



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

MEMANTINA VERSUS RIVASTIGMINA EN EL

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHERMEIR,

REVISION SISTEMATICA

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MEDICA

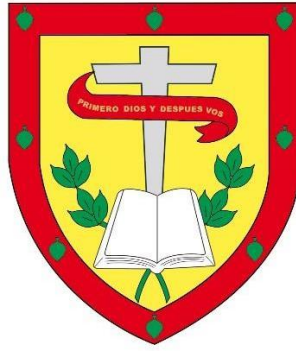
AUTOR: JESSICA ESTEFANIA MOLINA PAGUAY

DIRECTOR: DR. JUAN DIEGO MOSCOSO VINTIMILLA

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

MEMANTINA VERSUS RIVASTIGMINA EN EL

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHERMEIR,

REVISION SISTEMATICA

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

MEDICA

AUTOR: JESSICA ESTEFANIA MOLINA PAGUAY

DIRECTOR: DR. JUAN DIEGO MOSCOSO VINTIMILLA

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Jessica Estefania Molina Paguay portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0150014454**. Declaro ser el autor de la obra: "Memantina versus rivastigmina en el tratamiento de la enfermedad de alzheimer, revision sistematica", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 12 de junio del 2026

Jessica Estefania Molina Paguay

C.I. 0150014454

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Memantina versus rivastigmina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, revision sistematica**", realizado por: **JESSICA Estefanía Molina Paguay**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 15 de junio del 2026




CRISTOBAL IGNACIO ESPINOZA DIAZ

RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TITULACION

Agradecimiento

En primer lugar, agradezco a Dios por concederme la sabiduría, la fortaleza y la perseverancia necesarias para culminar esta importante etapa de mi vida. Su guía y bendición me permitieron afrontar cada desafío con fe y confianza, manteniéndome firme en la búsqueda de mis objetivos.

A mi madre, por ser el ejemplo más grande de amor, sacrificio y valentía. A pesar de las adversidades que la vida puso en tu camino, asumiste con entereza y dedicación la responsabilidad de sacar adelante a nuestra familia. Con esfuerzo incansable, amor incondicional y una fortaleza admirable, supiste guiarnos y brindarnos todo lo necesario para que mis hermanos y yo pudiéramos crecer y perseguir nuestros sueños. Gracias por creer en mí, por acompañarme en cada paso, por ser mi apoyo incondicional y por enseñarme que la perseverancia y el trabajo honesto pueden vencer cualquier obstáculo. Este logro también te pertenece, porque detrás de cada meta alcanzada está tu sacrificio, tu amor y tu confianza en mí.

A mis hermanos, por compartir conmigo este camino y por ser una fuente constante de motivación, compañía y fortaleza en cada etapa de mi formación.

A mis abuelos, Mamita y Papito, por el amor, los consejos y el apoyo que me brindaron a lo largo de mi vida. En especial a ti, Papito, que hoy te encuentras en el cielo. Gracias por creer en mí desde que era una niña, por escuchar cada uno de mis sueños y por impulsarme a luchar por ellos. Aunque no pudiste estar físicamente para verme convertirme en médica, sé que desde el cielo compartes mi alegría y te sientes orgulloso de este logro. Llevo conmigo cada enseñanza, cada palabra de aliento y el recuerdo de aquellos momentos en los que te contaba mis anhelos de infancia. Este triunfo también es tuyo y siempre ocuparás un lugar especial en mi corazón.

A mi familia, que hoy se encuentra lejos, gracias por su amor y apoyo incondicional. Mientras estuvieron aquí, caminaron paso a paso conmigo en la construcción de este sueño, acompañándome en cada esfuerzo, sacrificio y logro alcanzado. Y ahora, a pesar de la distancia, continúan siendo mi fortaleza, brindándome palabras de aliento, motivación y cariño. Gracias por demostrarme que los lazos familiares no conocen fronteras y que el verdadero apoyo permanece presente sin importar los kilómetros que nos separen.

A Andrés, gracias por acompañarme durante este proceso, por tu amor, paciencia y apoyo incondicional. Gracias por estar presente en los momentos de alegría, pero también en aquellos días de cansancio. Tu compañía y tus palabras de aliento en mí fueron un impulso constante para seguir adelante y no rendirme en la búsqueda de este sueño. Y cómo olvidarme de Coco, mi hijo perruno, quien sin poder pronunciar una sola palabra supo acompañarme en los momentos más difíciles. Gracias por brindarme consuelo en las noches de llanto, por tu compañía incondicional durante largas jornadas de estudio y por recordarme, con tu cariño sincero, la importancia de seguir adelante incluso en los días más complicados. Tu amor puro hizo este camino mucho más llevadero.

A mis profesores, cuyo compromiso académico, experiencia y vocación de servicio contribuyeron significativamente a mi formación profesional. Gracias por compartir sus conocimientos, orientarme con dedicación y ser un ejemplo de esfuerzo, responsabilidad y excelencia.

A todos ellos, expreso mi más profunda gratitud, ya que su apoyo, confianza y acompañamiento fueron fundamentales para alcanzar esta meta y hacer posible la culminación de este importante logro académico.

Dedicatoria

Dedico este trabajo

En primer lugar, a mi madre, quien, con su amor incondicional, esfuerzo y sacrificio hizo posible que hoy alcance esta meta. Gracias por ser mi ejemplo de fortaleza, por no rendirte ante las adversidades y por luchar cada día para brindarnos un mejor futuro. Este logro es también tuyo, porque detrás de cada paso que he dado siempre ha estado tu apoyo, tu confianza y tu inmenso amor.

A mis hermanos, por ser mi compañía, mi motivación y una parte fundamental de mi vida. Gracias por compartir conmigo cada desafío y cada alegría, por creer en mis capacidades y por impulsarme a seguir adelante en los momentos más difíciles. Este logro también les pertenece, porque han sido parte de este camino y de cada esfuerzo realizado para alcanzar este sueño.

Este logro también dedico a mis ángeles del cielo quienes partieron con la ilusión y esperanza de verme cumplir mis sueños, aunque ya no se encuentren físicamente a mi lado, su presencia vive en cada uno de mis pasos y en cada meta alcanzada. Sé que desde el cielo celebran conmigo este momento tan especial. Este logro también está dedicado a ustedes, porque fueron inspiración, fortaleza y motivo para nunca rendirme.

