

**Universidad de Ciencias Médicas  
Santiago de Cuba**

**CURSO VIRTUAL**

**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**AUTORES**

**MSc. Lianne Chang Arañó**

**MSc. Iván Delgado Suárez**

**Dr.C. Wilkie Delgado Correa**

# CÁTEDRA HONORÍFICA



• **ALOIS  
ALZHEIMER**

# **SUPERCURSO**

## **OBJETIVOS 1**

- **Explicar los aspectos históricos, la fisiopatología, y los trastornos presentes en la enfermedad de Alzheimer, así como los principales índices de prevalencia en Cuba y el mundo.**

## OBJETIVOS 2

- **Brindar conocimientos integrales sobre esta entidad y contribuir a la concienciación sobre los desafíos para la salud individual y la población en general**

# ÍNDICE

- **Generalidades**
- **Anátomo-fisiología de las estructuras relacionadas**
- **Etiología. Trastornos**
- **Causas de los trastornos cognitivos**
- **Epidemiología: Indicadores**
- **Posibilidades terapéuticas y de investigación**

# Enfermedad de Alzheimer

## Aspectos históricos

- La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso cerebral. Es una forma de demencia cuyo nombre hace honor al médico Alois Alzheimer quien fue el primero en describir los síntomas y los signos histológicos

# ORIGEN DEL DESCUBRIMIENTO

- **Con respecto al término "Enfermedad de Alzheimer" éste se origina en el registro del caso de una paciente de 51 años de edad llamada Auguste D. quien había sido ingresada en el hospital de Frankfurt el 25 de noviembre de 1901, con signos de demencia.**

# OTROS ESTUDIOS POSTERIORES

- En la medida que la enfermedad de Alzheimer ha ido adquiriendo mayor importancia, se ha generado también interés en su historia médica. En 1992 y 1997 se logró recuperar las preparaciones histológicas originales de Auguste D. y Johann F., los primeros dos pacientes estudiados y descritos por Alzheimer . Se han podido por lo tanto reevaluar aspectos neuropatológicos y clínicos.

## INTERROGATORIO DEL DR. ALZHEIMER

- El propio Alzheimer examinó a la paciente y de su puño y letra está escrito lo siguiente:  
"ella permanece sentada en la cama con expresión de impotencia. Le pregunto: ¿cuál es su nombre? Auguste. ¿y su apellido? Auguste. ¿y el nombre de su esposo? Auguste. Yo pienso. ¿el de su marido? Ah, mi marido (ella mira como si no comprendiera la pregunta ). ¿está usted casada? Con Auguste. ¿Sra. D.? Sí, con Auguste D".

# Enfoque clínico de la paciente

- En el estudio del caso de Auguste D., cuyas notas clínicas fueron descubiertas años después en un instituto de la Universidad de Frankfurt, Alzheimer destacó que la paciente "no comprendía el mundo alrededor de ella, tenía alucinaciones, estaba desorientada, paranoídea y hablaba con dificultad". Sus primeros síntomas habían sido perturbadores sentimientos celotípicos hacia su marido.

# SISTEMA NERVIOSO

- Conjunto de estructuras que en el transcurso de la evolución filogenética se han diferenciado, mediante la especialización, en dos de las propiedades fundamentales de la materia orgánica para:
  - Informarse o enterarse de lo que sucede en su medio.
    - Interpretar esa información y regular o ajustar la función del organismo, mediante respuestas adecuadas, para mantener la vida.

## Cerebral Cortex



# Niveles principales de función del Sistema Nervioso

1. Nivel medular

2. Nivel encefálico bajo

3. Nivel encefálico alto o cortical.

- MÉDULA ESPINAL- BULBO O MÉDULA OBLONGADA – PROTUBERANCIA – CEREBELO – MESENCÉFALO O CEREBRO MEDIO – DIENCÉFALO (TÁLAMO E HIPOTÁLAMO) – HEMISFERIOS CEREBRALES Y GÁNGLIOS BASALES, HIPOCAMPO Y NÚCLEO AMIGDALINO

# CEREBRO

- **100 mil millones de células (100 000 000 000)**
- **3,2 millones de kilómetros de fibras**
- **1 mil millones de millones de conexiones (mil billones) 1 000 000 000 000 000**
- **Todo agrupado en 1,5 litros**
- **Peso 1,5 kilogramo**

