



**FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID.**

---

**TRABAJO DE FIN DE GRADO.**  
**TÍTULO: “AVANCES EN EL  
TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER”.**

---

AUTOR: ELENA COSTA VERA

TUTOR: ELENA GONZÁLEZ BURGOS

CONVOCATORIA: JUNIO 2017

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	2
<b>1.1 EPIDEMIOLOGÍA:</b> .....	2
<b>1.2 SINTOMATOLOGÍA:</b> .....	3
<b>1.3 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER</b> .....	4
<b>1.4 BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER</b> .....	5
<b>1.5 FASES DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER:</b> .....	6
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	9
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	9
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	9
<b>4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA ACTUALIDAD</b> .....	10
<b>4.2 TRATAMIENTO DE EA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES</b> ..	11
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	17
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	18

## **RESUMEN**

La enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurológica compleja que se caracteriza por una degeneración neuronal progresiva a causa de la deposición de una sustancia conocida como  $\beta$ -amiloide. Produce un deterioro cognitivo y físico paulatino en los pacientes que la sufren y en la actualidad es una de las enfermedades de mayor importancia, ya que afecta a más de 600.000 pacientes, cifra que según la Confederación Española de Familiares de Enfermos de Alzheimer y otras demencias (CEAFA), se duplicará en 2025 con un total de 1.200.000 afectados. Aún se desconoce la etiología de esta enfermedad, aunque sí han surgido nuevas vías de tratamiento con respecto a las que se emplean en la actualidad. A día de hoy, el tratamiento de elección son los fármacos englobados en la familia de los anticolinesterásicos que actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa, enzima que cataliza la formación de acetilcolina y es responsable de la sintomatología del paciente (rivastigmina, donepezilo o galantamina), así como los inhibidores de los receptores de NMDA (memantina) que actúan a nivel de la regulación del potencial excitatorio en las neuronas, por lo que desempeñan un rol importante en la plasticidad neuronal, aprendizaje y memoria. Sin embargo, en la última década ha surgido la posibilidad de tratar directamente la sustancia  $A\beta$  responsable de la neurotoxicidad y apoptosis neuronal a nivel cerebral, gracias al desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos a la eliminación de la misma (Bapineuzumab, Solanezumab o Avelumab). Este trabajo pretende pues, entender qué es la Enfermedad del Alzheimer, qué opciones de tratamiento existen en la actualidad, así como el funcionamiento de los anticuerpos monoclonales como alternativa terapéutica para la misma. Para ello se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en diversas bases de datos online, además libros y colaboraciones personales de especialistas en la materia.

Palabras clave: Enfermedad del Alzheimer, anticuerpos monoclonales, sustancia  $A\beta$ .

### **1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que cursa con una pérdida progresiva de neuronas, lo que se traduce en atrofia cerebral especialmente de las zonas del cerebro relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Como consecuencia aparecen alteraciones motoras, sensoriales, emocionales y cognitivas<sup>1</sup>.

#### **1.1 EPIDEMIOLOGÍA:**

La enfermedad del Alzheimer (EA) fue descrita por el doctor alemán *Alois Alzheimer*, quién diagnosticó la enfermedad por primera vez a una mujer de 51 años llamada Augusta D en 1906. Augusta D presentaba síntomas como: delirio, pérdida de memoria, paranoia y desorientación, entre otros. El doctor, tras la muerte de Augusta, estudió el cerebro y descubrió una considerable atrofia del córtex, cúmulos de proteínas, arterioesclerosis y la aparición de ovillos neurofibrilares en el interior del citoplasma de las neuronas. Enfermedad que, tras años de estudio, se ha convertido en la principal, aunque no la única, causa de demencia<sup>1</sup>.

El aumento de la esperanza de vida ha evocado en un aumento de la aparición de enfermedades asociadas a la edad avanzada, es por ello que el Alzheimer se ha convertido en un problema de salud de gran importancia<sup>2</sup>, tanto por el impacto sociosanitario que produce, como por la discapacidad que genera en el individuo adulto que la sufre.

## 1.2 SINTOMATOLOGÍA:

Los síntomas más característicos de esta enfermedad son: problemas de lenguaje, desorientación en el tiempo y espacio, pérdida de objetos, imposibilidad de juzgar o crear pensamientos elaborados, cambios bruscos en el estado de ánimo, así como en la conducta del paciente<sup>3</sup>. Al comienzo de la enfermedad, se producen lesiones microscópicas en el cerebro. Pueden llegar a trascurrir entre 10 y 20 años hasta la aparición de los primeros signos cognitivos y depresivos en el paciente. Esto nos devela la importancia de la detección precoz de la enfermedad. A medida que progresa el daño cerebral aparece progresivamente un deterioro más pronunciado del paciente, siendo éste heterogéneo de un paciente a otro<sup>4</sup>.

Podemos distinguir en cuanto a sintomatología dos fases marcadas de la enfermedad, una **fase predemencial** en la cual los signos neurológicos no están aún presentes (ver tabla 1) y una **fase demencial** en la que se observan alteradas gran parte de las funciones cognitivas, no cognitivas y aparecen signos neurológicos<sup>5</sup>. (Ver tabla 2)

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas en la fase predemencial [Fuente: *Enfermedad del alzheimer y otras demencias. Ed. Panamericana. R.alberca, S.Lopez-Pousa. 2006*].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA FASE PREDEMENCIAL	
Función	Alteración
Conductual	Trastorno de la personalidad, apatía, cambios en el estado de ánimo del paciente, ansiedad y otras alteraciones infrecuentes.
Memoria	Ya es notable. El paciente olvida cosas importantes relacionadas con la familia, rutina diaria, amigos, citas, trabajo.
Funciones cognitivas	Aún no están presentes, en ocasiones aparecen alteraciones de la orientación espacial o dificultades en el lenguaje.
Signos neurológicos	No PRESENTES.
Estado funcional	Pierden costumbres diarias, hobbies y tienen mayor dificultad en la realización de las tareas y trabajo diario.