Memantina versus rivastigmina en el tratamiento de Alzheimer. Revisión sistemática

Jessica Estefanía Molina Paguay

Universidad Católica de Cuenca, jessica.molina@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta la memoria, el razonamiento y la capacidad para realizar actividades diarias. Además, puede provocar cambios en el comportamiento y la identidad de las personas que la padecen. Su evolución suele ser gradual y se clasifica en etapas leve, moderada y grave. Cada paciente presenta manifestaciones distintas según el avance de la enfermedad. A nivel cerebral, se produce daño neuronal, pérdida de conexiones entre neuronas y muerte celular. Diversos estudios sugieren que esta enfermedad se desarrolla por la interacción de factores genéticos, ambientales y hábitos de vida que afectan al encéfalo con el paso del tiempo. Por ello, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el medicamento más efectivo para el tratamiento del Alzheimer?. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática basada en la guía PRISMA 2020. La información fue recopilada de bases de datos científicas como PubMed y ProQuest. Los artículos seleccionados fueron evaluados mediante escalas metodológicas para garantizar la calidad y actualidad de la evidencia científica obtenida en los últimos cinco años. **Conclusiones:** Los resultados evidencian que la memantina es utilizada principalmente en etapas moderadas y graves del Alzheimer, mientras que la rivastigmina se emplea en etapas leves a moderadas. Ambos medicamentos forman parte del tratamiento y poseen mecanismos de acción diferentes. Se concluye que la elección del fármaco depende de la etapa de la enfermedad y de la evolución clínica del paciente, sin existir una respuesta definitiva sobre cuál es superior.

Palabras clave: trastorno, Alzheimer, memantina, rivastigmina, efectividad

Memantine Versus Rivastigmine in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder that affects memory, reasoning, and the ability to perform daily activities. Furthermore, it can cause changes in the behavior and identity of individuals who suffer from it. The disease typically progresses gradually and is classified into mild, moderate, and severe stages. Clinical manifestations vary among patients depending on the disease stage. At the brain level, neuronal damage, loss of neuronal connections, and cell death occur. Various studies suggest that this disease develops from the interaction of genetic and environmental factors, as well as lifestyle habits, that affect the brain over time. Therefore, the following research question arises: Which medication is most effective for treating Alzheimer's disease? **Methodology:** A systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. Information was collected from scientific databases such as PubMed and ProQuest. The selected articles were evaluated using methodological scales to ensure the quality and currency of the scientific evidence obtained over the past five years. **Conclusions:** The results show that memantine is primarily used in moderate and severe stages of Alzheimer's disease, while rivastigmine is used in mild to moderate stages. Both medications are part of the treatment regimen and have different mechanisms of action. It is concluded that the choice of medication depends on the disease stage and the patient's clinical course, and that no definitive answer exists regarding which is superior.

Keywords: disorder, Alzheimer's disease, memantine, rivastigmine, effectiveness

INDICE

Introducción.....	10
Objetivos.....	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Materiales y métodos	12
Criterios de elegibilidad	12
Fuentes de información	12
Proceso de selección de estudio.....	13
Valoración de la calidad de documentos.....	13
Resultados.....	15
Características de los estudios elegibles.....	13
Figura 2. Número de documentos encontrados en las bases de datos.....	16
Análisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática.....	19
Discusiones	¡Error! Marcador no definido.
Conclusiones	25
Referencias bibliográficas	26

Introducción

El Alzheimer o más conocido como demencia, afecta gradualmente al pensamiento y disposición para realizar tareas simples y es el trastorno más frecuente en personas de edad avanzada, aunque puede haber otras enfermedades y condiciones que también pueden causar este padecimiento (1,2). Este trastorno es la causa más frecuente de demencia, afectando a más de 55 millones de personas en todo el mundo. La OMS lo describe como una enfermedad neurodegenerativa con origen incógnito que afecta la memoria y la función cognitiva, representando relativamente el 50-75% de casos (3).

Análisis epidemiológicos estiman que en el 2050 existirán al menos 153 millones de personas con Alzheimer en todo el mundo (4). A nivel regional, la prevalencia de demencia en adultos mayores en América Latina es del 7,1%, siendo el Alzheimer la forma más común, aunque se considera que la prevalencia real es mucho mayor a la estimada (5,6). En Ecuador, hasta el 2021 se diagnosticaron 100 mil personas con demencia, de las cuales el 60% tenían Alzheimer (7).

Este tipo de demencia se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria episódica y las funciones cognitivas. Con el avance de la enfermedad, surgen dificultades en el lenguaje y en la percepción visoespacial, además de la posible aparición de alteraciones conductuales como apatía, agresividad y depresión (8). El diagnóstico temprano y la personalización de tratamientos pueden ofrecer nuevas esperanzas para el manejo de la enfermedad (2). Aunque el Alzheimer no tiene cura, los tratamientos actuales se centran en corregir el desequilibrio de neurotransmisores para aliviar los síntomas cognitivos y conductuales de la enfermedad (9). La memantina y la rivastigmina son dos de los fármacos más utilizados en el manejo del Alzheimer (10).

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (11). Su acción farmacodinámica implica la regulación de la actividad del glutamato, un neurotransmisor clave en la memoria y el aprendizaje, previniendo la sobreestimulación de los receptores NMDA, lo que ayuda a mejorar la cognición y las funciones diarias en pacientes con Alzheimer moderado a grave (12). Tras su administración oral, se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en

3 a 7 horas, con una vida media de eliminación de 60 a 80 horas. Se distribuye ampliamente en el organismo y se elimina principalmente sin cambios por vía renal (13).

La rivastigmina es un inhibidor de la colinesterasa. Su acción farmacodinámica consiste en inhibir las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, aumentando la concentración de acetilcolina en el cerebro y mejorando la neurotransmisión colinérgica, lo que puede beneficiar la función cognitiva en pacientes con Alzheimer (14). Tras su administración oral, se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas, con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 hora. Se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente por orina (15).