# **FUNCIONES SINÁPTICAS DE LAS NEURONAS**

- **Transmiten la información en forma de potencial de acción o impulso nervioso.**
- **Bloqueo del impulso de una neurona a otra.**
- **Cambiar el impulso de único a repetido.**
- **Integrarse con los impulsos de otras neuronas para dar lugar a modelos muy complejos de impulsos en las neuronas sucesivas.**

# Partes y funciones del cerebro

- **Lóbulo Frontal:** controla el razonamiento, las emociones, parte del habla y de los movimientos.
- **Lóbulo Parietal:** controla las sensaciones del contacto, el dolor, la temperatura y partes del habla.
- **Lóbulo Temporal:** controla la memoria, sentido del oído, y partes del habla.
- **Lóbulo Occipital:** controla la visión.

# **FUNCIONES BÁSICAS CEREBRALES**

- **El cerebro es la porción más grande del encéfalo y está formada por dos hemisferios cerebrales (o mitades). Controla los movimientos voluntarios, el habla, la inteligencia, la memoria, las emociones y procesa la información que recibe a través de los sentidos.**

# **FUNCIONES BÁSICAS 2**

- **La porción exterior es la Corteza cerebral. Un sistema complejo integrado por neuronas y fibras nerviosas o de vías de nervios conecta el cerebro con el resto del cuerpo, por lo que la comunicación puede ocurrir en segundos.**

# **FUNCIONES BÁSICAS 3**

- **El cerebro es la parte más grande del encéfalo y controla el pensamiento, el aprendizaje, la resolución de problemas, las emociones, la memoria, el habla, la lectura, la escritura y los movimientos voluntarios.**
- **La corteza cerebral se organiza en diferentes áreas funcionales como las áreas sensitivas, motoras y de asociación.**
- **El cerebelo, otra parte del encéfalo, controla la motricidad fina, el equilibrio y la postura.**

# **FUNCIONES COGNITIVAS**

- **Las funciones cognitivas más importantes son la atención, la orientación, la memoria, las gnosias, las funciones ejecutivas, las praxias, el lenguaje, la cognición social y las habilidades visoespaciales.**

# ALZHEIMER E HISTOPATOLOGÍA CEREBRAL 1

- **Está establecido que en el cerebro de una persona con enfermedad de Alzheimer se forman placas amiloides, y las proteínas tau cambian de forma y se convierten en ovillos. A pesar de que no se sabe qué factor inicia el proceso de la enfermedad de Alzheimer, se conoce que el daño al cerebro empieza de 10 a 20 años antes de que algún problema sea evidente.**

# ALZHEIMER E HISTOPATOLOGÍA CEREBRAL 2

- Los ovillos empiezan a desarrollarse en la parte profunda del cerebro, en una zona llamada corteza entorrinal, y las placas se forman en otras zonas. A medida que se van formando más y más placas y ovillos en zonas particulares del cerebro, las neuronas sanas empiezan a funcionar con menos eficacia.

# ALZHEIMER E HISTOPATOLOGÍA 3

- Las NEURONAS pierden su habilidad de funcionar y comunicarse entre sí, y finalmente mueren. Este perjudicial proceso se propaga a una estructura cercana, llamada HIPOCAMPO, el cual es esencial en la formación de los recuerdos. A medida que aumenta la muerte de las neuronas, las regiones afectadas del cerebro empiezan a encogerse. En la fase final de la enfermedad, los daños son mayores y los tejidos del cerebro se han retraído mucho.

# ALZHEIMER Y NEUROTRANSMISORES

- En la enfermedad de Alzheimer se degeneran partes del cerebro, se destruyen células nerviosas y se reduce la respuesta de las restantes neuronas a los neurotransmisores químicos que transmiten las señales entre las neuronas en el cerebro.

# RELACIONES DE CONCEPTOS FISIOLÓGICOS: MEMORIA

- **Memoria:** es el proceso de almacenamiento de la información para luego recordarla. Hay diferentes tipos de memoria. La memoria de corto plazo almacena información por unos pocos segundos o minutos. La memoria de largo plazo la almacena por un período más largo de tiempo, incluyendo horas, días, meses, años y hasta toda la vida.

# RELACIONES DE CONCEPTOS FISIOLÓGICOS: CONCIENCIA

- La conciencia, en términos generales, puede definirse como esa capacidad que tiene el ser humano de "darse cuenta de ... algo". Aquello de lo que un ser humano puede darse cuenta de su saber, constituye el contenido de su conciencia o de sus estados conscientes

# RELACIONES DE CONCEPTOS FISIOLÓGICOS: AMNESIA

- La amnesia supone la pérdida de recuerdos, incluidos hechos, información y experiencias.
- Las amnesias tienen distintas causas, que incluyen una lesión cerebral traumática, demencias degenerativas, enfermedades metabólicas, convulsiones y trauma o estrés psicológico. Puede ser transitoria.

