

Bases neurobiológicas de las demencias

Dr. Nilton Custodio Capuñay

*Neurólogo, master de especialidad en neurociencias.
Past-presidente de la Sociedad Peruana de Neurología,
Director médico del Instituto Peruano de Neurociencias.*

Las demencias como expresión de proteinopatías

Empiezo contándoles que me ha tocado disertar de lo más complicado, porque los aspectos neurobiológicos resultan ser engorrosos, así que voy a tratar de realizar un resumen para que podamos entender como las demencias podrían ser originadas por diferentes alteraciones de ciertas proteínas que terminarán cada una de ellas en algún tipo de demencia neurodegenerativa. Primero, debemos entender porqué hablamos de la demencia como un tipo de proteinopatía, puesto que las principales demencias dependiendo de la edad de presentación van a tener una cierta variación en sus aspectos epidemiológicos tanto a nivel mundial como en Latinoamérica; así después de los 65 años de edad, la más frecuente es la enfermedad del Alzheimer (EA), comparada con aquella que se presenta antes de los 65 años, la demencia fronto-temporal (DFT), cuya prevalencia después de los 65 años de edad alcanza el 2%, y es más frecuente antes de los 65 años de edad, alcanzando casi el 20%; mientras que la demencia vascular (DV) permanece igual en ambos grupos etáreos y la demencia con cuerpos de Lewy se ha planteado como la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente (1, 2). Es importante entonces, entender cómo el metabolismo anormal de ciertas proteínas termina alterando a cierto tipo de células, cierto tipo de sistema bioquímico y circuitos corticales/sub-corticales y como ello, determina cierto fenotipo clínico. Estas proteínas: tau, alfa-sinucleína y beta-Amiloide generan más del 75% de la demencia de inicio tardío (aquellas que se presentan después de los 65 años de edad) y el 100% de la demencia de inicio precoz (aquellas que se presentan antes de los 65 años de edad). La alteración de la proteína tau podría explicar las manifestaciones de DFT, EA, parálisis supranuclear

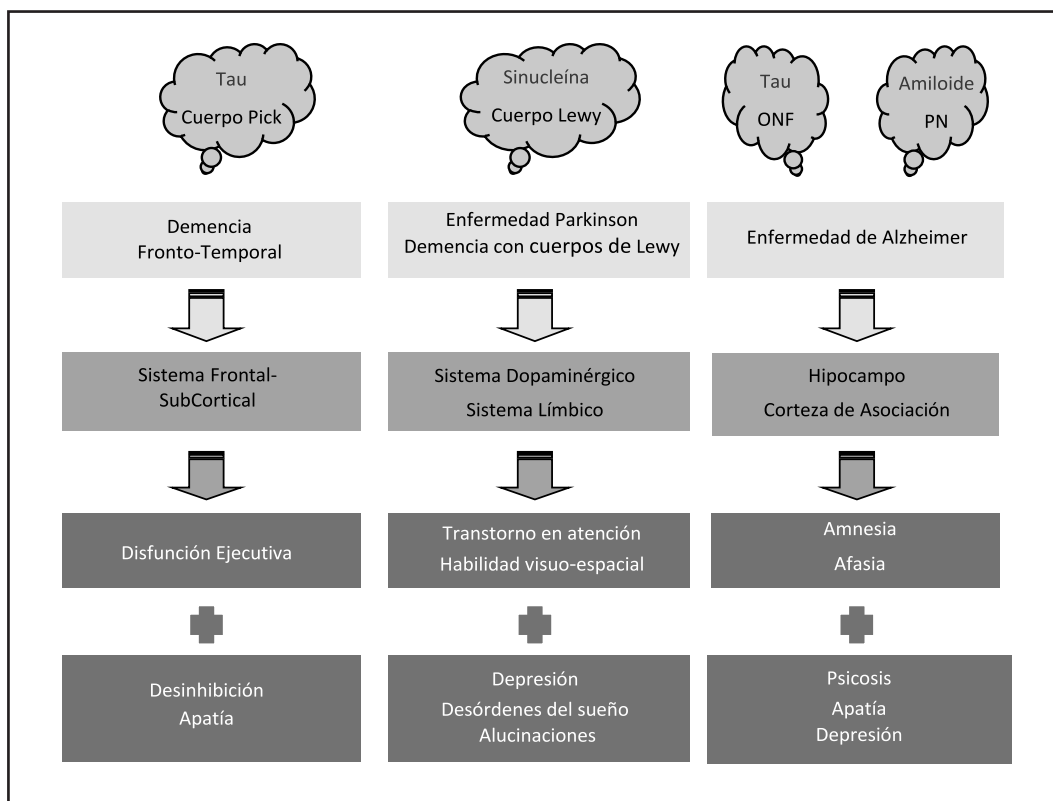
progresiva y degeneración cortico-basal. Por otro lado, las alfas-sinucleínas están comprometidas con la enfermedad del Parkinson, demencia con cuerpo de Lewy, atrofia multi-sistémica, entre otras; mientras que el beta-amiloide están relacionado con EA y Síndrome de Down. Las prionopatías, explican las enfermedades por priones, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y sus variantes; mientras que el desorden por repetición de nucleótidos podría explicar la enfermedad de Huntington y ataxias espino-cerebelosas que también han demostrado producir deterioro cognitivo progresivo y degenerativo (3-5).

Entonces la afectación específica de un circuito a partir de la alteración de una determinada proteína, va a determinar síntomas cognitivos y síntomas psicológicos y conductuales en cada una de las enfermedades neurodegenerativas: de esta manera, en DFT de variante conductual se afecta el sistema pre-frontal y subcortical por lo tanto, clínicamente nosotros tendremos trastornos cognitivos expresados como problemas dis-ejecutivos; mientras que dentro de los síntomas conductuales, tendremos desinhibición y/o apatía (6). En la enfermedad de Parkinson, luego de la alteración de la alfa-sinucleína, por ejemplo, tendremos alteración del sistema dopaminérgico y el sistema límbico, por lo que las características clínicas involucrarán trastornos en la atención y en las habilidades viso-espaciales como síntomas cognitivos; mientras que como síntomas psicológicos y conductuales, encontraremos depresión, desordenes del sueño y alucinaciones visuales (7). En la enfermedad Alzheimer que todos conocemos, los síntomas cognitivos más frecuentes como pérdida de memoria episódica, anomia y luego desorientación con pérdida de las funciones viso-constructivas, que reflejan trastornos del hipocampo y posteriormente, conforme

progresa la enfermedad, trastornos de la corteza de asociación, se asocia con síntomas conductuales como psicosis, apatía y depresión (8).

Es interesante recordar que los cuerpos de Pick, denominado así por Alois Alzheimer, allá por 1911, tienen que ver con la inclusión de proteínas tau, características de DFT, las cuales la vamos a observar también dentro de los ovillos neurofibrilares de la EA (9), de tal manera que la tauopatía estaría comprometida en dos enfermedades neurodegenerativas (10, 11). Por otro lado, el beta-amiloide que formará luego las placas neuríticas, parece ser exclusivo de EA (3,4) (figura 1).