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas en la fase demencial. [Fuente: *Enfermedad del alzheimer y otras demencias. Ed. Panamericana. R.alberca, S.Lopez-Pousa. 2006*].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA FASE DEMENCIAL	
Función	Alteración
Signos neurológicos	Se producen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Alteraciones en el movimiento (paratonía o paraparesia).</li><li>- Signos extrapiramidales como rigidez, temblores o movimientos en espejo.</li><li>- Crisis epilépticas y mioclonías.</li><li>- Alteraciones en la mirada.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signos de liberación asociadas al daño en la sustancia blanca del cerebro (reflejos de hociqueo, chupeteo, parpadeo o presión forzada).</li> </ul>
Funciones no cognitivas	Depresión, psicosis, alucinaciones, ansiedad, agitación y otras alteraciones de la alimentación, sueño, esfínteres o sexuales.
Funciones cognitivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones de la memoria (episódica)</li> <li>- Trastornos neocorticales: trastornos en el lenguaje oral y escrito, alteraciones en la orientación espacial y alteraciones de la personalidad entre otros.</li> </ul>

### 1.3 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

Inicialmente es la pérdida de memoria, la que generalmente conduce al paciente a la consulta médica. En función del estadio de la enfermedad las herramientas a utilizar son muy diferentes. Inicialmente para confirmar la demencia se debe realizar un test cognitivo general, una escala funcional y una escala de estadiaje. Si el estadio de la enfermedad es inicial, es decir si se trata de una demencia leve, el estudio neuropsicológico del paciente debería ser exhaustivo, sin embargo si el estadio es más avanzado y el paciente presenta una demencia grave, éste puede ser menos riguroso. Los criterios diagnósticos más utilizados son los NINCDS- ADRDA (ver tabla 3). La fiabilidad de estos criterios aumenta si el número de visitas del paciente al médico se incrementa, de tal manera que el médico puede establecer un diagnóstico adaptando estos criterios de forma individual y, disminuye su fiabilidad, cuando el paciente es de edad muy avanzada o presenta comorbilidades<sup>6</sup>.

La demencia es un síndrome que puede estar producido por muchas causas. Para realizar un diagnóstico diferencial es necesario, por tanto, conocer no sólo las manifestaciones clínicas características de la misma, sino también las manifestaciones características de otras demencias ya sean degenerativas o no. Lo primero es llevar a cabo una analítica de sangre que incluya parámetros como: hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucosa, colesterol, triglicéridos (TG), creatinina, ácido úrico, fosfatasa alcalina,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ , hormona estimulante de tiroides (TSH), Vitamina B12, ácido fólico, transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y serología de lúes entre otros ya que en muchas ocasiones éstos resultan factores agravantes. Si las pruebas de laboratorio y el electrocardiograma (ECG) son normales indica que la demencia no puede ser explicada por ninguno de estos factores de manera que hay que llevar a cabo otras pruebas diagnósticas complementarias. En segundo lugar, es necesario una neuroimagen, resonancia magnética (RM) y tomografía computerizada (TC) para descartar otras patologías como hidrocefalia, hematoma subdural crónico, neoplasias...etc. También se pueden realizar pruebas diagnósticas de mayor coste y eficacia como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía por positrón simple (SPECT). Finalmente, si

tras estas pruebas diagnósticas la demencia no se explica por otras afecciones aplicamos los criterios diagnósticos de EA como, por ejemplo, los del grupo NINCDS-ADRDA<sup>6</sup>.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de EA del grupo NINCDS-ADRDA. [Fuente: Sociedad Española de neurología.2017]

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE EA DEL GRUPO NINCDS-ADRDA</b>	
<b>Criterios para el diagnóstico:</b>	
○	Demencia diagnosticada mediante examen clínico, examen neuropsicológico y documentada con test generales como MMSE, Blessed...
○	Deterioro de dos áreas cognitivas, al menos.
○	Ausencia de trastornos a nivel de la conciencia.
○	Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones.
○	Estadio inicial entre los 40-90 años, por lo general después de los 65 años.
○	Ausencia de comorbilidades relacionadas con la demencia o que pudieran explicarla.

Estos criterios están además apoyados por la aparición de un deterioro progresivo de funciones como afasia, apraxia o agnosia. Aparece en el paciente una dificultad para desarrollar tareas cotidianas, y los resultados complementarios tanto de las pruebas de laboratorio como TC apoyan este diagnóstico<sup>7</sup>.

El diagnóstico de la EA es especialmente difícil en situaciones de comorbilidad, ya que puede coexistir con lo que se conoce como *delirium*, un estado en el que la disminución de la conciencia del paciente es brusca y la resolución es rápida<sup>7</sup>.

La enfermedad del Alzheimer es definitiva cuando<sup>8</sup>:

- Presenta los criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable” o lo que es lo mismo los criterios diagnósticos del grupo NINCDS-ADRDA. (ver tabla 3).
- Cuando existe una comprobación de la existencia de EA mediante la histología patológica que se ha obtenido a través de una biopsia o autopsia.

#### **1.4 BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER**

Los criterios clínicos, anteriormente expuestos suponen un 90% de la exactitud diagnóstica. Sin embargo el objetivo actual de la investigación sanitaria, es poder diferenciar el Alzheimer de otras demencias en estadios tempranos, cuando aún no es tan evidente la pérdida de memoria. Así, se estableció un consenso acerca de una serie de biomarcadores que tenían en común todos los pacientes enfermos de Alzheimer. Para que un biomarcador se considere de utilidad diagnóstica debe tener una sensibilidad y especificidad de al menos un 80%. Dentro de estos biomarcadores se destacan la **proteína tau** y la presencia de  **$\beta$ -amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR)**.<sup>3</sup>

La proteína *tau* es un componente de los neutotúbulos que actúa como estabilizador para que se produzca con normalidad el transporte axonal. Sin embargo se ha observado que en pacientes que padecen EA esta proteína presente en el LCR está anormalmente fosforilada lo que da lugar a la formación de ovillos neurofibrilares (este hecho no guarda

relación alguna según los estudios con el genotipo ApoE). Por otro lado, el  $\beta$ -amiloide es un polipéptido que codifica la **APP (proteína precursora de amiloide)** y que se encuentra en el cromosoma 21. Se desconoce con exactitud su función fisiológica, sin embargo su presencia se ha relacionado con la fase inicial de aparición de la EA. Los datos de los últimos estudios confirman que en pacientes con EA, los niveles de  $\beta$ -42 son sustancialmente más bajos que en pacientes sanos, lo cual resulta paradójico puesto que la presencia de placas de  $\beta$ -amiloide se considera esencial para el desarrollo de la EA. Esto se podría explicar por la falta de disponibilidad de  $\beta$ -42, al estar retenida en dichas placas seniles<sup>3</sup>.