# RELACIONES DE CONCEPTOS FISIOLÓGICOS: DEMENCIA

- La demencia obedece a un grupo de trastornos caracterizados por el deterioro de, al menos, dos funciones cerebrales, como la memoria y la razón.
- Los síntomas incluyen olvidos, aptitudes sociales restringidas y razonamiento tan limitado que interfiere en las actividades diarias.

# Epidemiología: Indicadores sobre la demencia y el mal de Alzheimer

- Según la OMS actualmente, más de 55 millones de personas tienen demencia en todo el mundo. Cada año, hay casi diez millones de casos nuevos.
- La demencia es el resultado de diversas enfermedades y lesiones que afectan el cerebro. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y puede representar entre un 60% y un 70% de los casos.

# Epidemiología: Indicadores en Cuba

- En Cuba, los estudios epidemiológicos realizados han mostrado una prevalencia de demencia de un 10.2% en personas de 65 años y más.
- Se estima que alrededor de 160 000 personas viven con demencia en estos momentos en nuestro país, el 1.3% de la población cubana, pero esa cifra va a llegar a las 300 000 personas en el año 2040, elevando esa proporción al 3% de la población.

# Conclusiones según la OMS

- Es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un trastorno del cerebro que lentamente destruye la memoria y las habilidades de pensamiento y, con el tiempo, la capacidad de realizar hasta las tareas más sencillas. Esta enfermedad se inicia 20 años antes que aparezcan los primeros síntomas, con estadios posteriores de leve, moderado y grave. La prevención primaria se iniciaría en las personas a los 30 o 50 años de edad.

# Diez signos de alarma (Asociación de Alzheimer) 1

- **1. Cambios de memoria que afectan a la vida cotidiana: olvidar información recién aprendida, pedir la misma información repetidamente, depender de ayudas para hacer cosas que antes hacía solo.**
- **2. Dificultad para planificar o resolver problemas.**

# Diez signos de alarma (Asociación de Alzheimer) 2

- **3. Dificultad para desempeñar tareas habituales en la casa, en el trabajo o en su tiempo libre.**
- **4. Desorientación en tiempo y lugar. para comprender imágenes visuales y relacionar objetos en el entorno.**

# Diez signos de alarma (Asociación de Alzheimer) 3

- **5. Dificultad para comprender imágenes visuales y relacionar objetos en el entorno.**
- **6. Problemas nuevos en el lenguaje oral y escrito.**
- **7. Colocar objetos fuera de su lugar habitual**
- **y ser incapaces de recuperarlos.**

# Diez signos de alarma (Asociación de Alzheimer) 4

- 8. Disminución o falta de juicio para tomar decisiones.
- 9. Pérdida de iniciativa a la hora de tomar parte en el trabajo o en las actividades sociales.
- 10. Cambios en el humor o en la personalidad

# Resumen de signos

- Los problemas pueden incluir los siguientes:
- Depresión.
- Pérdida de interés por actividades.
- Aislamiento social.
- Cambios del estado de ánimo.
- Desconfianza de otras personas.
- Ira o agresividad.
- Cambios en los hábitos de sueño.
- Desorientación.

# PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Las pruebas avanzadas incluyen tipos específicos de exploraciones por tomografía por emisión de positrones y pruebas que miden las proteínas amiloides y tau en la parte líquida de la sangre y del líquido cefalorraquídeo.
- En Cuba las pruebas de marcadores sólo se realizan en centros de la ciudad de La Habana.

# Ensayos clínicos en Cuba con NeuroEpo 1

- Una investigación se desarrolla en La Habana bajo el título:
- “Evaluación de la eficacia y seguridad de la administración de NeuralCIM<sup>®</sup>/NeuralCIM<sup>®</sup>-Donepezilo vs. Donepezilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada”.

# Ensayo Clínico con NeuroEpo 2

- El NeuralCIM<sup>®</sup>/ o NeuroEpo es el producto cubano (Eritropoyetina) autorizado para el ensayo clínico fase III
- El Donepezilo es el medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), para su uso internacional en la demencia de Alzheimer.

