

ARTÍCULO DE OPINIÓN *NeuroEPO en la enfermedad de Alzheimer: evidencia clínica y perspectivas para la medicina cubana**NeuroEPO in Alzheimer's disease: clinical evidence and perspectives for Cuban medicine*Luis Carlos Mustelier Mustelier¹ , Roxana Fernández Pelegrino¹ , Yenifer Jiménez Jiménez de Castro¹ ¹Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Filial de Ciencias Médicas de Contramaestre. Santiago de Cuba, Cuba.**RESUMEN****Recibido:** 16/09/2026**Aceptado:** 26/09/2026**Publicado:** 28/09/2026**Palabras Clave:**Administración intranasal;
Enfermedad de Alzheimer;
Eritropoyetina; NeuroEPO;
Neuroprotección.**Keywords:**Intranasal
administration; Alzheimer
disease; Erythropoietin;
NeuroEPO; Neuroprotection.**Citar como:** Mustelier
Mustelier LC, Fernández
Pelegrino R, Jiménez de Castro
YJ. NeuroEpo en la
enfermedad de Alzheimer:
evidencia clínica y
perspectivas para la medicina
cubana. UNIMED [Internet].
2026. [citado fecha de acceso];
8(1). Disponible en:
<https://revunimed.sld.cu/index.php/revestud/article/view/472>

La enfermedad de Alzheimer constituye una de las principales causas de demencia y representa un desafío para los sistemas de salud ante el envejecimiento poblacional. Las opciones terapéuticas comprenden intervenciones sintomáticas y, en pacientes seleccionados, anticuerpos monoclonales dirigidos contra el β -amiloide. NeuroEPO es una variante de eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico, desarrollada en Cuba y formulada para administración intranasal. Este artículo de opinión analiza la evidencia disponible sobre NeuroEPO en la enfermedad de Alzheimer y sus perspectivas para la investigación y la práctica médica cubana. Se examinan sus fundamentos neuroprotectores, la vía intranasal y los resultados del ensayo clínico ATHENEA. En este estudio se incluyeron 174 participantes con síndrome clínico de Alzheimer leve a moderado; 170 recibieron NeuroEPO plus o placebo durante 48 semanas. Se observaron diferencias en ADAS-Cog11 y en algunas variables secundarias frente al placebo. Estos resultados respaldan la continuidad de la investigación, pero no permiten establecer efectividad a largo plazo ni costo-efectividad. Se requieren seguimiento prolongado, farmacovigilancia, estudios de efectividad y evaluación económica antes de considerar una incorporación asistencial más amplia.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is one of the leading causes of dementia and represents a challenge for health systems in the context of population aging. Therapeutic options include symptomatic interventions and, in selected patients, monoclonal antibodies targeting β -amyloid. NeuroEPO is a recombinant human erythropoietin variant with low sialic acid content, developed in Cuba and formulated for intranasal administration. This opinion article analyzes the available evidence on NeuroEPO in Alzheimer's disease and its perspectives for research and medical practice in Cuba. Its neuroprotective basis, intranasal route, and findings from the ATHENEA clinical trial are examined. The trial included 174 participants with mild-to-moderate clinical Alzheimer's syndrome; 170 received NeuroEPO plus or placebo for 48 weeks. Differences were observed in ADAS-Cog11 scores and some secondary outcomes compared with placebo. These findings support continued research but do not establish long-term effectiveness or cost-effectiveness. Prolonged follow-up, pharmacovigilance, effectiveness studies, and economic evaluation are required before broader incorporation into routine healthcare can be considered.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, acompañado de una pérdida gradual de la autonomía. Su fisiopatología involucra alteraciones relacionadas con el β -amiloide y la proteína tau, neuroinflamación, estrés oxidativo, disfunción sináptica y cambios vasculares, entre otros mecanismos.⁽¹⁾

Su evolución prolongada genera necesidades asistenciales que trascienden el manejo de los síntomas cognitivos y comprometen a los cuidadores y a los servicios sanitarios. Las intervenciones disponibles incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina, cuyo propósito principal es el control sintomático. En determinados pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana también se han incorporado anticuerpos monoclonales dirigidos contra el β -amiloide, como lecanemab, cuyo uso requiere criterios de selección, seguimiento clínico y vigilancia de eventos adversos específicos.⁽²⁾

La eritropoyetina humana recombinante, además de su función hematopoyética, ha sido estudiada por sus acciones en tejidos no hematopoyéticos, incluido el sistema nervioso central.^(3,4,5) La presencia de eritropoyetina y de su receptor en estructuras nerviosas ha sustentado investigaciones sobre procesos relacionados con supervivencia celular, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis.^(4,5,6) Estudios recientes también han ampliado el conocimiento sobre variantes no hematopoyéticas de esta molécula y su posible participación en mecanismos de protección neuronal.⁽⁷⁾