La forma más frecuente de EA es de aparición tardía y esporádica. A día de hoy se desconoce el patrón que desencadena la enfermedad, pero si se han llevado a cabo estudios acerca de patrones que sugieren una susceptibilidad de padecer esta enfermedad. El factor genético más conocido hasta el momento, es el **locus del ApoE** situado en el cromosoma 9. Consta de tres pares de alelos, siendo el par  $\epsilon$ 4, el que se ha relacionado íntimamente con la EA. La presencia de un alelo  $\epsilon$ 4 triplica las posibilidades de padecer EA y la presencia de ambos alelos aumenta las posibilidades hasta en nueve veces, de padecerla. También es objeto de estudio el cromosoma 12, aunque en este caso, no está tan claro la relación con la susceptibilidad de padecer EA<sup>3</sup>.

### **1.5 FASES DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER:**

Podemos distinguir tres fases principales de la EA: leve, moderada y grave o muy grave según herramientas de estadiaje como MMSE, escala FAST, GDS o CDR.

MMSE (*Mnimental State Examination*), es una prueba que consta de una serie de preguntas puntuadas con un máximo de 30 puntos. La función cognitiva “normal” se sitúa en 24, mientras que puntuaciones inferiores a ésta, indican que el paciente presenta funciones cognitivas deterioradas. GDS (*Global Deterioration Scale*), establece 7 estadios de la enfermedad, siendo el 1 el estado de deterioro “normal” y 7 el deterioro más pronunciado del estado mental global del paciente. “*Functional Assessment Staging*” (FAST) es una herramienta que generalmente acompaña al test GDS, que clasifica la evolución de la enfermedad en 16 estadios que corresponden el primero a un estado asintomático y el último al estado de máxima gravedad. Por último “*Clinical Dementia Rating*” (CDR) establece una escala de gravedad de la enfermedad entre 0 y 3, siendo 3 el estado más grave de la misma<sup>6</sup>.

La **fase inicial o leve** de la EA está caracterizada por fallos de memoria a corto plazo, desorientación y en ocasiones aparición de trastornos de la personalidad y depresión. La memoria a largo plazo se mantiene intacta. (Ver tabla 4) Nos encontramos ante una EA leve cuando MMSE es menor a 18-30 puntos, GDS y FAST se encuentran en la escala 4 y CDR en la 1<sup>5</sup>.

**Tabla 4.** Características de la EA leve. [Fuente: *Enfermedad del alzheimer y otras demencias*. Ed. Panamericana. R.alberca, S.Lopez-Pousa. 2006].

CARACTERÍSTICAS DE LA EA LEVE	
Memoria	El paciente olvida acontecimientos importantes, y recurre a tomar notas.
Orientación	Se produce un deterioro de la orientación temporal, de esta manera el paciente tiene dificultad en orientarse en sitios poco habituales. También presenta dificultades en algunas actividades que requieren cierta coordinación como la conducción de su vehículo.
Conducta	En ocasiones aparecen signos depresivos en el paciente y muy ocasionalmente estados de delirio.
Lenguaje	Presenta dificultades para mantener una conversación fluida y compleja.
Funciones corticales	Presenta alteración de otras funciones como la atención.
Signos neurológicos	Muy rara vez aparece rigidez corporal y dificultades para la marcha.
Alteración de las funciones cognitivas	El paciente se presenta más apático, tiene mayores dificultades en el trabajo y en las relaciones sociales y tiene dificultades al viajar a lugares desconocidos o en el empleo del dinero.

Una **fase intermedia o moderada** caracterizada por la falta de memoria grave. En este punto se ve comprometida la autonomía del paciente y aparecen trastornos de conducta como agresividad o desconcierto (ver tabla 5). MMSE entre 12 y 18-30, escala FAST y GDR en estadio 5 y estadio 2 de la escala CDR<sup>5</sup>.

**Tabla 5.** Características de la EA moderada. [Fuente: *Enfermedad del alzheimer y otras demencias*. Ed. Panamericana. R.alberca, S.Lopez-Pousa. 2006].

CARACTERÍSTICAS DE LA EA MODERADA	
Memoria	El paciente olvida hechos fundamentales, esta función se encuentra muy deteriorada. A sí mismo el paciente ha perdido la capacidad de aprendizaje, hace las mismas preguntas de manera constante, pierde objetos de valor y comienza a olvidar datos de su autobiografía.
Orientación	Pregunta de forma continua las fechas, tiene dificultades para salir a la calle solo y se desorienta en sitios poco habituales como la casa de algún familiar.
Conducta	Es más frecuente la aparición de alucinaciones, delirio y falsas

	percepciones. El paciente no se presenta colaborativo y esta apático y depresivo. Además comienza a tener trastornos del sueño.
Lenguaje	Se reduce el léxico empleado por el paciente, no encuentra la palabra, no es capaz de intervenir en conversaciones complejas y es necesario repetirle las cosas varias veces.
Funciones corticales	El paciente presenta apraxia constructiva y de imitación y una leve agnosia visual.
Signos neurológicos	El paciente presenta una leve rigidez y una mayor lentitud en movimientos como el braceo. Se acentúan signos típicos del Parkinson y se altera la marcha del paciente por lo que aumenta la probabilidad de caídas.
Alteración de las funciones cognitivas	El paciente en este punto se ve incapaz de escoger la ropa, tiene serias dificultades sociales y no es capaz de realizar tareas como cocinar o la compra.

Una **fase grave o muy grave** en la que el paciente pierde por completo la memoria y la capacidad funcional e intelectual. Se produce una limitación absoluta de la movilidad del paciente que da lugar a la aparición de complicaciones que pueden llegar a producir la muerte del mismo. (Ver tabla 6) MMSE = 12 puntos, estadios 6 y 7 de las escalas FAST y GDS y fases 3,4 y 5 de la escala CDR<sup>5</sup>.

**Tabla 6.** Características de la EA grave o muy grave. [Fuente: *Enfermedad del alzheimer y otras demencias. Ed. Panamericana. R.alberca, S.Lopez-Pousa. 2006*].

