genética E280A del gen de la Presenilina 1 (mutación Paisa) ofrecía un modelo ideal para responder a esta pregunta dado el acceso a portadores asintomáticos que el GNA había ido asegurando en más de 20 años de trabajo. Sin embargo, para esa época no estaba claro aún 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.

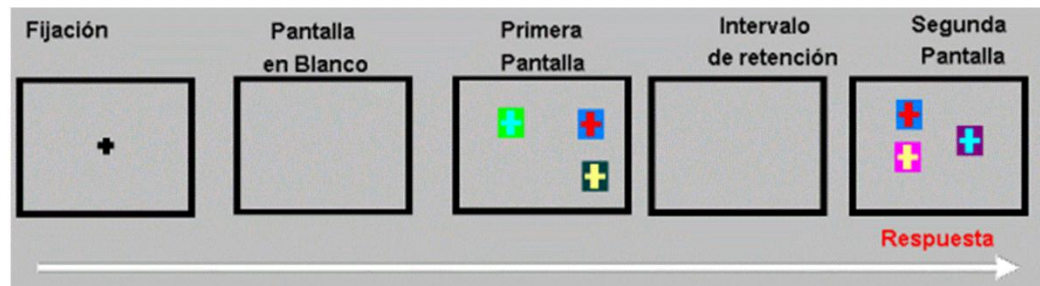
Figura 1

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 cuenta 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 Neurología*, 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 Neurología*, 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., & Bendejú, 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 Pública*, 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., Gleichgerricht, 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.