Por lo tanto, es importante realizar estudios referentes al Alzheimer por el creciente impacto en la salud pública, la economía y la calidad de vida de millones de personas en el mundo. La prevalencia es cada vez mayor y muestra un crecimiento exponencial, el deterioro de la enfermedad causa pérdida de autonomía que genera carga emocional y física sobre los cuidadores del enfermo, hasta la actualidad no existe cura y los tratamientos solo alivian temporalmente los síntomas. Por esto, el análisis de intervenciones y opciones de tratamiento mediante el empleo de neurociencia y medicina es necesario para mejorar la vida del paciente y sus cuidadores (3,16).

La memantina y la rivastigmina han sido ampliamente empleados en el manejo del Alzheimer, pero su eficacia comparativa sigue siendo un tema de debate en la comunidad científica debido la variabilidad en la respuesta de los pacientes y los efectos secundarios asociados a cada medicamento (17). La necesidad de estudios que evalúen su eficacia de manera comparativa plantea la necesidad de analizar la eficacia entre la memantina y la rivastigmina para determinar cuál de estas opciones terapéuticas ofrece mayores beneficios en términos de mejoría cognitiva, funcional y de calidad de vida en los pacientes con Alzheimer.

¿Cuál será el medicamento más efectivo para poder tratar la enfermedad de Alzheimer?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la eficacia entre memantina versus rivastigmina para el tratamiento del Alzheimer.

Objetivos específicos

- Describir el trastorno de Alzheimer
- Revisar la información de artículos científicos que reporten el uso y la eficacia de memantina versus rivastigmina para el tratamiento del Alzheimer.

Materiales y métodos

Para recopilar la información literaria, se siguió un esquema de cinco pasos que incluyen la pregunta de investigación, criterios de inclusión y exclusión, localización y selección de datos, para poder extraer, examinar y descifrar los resultados.

Criterios de elegibilidad

El diseño para la revisión corresponde al método de la GUIA PRISMA 2020. La pregunta de investigación establecida para conducir el proceso metodológico fue: ¿Cuál será el medicamento más efectivo para poder tratar el Alzheimer? Se revisaron estudios de inglés y español de estos últimos cinco años, incluyendo metaanálisis, ensayos clínicos y artículos completos sobre memantina versus rivastigmina en el tratamiento del Alzheimer. Se excluyeron documentos que no pertenecían a los criterios mencionados.

Fuentes de información

Se realizó una revisión sistemática de documentos sobre sociedades científicas para determinar el medicamento más efectivo entre memantina y rivastigmina en el tratamiento del Alzheimer en sus etapas moderadas a graves. Se emplearon diversas fuentes como revisiones sistemáticas, artículos científicos, libros y revistas para esta investigación. Se emplearon fuentes como PubMed y ProQuest para localizar artículos y documentos bibliográficos. Se utilizaron palabras clave como "memantina",

"rivastigmina", "tratamiento del Alzheimer" y combinaciones de estas para obtener información relevante. Se aplicaron estrategias de búsqueda utilizando términos médicos y conectores booleanos como "AND", "OR", y la combinación "memantina and rivastigmina in Alzheimer".

Proceso de selección de estudio

Inicialmente se encontraron 3897 artículos, de los cuales se seleccionaron 93 aplicando filtros de elegibilidad como año de publicación, tipo de estudio y lugar de publicación. Estos artículos fueron almacenados en Zotero para un análisis más detallado, eliminando 3 duplicados y 65 que no cumplían los criterios de revisión.

Valoración de la calidad de documentos

Los documentos restantes fueron organizados en una matriz en Excel y validados utilizando dos escalas: PeDro y estudios transversales.

Resultados

Características de los estudios elegibles

La revisión sistemática se centró en recopilar información de ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones. Para describir la información más reciente, se analizaron únicamente artículos de los últimos 5 años obtenidos de bases de datos como PubMed y ProQuest. Inicialmente se identificaron 3897 artículos (3614 en PubMed y 283 en ProQuest). Después de aplicar filtros de elegibilidad y un cribado más específico, se excluyeron 3804 que no estaban dentro de los criterios de investigación. Se registraron 93 documentos restantes en una subcolección en el gestor bibliográfico Zotero. De los documentos registrados en el gestor, se eliminaron 3 duplicados tras un cribado manual, quedando 90 artículos. Se validaron 44 documentos recolectados en una matriz Excel utilizando las escalas PeDro y de estudios transversales, clasificando la evidencia en alta, media y baja (Tabla 1).

Tabla 1. Evidencia de artículos incluidos para la revisión

Base de datos	Escala	Evidencia	Número de artículos
Pubmed	PeDro	Alta	9
		Media	5
		Baja	9
	Estudios transversales	Alta	5
		Media	5
		Baja	10
Proquest	Estudios transversales	Alta	1
TOTAL			44

Se descartaron aquellos con niveles de evidencia bajos: 3 por no tener el esquema IMDR, 10 por ser narrativos, 6 por ser revisiones bibliográficas, 2 por ser estudios de casos y controles y 8 por no relacionarse al tema, quedando un total de 18 documentos para análisis de texto completo, esto se resume en la Figura 1.