CARACTERÍSTICAS DE LA EA GRAVE O MUY GRAVE	
Funciones cognitivas	El paciente se encuentra totalmente desorientado, no se acuerda de nada. La afasia es grave y tiene serias dificultades del lenguaje. No es capaz de reconocer ni utilizar objetos.
Conducta	El paciente sigue padeciendo alucinaciones, a lo que se suma agitación, falta de colaboración e incluso agresividad.
Características funcionales	El paciente requiere ayuda para tareas simples como vestirse, y sufre una alteración de las fases sueño-vigilia. Apenas es capaz de caminar.
Signos neurológicos	Es visible la rigidez, bradicinesia y alteraciones posturales. El paciente no es capaz de controlar los esfínteres y tiene serias dificultades para masticar y tragar.

	En ocasiones el paciente sufre crisis epilépticas, mioclonías y parapsias de flexión.
--	---

## 2. OBJETIVOS

- Obtener y analizar toda la información acerca de la enfermedad del Alzheimer y su tratamiento en la actualidad.
- Recoger toda la información acerca de los avances en el tratamiento del Alzheimer con anticuerpos monoclonales.
- Comprender el funcionamiento de los anticuerpos monoclonales como tratamiento alternativo al tratamiento farmacológico actual.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

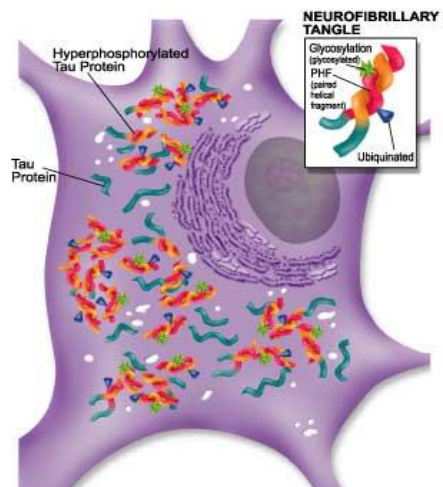
Para la consecución de los objetivos de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando las bases de datos Pubmed, Medes-medicina en español, Biblioteca Cochrane, Medline, Expasy y Google Scholar. También se han empleado libros como *Enfermedad del alzheimer y otras demencias*. Ed. Panamericana. R.alberca, S.Lopez-Pousa. 2006. Las palabras clave han sido: Alzheimer disease, EA treatment, monoclonal antibodies in EA treatment y A $\beta$  substance.

Criterios de inclusión:

- La búsqueda se ha llevado a cabo con restricciones temporales. Los artículos, revistas y libros que se han tenido en cuenta abarcan desde el año 2000 al 2017.
- Para este trabajo se han seleccionado artículos y libros escritos sólo en español e inglés.
- Algunos de los artículos y revisiones incluidas se refieren a ensayos clínicos en distintas fases.
- Los artículos que se han seleccionado son estudios sobre ensayos clínicos de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la Enfermedad del Alzheimer.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por el depósito de sustancias extracelulares e intracelulares en zonas interneurales. Estas sustancias producen neurotoxicidad que conduce a la muerte celular o apoptosis neuronal. El depósito del péptido  $\beta$ -42 es posiblemente el hecho fundamental para el desarrollo de esta enfermedad<sup>5</sup>. El depósito de esta sustancia intracelular produce la formación de un entramado de sustancias insolubles densas que se conocen como **placas seniles**. (Fig 1.)



**Fig 1.** Formación de los ovillos interneurales [Fuente: Revista Electrónica de Biomedicina].

Una vez formados los ovillos interneurales, se produce una cascada de alteraciones que son las que desencadenan la aparición de la sintomatología anteriormente descrita. La forma más eficaz de tratamiento para esta enfermedad, *sería contrarrestar o incluso eliminar los factores etiopatogénicos*, para ello, se están desarrollando técnicas que aumenten la solubilidad de las sustancias que se depositan en placas, así como fármacos para evitar la fosforilación de la proteína *tau*, para suprimir la inflamación y así poder regular el proceso de apoptosis o muerte celular de las neuronas. Por ejemplo, la **proteasa  $\alpha$** , ésta es fundamental para impedir la formación del péptido  $\beta$ -42, de tal manera que se están diseñando medicamentos que son capaces de regular la actividad de las mismas, aunque su localización subcelular complica la utilización de estos fármacos<sup>5</sup>.

Otra vía de estudio es el empleo de quinasas que regulen la fosforilación de la proteína *tau* para evitar la formación de la sustancia intracelular que se deposita en las placas interneuronales y produce neurotoxicidad (DNF). No obstante, centraremos la búsqueda en el tratamiento de la enfermedad con anticuerpos monoclonales<sup>5</sup>.

#### 4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA ACTUALIDAD

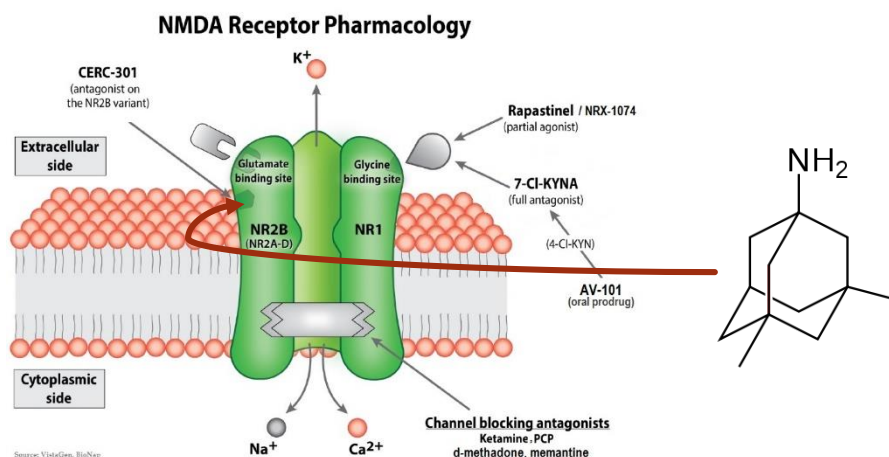
En la actualidad, el tratamiento farmacológico de esta enfermedad, se basa en el empleo de fármacos anticolinesterásicos<sup>5</sup> (ACOL) cuyo objetivo es mejorar la capacidad cognitiva del paciente y sobre todo mantener la independencia del individuo, así como disminuir los trastornos conductuales. Estos fármacos son principalmente tres (Fig 2.):