Figura 1:
Determinadas proteinopatías afectan específicamente un circuito que define los síntomas en cada enfermedad neurodegenerativa



ONF: ovillos neurofibrilares

PN: placas neuríticas

Progresión clínica y acúmulo de proteínas anormales:

Se ha demostrado que según el gradual acúmulo de proteínas alteradas se producirá un progresivo compromiso clínico según el tipo de demencia degenerativa, pasando desde estadios pre-sintomáticos hasta estadios prodrómicos y demencia propiamente dicha (10). De esta manera, el acúmulo de beta-amiloide en hipocampo, sin aún manifestaciones clínicas determinará EA en estadio

preclínico; y conforme progresa el depósito en el lóbulo temporal adyacente, pasaremos al estadio denominado EA prodrómico, donde las manifestaciones clínicas se centran en la pérdida de memoria episódica (8). Finalmente, conforme se extiende el depósito de beta-amiloide hacia las cortezas de asociación, tendremos mayor compromiso cognitivo, conductual con compromiso de las actividades de vida diaria, es decir el estadio denominado demencia de EA (12-14).

Demencias fronto-temporales: alteraciones de la proteína tau y otras:

Debemos recordar que la proteína tau es una proteína que interviene normalmente en el crecimiento neurítico, en el transporte axonal y en la estructura dinámica de microtúbulos por lo que su alteración generara formación de filamentos tau fosforilados, disfunción de microtúbulos y finalmente muerte celular (15). De esta manera, específicamente en EA, la disfunción de la proteína tau que se genera básicamente a partir de la fosforilación de esta proteína tau, originará sucesivas fallas que terminan en filamentos helicoidales, progresando luego hacia ovillos neurofibrilares y finalmente muerte celular (3, 15).

Por otro lado, se ha demostrado que las alteraciones de la proteína tau generan inclusiones intracitoplasmáticas conocidas como cuerpos de Pick que explican fundamentalmente DFT (15), específicamente variante conductual; pero existen otras inclusiones de otras proteínas de descubrimiento más recientemente como la proteína FUS o la TDP43 que explican otro tipo de demencias frontotemporales muy parecidas que discutiremos enseguida. En ese sentido, el depósito anormal de la proteína normal TDP43 - que es particularmente muy similar a la que se deposita en la enfermedad de motoneurona, es decir esclerosis lateral amiotrófica - se ha descrito en casos de demencia fronto-temporal con enfermedad motoneurona en donde inicialmente, los primeros cuerpos de inclusión de TDP43 se realizan a nivel de los circuitos frontales que se extienden luego hacia las áreas del diencefalo, para posteriormente posicionarse en el bulbo del tronco cerebral y finalmente hacia toda la corteza de asociación (16).

Espectro clínico de las demencias fronto-temporales:

Las manifestaciones clínicas de la demencia frontotemporal incluye trastorno del comportamiento y deterioro de lenguaje, de tal manera que se conocen dos grandes variantes; la primera, en la que predominan los síntomas conductuales básicamente desinhibición o apatía - nosotros acuñamos el término de la "enfermedad de los viejitos verdes" (17) - y son los que de un momento a otro se desinhiben conductualmente y empiezan a generar conductas que no son habituales en ellos, como ser enamoradores, o empezar a ver videos pornográficos, otros a empiezan a desarrollar diversos tipos de coleccionismos; de tal manera que estos son los primeros cambios que observamos en un paciente con demencia frontotemporal variante conductual y en las imágenes cerebrales, la evidencia de una marcada atrofia del lóbulo

frontal, particularmente de la corteza prefrontal (6, 17); y en la segunda variante, tenemos las alteraciones del lenguaje, denominadas como las afasias primarias progresivas, e incluyen la afasia progresiva no fluente, la demencia semántica y la afasia logopéica (18).

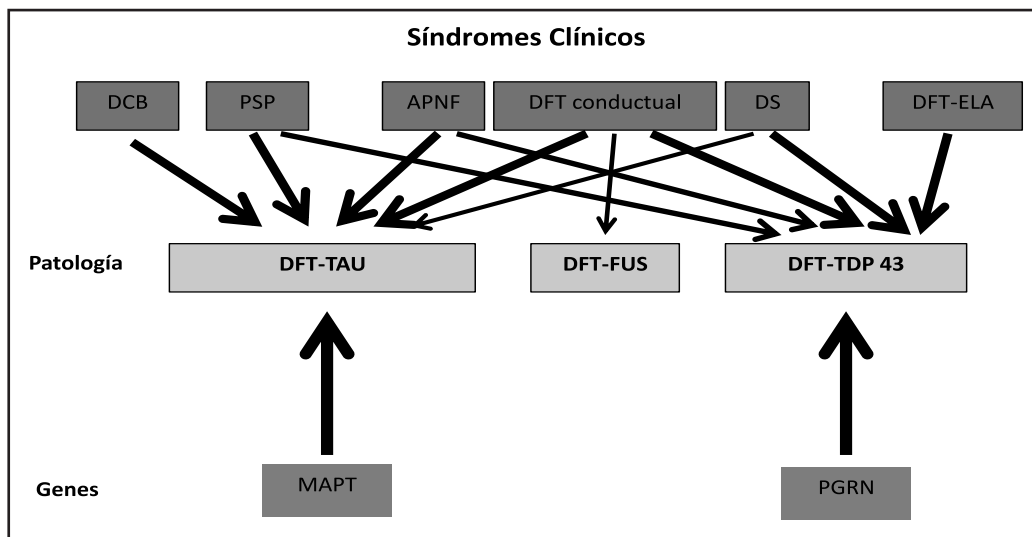
Espectro clínico-molecular de las demencias fronto-temporales:

Después de revisar manifestaciones clínicas según lesiones estructurales, veamos cuáles son las alteraciones moleculares. Hasta un 40% de pacientes con DFT tienen una historia sugestiva de transmisión familiar, con aproximadamente 10% de pacientes que muestran un patrón de herencia autosómica dominante. Cuando obtengamos la historia familiar, además de la asociación de DFT con ELA, los clínicos debemos preguntar sobre enfermedades psiquiátricas de la edad adulta media y tardía, EA y desórdenes parkinsonianos, dado que DFT suele confundirse con estas entidades. DFT familiar es más común en pacientes con DFT variante conductual y en DFT-ELA y menos común en demencia semántica (19). En 1994, el primer cromosoma asociado a algún tipo de DFT, fue el 17q21-22, recibiendo la denominación de DFT con parkinsonismo relacionada al cromosoma 17 (DFT-17). En 1998, MAPT (proteína tau asociada a los micro-túbulos) fue identificado como el gen causal en DFT-17 familiar con histología positiva para tau, y en 2006 mutaciones en el gen PGRN (progranulina) fueron asociadas con DFT-17 familiar con histología negativa para tau (3, 20).