## Ensayos clínicos en Cuba con NeuroEpo 3

- Otro ensayo se efectúa en hospitales en el resto del país, y se enfoca en la “Evaluación de la efectividad y seguridad de la administración nasal de NeuralCIM en pacientes con fenotipo enfermedad de Alzheimer leve moderado variante amnésica”.

## Ensayos clínicos en Cuba con NeuroEpo 4

- El primero de los estudios, en la capital, alcanzará una muestra de 413 personas, (en 10 centros), mientras la investigación en el resto del territorio nacional incluye 1 456 pacientes (en 1 hospital x provincia, y 2 hospitales en Santiago de Cuba y Granma)

# Ensayos clínicos en Cuba con NeuroEpo 5

- En La Habana, los pacientes van a estar diagnosticados no solo desde el punto de vista clínico, sino molecular. Además, las resonancias, una de las pruebas que requiere la investigación, se efectuarán en el Instituto de Neurología y Neurocirugía, el hospital Hermanos Ameijeiras y en el Centro de Neurociencias de Cuba. Los pacientes serán además estudiados por SPECT, una técnica compleja que permite obtener imágenes sobre el funcionamiento de diferentes regiones cerebrales, entre otros exámenes.

# Ensayos clínicos en Cuba con NeuroEpo 6

- Por primera vez en Cuba se va a hacer un marcador biológico de la enfermedad. Se determinará en un ensayo la ABeta42, una proteína en el líquido cefalorraquídeo, que es confirmación del diagnóstico de demencia de alzhéimer.
- Está previsto dentro del estudio evaluar también la proteína neuronal Tau, que está aumentada en pacientes con alzhéimer.

# Ensayos clínicos en Cuba con NeuroEpo 6

- **DURACIÓN DEL ENSAYO NACIONAL**
- **El estudio en La Habana tendrá una duración de 18 meses, y en el resto del país se extenderá por 24 meses, cada uno de ellos con análisis intermedios para evaluar el cumplimiento de las hipótesis propuestas.**

## **Ensayos clínicos con NeuroEpo 7: Resultado esperado.**

- **Este ensayo clínico fase III se espera confirme los resultados alentadores con respecto al uso del producto ya obtenidos en el fase II, sino a confirmar su eficacia y seguridad, solo o en combinación con el Donepezilo.**

# Tratamiento farmacológico

- **Existen dos tipos de medicamentos para tratar la enfermedad de Alzheimer: los que alivian temporalmente algunos síntomas y los que retrasan el avance de la enfermedad**
- **Algunos de los medicamentos utilizados son:**
- **Brexpiprazol (antipsicótico atípico)**
- **Donepezilo (inhibidor de la colinesterasa)**
- **Galantamina (inhibidor de colinesterasa)**
- **Memantina (antagonista de NMDA)**
- **Memantina y Donepezilo (combinación)**

# PROYECCIONES TERAPÉUTICAS

- Existen más de 300 fármacos que se están investigando en relación con la enfermedad de Alzheimer en el mundo, hasta ahora esta es una enfermedad degenerativa progresiva y de lo que se trata es de enlentecer el curso de la misma.

# Factores protectores y de riesgos

- Destacan como factores protectores: la educación, la estimulación cognitiva y la actividad física, nutrición adecuada y buenos hábitos de vida.
- Evitar factores de riesgos: el tabaquismo y el alcoholismo. Controlar enfermedades crónicas como la diabetes y la hipertensión arterial, así como la depresión, la contaminación ambiental y los traumatismos craneales.

# Qué es la NeuroEpo?

- La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína, cuya función más reconocida es la regulación de la hematopoyesis. La EPO se une a receptores en las células progenitoras eritroides y promueve la supervivencia, la proliferación y la diferenciación a eritrocitos maduros. El sitio principal de producción de la EPO es el riñón.

# APLICACIÓN EN EL ENSAYO ALZHEIMER

- Los sujetos recibirán, 0.5 mg de neuroEPO (equivale a 0.5 mL), administrado por vía nasal 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes), durante 104 semanas. NeuroEPO es una formulación nasal (gotas nasales). Se adiciona 0.25 mL en cada fosa nasal, para obtener una dosis total de 0.5 mL.