- **Donepezilo (DPZ)**: fármaco derivado de la piperidina que se metaboliza en el hígado a través del sistema CYP 2D6. La dosis diaria es de entre 5-10 mg en una sola toma. Se trata de un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, que actúa como un inhibidor no competitivo de la acetilcolina (Ach). Es especialmente efectivo en la fase inicial de la EA<sup>5</sup>.
- **Rivastigmina (RVT)**: se trata de un ACOL de segunda generación derivado del carbamato que actúa como un inhibidor pseudoirreversible no competitivo que tiene especial afinidad por el hipocampo y la corteza cerebral. Se metaboliza también a nivel hepático y está indicado en EA leve o moderada. La dosis diaria se sitúa entre 6-12 mg distribuida en dos tomas y supone una mejora sustancial de la capacidad cognitiva y la capacidad para realizar actividades diarias<sup>5</sup>.
- **Galantamina (GTM)**: se trata de una amina terciaria que actúa como un inhibidor selectivo y de forma reversible de la acetilcolinesterasa. En este caso, el fármaco compite con la Ach por la unión al receptor. Además estimula los receptores nicotínicos a nivel cerebral de manera que tiene la capacidad de aumentar la liberación de Ach y por tanto actúa sobre la toxicidad del  $\beta$ -amiloide. La dosis diaria se sitúa entre 16-24 mg y se distribuye en dos tomas. Este fármaco está indicado en EA leve o moderada, sin embargo, debe prestarse especialmente atención en pacientes con alteraciones hepáticas y gástricas<sup>5</sup>.



**Fig 2.** Anticolinesterásicos para el tratamiento de EA. [Fuente: *InfoFarmacia*].

La segunda opción terapéutica en la actualidad, es el empleo de inhibidores de los receptores de NMDA, que están estrechamente ligados a la neuroplasticidad y la capacidad de memoria. Uno de los fármacos representantes de esta familia es la **memantina**<sup>5</sup>, un inhibidor del receptor NMDA que actúa disminuyendo las concentraciones en exceso de glutamato en el organismo (Fig.3). Se emplea principalmente en los estadios más avanzados de la enfermedad, tanto solo como en combinación de algún anticolinesterásico.



**Fig. 3.** Mecanismo de acción de la memantina en el receptor de NMDA. [Fuente: *Elsevier*]

#### 4.2 TRATAMIENTO DE EA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

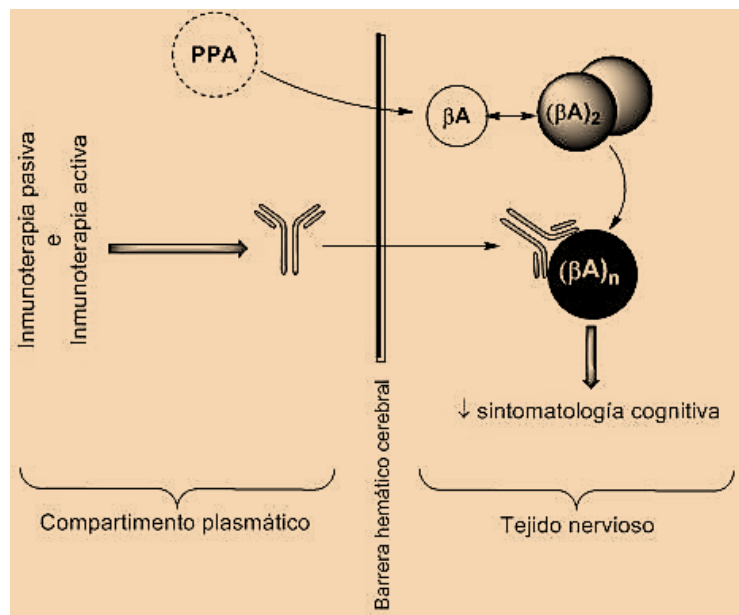
Una de las principales vías de investigación abiertas para el tratamiento de la EA, es la **inmunoterapia**. Es decir, el empleo de anticuerpos monoclonales<sup>8</sup> (anticuerpo homogéneo producido por un clon de células a partir de una célula madre), para reducir, por ejemplo, la producción de péptido  $\beta$ A, así como su agregación y promoción de su eliminación. La eliminación de las sustancias tóxicas en el cerebro, se lleva a cabo por la microglía, a través de un proceso conocido como fagocitosis. Sin embargo, en esta enfermedad el proceso de fagocitosis se encuentra bloqueado por lo que dichas sustancias no son eliminadas a priori de forma natural.

Los anticuerpos monoclonales hasta ahora empleados son **anticuerpos anti-  $\beta$ A**, capaces de unirse a las placas neurofibrilares y desagregarlas, además éstos son capaces

de revertir el daño neuronal ocasionado por la formación de dichas placas de tal manera que se recuperan capacidades perdidas como la memoria o el aprendizaje. (mecanismo que aún no se ha conseguido describir con detalle)<sup>9</sup>.

Existen tres principales vías de inmunización (Fig 4.):

- Immunización activa: consiste en la administración directa del antígeno en el ser humano, de tal manera que éste produzca anticuerpos específicos frente a dicho antígeno *in vivo*<sup>9</sup>.
- Immunización pasiva: consiste en la administración de anticuerpos específicos frente a dichos antígenos que han sido producidos sintéticamente *ex vivo*<sup>9</sup>.
- Vacuna génica: consiste en la transfección (proceso mediante el cual se introduce material genético en células eucariotas a través de plásmidos o vectores) de genes que producen el antígeno en el propio organismo<sup>9</sup>.



**Fig.4** Mecanismo resumido de inmunoterapia en EA. [Fuente: InfoFarmacia]

El primer obstáculo que se debe superar para el tratamiento de EA con anticuerpos monoclonales, es que los anticuerpos atraviesen la barrera hematoencefálica (BHE). Tras analizar los estudios realizados en los últimos años, se ha descubierto que sí son capaces de atravesar la BHE y además este hecho podría ser explicado a través de un proceso de transporte mediado por un receptor. Esto permitiría a la sustancia A $\beta$  salir dentro y fuera de la BHE y así, ser visible a distintas concentraciones, tanto en sangre periférica, como en el LCR, hecho que ha sido demostrado en numerosos estudios<sup>9</sup>.