Entonces hemos hablado de tres síndromes clínicamente bien diferenciados, DFT conductual y las afasias progresivas primarias como la afasia progresiva no fluente y la demencia semántica y también les había contado que la TDP-43 tiene que ver con DFT-ELA; pero también la degeneración corticobasal (DCB) y parálisis supranuclear progresiva (PSP) comparten ciertas alteraciones moleculares, algunos autores americanos llaman a esto el "gran espectro de la enfermedad de Pick" para diferenciarla de las demencias frontotemporal específicas (6, 19). A estas alturas de mi conversación, es importante reconocer que la patología molecular tiene que ver con los tipos de inclusiones: las más conocidas son las de proteína tau, pero también existen las de proteína FUS (fused in sarcom protein) o de TDP-43 (Tans-active-response DNA binding protein 43), las cuales serán conocidas como tauopatías, FUSopatías y TDPopatías respectivamente. Estas alteraciones moleculares no son específicas para determinado síndrome clínico, de tal manera que las tauopatías se verán en casi todos los síndromes, excepto en DFT-ELA; lo mismo pasará con las TDPopatías que se

observa en la mayoría de síndromes, con excepción de DCB y DFT-ELA; mientras que las FUSopatías, particularmente se describe con DFT variante conductual. Respecto a los genes comprometidos; se conocían el gen PGRN y MAPT (figura 2); sin embargo para complicarnos la vida ahora tenemos 2 genes adicionales: el C9orf72 (hexanucleotide repeat expansion in non-coding region of chromosome 9 open reading frame) y el VCP (valosin containing protein) (21).

Figura 2: Espectro clínico-molecular de la demencia fronto-temporal



Traducido y modificado de Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2010; 24 (5): 375-398.

Síndromes clínicos: DCB: degeneración cortico-basal; PSP: parálisis supra-nuclear progresiva; APNF: afasia progresiva no fluente; DFT conductual: demencia fronto-temporal variante conductual; DS: demencia semántica; DFT-ELA: demencia fronto-temporal variante conductual asociada a esclerosis lateral amiotrófica.

Patología: DFT-TAU: demencia fronto-temporal con inclusiones de proteína tau, llamada también tauopatías; DFT-FUS: demencia fronto-temporal con inclusiones de proteína FUS (fused in sarcom protein), llamadas como FUSopatías; DFT-TDP 43: demencia fronto-temporal con inclusiones de proteína TDP-43 (Tans-active-response DNA binding protein 43), denominadas también como TDPopatías.

Genes: MAPT: proteína tau asociada a micro-túbulos; PGRN: progranulina

Demencias asociadas a cuerpos de Lewy y sinucleinopatías:

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo caracterizado por síntomas motores: bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor (22); pero, además, presenta síntomas no motores, que incluyen trastornos de las funciones sensoriales, autonómicas, del sueño, cognitivos y de la conducta (23). Se ha planteado que el espectro clínico del deterioro cognitivo en pacientes con EP parece ser un *continuum* que puede ir desde el discreto compromiso restringido a dominios cognitivos específicos, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL) sin demencia (DCL-EP), hasta una franca demencia en los estadios finales (DEP) (24). Todo este espectro clínico asociado a cuerpos de Lewy se explican básicamente por una patología que se inicia en la sustancia negra (locus niger), es decir la pérdida de las

neuronas dopaminérgicas provocadas por las inclusiones intra-citoplasmáticas, denominadas inclusiones de Lewy; pero también por los denominados cuerpos de Lewy que se van a originar a partir de la alteración de una proteína llamada alfa-sinucleína, la cual la vamos a poder observar a nivel de la sustancia negra; pero que con el paso de los años, también se pueden observar en la corteza cerebral de diferentes formas; que de alguna forma representan el grado de neuro-degeneración (22); pues a mayor depósito de cuerpos de inclusión, mayor degeneración celular habrá.

Neurodegeneración según el depósito de cuerpos de Lewy:

Gracias a los estudios de Braak (25), sabemos que en la EP el problema se inicia con el depósito de cuerpos de Lewy a nivel del bulbo olfatorio y a nivel del tronco cerebral; por

lo que nuestros pacientes con EP, años previos, lo primero que tienen es hiposmia o anosmia, trastorno del sueño; pero particularmente desorden conductual del sueño REM (DCSREM), que se expresa cuando alguna persona de más de 65 años de edad tenga un sueño vivido, algo así como “vivir su película”, por ejemplo sí sueña que está nadando, se va a lanzar de la cama hacia el piso, y tendrá un accidente porque soñó que estaba nadando, o sí sueña que estaba peleando, podría golpear a la pareja; a diferencia de las pesadillas que nosotros prácticamente miramos una película pero no intervenimos, en el desorden conductual del sueño REM es más o menos como si yo fuera el actor de la película, reflejando un síntoma temprano de cualquier enfermedad neuro-degenerativa pero particularmente de la EP y demencia con cuerpos de Lewy (DCLewy).

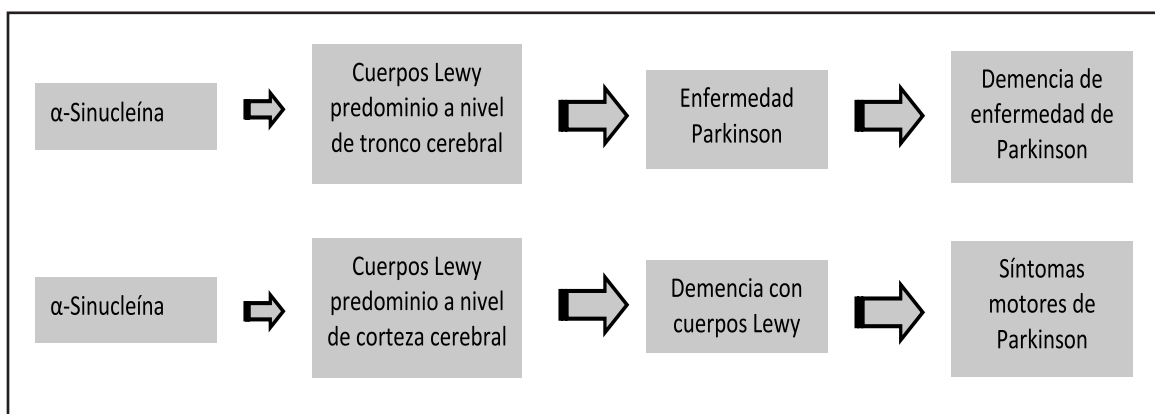
Conforme progresa la enfermedad, el depósito de cuerpo de Lewy se extiende no solo a la zona del bulbo y tegmentum pontino, pasando por las estructuras diencefálicas y meso-cortex hasta la diseminación neo-cortical, estadio en el cual es más probable que podamos observar un típico cuadro clínico de DCLewy o de DEP (22, 25).

Demencia de la enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy, ¿dos entidades que representan una misma enfermedad?