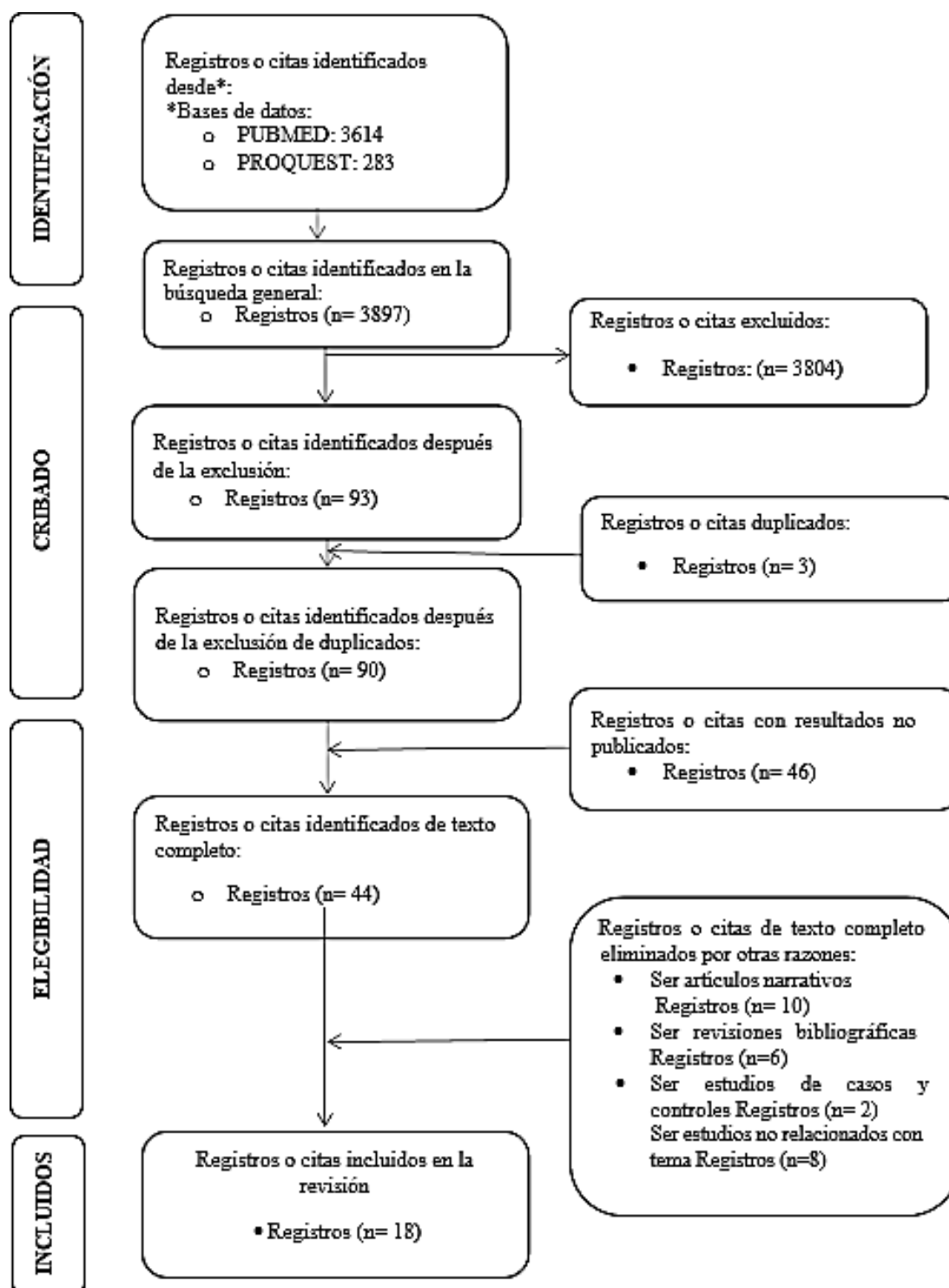


Figura 1. Diagrama de flujo Prisma de los estudios incluidos y excluidos del proceso de selección

En Pubmed se encontraron más artículos relacionados con el tema de investigación después de descartar aquellos con un nivel bajo (Figura 2).

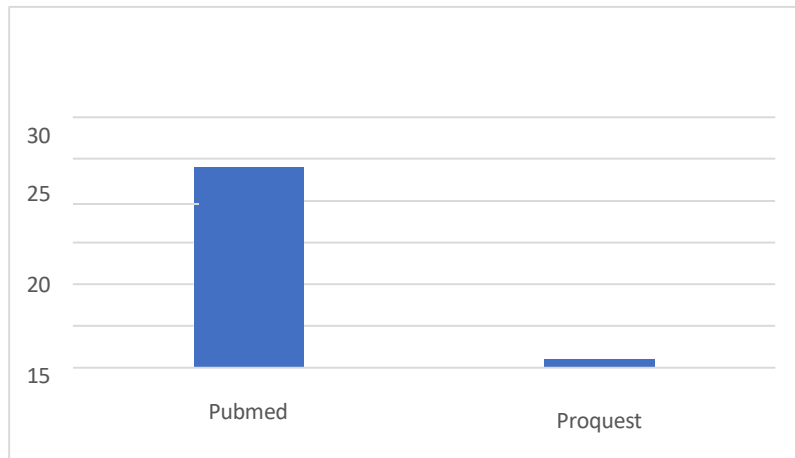


Figura 2. Número de documentos encontrados en las bases de datos

En la Tabla 2 se resume la información más importante de los artículos incluidos en la revisión sistemática relacionados con el uso y la eficacia de memantina y rivastigmina para el tratamiento del Alzheimer que luego se describirán con mayor detalle.

Tabla 2. Información relevante de artículos incluidos para la revisión

Nº	Título	Año de publicación	Escala	Validación	Idea central	Referencia
1	Impact of donepezil and memantine on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer disease: Six-month open-label study	2021	PeDro	Alta	Efecto de memantina en síntomas conductuales	(18)
2	Real-World Use of Symptomatic Treatments in Early Alzheimer's Disease	2023	PeDro	Alta	Evaluación del uso real de tratamientos en fase temprana	(19)
3	An Alzheimer Disease Challenge Model: 24-Hour Sleep Deprivation in Healthy Volunteers, Impact on Working Memory, and Reversal Effect of Pharmacological Intervention: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study	2020	PeDro	Alta	Efecto de la memantina en la memoria tras privación de sueño	(20)
4	Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis	2019	PeDro	Alta	Eficacia combinada de inhibidores de colinesterasa y memantina	(21)
5	Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors	2018	PeDro	Alta	Memantina mantiene la respuesta en Alzheimer moderado a severo	(22)
6	Efficacy and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis	2019	PeDro	Alta	La rivastigmina mejora la cognición y síntomas neuropsiquiátricos	(23)
7	Comparative Efficacy and Acceptability of Cholinesterase Inhibitors and Memantine Based on Dosage in Patients with Vascular Cognitive Impairment: A Network Meta-analysis	2022	EE	Alta	Rivastigmina y memantina son eficaces para el deterioro cognitivo vascular	(24)
8	Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia	2021	PeDro	Media	Evaluación de la continuación o suspensión de inhibidores de colinesterasa y memantina	(25)