Hay dos hechos fundamentales que supusieron el punto de partida para la investigación de la inmunoterapia en EA; son los descubrimientos de los neurólogos **Demattos y colaboradores (2001)** y **Bard y colaboradores (2000)**. El primero, descubrió que a través de la administración periférica intravenosa de anticuerpos anti-  $\beta A$  en ratones, aumentaban significativamente los niveles plasmáticos de esta sustancia, lo cual indicaba, que se producía un aclaramiento de la misma. Además concluyó, que los anticuerpos (Ac)

no eran capaces de unirse a los entramados cerebrales. Sin embargo, Bard y colaboradores (2000), a través de la administración intraperitoneal fue capaz de demostrar que los Ac sí atravesaban la BHE y además eran capaces de unirse a las placas seniles. La única diferencia entre ambos estudios fue la vía de administración de los anticuerpos. Esto nos hace pensar, que distintas vías de administración pueden influir en la unión de los anticuerpos a las placas seniles<sup>9</sup>.

## I. INMUNIZACION ACTIVA:

Para entender en qué consiste la inmunización activa en EA, se debe entender la estructura de los antígenos empleados en la misma. Consta de tres partes principales conocidas como **determinantes antigénicos** o **epítomos**<sup>9</sup>:

- Una región amino-terminal, que es la zona que se une de forma específica al anticuerpo y que se ha demostrado se une también al péptido  $\beta A$  agregado in vitro, así como, a la sustancia presente en depósitos cerebrales y vasculares in vivo y a la proteína precursora de amiloide (PPA).
- Una región central, que se une a la PPA y al anticuerpo, pero no al péptido  $\beta A$ .
- Una región carboxi-terminal, que parece que es la zona que estimula la respuesta de los linfocitos T, aunque los estudios en este caso son de menor relevancia.

### **Péptido sintético $\beta A_{142}$ (AN-1792)**

En el año 2001 se realizó un ensayo clínico en casi 300 pacientes con EA leve a moderada. Se trataba de una inmunización activa con un péptido sintético  $\beta A_{142}$  (AN-1792) junto con un coadyuvante génico conocido como QS-21, que se administraba por vía intramuscular en dos dosis, una dosis inicial y una dosis de refuerzo a las cuatro semanas<sup>10</sup>.

En la **fase I** del ensayo clínico y tras la experimentación en animales, en el 25% de los casos, se detectó la presencia de anticuerpos específicos frente al péptido  $\beta A_{142}$  (AN-1792) y en casi 104 pacientes se pudo demostrar una alta seguridad y tolerabilidad<sup>10</sup>.

En la **fase II** del ensayo clínico, se llevó a cabo un ensayo internacional de carácter aleatorio y doble ciego. Transcurrió a lo largo del año 2001 y se estimó que duraría aproximadamente dos años. Éste constaba de 372 pacientes que sufrían EA leve a moderada. Sin embargo a comienzos del año 2002 este ensayo fue suspendido ya que un 6 % de los pacientes desarrollaron una meningoencefalitis (inflamación de las meninges y el encéfalo) en dos de los casos incluso con consecuencias muy graves como secuelas neurológicas irreversibles. Un total de 18 pacientes, sufrieron esta respuesta inmune aberrante, y en 16 de los 18 casos, se produjo tras la administración de la segunda dosis. No se observaron grandes diferencias entre las personas inoculadas con antígenos y aquellas que se emplearon como placebo<sup>10</sup>.

Se desarrollaron dos hipótesis que pudieran explicar esta reacción adversa, la primera de ellas, fue la utilización del coadyuvante y la segunda, que la reacción adversa fuera mediada por los linfocitos T y que éstos a su vez hubieran sido activados por las regiones carboxi-terminal y media del antígeno<sup>10</sup>.

Por otro lado cabe destacar el hecho, de que del total de los pacientes que participaron en este ensayo clínico, el 20% desarrollaron una respuesta inmune mediada por

anticuerpos, o lo que es lo mismo, habían producido anticuerpos anti-  $\beta$ A. Para medir la calidad de los mismos se utilizaron dos técnicas: ELISA y TAPIR (Tissue Amyloid Plaque Immunoactivity), siendo la segunda una técnica más sensible. Tras la utilización de ambas se comprobó, que los anticuerpos séricos que habían sido producidos por los pacientes tenían una gran especificidad hacia la sustancia A $\beta$  y además no se producían reacciones cruzadas con PPA, ni con células normales del cerebro. Así pues, se pudo concluir que la producción de anticuerpos suponía en los pacientes un enlentecimiento del deterioro cognitivo, incluso en aquellos pacientes que desarrollaron una meningoencefalitis, hecho de gran importancia para posteriores estudios<sup>10</sup>.

## II. INMUNIZACIÓN PASIVA

La inmunización pasiva consiste en la administración de anticuerpos humanos o humanizados preparados *in vivo*. El punto de partida de la inmunización pasiva fueron los hallazgos del ensayo clínico anteriormente descrito<sup>11</sup>.

Los anticuerpos que se emplean son anticuerpos anti-  $\beta$ A murinos, que posteriormente son humanizados. Para ello, se emplean técnicas de tecnología recombinante, hasta que se producen en su última fase *in vivo* en ratones. Estos anticuerpos tal y como demostró Bard y colaboradores (2000), son capaces de atravesar la BHE, unirse a las placas de amiloide y eliminarlas por fagocitosis mediada por Fc, proceso conocido como “aclaramiento central”.

Hasta ahora, casi todos los estudios de inmunización pasiva han sido desarrollados en animales transgénicos, y aunque los resultados hasta el momento han sido muy favorables hay que destacar el hecho, de que los ratones transgénicos APP, no desarrollan placas de amiloide y éstas, sin embargo, si están presentes en pacientes con EA<sup>11</sup>.

A continuación, se exponen algunos de los fármacos de mayor relevancia en la actualidad que se encuentran en distintas fases de ensayo clínico en el ser humano.

### **Bapineuzumab (ABB-001)**

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado por *Elan and Wyeth Laboratories*. En 2007 el laboratorio consiguió llegar exitosamente a la tercera fase del ensayo clínico. El objetivo era conseguir la inmunización de los pacientes que sufrían EA leve a moderada sin producir en ellos la meningoencefalitis producida por el péptido sintético  $\beta$ A 142 (AN-1792) durante la fase II de su ensayo clínico<sup>12</sup>.