Las marcas típicas de la enfermedad por cuerpos de Lewy, se expresan por la presencia de alfa-sinucleína que dan lugar a los cuerpos de Lewy o neuritas de Lewy. Los cuerpos de Lewy son fácilmente reconocibles por métodos histológicos básicos, como inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas, esféricas y grandes, rodeadas de un halo claro en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y el locus coeruleus; mientras que los cuerpos de Lewy corticales son fácilmente

identificables por ser más pequeñas, usando técnicas de inmuno-histoquímica con anticuerpos de alfa-sinucleína, y se observan principalmente en el sistema límbico y capas profundas del neocortex (22, 25). No existe una regla estandarizada para el diagnóstico patológico de DEP o DCLewy, pues en un punto intermedio de la evolución de ambas entidades, comparten las mismas características clínicas. Entonces diremos, que si ambas entidades van a tener cuerpos de Lewy; una de las diferencias será el sitio dónde se inicia el depósito de ellos; de esta manera, si encontramos mayor número de cuerpos de Lewy por alfa-sinucleína a nivel del tronco cerebral, primero se desarrollará síntomas típicos de EP y posteriormente en el curso de la enfermedad se desarrollarán síntomas compatibles con DCLewy; mientras que sí tienes más números de cuerpos de Lewy en la corteza cerebral, se desarrollará primero, síntomas compatibles con DCLewy y luego síntomas motores de EP (5, 7). Clínicamente cómo podemos encontrar una aplicación práctica? Esto es posible, pues existe una regla arbitraria pero muy útil: si tú tienes primero síntomas cognitivos y después de un año recién realizas síntomas motores, eso es una DCLewy; pero si tienes primero síntomas motores y después de un año desarrollas deterioro cognitivo, probablemente sea una DEP. Por otro lado, también debemos recordar que existen los conocidos Parkinson Plus, que incluyen a la PSP, DCB y la atrofia multi-sistémica (AMS) que finalmente también desarrollarán DCLewy. Es interesante entonces, plantear esta disyuntiva; pues definitivamente DCLewy empieza por dos caminos distintos y tienen un destino común; es decir, o llegas por síntomas cognitivos o llegas por síntomas motores para finalmente terminar en una DCLewy; caracterizada básicamente por fluctuación cognitiva, un sin número de síntomas conductuales, intolerancia a la levodopa y otros síntomas que facilitan el diagnóstico (7) (figura 3).

Figura 3: Las manifestaciones clínicas de demencia con cuerpos de Lewy y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, dependen del sitio del depósito inicial de los cuerpos de Lewy



Criterios diagnósticos para demencia con cuerpos de Lewy:

El requisito esencial para el diagnóstico de DCLewy es la presencia de demencia, que se caracteriza por declinación cognitiva progresiva de suficiente magnitud para interferir con el funcionamiento normal social u ocupacional (es decir deterioro de las actividades de vida diaria). Las *características clínicas nucleares* (Fluctuación en la cognición, alucinaciones visuales recurrentes, y características espontáneas de parkinsonismo) se presentan en estadios tempranos y puede persistir a través del curso de la enfermedad. Las *características clínicas de soporte* pueden presentarse en cualquier momento, incluso en etapas tempranas, pero en forma aislada tienen baja especificidad (5). Se agregan a la lista dos signos clínicos: hipersomnia (somnia diurna excesiva) e hiposmia (disminución de la olfacción), los cuales pueden ocurrir en estadios más tempranos en DCLewy comparados con EA (7). Los episodios transitorios de pérdida de conciencia, "ausentismo" o "ensimismamiento" (falta de respuesta) pueden representar una forma extrema de fluctuación cognitiva, difícil de distinguir del verdadero síncope (7). La severa sensibilidad a neurolepticos se inserta ahora como característica de soporte, debido a que la disminución de la prescripción de antipsicóticos bloqueadores de los receptores D2 en DCLewy limita su utilidad diagnóstica. Si uno o más de los *bio-marcadores sugestivos* se encuentran presentes, asociado con una o más de las *características clínicas nucleares*, entonces podemos establecer un diagnóstico de DCLewy probable. Si encontramos criterios de demencia, sin ningún criterio clínico nuclear, pero con uno o más criterios de *bio-marcadores sugestivos*, podemos clasificar como un caso de DCLewy posible (7). Ningún caso de DCLewy probable puede ser realizado solo sobre la base de la presencia de bio-marcadores (5, 7). Los *bio-marcadores sugestivos* a considerar son disminución de la captación de transportadores de dopamina (DAT) en los ganglios basales, demostrado por imágenes cerebrales en SPECT o PET; disminución de la captación de 123I-metayodobenzilguanidina (123I-MIBG) en la gammagrafía miocárdica y confirmación del sueño REM sin atonía (DCSREM) en la polisomnografía (PSG). Los *bio-marcadores de soporte* que ayudan a la evaluación diagnóstica, pero sin una clara especificidad diagnóstica, incluyen: relativa preservación en estructura del lóbulo temporal medial medidos por IRM/TC cerebral, hipo-metabolismo o hipo-perfusión de predominio occipital y cíngulo posterior medidos por imágenes cerebrales de PET/SPECT, y significativas ondas lentas a nivel posterior con fluctuaciones periódicas en el rango pre-alfa/theta medido en la actividad electroencefalográfica (7).

Enfermedad de Alzheimer, expresión clínica de alteración de amiloide y tau

El 04 de noviembre de 1906, Alois Alzheimer en la 37a conferencia de psiquiatras alemanes del sur-oeste, realizado en Tübingen presentó el caso de Aguste D, paciente que presentó una demencia a los 51 años de edad, publicando sus principales resultados recién un año después bajo el título "*A characteristic serious disease of the cerebral cortex*" en la cual describió las lesiones neuropatológicas clásicas (placas seniles y ovillos neurofibrilares) de la demencia degenerativa más frecuente, denominada luego como enfermedad de Alzheimer por Emile Krapelin (en 1910, en la 8a edición de su *Handbook of Psychiatry*) (26). Recién en 1984 se reporta el descubrimiento de la anomalía de la proteína beta-amiloide, como base de la formación de las placas seniles (hoy, llamadas también placas neuríticas o placas de amiloide) y luego en 1986, se reporta una clara relación entre la alteración de la proteína tau y la proteína asociada a micro-túbulos a nivel axonal, cuya hiper-fosforilación da origen a los ovillos neurofibrilares (3). Hoy en día, EA es la demencia más frecuente de inicio tardío (es decir, en personas de más de 65 años de edad); pero disminuye a la mitad en los casos de demencia de inicio precoz (es decir, en personas de menos de 65 años de edad) (1, 2). Visto desde un punto de vista panorámico general, la EA es esporádica en el 95% de casos; mientras, que solo el 5% son genéticas; y en el caso de la EA de inicio precoz, la mayor cantidad de pacientes pueden ser casos esporádicos o familiares y el 5 a 7% pueden ser casos de EA autosómica dominante, en donde la mayoría puede estar asociada a mutación de alguna estructura no conocida al momento, y solo en el 5% de casos, podemos decir que se explica por la mutación de presenilina 1, mutación de presenilina 2 o mutación de la proteína precursora de amiloide (27)

Hipótesis de la "cascada del amiloide"

Dentro del sistema nervioso central, el beta-amiloide es producido principalmente por las neuronas como un proceso fisiológico normal. Este beta-amiloide resulta de la escisión sucesiva de una proteína de membrana denominada PPA (Proteína Precursora de Amiloide) por dos complejos enzimáticos conocidas como secretasas, luego de lo cual es liberada hacia el espacio extracelular. El beta-amiloide extracelular es normalmente degradado o filtrado hacia fuera del SNC, manteniendo un balance homeostático regular. Sin embargo, en EA, los niveles de beta-amiloide del cerebro se incrementan 100 a 1000 sus niveles normales, que podrían haber sido provocados por una producción incrementada, o por el contrario,

por una disminución en el clearance (28). El depósito anormal de beta-amiloide se inicia en el hipocampo, para luego ubicarse en el lóbulo temporal medial y finalmente diseminarse hacia las regiones cerebrales posteriores; es decir que EA es fundamentalmente una expresión temporo-parieto-occipital del depósito anormal del beta-amiloide (28, 29).