NeuroEPO es una variante de eritropoyetina humana recombinante con bajo contenido de ácido siálico. Su desarrollo en Cuba ha permitido estudiar una formulación destinada a la administración intranasal y explorar sus efectos en modelos experimentales y en diferentes enfermedades neurológicas.^(8,9,10) Los estudios preclínicos han descrito modificaciones en variables relacionadas con apoptosis, estrés oxidativo, neuroinflamación y función cognitiva, mientras que posteriormente se han desarrollado investigaciones clínicas en seres humanos.^(9,10)

El interés que suscita NeuroEPO en la enfermedad de Alzheimer plantea, sin embargo, una cuestión que merece discusión: ¿hasta qué punto los resultados disponibles permiten considerar esta intervención para la práctica asistencial y cuáles son las evidencias que aún deben generarse? Desde esta perspectiva, el propósito de este artículo es analizar críticamente la información disponible, con énfasis en el ensayo ATHENEA, y valorar sus implicaciones para la investigación, la práctica médica y la formación de los profesionales de la salud en Cuba.

DESARROLLO

NeuroEPO y fundamentos de la neuroprotección

La eritropoyetina es una glicoproteína cuya función fisiológica más conocida es estimular la proliferación y diferenciación de progenitores eritroides. Su receptor también se expresa en tejidos no

hematopoyéticos, incluido el sistema nervioso.^(3,4,5) En este último, se han estudiado vías relacionadas con supervivencia neuronal, respuesta al estrés oxidativo y regulación de procesos inflamatorios.^(5,6,7)

Una de las características que ha sustentado el desarrollo de NeuroEPO como candidato para intervenciones dirigidas al sistema nervioso es su bajo contenido de ácido siálico, relacionado con propiedades farmacológicas diferentes de las formulaciones convencionales de eritropoyetina y con menor actividad eritropoyética.^(8,10) Esta diferenciación resulta relevante porque permite investigar los efectos neuroprotectores de la molécula sin asumir que sus acciones son equivalentes a las de la eritropoyetina utilizada con fines hematológicos.

En cultivos neuronales sometidos a excitotoxicidad por glutamato, NeuroEPO redujo la apoptosis, disminuyó el estrés oxidativo, restauró la relación Bcl-2/Bax e inhibió la activación de caspasas.⁽¹⁰⁾ Estos hallazgos, junto con otros resultados experimentales, sustentan la hipótesis de que NeuroEPO posee propiedades neuroprotectoras que justifican su evaluación clínica.⁽⁸⁾

Estos resultados aportan una base biológica para continuar la investigación, pero no deben interpretarse como demostración de eficacia clínica. La distancia entre un efecto observado en células o animales y un beneficio clínico en personas constituye uno de los aspectos que deben considerarse al valorar cualquier intervención neuroprotectora. En este sentido, los datos actuales permiten formular hipótesis y orientar ensayos, no sustituyen la evaluación de eficacia, seguridad y utilidad clínica en poblaciones humanas.

Administración intranasal y acceso al sistema nervioso central

La administración intranasal ha recibido atención como vía para el suministro de sustancias dirigidas al sistema nervioso central. La anatomía de la cavidad nasal permite la participación de estructuras relacionadas con los nervios olfatorio y trigémino, la mucosa nasal y la circulación local en los procesos de transporte hacia el sistema nervioso central.^(11,12)

Esta vía evita la necesidad de acceso intravenoso y puede modificar la exposición sistémica respecto de otras formas de administración. No obstante, la cantidad de sustancia que alcanza el sistema nervioso depende de las características de la molécula, la formulación, la dosis y las condiciones de aplicación. Por ello, los resultados obtenidos con una preparación intranasal no deben extrapolarse automáticamente a otros productos.