9	Comparative Bioavailability Study of a Novel Multi-Day Patch Formulation of Rivastigmine (Twice Weekly) with Exelon® Transdermal Patch (Daily)- A Randomized Clinical Trial	2022	EE	Alta	Compara la biodisponibilidad de un parche de rivastigmina de 2 días con Exelon®	(26)
10	Memantine	2024	PeDro	Alta	Memantina inhibe la excitotoxicidad neuronal en Alzheimer y neurodegeneración	(27)
11	The CITIMERIVA Study: citicolina plus memantina plus rivastigmine in Older Patients Affected with Alzheimer's Disease	2021	PeDro	Media	Eficacia combinada de memantina y rivastigmina	(28)
12	Alzheimer's Disease: Efficacy of Mono- and Combination Therapy. A Systematic Review	2021	EE	Media	Eficacia de terapia monoterápica y combinada	(29)
13	A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Combined Escitalopram and Memantine for Older Adults With Major Depression and Subjective Memory Complaints	2020	EE	Media	Combinación de escitalopram y memantina mejora síntomas cognitivos en Alzheimer	(30)
14	Cost-effectiveness of pharmacological therapies for people with Alzheimer's disease and other dementias: a systematic review and meta-analysis	2022	PeDro	Media	Memantina y rivastigmina son costo-efectivos para Alzheimer moderado	(31)
15	Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis	2019	EE	Media	Rivastigmina y memantina son eficaces para deterioro cognitivo vascular	(32)
16	Sixteen-Week Interventional Study to Evaluate the Clinical Effects and Safety of Rivastigmine Capsules in Chinese Patients with Alzheimer's Disease	2019	PeDro	Media	Rivastigmina mejora la cognición y es segura	(33)
17	Bioavailability Study of a Transdermal Patch Formulation of Rivastigmine Compared with Exelon in Healthy Subjects	2022	EE	Media	Bioequivalencia y buena tolerabilidad de rivastigmina en parche transdérmico	(34)
18	Rivastigmine improves dual-task gait velocity in patients with Alzheimer's disease	2021	EE	Media	Rivastigmina mejora la velocidad de marcha en tareas simultáneas	(35)

EE: Estudios Epidemiológicos

Análisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática

El análisis del uso de memantina y rivastigmina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es esencial debido a su capacidad para mejorar tanto los síntomas cognitivos como los conductuales, aspectos clave en la calidad de vida de los pacientes. Estos fármacos, aunque utilizados principalmente en etapas moderadas a severas, también han mostrado beneficios en fases tempranas de la enfermedad (36,37).

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, que inhibe la sobreestimulación de los receptores de glutamato en el sistema nervioso central. Esta acción ayuda a reducir la excitotoxicidad neuronal asociada con la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. La farmacocinética de la memantina se caracteriza por una absorción completa con una biodisponibilidad del 100%, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 3 y 8 horas después de la administración. Se metaboliza parcialmente en el hígado y se excreta principalmente sin cambios en la orina (27). Los resultados de un estudio indicaron que la memantina administrada sola produjo mejoras significativas en los síntomas conductuales y psicológicos asociados con la enfermedad, como la irritabilidad y la depresión. Además, se observó un perfil de seguridad favorable, con efectos adversos mínimos (18).

Otro estudio evaluó el impacto de la privación de sueño de 24 horas en la memoria de trabajo y la eficacia de intervenciones farmacológicas en voluntarios sanos. Los resultados mostraron que la privación de sueño deterioró la memoria de trabajo, evidenciado por una disminución en la precisión de la tarea N-back y un aumento en el tiempo de reacción en la tarea de procesamiento visual rápido. La administración de memantina atenuó este deterioro. Específicamente, la precisión en la tarea N-back se mantuvo más estable en los grupos tratados con este fármaco en comparación con el grupo placebo, lo que sugiere que la memantina puede mitigar los efectos negativos de la privación de sueño en la memoria de trabajo, sintomatología parecida que sucede en el Alzheimer (20).

Este medicamento también suele ser aplicado en combinación, por lo que un estudio de seis meses, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la combinación de memantina y escitalopram en comparación con escitalopram y placebo en adultos mayores con síntomas depresivos y quejas de memoria, similares a los que ocurren en el Alzheimer. Ambos grupos mostraron mejoras significativas en la depresión, sin diferencias en la tasa de remisión. Sin embargo, la combinación con memantina demostró una mayor mejora en la memoria diferida y la función ejecutiva a los 12 meses. Estos hallazgos sugieren que la memantina, utilizada en el tratamiento del Alzheimer, podría aportar beneficios cognitivos adicionales en pacientes con depresión geriátrica y deterioro subjetivo de la memoria, lo que resalta su posible papel en la prevención del deterioro cognitivo asociado a la demencia (30).

Por otro lado, las investigaciones sobre terapéutica para el Alzheimer también se han enfocado en analizar la rivastigmina. Por ejemplo, un estudio prospectivo evaluó el efecto de este medicamento en la marcha de 21 pacientes recién diagnosticados con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Tras 12 semanas de tratamiento, se observó una mejora significativa en la velocidad de la marcha en las pruebas de doble tarea, aumentando la velocidad al realizar tareas cognitivas, como contar hacia atrás o nombrar animales mientras caminaban. Sin embargo, no se observó mejora en la marcha en tareas simples. Estos resultados sugieren que la rivastigmina mejora la marcha en pacientes con Alzheimer durante tareas cognitivas simultáneas, probablemente debido a una mejora en la función cognitiva más que en la función motora (35).