La hipótesis de la “cascada del amiloide” en EA ha sido muy cuestionada en los últimos años porque sus críticos dicen: “cómo es posible que con la cascada del amiloide puedes explicar algunos tipos de EA y sí estamos administrando anti-amiloides en distintos puntos de su fisiopatología y clínicamente, la enfermedad continua, entonces el amiloide no tendría nada que ver con EA”. Lo cierto es que el depósito de beta-amiloide se inicia alrededor de los 40 y 45 años de edad, después del cual se activa una respuesta inflamatoria con activación de la microglía, y luego se depositan los ovillos neurofibrilares, que generan disfunción neuronal y sináptica para expresar finalmente un estadio de demencia (30).

Es necesario, recordar entonces que todo esto se inicia con la proteína precursora amiloide, una proteína de membrana que se va a sufrir una serie de alteraciones a partir de ciertas enzimas llamadas secretasas, y allí recordaremos que tenemos: alfa-secretasa, beta-secretasa y gamma-secretasa que generaran proteínas anormales de amiloide que luego se van a ir agregando, oligomerizando y finalmente formarán las placas seniles o placas de amiloide (28, 29). Es importante recordar que la activación de Beta-secretasas van a genera exceso de amiloide patológico; mientras que la activación de alfa-secretasas genera compuestos solubles de amiloide no patológicos. La gran pregunta es: quién define, quien decide activar a una alfa-secretasa o una beta-secretasa; pues es lo que no se sabe con precisión. Lo cierto es que finalmente, como se agregan los oligómeros, define que los oligómeros de beta-amiloide se vayan juntando uno tras otro, para generar fibrillas de amiloide, que luego generarán formación de placas inmaduras, para finalmente dar paso a la formación de placas maduras (llamadas también placas neuríticas o placas de amiloide) (31). Otra clave para entender los síntomas iniciales de EA está relacionado con el sitio dónde se ubican inicialmente estas formaciones alteradas de beta-amiloide; obviamente el inicio se ha descrito en el hipocampo como se observa en los estudios de tomografía por emisión de positrones con marcador de beta-amiloide y luego su depósito se va extendiendo hacia regiones posteriores, lo que define EA como una enfermedad temporo-parieto-occipital, y los

pacientes afectados son fundamentalmente amnésicos en el inicio de sus síntomas cognitivos y luego aparecerán los problemas visuo-espaciales (32).

Filamentos helicoidales pareados en la formación de ovillos neuro-fibrilares:

Pasaremos a revisar el rol de la proteína tau en EA. Para ello, recordaremos que las proteínas tau son fundamentalmente estabilizadoras de micro-túbulos; sin embargo también intervienen en la dinámica de los micro-túbulos y en el transporte axonal (15); por ello, cuando estas funciones se alteran se van a generar una serie de sucesivos pasos (tau hiper-fosforilada, desensamblado de micro-túbulos, compromiso del flujo axoplásmico, degeneración y alteración de las sinapsis) por una vía; mientras que por la otra ruta a partir del tau hiper-fosforilado se origina polimerización/ubiquitinización de tau con posterior formación de filamentos helicoidales pareados con la sucesiva formación de ovillos neuro-fibrilares, que finalmente van a producir muerte neuronal y demencia (33). ¿y donde se ubican inicialmente los ovillos neuro-fibrilares? Según los estudios de neuro-patología, ésta es similar a la distribución de las placas de beta-amiloide pero suelen ser más abundantes en el polo temporal anterior(34).

En resumen, por un lado, la alteración de la proteína beta-amiloide, finalmente genera acúmulo de placas maduras extra-celulares; mientras que por otro lado, la alteración de la proteína tau que da lugar a las formaciones intracelulares conocidas como ovillos neuro-fibrilares; pero faltan suficientes evidencias para enlazar ambos procesos. Por ahora, algunas sospechas plantean que este proceso se integra a través de inflamación y apoptosis que finalmente que producen muerte neuronal.

La “hipótesis inflamatoria” es mucho más reciente (35), y aparece por que las previas (cascada de amiloide y fibrilación de tau), no han demostrado sustento clínico; es decir el trastorno del amiloide no explica la neuro-degeneración, y la alteración de tau tampoco. La “hipótesis inflamatoria” de la EA de inicio tardío establece que la inflamación es responsable de la ruptura de la homeostasis entre los mecanismos compensatorios de extrusión de proteínas (depuración y degradación) y la formación de varicosidades axonales propias del envejecimiento. Si las neuronas del envejecimiento sufren inflamación crónica, la proteína tau se hiperfosforila y por otro lado la PPA se empieza a acumular en los axones, dando paso a la sucesiva serie de pasos que terminan en muerte neuronal y el cuadro clínico de demencia de la EA.

Criterios diagnósticos para demencia de la enfermedad de Alzheimer:

El profesor McKhan en 2011 (8) actualizó los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ARDRA) de 1984 de su misma autoría (36). Esta propuesta surge del trabajo conjunto de grupos pertenecientes al National Institute of Aging estadounidense (NIA) y la Alzheimer's Association (AA), conocidos ahora como los criterios del NIA-AA (8) desde una perspectiva clínico-biológica. Los criterios de demencia debido a EA probable exigen el cumplimiento estricto de los criterios nucleares (cuadro clínico de inicio insidioso, historia clara de un empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado y el déficit inicial y más prominente que puede seguir un patrón de presentación amnésico-acompañado de afectación en al menos otro dominio cognitivo, o no amnésico-trastorno del lenguaje, trastorno visuo-perceptivo o disfunción ejecutiva) y, además, la ausencia de evidencia de enfermedad cerebrovascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal en todas sus variables o de otras enfermedades, o consumo de sustancias que puedan afectar a la cognición de forma sustancial. Estos criterios del NIA-AA permiten agregar el término "con evidencia de procesos fisiopatológicos de EA" en caso de que sea posible realizar un estudio de bio-marcadores. Este es el caso cuando, a una demencia debida a EA posible o probable, se le puede añadir la presencia de bio-marcadores, tales como: evidencia de depósito de β -amiloide (puesto de manifiesto a través de los resultados, como niveles bajos de proteína A β 42 en LCR o amiloide positivo en tomografía por emisión de positrones-PET), evidencia de lesión o degeneración neuronal descendente (como la presencia de niveles incrementados de proteínas tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo), captación disminuida de fluorodeoxiglucosa en la corteza parieto-temporal en estudios de PET, o atrofia desproporcionada en los lóbulos temporal medio, basal y lateral y en el lóbulo parietal medio en IRM. Por último, recomiendan emplear el término "demencia debida a EA fisiopatológicamente probada" cuando se cumplen criterios clínicos y anatómopatológicos de EA. El término "demencia improbablemente debida a EA" se aplicará cuando el proceso no cumple criterios de EA, cuando existe suficiente evidencia de otro diagnóstico neurodegenerativo, de origen médico o por sustancias, o ante un estudio de bio-marcadores negativo para la EA (8).