En NeuroEPO, la vía nasal forma parte de la estrategia de desarrollo farmacológico. En ATHENEA, NeuroEPO plus se administró tres veces por semana durante 48 semanas.⁽¹³⁾ La administración intranasal evita el acceso vascular, pero su utilidad asistencial debe valorarse junto con la tolerabilidad local, la adherencia, la técnica de aplicación y la seguridad durante exposiciones prolongadas. Por tanto, el interés de la vía intranasal debe situarse dentro de una valoración más amplia. Una vía potencialmente útil no convierte por sí misma a una intervención en eficaz ni determina su lugar en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

Evidencia clínica: ensayo ATHENEA

La principal evidencia clínica disponible para NeuroEPO en la enfermedad de Alzheimer procede del ensayo ATHENEA, un estudio fase 2-3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo. Se incluyeron personas de 50 años o más con síndrome clínico de Alzheimer leve a moderado, asignadas a NeuroEPO plus en dosis de 0,5 mg, NeuroEPO plus en dosis de 1 mg o placebo, administrados por vía intranasal tres veces por semana durante 48 semanas.⁽¹¹⁾

Participaron 174 personas y 170 recibieron al menos una dosis del producto asignado: 57 en el grupo de 0,5 mg, 56 en el grupo de 1 mg y 57 en el grupo placebo. El 85 % completó el ensayo.⁽¹¹⁾

El desenlace primario fue el cambio en la puntuación de la subescala cognitiva de 11 ítems de la Alzheimer 's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog11), en la que las puntuaciones más altas representan mayor deterioro cognitivo. A las 48 semanas, la mediana ajustada del cambio fue de 3,0 puntos en el grupo de 0,5 mg a 4,0 puntos en el grupo de 1 mg y 4,0 puntos en el grupo placebo. Las diferencias respecto al placebo fueron de 7,0 y 8,0 puntos, respectivamente, y alcanzaron significación estadística.⁽¹¹⁾

Se observaron diferencias frente al placebo en algunas variables secundarias, entre ellas CIBIC+, GDS, MoCA, NPI y perfusión cerebral. En cambio, las medidas de actividades de la vida diaria no mostraron diferencias relevantes al finalizar las 48 semanas.⁽¹¹⁾ Desde nuestra perspectiva, el valor de ATHENEA no reside únicamente en identificar diferencias estadísticamente significativas frente al placebo, sino en delimitar qué preguntas clínicas permanecen abiertas. El hecho de que las medidas funcionales no mostraran cambios relevantes al finalizar el seguimiento obliga a considerar con

cautela la repercusión clínica de las diferencias cognitivas observadas y plantea la necesidad de estudios que incorporen desenlaces funcionales y seguimiento prolongado.

El subestudio de perfusión cerebral incluyó 28 participantes. Los hallazgos en determinadas regiones cerebrales deben interpretarse con cautela debido al reducido tamaño de esta muestra. El análisis del volumen hipocampal tampoco mostró diferencias entre los grupos al finalizar el seguimiento..⁽¹¹⁾

En cuanto a la seguridad, el ensayo no identificó eventos adversos graves relacionados con NeuroEPO plus durante el período estudiado. Sin embargo, estos resultados corresponden a 48 semanas de exposición y no permiten establecer el comportamiento del producto después de varios años de uso. Además, el propio estudio plantea la necesidad de investigaciones de mayor tamaño y duración para precisar su eficacia y seguridad.⁽¹¹⁾

A nuestro juicio, este es el punto central para interpretar ATHENEA. El ensayo aporta una señal clínica que justifica continuar la investigación, pero sus resultados no permiten por sí solos afirmar que NeuroEPO modifique la evolución de la enfermedad, reduzca la dependencia funcional a largo plazo o deba incorporarse de manera generalizada a los servicios asistenciales.

Seguridad de la administración intranasal

La seguridad de una intervención administrada durante períodos prolongados debe valorarse tanto a nivel local como sistémico. En el caso de la vía intranasal, adquieren importancia la integridad de la mucosa, la función olfatoria y la tolerabilidad de la aplicación repetida.

Un estudio experimental evaluó diez ratas Wistar distribuidas aleatoriamente en dos grupos de cinco animales. El grupo tratado recibió NeuroEPO por vía intranasal a una dosis de 300 µg/kg/día durante 28 días. No se observaron alteraciones en las características histológicas del epitelio olfatorio; sin embargo, se identificó ligera hipertrofia e hiperplasia de las glándulas de Bowman en la lámina propia del grupo tratado..⁽¹²⁾

El resultado debe interpretarse dentro de sus condiciones experimentales. Se trata de un estudio realizado en animales, con una muestra pequeña y 28 días de exposición. Por tanto, sus hallazgos aportan información sobre tolerabilidad histológica, pero no permiten extrapolar directamente la seguridad de tratamientos prolongados en seres humanos.

Esta diferencia entre la duración de los estudios disponibles y la posible exposición clínica es una de las brechas que requieren atención. Los estudios futuros deberían incorporar seguimiento suficiente para identificar eventos adversos locales y sistémicos, alteraciones hematológicas, cambios en la función olfatoria y otros efectos asociados con la exposición repetida.