Otro estudio determinó que la interrupción de los inhibidores de la colinesterasa, como la rivastigmina, puede llevar a un deterioro cognitivo, funcional y neuropsiquiátrico en pacientes con Alzheimer, en comparación con la continuación del tratamiento. Aunque la evidencia es limitada y de baja certeza, los resultados indican que los efectos negativos de la interrupción pueden ser más pronunciados con el tiempo (25). Aunque otro estudio que constó de 14 ensayos controlados aleatorizados donde evaluaron el beneficio clínico de los inhibidores de la colinesterasa, incluyendo rivastigmina, no encontró

diferencias significativas en la función cognitiva entre el fármaco y el placebo. No obstante, el fármaco se relacionó con una menor tasa de progresión a demencia en comparación con el placebo. En términos de seguridad, su uso redujo la frecuencia de caídas, pero también aumentó la tasa de abandono del tratamiento debido a diversas razones, incluyendo efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, mareos, insomnio, calambres musculares, pérdida de peso y otros síntomas (23).

Este medicamento suele emplearse como cápsulas, por lo que un ensayo clínico de fase IV en pacientes chinos con enfermedad de Alzheimer leve a moderada evaluó la eficacia y seguridad de las cápsulas de rivastigmina. Los resultados mostraron una mejora significativa en las puntuaciones de la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer y en las puntuaciones de los índices de neuropsiquiatría tras 16 semanas de tratamiento. Aunque el 59,1% de los pacientes experimentaron efectos adversos, como náuseas, vómitos y mareos, los resultados indicaron que las cápsulas de rivastigmina son bien toleradas y efectivas en el tratamiento de la EA (33)

Aunque se administra comúnmente también en parches transdérmicos diarios, por lo que un grupo de investigadores crearon un nuevo parche de aplicación dos veces por semana que fue desarrollado para mejorar la comodidad del tratamiento. Un estudio aleatorizado en voluntarios sanos comparó la bioequivalencia de este parche con Exelon® (parche diario), demostrando que ambos presentaron parámetros farmacocinéticos similares dentro del rango aceptado (80-125%) confirmando su viabilidad terapéutica (26). Al igual que otro estudio que evaluó la biodisponibilidad y la bioequivalencia de dos parches transdérmicos de rivastigmina, uno de prueba y otro de referencia (Exelon), en adultos sanos. Ambos parches, demostraron ser bioequivalentes en cuanto a los parámetros farmacocinéticos y demostraron tener una mejor adherencia cutánea y una mayor tolerabilidad dérmica (34).

La combinación de memantina y rivastigmina ha sido objeto de análisis en varios estudios, con el fin de evaluar si el enfoque combinado puede ofrecer mayores beneficios terapéuticos en el tratamiento integral de la enfermedad. Un estudio evaluó la eficacia de la terapia combinada en comparación con la monoterapia en pacientes con Alzheimer. Se encontró que la combinación de inhibidores de la

colinesterasa, como rivastigmina, con memantina podría ofrecer un ligero beneficio en casos moderados a graves, aunque otros estudios no lograron replicar este efecto (29). Igualmente, otro estudio se centró en evaluar la eficacia y aceptabilidad de diferentes dosis de inhibidores de la colinesterasa y memantina en pacientes con deterioro cognitivo vascular. Los resultados ofrecen perspectivas relevantes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, dado que ambos trastornos comparten características clínicas y terapéuticas e indican que dosis específicas de esta combinación mejoran la función cognitiva, con variaciones en su eficacia y perfil de efectos secundarios según la dosis administrada (24).

También se ha determinado que la prevalencia y los patrones de uso de tratamientos sintomáticos en la enfermedad de Alzheimer temprana con inhibidores de la colinesterasa, como la rivastigmina, se administraron al 13-89% de los pacientes con demencia leve de Alzheimer, mientras que la memantina se recetó al 1-21% de estos pacientes. Además, entre el 0,4% y el 39% de los pacientes recibieron terapia combinada. Estos datos reflejan la variabilidad en la práctica clínica y la necesidad de estrategias de tratamiento más consistentes y basadas en evidencia (19). La terapia combinada mostró efectos estadísticamente significativos en la cognición y la impresión clínica global. Sin embargo, la relevancia clínica de estos efectos es incierta, y la calidad general de la evidencia fue muy baja. Con la evidencia actual, no está claro si la terapia combinada ofrece algún beneficio adicional (21).

Además, se ha evaluado la eficacia de la memantina de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave que ya recibían inhibidores de la colinesterasa, como la rivastigmina. Los resultados indicaron que la adición de memantina al tratamiento resultó en mejoras significativas en la cognición y el comportamiento, en comparación con el placebo (22). Según una revisión sistemática y metaanálisis, la rivastigmina y la memantina son terapias farmacológicas costo-efectivas para la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Estos medicamentos mejoran los síntomas y generan tendencias hacia ahorros en costos sociales (31).

Se ha combinado estos dos fármacos con otros tratamientos como en un estudio que evaluó la eficacia y seguridad de la terapia combinada de citicolina, memantina y rivastigmina en pacientes con Alzheimer. Se realizó un análisis retrospectivo en grupos de pacientes que recibieron citicolina junto con memantina y rivastigmina, y otros que solo recibieron los dos últimos fármacos. No se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, en el grupo tratado con citicolina, se observó una mejora estadísticamente significativa lo que sugiere un posible beneficio de esta terapia combinada (28). Así mismo, un ensayo controlado aleatorizado sobre el uso de potenciadores cognitivos como donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina en pacientes con deterioro cognitivo vascular muestra que tanto donepezilo como rivastigmina fueron significativamente más eficaces que el placebo. Además, memantina mostró beneficios superiores a placebo en las puntuaciones cognitivas y mejoró el estado global de los pacientes por su eficacia en el estado global sin presentar riesgos graves para la seguridad de los pacientes (32).

Discusiones

El uso de memantina en la enfermedad de Alzheimer ha sido ampliamente estudiado debido a su capacidad para mejorar síntomas cognitivos y conductuales en pacientes con deterioro moderado a severo (38). Los estudios analizados evalúan la eficacia de memantina y determinan que este fármaco proporciona beneficios modestos en la cognición, las actividades de la vida diaria y la sintomatología neuropsiquiátrica, particularmente en pacientes con Alzheimer avanzado. Además, su perfil de seguridad es favorable, con tasas de efectos adversos similares a las del placebo. Estos hallazgos apoyan su uso como una opción terapéutica efectiva para retrasar el avance de los síntomas en esta población (39). Los resultados obtenidos por los diferentes estudios son relevantes, ya que refuerzan la hipótesis de que la memantina podría ayudar a mitigar déficits cognitivos en la enfermedad de Alzheimer al modular la neurotransmisión glutamatérgica y proteger contra la excitotoxicidad neuronal, fenómeno central en la patogénesis de la enfermedad (40). Incluso se ha investigado el uso de memantina en combinación con otros tratamientos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, debido a la alta comorbilidad entre la depresión y el Alzheimer y los resultados obtenidos

refuerzan la importancia de continuar explorando el potencial de memantina en esquemas terapéuticos combinados para maximizar su eficacia en el tratamiento del Alzheimer (41).