Recientemente, en abril de 2018, el NIA-AA ha publicado una revisión de los criterios del 2011, haciendo énfasis en que estas nuevas recomendaciones son de exclusiva aplicación en el contexto de investigación clínica (estudios de cohorte longitudinal y ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo), pero no aplicables para la práctica clínica diaria (37). La principal propuesta es que el diagnóstico de EA no depende de los síntomas clínicos (el perfil de deterioro cognitivo leve amnésico no es específico de EA, y por otro lado ciertos perfiles no amnésicos también pueden desarrollar EA, como los síntomas visuales complejos de la atrofia cortical posterior o los problemas del lenguaje de las afasias primarias progresivas), sino de la presencia de los biomarcadores, por lo que plantean una exclusiva perspectiva biológica. Se plantean tres grupos de biomarcadores, etiquetados como A (β -amiloide), T (Tau patológico) y N (neurodegeneración/injuria neuronal), que se conocen como el sistema ATN. Los biomarcadores para placas de β -amiloide (etiquetados como A) se miden a través de marcadores que se unen al β -amiloide cortical mediante PET o bajas concentraciones de β -A42 medidos en LCR; los biomarcadores para Tau patológico o fosforilado (etiquetados como T) se miden a través de marcadores que se unen al Tau cortical mediante PET o altas concentraciones de Tau fosforilado (P-tau) medidos en LCR; y los biomarcadores para neurodegeneración/injuria neuronal (etiquetados como N) se miden a través del hipometabolismo de glucosa mediante PET o altas concentraciones de Tau total medido en LCR o atrofia medidas en IRM cerebral (8, 14, 37). Así se establecen perfiles ATN de biomarcadores (8 posibles: A-T-N-, A+T-N-, A+T+N-, A+T+N+, A+T-N+, A-T-N-, A-T-N+ y A-T+N+) y categoría de biomarcadores (desde biomarcadores negativos para EA, pasando por el continuum de EA, hasta cambios patológicos no relacionados a EA).

De esta manera, podemos establecer que una persona viva tiene EA sí presenta al menos evidencia de β -amiloide; sin embargo, se requiere evidencia de tanto β -amiloide como Tau fosforilado para completar los criterios neuropatológicos, mientras que la evidencia de neurodegeneración/injuria axonal y la información cognitiva establecen severidad de la enfermedad (37).

Estrategias de tratamiento en enfermedad de Alzheimer:

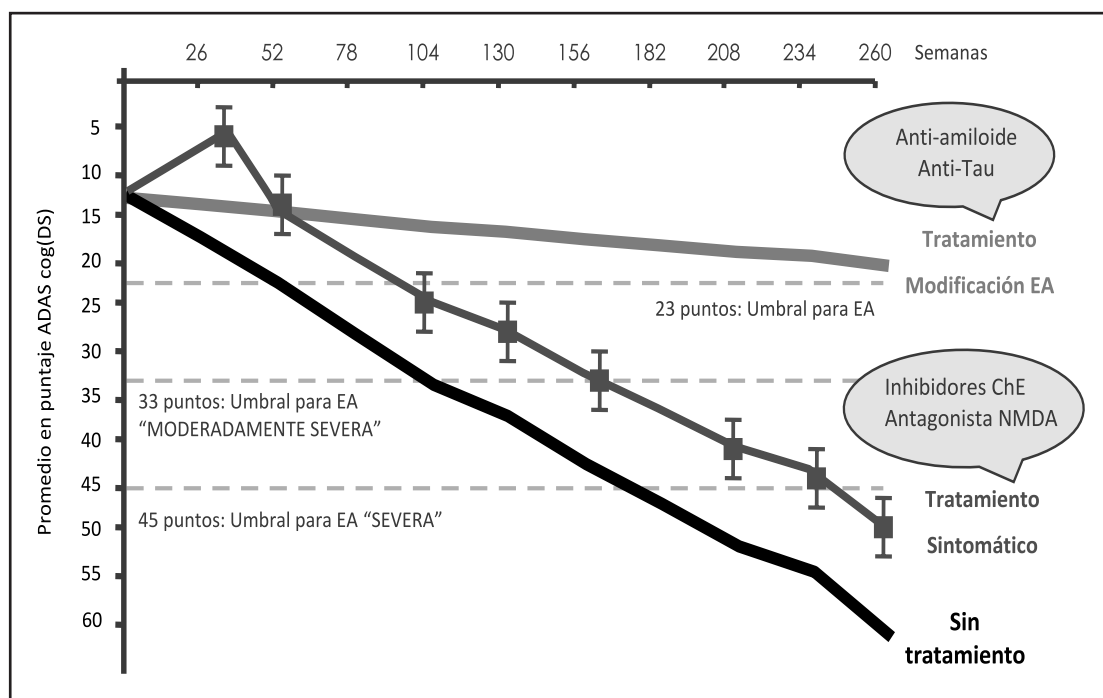
Uno de los principales pasos delante de los últimos años,

ha sido la consideración de la EA como un proceso nosológico que posee una continuidad desde fases asintomáticas hasta el desarrollo de un cuadro demencial completamente caracterizado. De esta manera, existirían estadios asintomáticos (pre-clínicos), oligo-sintomáticos (prodrómicos, antiguamente denominado deterioro cognitivo leve amnésico) y pluri-sintomáticos (demencia), que formarían parte del mismo proceso patológico evolutivo (26, 32, 36). También es importante llamar la atención acerca de la necesidad de utilizar bio-marcadores que permitirían el diagnóstico en fases asintomáticas. El grupo de trabajo dirigido por el profesor Bruno Dubois (32) se refiere exclusivamente a la EA, que la define sobre la base de la evaluación del déficit mnésico característico de la enfermedad y el apoyo en los bio-marcadores, entre los cuales considera: evidencia de depósito de β -amiloide (puesto de manifiesto a través de los resultados, como niveles bajos de proteína A β 42 en líquido cefalorraquídeo o amiloide positivo en tomografía por emisión de positrones-PET), evidencia de lesión o degeneración neuronal descendente (como la presencia de niveles incrementados de proteínas tau total y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo), captación disminuida de fluorodeoxiglucosa en la corteza parieto-temporal en

estudios de PET, o atrofia desproporcionada en los lóbulos temporal medio, basal y lateral y en el lóbulo parietal medio en imágenes por resonancia magnética (IRM). Para este grupo de trabajo, sin biomarcadores positivos no se puede diagnosticar EA, con independencia del estadio en que se encuentre (32).