Aspectos aún no resueltos

La interpretación de ATHENEA debe considerar sus resultados y, al mismo tiempo, sus límites. El período de seguimiento permite valorar cambios cognitivos y clínicos durante 48 semanas, pero no determina el comportamiento del producto a lo largo de varios años.

La selección de los participantes debe considerarse al valorar la aplicabilidad de estos resultados, pues el ensayo incluyó una población definida mediante criterios clínicos específicos. En consecuencia, la extrapolación a personas con mayor deterioro funcional, comorbilidades o polifarmacia requiere estudios de efectividad en condiciones habituales.

Otro aspecto que merece atención es la relevancia clínica de los cambios cognitivos observados. La significación estadística de una diferencia no determina por sí misma su repercusión sobre la vida cotidiana. El hecho de que las medidas de actividades de la vida diaria no mostraran una variación importante al finalizar las 48 semanas obliga a interpretar con cautela la magnitud del beneficio clínico y refuerza la necesidad de desenlaces funcionales en estudios posteriores.

También debe aclararse su relación con los tratamientos sintomáticos utilizados en la enfermedad de Alzheimer. Será necesario determinar si NeuroEPO puede asociarse con estas intervenciones, en qué circunstancias y qué variables deberían utilizarse para valorar la respuesta. Estas preguntas no pueden resolverse únicamente con los resultados disponibles de ATHENEA.

La economía de la salud constituye otra cuestión pendiente. La producción nacional de un medicamento puede modificar los costos relacionados con su disponibilidad, pero no equivale a demostrar costo-efectividad. Esta última requiere comparar los costos de la intervención con sus resultados clínicos y considerar la utilización de servicios sanitarios, el seguimiento, los eventos adversos y la carga asociada al cuidado.

Por ello, el debate sobre NeuroEPO no debería reducirse a la pregunta de si los resultados de ATHENEA fueron positivos o negativos. El análisis debe considerar qué desenlaces cambiaron,

cuáles no lo hicieron, durante cuánto tiempo se observaron los efectos, qué población fue estudiada y qué información falta para determinar su utilidad en condiciones reales.

Perspectivas para la medicina cubana y la formación médica

El desarrollo de NeuroEPO representa una experiencia de investigación biomédica vinculada con las capacidades cubanas para generar y determinar productos biotecnológicos. Este antecedente ofrece una oportunidad para analizar cómo una hipótesis experimental puede avanzar hacia la investigación clínica y, posteriormente, hacia una eventual evaluación asistencial.

Sin embargo, la posibilidad de incorporación a los servicios de salud debe estar condicionada por la generación progresiva de evidencia. Sería necesario definir criterios de selección de pacientes, parámetros de seguimiento cognitivo y funcional, vigilancia de eventos adversos y procedimientos para evaluar la tolerabilidad de la vía intranasal. Estos elementos no deben considerarse secundarios, sino componentes de cualquier estrategia de implementación responsable.

La atención primaria podría desempeñar un papel en el seguimiento de las personas con enfermedad de Alzheimer, mediante la identificación de cambios cognitivos y funcionales, el control de comorbilidades, la orientación a cuidadores y la detección de eventos adversos. La indicación y valoración especializada deberían mantenerse articuladas con estos procesos, de acuerdo con las competencias y responsabilidades establecidas para cada nivel de atención.

La experiencia acumulada con otros productos de la biotecnología cubana, como CIMAvax-EGF, puede servir como antecedente para analizar procesos de investigación traslacional, producción nacional, formación de recursos humanos y seguimiento de pacientes.⁽¹²⁾ No obstante, la experiencia de un producto no constituye evidencia de eficacia para otro. Cada intervención debe demostrar de manera independiente su relación beneficio-riesgo, efectividad y sostenibilidad económica.

En este proceso, la ética investigativa exige diferenciar los resultados demostrados de las hipótesis pendientes y evitar que el origen nacional de un producto se convierta en argumento suficiente para anticipar su utilidad clínica. El análisis de este producto permite diferenciar resultados preclínicos de evidencia clínica, significación estadística de relevancia clínica, eficacia de efectividad y disponibilidad nacional de costo-efectividad demostrada. Estas distinciones forman parte de la

formación de profesionales capaces de interpretar la literatura científica antes de trasladar sus resultados a la práctica.