A diferencia de éste, el anticuerpo monoclonal humanizado AAB-001, no depende de una reacción inmune para su eficacia, ya que en este caso, se administró el anticuerpo por vía intravenosa con el objetivo principal del aclaramiento de las placas A $\beta$ .

En la **fase I** del ensayo clínico se llevó a cabo un estudio sobre la seguridad del anticuerpo durante 18 meses, de forma aleatoria, doble ciego y con un placebo como control. Se estudió en 316 pacientes divididos en cuatro grupos de aproximadamente 40 enfermos en distintos centros de EEUU. La función cognitiva de los participantes fue evaluada a lo largo de este tiempo, incluyendo además, controles exhaustivos de cada uno de ellos. Tras los resultados favorables se aceptó el paso a la fase II del ensayo clínico (2008). La **fase II** se extendió a 30 pacientes más en Europa<sup>13</sup>.

**Tabla 7.** Resultados de las fases I y II del ensayo clínico con Bapineuzumab [*Fuente: Clinical Trials Register EU*].

Número de sujetos en fase I y II	Placebo	Bapineuzumab 0.5mg/kg	Bapineuzumab 1.0mg/kg	Bapineuzumab 2.0mg /kg
Empezaron	346	269	264	11
Completaron las dos fases de estudio	324	167	170	2
No terminaron el estudio por:	22	102	94	9
Muerte	3	1	1	0
Decisión personal o jurídica	2	1	1	0
Decisión de la empresa	4	82	73	8
Acontecimiento adverso	13	14	19	1

Actualmente (según los últimos datos actualizados en 2015) el fármaco se encuentra en la **fase III** del estudio<sup>13</sup> y cuenta con un total de 901 pacientes involucrados en él. El fármaco se está administrando por vía intravenosa y aunque aún los resultados no son definitivos ya se está observando una falta de eficacia con respecto a lo esperado. Sin embargo, la compañía no quiere que los datos obtenidos de la fase III vean la luz hasta que no se complete el ensayo clínico y se determine si este anticuerpo es o no factible para su empleo en el tratamiento de EA (ver tabla 7).

### **Gantenerumab**

Se trata de un anticuerpo monoclonal que se encuentra en **fase III** de estudio<sup>13</sup>. Ha sido desarrollado por el laboratorio suizo *Roche* desde el año 2010. El objetivo de este fármaco es ralentizar el avance de la enfermedad disminuyendo las placas seniles interneurales que causan la neurotoxicidad<sup>14</sup>.

Hay un total de 627 pacientes en estudio en Europa, la mayor parte de ellos, en un rango de edad entre los 64 y los 84 años. Los sujetos que han participado en el estudio recibieron durante dos años aproximadamente inyecciones subcutáneas de este fármaco cada cuatro semanas. Una vez completada la fase I del estudio se propuso la opción a 104 pacientes más a continuar con el estudio en fase II a lo largo de dos años más (ver tabla 8).

**Tabla 8.** Resultados de las fases I y II del ensayo clínico con Gantenerumab. [Fuente: *Clinical Trials Register EU*].

Número de sujetos en fase I y II	Placebo	Gantenerumab 105mg	Gantenerumab 225mg
Empezaron	266	271	260
Completaron las dos fases de estudio	187	185	180
No terminaron el estudio por:	79	86	80
Muerte	3	-	-
Decisión personal o jurídica	7	8	8
Decisión de la empresa	69	73	69
Acontecimiento adverso	-	5	3

En base a los resultados que se obtuvieron en las fases I y II del ensayo clínico finalizado el 19 de diciembre de 2014, se decidió continuar con la **fase III**, a pesar de los efectos adversos observados durante el mismo. En esta última fase están siendo evaluadas dosis más altas que las que se administraron durante las fases I y II, para evaluar el potencial efecto beneficioso del fármaco, al ralentizar el avance de la enfermedad<sup>14</sup>.

### **Aducamumab (BIIB037)**

Se trata de un anticuerpo monoclonal que se encuentra en **fase III**<sup>15</sup> de estudio clínico. En marzo del 2017 la compañía *Biogen Idec* anunció que su fármaco había mostrado resultados mejores a los esperados en los ensayos clínicos desarrollados hasta el momento. Se trata de un fármaco que actúa a nivel de  $\beta$ - amiloide reduciendo su acúmulo en las placas seniles interneurales en personas en estadio inicial de la enfermedad.

Actualmente se encuentra en fase III de estudio, por lo que no se disponen de todos los datos acerca de las fases I y II del mismo. Si el ensayo transcurre como se espera, este fármaco podría comercializarse en el año 2020 según las previsiones de la empresa promotora. Además, han anunciado que revelarán más datos acerca del estudio en la Conferencia Internacional sobre el Alzheimer que se celebra en EEUU los días 18 y 23 de junio de 2017<sup>15</sup>.

### **Solanezumab**

Se trata también de un anticuerpo monoclonal cuyo ensayo clínico en **fase III**<sup>16</sup> ha finalizado en marzo de 2017, aunque los datos oficiales no están aún disponibles. Éste, está siendo llevado a cabo por la empresa *Eli Lilly & Co.* A diferencia del anterior, este fármaco fue testado al principio en enfermos en estadios de leve a moderado de la enfermedad. Hasta ese momento, no hubo grandes avances en cuanto al enlentecimiento de la enfermedad, sin embargo, fue posteriormente testado en enfermos en estadios iniciales de la enfermedad y los datos arrojaron que un 34 % de los pacientes presentaron

un deterioro cognitivo menor que en el caso de los pacientes control después de 80 semanas de tratamiento. También se ha observado una mejora de las capacidades funcionales de los pacientes sometidos a estudio durante las fases I y II del ensayo, según ha informado la empresa.

En 2013, han introducido un total de 2100 personas más en el estudio para completar la **fase III** del mismo, y si los datos son positivos, se cree que el fármaco podría lanzarse al mercado en el año 2018. Los datos, según la última actualización en enero del 2017 se espera salgan a la luz a finales de mayo de este mismo año<sup>16</sup>.