Y esto, nos permite establecer dos modelos (38, 39) que evalúan los cambios a partir del manejo de la enfermedad de Alzheimer (EA): el tratamiento sintomático y el modificador de la enfermedad (figura 4). En el modelo sintomático la medicación es administrada a un paciente y sus síntomas podrían mejorar por un corto periodo de tiempo, pero la tasa de declinación no es afectada, y finalmente la trayectoria descendente es paralela a la condición de los pacientes no tratados (38). En el modelo de modificación de enfermedad, la medicación afecta la trayectoria de declinación y además preserva la cognición y funcionalidad comparada con los grupos de pacientes no tratados (figura 4). Ello implica intuitivamente un efecto sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, es decir tratar de reducir la carga de los responsables de la neurodegeneración: proteínas amiloide y tau (38, 39).

Figura 4: Estrategias terapéuticas y evolución de la enfermedad de Alzheimer

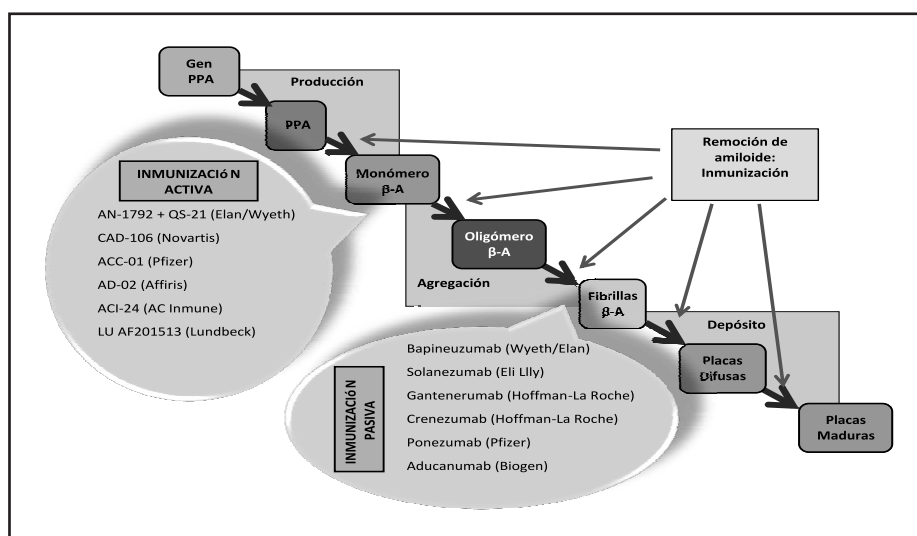


En espera de mejores resultados, las terapias actuales para EA son primariamente sintomáticas, es decir aspiran a mejorar la evolución de los síntomas funcionales (preservación de las actividades de vida diaria básicas e instrumentales), conductuales (disminuir la frecuencia y la severidad o evitar la aparición de síntomas neuropsiquiátricos) y estabilizar algunos síntomas cognitivos e incluye a los inhibidores de colinesterasa (IChE): donepezilo, galantamina y rivastigmina, y un antagonista del glutamato a nivel de los receptores de NMDA, memantina (40, 41). El uso de los IChE aun permanece en debate, pero ya no sobre la eficacia de las drogas, si no sobre la magnitud del efecto, si los beneficios son costo-efectivos y sobre qué estadio de la enfermedad son indicados; pero debemos tener en cuenta que la degeneración es progresiva, “lo que se pierde no se recupera”, con los costosos tratamientos sintomáticos actuales que lo que hacen es desviar la curva de la evolución de la enfermedad en 2.5 a 3 años (42) pero no hay modificación de la evolución de la enfermedad,

Para fines del 2018, se encontraban en evaluación 26 agentes en 35 ensayos clínicos de fase III, 63 agentes en 75 ensayos clínicos de fase II y 23 en 25 ensayos clínicos de fase I (43) que incluyen estrategias anti-amiloide y estrategias anti-tau; sin embargo, a la fecha actual nos encontramos en ensayos clínicos de fase II esperando que el primero de ellos llegue a fase III en los próximos siete u ocho años. Las esperanzas no son muy alentadoras, la mayoría de ellos se van quedando en el camino; pero lo que sí tenemos en estos momentos, son estrategias anti-amiloide en ensayos clínicos de fase III.

Para entender las estrategias anti-amiloide, debemos repasar la “cascada del amiloide”, entonces, deben recordar ustedes que el proceso se inicia con la alteración del gen de la PPA que incrementa la producción de monómeros de beta amiloide, y luego por procesos de agregación se producen oligómeros de beta amiloide y fibrillas de amiloide; para finalmente empezar con el depósito de placas difusas y luego, de placas maduras (28, 29); de tal manera que podemos intervenir a nivel de las fases de producción, agregación del amiloide o en el depósito de monómeros, oligómeros, fibrillas o de las placas difusas y maduras mediante un mecanismo de remoción del amiloide (figura 5). Los inhibidores de gama-secretasas (tarenflurbil, semagacestat y avagacestat) en ensayos clínicos de fase II y III demostraron que son capaces de disminuir la producción de monómeros de amiloide pero la enfermedad continua su rumbo; mientras que los moduladores de agregación (tramiprosate y Scilloinositol) en ensayos clínicos de fase III no mostraron efectos significativos en el grupo de tratamiento activo (43). Para la remoción del amiloide, mecanismo conocido como inmunización, tenemos dos tipos: la inmunización la activa, que incluyeron entre otros a la vacuna AN-1792, pero debido a los eventos adversos relacionados con meningoencefalitis (44), ha sido dejada de lado; y actualmente se trabaja en agentes con menor respuesta inflamatoria, pero allí todavía estamos en Fase II, esperemos que algún día lleguen a Fase III. Lo que tenemos en desarrollo en este momento es la inmunización pasiva, es decir la administración de anticuerpos monoclonales para disminuir la carga de amiloide, mediante la solubilización

Figura 5: Estrategias anti-amiloide y la depuración del amiloide



PPA: proteína precursora de amiloide
 β-A: beta-amiloide

y depuración del amiloide. Bapineuzumab en 2 ensayos clínicos de fase III en pacientes con EA leve-moderada (45) no modificó la evolución de la enfermedad, aunque logró disminuir la concentración de los marcadores de neuro-degeneración. De la misma manera, Solanezumab, en ensayos clínicos de fase III en pacientes con EA leve-moderada (46) fracasó para demostrar mejoría de las escalas cognitivas y de funcionalidad. Mientras que Aducanumab con dos estudios de fase III en desarrollo, ha demostrado algún beneficio cognitivo en los estudios previos (47). Un ensayo clínico de fase III con Ponezumab debió ser suspendido por Pfizer porque la curva de los pacientes en droga activa y los de placebo eran similares. Se asume que una de las probables explicaciones del fracaso, de Bapineuzumab y Solanezumab podría estar relacionado con la tardía remoción en las fases medias y finales del proceso de formación del amiloide; pues actuaría sobre placas difusas y tal vez sobre las fibrillas de amiloide; aunque otra explicación probable es el estadio clínico moderado de los pacientes con EA (47, 48).