Desde esta perspectiva, las prioridades de investigación comprenden ensayos clínicos con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado, estudios de efectividad en condiciones habituales, vigilancia de la seguridad de la administración intranasal y evaluaciones económicas. La creación de registros nacionales podría contribuir posteriormente a reunir información sobre respuesta clínica, adherencia y eventos adversos durante períodos superiores a los de los estudios iniciales.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible sobre NeuroEPO en la enfermedad de Alzheimer, representada principalmente por el ensayo ATHENEA, muestra diferencias estadísticamente significativas en la función cognitiva y algunas variables secundarias después de 48 semanas. Sin embargo, la ausencia de cambios relevantes en las actividades de la vida diaria limita la interpretación de su beneficio clínico y no permite establecer una modificación sostenida de la evolución de la enfermedad.

Los estudios preclínicos aportan fundamentos para continuar la investigación y la administración intranasal constituye una alternativa de interés, pero persisten incertidumbres sobre la seguridad a largo plazo, la efectividad en condiciones habituales, la relevancia funcional de los cambios cognitivos y la costo-efectividad. En consecuencia, se requieren estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado, vigilancia de seguridad, evaluación de efectividad y análisis económico antes de considerar una incorporación asistencial más amplia.

En Cuba, NeuroEPO representa una experiencia de investigación traslacional que también ofrece oportunidades para fortalecer la formación médica en lectura crítica y toma de decisiones basada en evidencia. Su eventual utilización debe sustentarse en resultados clínicos y de efectividad suficientes, con una valoración independiente de sus beneficios, riesgos y sostenibilidad.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

LCMM: conceptualización, investigación, análisis de la información, redacción del borrador original, revisión y edición.

RFP: investigación, análisis de la información, redacción del borrador original, revisión y edición.

YJJC: conceptualización, investigación, análisis de la información, redacción del borrador original, revisión y edición.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relacionados con el presente artículo.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no recibieron financiación específica para la elaboración del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Llibre Guerra JJ, et al. Demencias y enfermedad de Alzheimer: un recorrido por la historia. GeroInfo Rev Gerontol Geriatr [Internet]. 2025 [citado 24 Sep 2026];9:e94. Disponible en: <https://revgeroinfo.sld.cu/index.php/gerf/article/view/94>
2. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. Transfus Med Hemother. 2013;40(5):302-9. doi:[10.1159/000356193](https://doi.org/10.1159/000356193)
3. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. doi:[10.1056/NEJMoa2212948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948)
4. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. Nat Rev Neurosci. 2005;6(6):484-94. doi:[10.1038/nrn1687](https://doi.org/10.1038/nrn1687)
5. Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of erythropoietin in the brain. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;64(2):159-71. doi:[10.1016/j.critrevonc.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.03.001)
6. Babazadeh M, Sanaie S, Rahnemayan S. Therapeutic and biomarker potential of erythropoietin in neurodegenerative diseases: a systematic review. BMC Neurol. 2026;26(1):127. doi:[10.1186/s12883-026-04627-9](https://doi.org/10.1186/s12883-026-04627-9)
7. Hartung T, Freyer D, Zemella A, Radbruch H, Weiner J, El-Din JJ, et al. Non-hematopoietic erythropoietin splice variant is produced in the diseased human brain and confers neuroprotection. Front Cell Neurosci. 2025;19:1677505. doi:[10.3389/fncel.2025.1677505](https://doi.org/10.3389/fncel.2025.1677505)
8. Fernández Peña G, Pérez Hernández CL, Fernández Romero T. Protective potential of NeuroEPO: there is still a lot to be explored. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2022 [citado

24 Sep 2026];21(4):e5000. Disponible en:

<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5000>

9. Shim KH, Ha S, Choung JS, Choi JI, Kim DY, Kim JM, et al. Therapeutic effect of erythropoietin on Alzheimer ' s disease by activating the serotonin pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8144. doi:[10.3390/ijms23158144](https://doi.org/10.3390/ijms23158144)

10. Garzón F, Coimbra D, Parcerisas A, Rodríguez Y, García JC, Soriano E, et al. NeuroEPO preserves neurons from glutamate-induced excitotoxicity. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(4):1469-83. doi:[10.3233/JAD-180668](https://doi.org/10.3233/JAD-180668).

11. Sosa S, Bringas G, Urrutia N, Peñalver AI, López D, González E, et al.; ATHENEA Investigators. NeuroEPO plus (NeuralCIM®) in mild-to-moderate Alzheimer ' s clinical syndrome: the ATHENEA randomized clinical trial. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):215. doi:[10.1186/s13195-023-01356-w](https://doi.org/10.1186/s13195-023-01356-w)

12. Tagliamento M, Rijavec E, Barletta G, Biello F, Rossi G, Grossi F, et al. CIMAvax-EGF, a therapeutic non-small cell lung cancer vaccine. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):829-35. doi:[10.1080/14712598.2018.1492539](https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1492539)