# GRUPOS E INTERVENCIÓN EN EL ENSAYO

- **Grupo A (experimental): 0.5 mg** de NeuroEPO por vía intranasal, 3 veces por semana, durante 4 semanas (**periodo de inducción**) y posteriormente 1 mg semanal por 44 semanas (**periodo de mantenimiento**).
- **Grupo B (experimental): 1.0 mg** de neuroEPO por vía intranasal, 3 veces por semana durante 4 semanas (**periodo de inducción**) y posteriormente continuar con la misma dosis de forma semanal por 44 semanas (**periodo de mantenimiento**)

# Título completo del estudio

- **Evaluación de la eficacia y seguridad de la administración nasal de NeuroEPO en pacientes con enfermedad de Alzheimer Leve/Moderada**

# Nombre y presentación del producto

- **Nombre del producto: NEURALCIM<sup>®</sup>**  
(Eritropoyetina humana recombinante de bajo contenido de ácido siálico).
- **Forma farmacéutica: Solución para instilación nasal. Fortaleza: 1 mg/mL**
- **Presentación: Estuche con 1 estuche por 6 bulbos de vidrio incoloro de 1 mL, 6 jeringuillas desechables plásticas estériles de 1 mL con aguja y 2 limitadores de dosis**
- **Centro de inmunología molecular, La Habana.**

# Ingredientes del producto

- Cada bulbo de 1 mL contiene:
- Eritropoyetina humana recombinante de bajo contenido de ácido siálico 1 mg
- Cloruro de sodio
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Fosfato de sodio monobásico
- Fosfato de sodio dibásico
- Polisorbato 80
- Ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA) Y Agua para inyección

# Indicaciones terapéuticas

- **Indicaciones terapéuticas:**
- **Enfermedad de Alzheimer Leve y Moderada.**
- **Contraindicaciones:**
- **Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a compuestos de composición química o biológica semejantes a los componentes de la formulación de este producto.**

## Efectos comprobados en estudios previos 1

- **NEURALCIM<sup>®</sup> ejerce su función farmacológica como agente neuroprotector. Actúa en el cerebro de forma paracrina/autocrina activando múltiples mecanismos de señalización para inhibir la apoptosis y por tanto inhibe la muerte celular neuronal; reduce la inflamación y el edema local.**

## Efectos comprobados en estudios previos

- Induce la sobreexpresión del receptor de la EPO; incrementa los niveles del factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y de la enzima Glutación-S-transferasa (GST) principal defensa contra los xenobióticos de origen exógeno o endógeno, en regiones corticales y subcorticales; induce la síntesis de la proteína Neuroglobina selectivamente en las regiones dañadas; de la angiogénesis y prolongación de los capilares; protege el endotelio vascular.

## Efectos comprobados en estudios previos 2

- **Contribuye de manera directa a la neurogénesis y finalmente a la neuroplasticidad que garantiza la nueva homeostasis y rescate de funciones dañadas o pérdidas por una injuria al cerebro.**

## Efectos comprobados en estudios previos 3

- Las propiedades farmacodinámicas (mecanismo neuroprotector) se han evaluado en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. En modelos murinos inducidos y doble transgénico de la enfermedad de Alzheimer, NEURALCIM<sup>®</sup> mostró disminución de la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la apoptosis celular, impidió las alteraciones del comportamiento en el área cognitiva de la patología de la Enfermedad de Alzheimer y disminuyó el beta amiloide asociado a placa.

# DÍA DEL ALZHEIMER

- El Día mundial del Alzheimer
- se conmemora
- el 21 de septiembre,
- fecha elegida por la OMS y la Federación Internacional de Alzheimer, en la cual se llevan a cabo actividades en diversos países para concienciar y ayudar a prevenir la enfermedad.

# HIPÓCRATES (Siglo V a.e.)

- “Los hombres lo deberían saber todo del cerebro, y sólo del cerebro surgen nuestros placeres, alegrías, risas y bromas, así como nuestros dolores, penas y lágrimas. A través de él pensamos, vemos, oímos y distinguimos lo feo de lo bonito, lo malo de lo bueno, lo agradable de lo desagradable ”

# AUTOEVALUACIÓN

- **Cómo Ud. define a la enfermedad de Alzheimer?**
- **¿En esencia cuáles son los mecanismos causales de la enfermedad?**
- **¿Cuáles son los trastornos iniciales más característicos?**
- **¿En qué consiste actualmente la terapéutica medicamentosa?**
- **¿En qué consisten los ensayos en fase III que se desarrollan en Cuba?**