A la fecha actual en Perú, tenemos dos ensayos clínicos de fase III en desarrollo para pacientes con EA prodrómico (antiguamente denominado deterioro cognitivo leve amnésico, Clinical Dementia Rating-CDR igual a 0.5) y pacientes con EA en estadio leve (Clinical Dementia Rating-CDR igual a 1): el primero con Crenezumab que ya cerró el reclutamiento del segundo estudio hace 8 meses, y nosotros incluimos 18 pacientes peruanos para recibir Crenezumab por vía endovenosa durante 4 años, 2 años iniciales comparados con placebo y 2 años siguientes con la droga activa. Recientemente, hace 4 meses acabamos de empezar un ensayo clínico de fase III con la administración subcutánea de Gantenerumab, que interviene más temprano sobre los monómeros y oligómeros de beta-amiloide. La presunción es que al intervenir más temprano en el proceso de formación de las placas y en pacientes con estadios más precoces, la posibilidad de detener la evolución de la enfermedad va a ser mayor, de la misma manera, algunos pacientes recibirán durante 2 años Gantenerumab y otros, el placebo, doble mientras que en la extensión abierta que continuará por 2 años, todos los pacientes recibirán con Gantenerumab.

Finalmente, esto es lo que tenemos a partir de conocer la neurobiología de la demencia; creo que más adelantados estamos en el tratamiento de EA con varios estudios en desarrollo en fase III; mientras que en DFT estaremos a ingresando a estudio de Fase III en los próximos años y en DCLewy todavía no tenemos nada para detener la evolución de la enfermedad.

Referencias

1. Custodio NS, Wheelock A, Thumala D and Slachevsky A. Dementia in Latin America: epidemiological evidence and implications for public policy. *Front Aging Neurosci* 2017;10:3389/fragi.2017.00221.
2. Parra Rodriguez M, Baez S, Allegri R, Nitri R, Lopera F, Slachevsky A, et al. Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology* 2018; 90:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000004897.
3. Bertram L, Lill CM and Tanzi RE. The genetics of Alzheimer's disease: Back to the future. *Neuron* 2010; 68: 270-281.
4. De Strooper B and Karran E. The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell* 2016; 164: 603-615.
5. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
6. Rascofsky K, Hodges J, Knopman D, Mendez M, Kramer J, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456-2477.
7. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Glenda H, Taylor J-P, Weintraub D, Aarsland D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89: 1-13.
8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011; 7: 263-269.
9. Maurer K, Volk S and Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349: 1546-1549.
10. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, and Hodges J. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging and management. *Lancet Neurol* 2011; 10: 162-72.
11. Reul S, Lohmann H, Wiendl H, Duning T and Johnen A. Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? *Alzheimer's Research & Therapy* 2017; 9: 61. DOI 10.1186/s13195-017-0287-1
12. Custodio N, Herrera-Pérez E, Lira D, Montesinos R, Linares J, Bendezú L. Deterioro cognitivo leve: Donde termina el envejecimiento normal, y empieza la demencia? *An Fac med* 2012; 73(4): 321-330.
13. Petersen R, Stevens J, Ganguli M, Tangalos E, Cummings J, DeKosky S. Practice parameter: early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
14. Sperling R, Aisen P, Beckett L, Bennett D, Craft S, Fagan A, et al. Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7: 280-292.

15. Johnson GV and Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. *J Cell Sci* 2004; 117 (pt 24): 5721-5729.
16. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet* 2016; 388 (10047): 919-931.
17. Custodio N, Castro S, Lazo-Velásquez J, Lira D, Montesinos R. ¿"Viejitos verdes", o el inicio de la expresión clínica de un tipo de demencia escasamente reconocida? La degeneración lobar frontotemporal. *Interciencia* 2012; 3 (4): 10-20.
18. Gorno-Tempini M, Hillis A, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa S, et al. Classification of primary progressive and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006-1014.
19. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2010; 24 (5): 375-398.
20. Binder LI, Guillozet-Bongaarts AL, Garcia-Sierra F and Berry RW. Tau, tangles and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739: 216-223.
21. Warren JD, Rohrer JD and Rossor MN. Frontotemporal dementia. *BMJ* 2013; 347: doi: 10.1136/bmj.f4827
22. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(20):1916-25.
23. Custodio N, Alva-Díaz C, Morán-Mariños C, Mejía-Rojas K, et al. Factors associated with depression in patients with Parkinson's disease: A multicenter study in Lima, Peru. *Dement Neuropsychol* 2018; 12 (3): 292-298.
24. Custodio N, Bendezú L, Castro-Suárez S, Herrera-Perez E, et al. Características neuropsicológicas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *Rev Neuropsiquiatr* 2013; 76 (4): 246-254.
25. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 (3): <https://doi.org/10.1007/s00415-002-1301-4>
26. Custodio N, Montesinos R, Alarcon JO. Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Rev Neuropsiquiatr* 2018; 81 (4): 236-250.
27. Cacace R, Sleegers K and Van Broeckhoven. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia* 2016; 12 (6): 733-748.
28. Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1121-1129.
29. Pietrzik C, Behl C. Concepts for the treatment of Alzheimer's disease: Molecular mechanisms and clinical application. *Int J Exp Pathol* 2005; 86: 173-185.
30. Kocahan S and Dogan Z. Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate receptors, tau protein and other risk factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15 (1): 1-8.
31. Lichtenthaler SF and Haass C. Amyloid at the cutting edge: activation of alpha-secretase prevents amyloidogenesis in an Alzheimer's disease mouse model. *J Clin Invest* 2004; 113 (10): 1384-1387.
32. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
33. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, et al. Tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739 (2-3): 198-210.
34. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex* 1991; 1(1): 103-116.
35. Krstic D and Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer's disease. *Nat Rev Neuro* 2013; 9(1): 25-34.
36. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
37. Jack C Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd Haeberlein S, et al. NIA-AA Research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018; 14: 535-562.
38. Galimberti D and Scarpini E. Disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Dis* 2011; 4 (4): 203-216.
39. Cummings J and Fox N. Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2017; 4 (2): 109-115.
40. Schneider, L.S., Sano, M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement* 2009;5: 388-397.
41. Aisen, PS. Alzheimer's disease therapeutic research: the path forward. *Alzheimers Res Ther* 2009;1: 12-16.
42. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R and Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018; 45: 131-151.
43. Cummings J, Lee G, Ritter A and Zhong K. Alzheimer's disease drug pipeline: 2018. *Alz & Dem: Transl Res & Clin Interv* 2018; 4: 195-214.
44. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64 (9): 1553-1562.
45. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, et al. Two phase 3 trials of Bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2014; 370: 322-333.
46. Doody R, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, et al. Phase 3 trials of Solanezumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2014; 370: 311-321.
47. Van Dyck CH. Anti-amyloid-β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biol Psychiatr* 2018; 83: 311-319.
48. Mo JJ, Li JY, Yang Z, Liu Z and Feng JS. Efficacy and safety of anti-amyloid-β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2017; 4 (12): 931-942.