### **Azeliragon (TTP-488)**

Se trata de un anticuerpo monoclonal que orienta la acción de nuevo hacia la desagregación de las placas de  $\beta$ -amiloide. Fue descubierto por *TransTech Pharma*, quien cedió la licencia de estudio a *Pfizer*. Se está estudiando en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad<sup>17</sup>. En 2007 comenzó la fase II del ensayo clínico en colaboración con el *Instituto Nacional del Envejecimiento de EEUU*. Aunque se planificó que duraría aproximadamente 18 meses, el ensayo fue interrumpido, ya que la seguridad y la eficacia estaban viéndose comprometidas. No obstante, los efectos tras un tiempo de administración del fármaco resultaron beneficiosos, por lo que la FDA concedió la licencia para pasar a la **fase III** de ensayo clínico, en la que se encuentra en la actualidad. Los resultados no estarán disponibles hasta el año 2018 según las previsiones del laboratorio que lo está llevando a cabo<sup>17</sup>.

## **5. CONCLUSIONES**

Tras analizar los resultados y la información obtenida acerca de la Enfermedad del Alzheimer, podemos concluir que, aunque aún se desconoce la causa que desencadena esta enfermedad neurodegenerativa, sí se han hecho grandes avances en el diagnóstico precoz gracias a tecnologías avanzadas como PET o SPECT, que ayudan a diagnosticar la enfermedad en fases iniciales, frenando así el deterioro cognitivo de los pacientes. Además en la actualidad, la **inmunoterapia** se ha impuesto en la investigación de nuevos tratamientos como una buena alternativa para el tratamiento de la EA. En las últimas décadas, los únicos tratamientos posibles para la enfermedad han sido los anticolinesterásicos y los inhibidores de receptores de NMDA que reducían la sintomatología del paciente para que éste fuera más autónomo durante el mayor tiempo posible. Sin embargo, esta nueva propuesta de tratamiento supone la oportunidad de frenar el avance de la enfermedad, incluso en etapas tempranas de la misma, gracias a los anticuerpos monoclonales empleados en lo que se conoce como **inmunización pasiva** de los pacientes. Aunque aún queda un largo camino de investigación en este campo, algunos de estos fármacos: Azeliragon, Solanezumab, Aducanumab, ya se encuentran en fases avanzadas de ensayos clínicos y se prevé que, en un futuro próximo, sean lanzados al mercado.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Elmundo.es - documentos - [Internet]. Elmundo.es. 2017 [cited 21 April 2017]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/04/alzheimer/historia.htm>.
- 2) Campos, J. and García (2017). España, tercer país del mundo con mayor prevalencia de demencia. [Internet] La Vanguardia. Disponible en: <http://www.lavanguardia.com/vangdata/20150921/54436689220/espana-prevalencia-demencia.html> [Accessed 21 May 2017].
- 3) García-Ribas g, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. Revista de neurología [Internet]. 2014;58(308-317): Medes, medicina en español. Disponible en: <https://medes.com/Public/ResumePublication.aspx?idmedes=89827>.
- 4) La enfermedad del Alzheimer [Internet]. Ceafa.es. 2017 [cited 21 May 2017]. Available from: <http://www.ceafa.es/es/alzheimer/la-enfermedad-alzheim>.
- 5) Alberca Serrano R, López Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 1st ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- 6) Etapas | Alzheimer's Association Spanish Portal [Internet]. Etapas | Alzheimer's Association Spanish Portal. 2017 [cited 5 March 2017]. Disponible en: <http://www.alz.org/espanol/about/etapas.asp>
- 7) Roblesa, T. Del Serb, J. Alomc, J. Peña-Casanovad y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer [Internet]. Neurología 2002;17(1):17-32. Disponible en: [http://www.scual.sld.cu/documentos\\_pdf/Criterios%20para%20MCI,%20Dem.%20y%22E.A.pdf](http://www.scual.sld.cu/documentos_pdf/Criterios%20para%20MCI,%20Dem.%20y%22E.A.pdf)
- 8) Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer – Neurología de la Conducta y Demencias [Internet]. Demencias.sen.es. 2017 [cited 9 February 2017]. Available from: <http://demencias.sen.es/articulos/criterios-para-el-diagnostico-de-la-enfermedad-de-alzheimer-u-otras-demencias/criterios-nincds-adrda-para-el-diagnostico-de-la-enfermedad-de-alzheimer/>
- 9) Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [citado 4 February 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=46066>

- 10) Archivos de Medicina | Insight Medical Publishing. Inmunoterapia en la Enfermedad del Alzheimer [Internet]. Archivosdemedicina.com. 2017 [citado 12 April 2017]. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/inmunoterapia-para-la-enfermedad-de-alzheimer.pdf>
- 11) Estudio de biomarcadores biológicos en la Enfermedad del Alzheimer. Revista Electrónica de Biomedicina [Internet]. 2017 [citado 4 April 2017];(2006). Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2006/n1/sanmiguel->
- 12) Samson K. 'Passive' Alzheimer Vaccine Gets Accelerated Phase 3 Start [Internet]. Neurology Today Journal. 2017 [citado 8 March 2017]. Disponible en: [http://journals.lww.com/neurotodayonline/Fulltext/2007/07030/\\_Passive\\_\\_Alzheimer\\_Vaccine\\_Gets\\_Accelerated\\_Phase.7.aspx.%20Abb-001](http://journals.lww.com/neurotodayonline/Fulltext/2007/07030/_Passive__Alzheimer_Vaccine_Gets_Accelerated_Phase.7.aspx.%20Abb-001)
- 13) Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Bapineuzumab In Alzheimer Disease Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2017 [cited 9 February 2017]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667810a.html?iframe=true&width=80%&height=80% imagen ovillos>
- 14) Search of: gantenerumab - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2017 [cited 9 April 2017]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=gantenerumab&Search=Search>
- 15) EudraCT Number 2010-019895-66 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register [Internet]. Clinicaltrialsregister.eu. 2017 [citado 10 April 2017]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019895-66/results>.
- 16) A Study of Solanezumab (LY2062430) in Participants With Prodromal Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2017 [cited 9 February 2017]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02760602>
- 17) Evaluation of the Efficacy and Safety of Azeliragon (TTP488) in Patients With Mild Alzheimer's Disease - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2017 [cited 9 April 2017]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02080364?term=Azeliragon&rank=2>