El uso de rivastigmina en pacientes con Alzheimer también ha sido ampliamente investigado, especialmente en su impacto en la función cognitiva y la marcha (42). Los hallazgos indican que el medicamento puede ayudar a conllevar los problemas en la marcha y la movilidad que incluso pueden aumentar el riesgo de caídas y dependencia en las actividades diarias. Además, se sabe que la rivastigmina no actúa directamente sobre la función motora, sino que su beneficio radica en la optimización de procesos cognitivos que facilitan la coordinación en tareas complejas (43). Otro aspecto clave en el tratamiento con rivastigmina es la importancia de su continuidad, ya que su interrupción puede acelerar el deterioro cognitivo y funcional, destacando la necesidad de estudios adicionales para clarificar el impacto a largo plazo del fármaco y establecer recomendaciones óptimas para su uso en diferentes estadios de la enfermedad (44). Además, los avances en biomedicina han permitido realizar parches de administración continua de rivastigmina que podrían facilitar su uso prolongado en pacientes con Alzheimer, minimizando efectos adversos y mejorando la calidad de vida (45).

La combinación de memantina y rivastigmina ha sido explorada como una estrategia terapéutica potencialmente más efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Estudios han encontrado que esta terapia combinada podría ofrecer beneficios adicionales en pacientes con Alzheimer moderado a grave, pero los efectos no han sido consistentemente replicados en ensayos clínicos (46). Aunque los análisis han mostrado mejoras significativas en la cognición y la impresión clínica global, la magnitud de estos efectos sigue siendo incierta debido a la calidad variable de la evidencia disponible. Una parte importante hallazgos refuerzan la hipótesis de que la combinación de memantina con rivastigmina puede ofrecer beneficios adicionales, pero se requieren más estudios controlados para determinar su impacto clínico a largo plazo (47). Además, se han explorado combinaciones de estos fármacos con otros tratamientos y los resultados obtenidos subrayan la necesidad de seguir explorando

combinaciones terapéuticas que optimicen los beneficios clínicos y minimicen los efectos adversos en el tratamiento del Alzheimer (48).

Conclusiones

Los estudios analizados en esta revisión sistemática sugieren que tanto la memantina como la rivastigmina ofrecen beneficios en el tratamiento del Alzheimer, aunque su eficacia varía según la fase de la enfermedad y las características del paciente. La memantina ha demostrado ser más efectiva en etapas moderadas a severas, mejorando la cognición y los síntomas conductuales, mientras que la rivastigmina ha mostrado un impacto positivo en la función cognitiva y la marcha en etapas leves a moderadas. La combinación de ambos fármacos podría proporcionar beneficios adicionales, especialmente en pacientes con Alzheimer avanzado, aunque la evidencia sobre su sinergia con respecto a la monoterapia sigue siendo limitada y variable. Por lo tanto, la elección del tratamiento debe basarse en un enfoque individualizado, considerando la fase de la enfermedad y el estado del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Palomo MSM, Sevilla MAZ. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2023 Mar 1;13(74):4360–71.
2. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2003 Nov [cited 2024 Dec 2];41:13–22. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Deutsche Welle. Casos de demencia en el mundo se triplicarán en 2050 [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://www.dw.com/es/estudio-predice-que-los-casos-de-demencia-en-el-mundo-se-triplicar%C3%A1n-en-2050/a-60363167>
5. Zurique Sánchez C, Cadena Sanabria MO, Zurique Sánchez M, Camacho López PA, Sánchez Sanabria M, Hernández Hernández S, et al. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019 Nov 1;54(6):346–55.
6. Vertismed. ¿Cómo va el Alzheimer en LATAM? - Vertismed Ecuador [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 5]. Available from: https://ec.vertismed.com/neurociencia/como-va-el-alzheimer-en-latam/?utm_source=chatgpt.com

7. Edición Médica. En Ecuador hay 100.000 personas con demencia [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 5]. Available from: https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/en-ecuador-hay-100-000-personas-con-demencia-el-60-tiene-alzheimer-98098?utm_source=chatgpt.com
8. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science* 2019 26:1 [Internet]. 2019 May 9 [cited 2024 Dec 6];26(1):1–11. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0524-y>
9. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2020 [cited 2024 Dec 6];12:1179573520907397. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7050025/>
10. Mayo Clinic. Alzheimer's: Medicines help manage symptoms and slow decline [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 6]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048103>
11. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2018 [cited 2024 Dec 6];62(3):1223. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5870028/>
12. Parsons C, Rammes G, Danysz W. Pharmacodynamics of Memantine: An Update. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2008 Mar 4 [cited 2024 Dec 7];6(1):55. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2645549/>

13. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Dec 7];52(4):225–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408070/>
14. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2024 Dec 7];(2):CD001191. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370562>
15. Nguyen K, Hoffman H, Chakkamparambil B, Grossberg GT. Evaluation of Rivastigmine in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Dec 9];11(1):35–48. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2217/nmt-2020-0052>
16. Alzheimer Association. Datos y Cifras del Alzheimer [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 9]. Available from: https://www.alz.org/alzheimer-demencia/datos-y-cifras?utm_source=chatgpt.com
17. Fernández Domínguez MJ, Hernández Gómez MA, Garrido Barral A, González Moneo MJ. Haciendo equilibrios entre los riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico en demencia, dolor crónico y anticoagulación en personas mayores. *Aten Primaria* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Dec 9];50(Suppl 2):39. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6836956/>
18. Rozankovic PB, Rozankovic M, Badzak J, Stojic M, Sporis IS. Impact of donepezil and memantine on behavioral and psychological symptoms of alzheimer disease: Six-month open-label study. *Cognitive and Behavioral Neurology* [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2024 Dec 11];34(4):288–94. Available from:

https://journals.lww.com/cogbehavneurol/fulltext/2021/12000/impact_of_donepezil_and_memantine_on_behavioral.4.aspx