# Bibliografía

- 1. Editorial. Potencial protector de la NeuroEPO: queda aún mucho por explorar. Rev haban cienc méd vol.21 no.4 La Habana jul.-ago. 2022 Epub 10-Jul-2022
- 2. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. Front Physiol [Internet]. 2020 [Citado 08/08/2022];10:[Aprox. 2 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984352/1>. [ Links ]
- 3. Peng B, Kong G, Yang C, Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. Cell Death Dis [Internet]. 2020 [Citado 08/08/2022];11(2):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2276-82>. [ Links ]
-

- 4. Garzón F, Coímbra D, Parcerisas A, Rodríguez Y, García JC, Soriano E, et al. NeuroEPO Preserves Neurons from Glutamate-Induced Excitotoxicity. J Alzheimer's Dis. 2018 Jan 1;65(4):1469-83. [ [Links](#) ]
- 5. Fernando G, Yamila R, César GJ, Ramón R. Neuroprotective Effects of neuroEPO Using an In Vitro Model of Stroke. Behavioral Sciences Multidisciplinary Digital Publishing Institute [Internet]. 2018 [Citado 08/08/2022];26:[Aprox. 2 p]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-328X/8/2/26/htm4>. [ [Links](#) ]
- 6. Maurice T, Mustafa MH, Desrumaux C, Keller E, Naert G, de la C García Barceló M, et al. Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the A $\beta$ 25-35 non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Psychopharmacol. 2013;27(11):1044-57. [ [Links](#) ]

- 7. Santos Morales O, Díaz Machado A, Jiménez Rodríguez D, Pomares Iturralde Y, Festary Casanovas T, González Delgado CA, et al. Nasal administration of the neuroprotective candidate NeuroEPO to healthy volunteers: A randomized, parallel, open-label safety study. BMC Neurol [Internet]. 2017 Jul [Citado 08/08/2022];17(1):1-9. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12883-017-0908-010>. [ Links ]
- 8. García Llano M, Pedroso Ibáñez I, Morales Chacón L, Rodríguez Obaya T, Pérez Ruiz L, Sosa Testé I, et al. Short-term tolerance of nasally-administered NeuroEPO in patients with Parkinson disease. MEDICC Rev [Internet]. 2021 [Citado 08/08/2022];23(1):49-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=10455011>. [ Links ]
- 9. Vega MLB, Shengnan L, León YR, Rodríguez AM, Fernández EC, Llano MG, et al. NeuroEPO improves cognition in Parkinson's disease. Preliminary report. MedRxiv [Internet]. New York: MedRxiv; 2022 [Citado 17/04/2022]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.24.22271444v2> [ Links ]

- **10.** Alzheimer%20%20preguntas%20y%20respuestas%20%E2%80%93%20Sitio%20oficial%20de%20gobierno%20del%20Ministerio%20de%20Salud%20P%C3%ABlica%20en%20Cuba.htm
- **11.** <https://historia.nationalgeographic.com.es/a/alois-alzheimer>
- **12.** <https://concepto.de/memoria/#ixzz8m5ztpiQD>
- **13.** [Alzheimers.gov.htm](http://Alzheimers.gov.htm)
- **14.** Demencias y enfermedad de Alzheimer: una prioridad nacional. Rev Cubana Salud Pública vol.39 no.4 Ciudad de La Habana sep.-dic. 2013
- **15.** Ferri C, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112-7.

- 16. World Health Organization. Dementia: A public health priority. Geneva: WHO; 2012 [cited 2013 Jun 3]. Available from:  
[http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012)
- 17. Llibre Rodríguez J, Valhuerdi Cepero A, Sanchez Gil I, Reyna C, Guerra Hernández M, Copeland J, et al. The prevalence, correlates and impact of dementia in Cuba. A 10/66 Group population-based survey. Neuroepidemiology. 2008;31:243-251.
- 18. Informe sobre la situación mundial de la respuesta de la salud pública a la demencia: resumen ejecutivo [Global status report on the public health response to dementia: executive summary]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA. Disponible <http://apps.who.int/iris>.

- **19. Enfermedad de Alzheimer. Disponible en:**  
<https://blogs.sld.cu/alzheimer/preguntas-frecuentes/>
- **20 Revista chilena de neuro-psiquiatría: Disponible en:**  
[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272003041200002](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200002)
- **21. Delgado Correa, W. Curso-Módulo de Neurociencias. Maestría MNT. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.**
- **22. Delgado Correa, W; Delgado Suárez, I. Diccionario de Fisiología. Editorial Citmatel. La Habana. 2021.**
- **23. Demencia. Disponible en:**  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>