19. Garcia MJ, Leadley R, Lang S, Ross J, Vinand E, Ballard C, et al. Real-World Use of Symptomatic Treatments in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 11];91(1):151. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9881030/>
20. Kwong AC, Cassé-Perrot C, Costes-Salon MC, Jouve E, Lanteaume L, Audebert C, et al. An Alzheimer Disease Challenge Model: 24-Hour Sleep Deprivation in Healthy Volunteers, Impact on Working Memory, and Reversal Effect of Pharmacological Intervention: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Dec 11];40(3):222–30. Available from: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2020/05000/an_alzheimer_disease_challenge_model_24_hour.3.aspx
21. Dominik G, Gloy Viktoria L, Monsch Andreas U, Kressig Reto W, Chandni P, Alba MK, et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2019 Jun 30 [cited 2024 Dec 11];149(2526):w20093–w20093. Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2635/4179>
22. Grossberg GT, Alva G, Hendrix S, Ellison N, Kane MC, Edwards J. Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2018 [cited 2024 Dec 11];32(3):173. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6110375/>

23. Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 12];71(2):513–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424411/>
24. Shi X, Ren G, Cui Y, Xu Z. Comparative Efficacy and Acceptability of Cholinesterase Inhibitors and Memantine Based on Dosage in Patients with Vascular Cognitive Impairment: A Network Meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2022 Jan 20 [cited 2024 Dec 12];19(2):133–45. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/120302>
25. Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 Feb 3 [cited 2024 Dec 12];2021(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009081.pub2/full>
26. Schurad B, Koch C, Schug B, Morte A, Vaqué A, Torre RD la, et al. Comparative Bioavailability Study of a Novel Multi-Day Patch Formulation of Rivastigmine (Twice Weekly) with Exelon® Transdermal Patch (Daily)- A Randomized Clinical Trial. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2022 Aug 26 [cited 2024 Dec 12];19(7):541. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10186381/>
27. Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. Memantine. The Essence of Analgesia and Analgesics [Internet]. 2024 Jan 31 [cited 2024 Dec 12];319–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>

28. Castagna A, Manzo C, Fabbo A, Lacava R, Ruberto C, Ruotolo G. The CITIMERIVA Study: CITicoline plus MEmantina plus RIVAstigmine in Older Patients Affected with Alzheimer's Disease. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Dec 12];41(2):177–82. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40261-020-00996-2>
29. Knorz AL, Quante A. Alzheimer's Disease: Efficacy of Mono- and Combination Therapy. A Systematic Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Dec 14];35(4):475. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9210120/>
30. Lavretsky H, Laird KT, Krause-Sorio B, Heimberg BF, Yeargin J, Grzenda A, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Combined Escitalopram and Memantine for Older Adults With Major Depression and Subjective Memory Complaints. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020 Feb 1;28(2):178–90.
31. Huo Z, Lin J, Bat BKK, Chan TK, Yip BHK, Tsoi KKF. Cost-effectiveness of pharmacological therapies for people with Alzheimer's disease and other dementias: a systematic review and meta-analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* [Internet]. 2022 Dec 1 [2024 Dec 14];20(1):1–11. Available from: <https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-022-00354-3>
32. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Dec 14];14(5):805. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6375033/>
33. Jia J, Ji Y, Feng T, Ye Q, Peng D, Kuang W, et al. Sixteen-Week Interventional Study to Evaluate the Clinical Effects and Safety of Rivastigmine Capsules in Chinese Patients with

- Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Dec 16];72(4):1313–22. Available from: <https://europepmc.org/article/med/31744005>
34. Morte A, Vaqué A, Iniesta M, Schug B, Koch C, De la Torre R, et al. Bioavailability Study of a Transdermal Patch Formulation of Rivastigmine Compared with Exelon in Healthy Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Dec 16];47(4):567–78. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13318-022-00778-5>
35. Shimura H, Saiko A, Hayashi A, Hattori N, Urabe T. Rivastigmine improves dual-task gait velocity in patients with Alzheimer's disease. *BMC Neurol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Dec 16];21(1):61. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7874473/>
36. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Mar 20 [cited 2024 Dec 19];2019(3):CD003154. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6425228/>
37. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Sep 22;2015(9).
38. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Apr 3 [2024 Dec 19];348(14):1333–41. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa013128>
39. Tampi RR, van Dyck CH. Memantine: efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2007 [cited 2024 Dec 19];3(2):245. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2654628/>

40. Roman JYM, González CC. Glutamate and excitotoxicity in central nervous system disorders: ionotropic glutamate receptors as a target for neuroprotection. *Neuroprotection* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Dec 22];2(2):137–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/nep3.46>
41. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Mar 20;2019(3):1–446.
42. Annicchiarico R, Federici A, Pettenati C, Caltagirone C. Rivastigmine in Alzheimer's disease: Cognitive function and quality of life. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2007 [cited 2025 Jan 2];3(6):1113. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2387294/>
43. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Sep 22;2015(9).
44. Müller T. Rivastigmine in the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2007 [cited 2025 Jan 2];3(2):211. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2654625/>
45. MedlinePlus. Parche transdérmico de rivastigmina [Internet]. 2016 [cited 2025 Jan 5]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a607078-es.html>
46. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jan 5];18(5):pyu115. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4376554/>
47. Otálora-Esteba M, García-Alfonso C, Velasco M, Baquero L, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Rivastigmina parches sola o combinada con memantina, comparada con memantina sola en

pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa: revisión sistemática de la literatura. *Acta neurol colomb* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2025 Jan 8];32(4):337–46. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482016000400012

48. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Jan 8];16(3):247. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5922703/>



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jessica Estefanía Molina Paguay portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0150014454. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación "**Memantina versus rivastigmina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, revision sistematica**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 12 de junio 2026



Jessica Estefanía Molina Paguay

C.I. 0150014454