

## Perfil de seguridad y satisfacción con la combinación fija de memantina-donepezilo en pacientes con diagnóstico de Alzheimer moderado a severo

### Moncayo-Gaete Jorge

<https://orcid.org/0000-0001-6229-8437>

Facultad de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

### Mendoza-Tirado Enerys

<https://orcid.org/0009-0008-6356-3843>

Clínica Pichincha, Quito, Ecuador

### Duque Lisette

<https://orcid.org/0000-0003-3991-2202>

Neuromedicenter, Quito, Ecuador

### Guapisaca Fabian

<https://orcid.org/0000-0003-2124-818X>

Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador

### Aveiga-Narváez Margarita

<https://orcid.org/0000-0002-0598-055X>

Clínica Hospital Monte Sinaí, Cuenca, Ecuador

### Chiriboga-Lozada Soledad

<https://orcid.org/0000-0001-7788-7824>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

### Romero-Cortez Francisco

<https://orcid.org/0009-0002-8111-3076>

Institut Català de la Salut, Manresa, Barcelona, España

### Romero-Proaño Patricio

<https://orcid.org/0000-0003-4436-6752>

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad UTE, Quito, Ecuador

### Correspondencia:

Patricio Romero  
patoromero69@yahoo.com

Recibido: 04 de noviembre 2023

Aceptado: 14 de noviembre 2023

### Resumen:

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo de inicio insidioso y progresión lenta. Epidemiológicamente representa 60% a 70% de los casos de demencia.

**Objetivo:** Determinar el grado de satisfacción y seguridad con la combinación fija de memantina-donepezilo durante 6 meses.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y analítico con base a un diseño de Real World Evidence (RWE), para evaluar la satisfacción del tratamiento a través de preguntas con una escala de Likert para la valoración de la satisfacción de 31 pacientes que recibieron como parte de su tratamiento habitual la combinación fija de memantina + donepezilo una vez al día durante seis meses previos a la aplicación de la escala de satisfacción. La información se recopiló de febrero a noviembre del 2021.

**Resultados:** 60% de los eventos adversos fueron leves, 40% moderados. La tolerabilidad luego de 3 meses fue percibida como muy buena o excelente por 81% de pacientes. A seis meses 87,1% calificó como muy bueno o excelente el tratamiento. Satisfacción con el tratamiento a 3 meses fue, "satisfecho en su mayoría" o "totalmente satisfecho" para el 87,1%.

**Discusión:** Prevalencia en el género femenino de 77,4% mayor a la reportada para todo el país de 54,8%, comorbilidades reportadas similares a las descritas por la literatura. Tolerabilidad calificada como excelente en comparación con otros estudios que calificaron como buena tolerabilidad.

**Conclusión:** La administración de la combinación fija de memantina 14 mg + donepezilo 10 mg o memantina 28 mg + donepezilo 10 mg, fue una opción segura y bien tolerada.

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, seguridad, combinación de medicamentos, memantina, donepezilo

## Safety and satisfaction profile with the fixed combination of memantine-donepezil in patients diagnosed with moderate to severe Alzheimer's disease

### Abstract

**Introduction:** Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder of insidious onset and slow progression. Epidemiologically it accounts for 60% to 70% of cases of dementia.

**Objective:** Determine the degree of satisfaction and safety with the fixed combination of memantine-donepezil for 6 months.

**Materials and methods:** A cross-sectional, observational, and analytical study was conducted based on a Real World Evidence (RWE) design to assess treatment satisfaction through Likert-scale questions of 31 patients who, as part of their regular treatment, received the fixed combination of memantine + donepezil once daily for six months before the administration of the satisfaction scale. Data collection took place from February to November 2021.

**Results:** 60% of adverse events were mild, 40% moderate. Tolerability after 3 months was perceived as very good or excellent by 81% of patients. At six months 87,1% rated the treatment as very good or excellent. Satisfaction with treatment at 3 months was, "mostly satisfied" or "totally satisfied" for 87,1%.

**Discussion:** Prevalence in the female gender of 77,4% higher than that reported for the whole country of 54,8%, reported comorbidities similar to those described in the literature. Tolerability rated as excellent compared to other studies which rated as good tolerability.

**Conclusions:** Administration of the fixed combination of memantine 14 mg + donepezil 10 mg or memantine 28 mg + donepezil 10 mg was a safe and well-tolerated option.

**Keywords:** Alzheimer's disease, safety, drug combination, memantine, donepezil

**Cómo citar este artículo:** Moncayo J, Mendoza E, Duque L, Guapisaca F, Aveiga M, Chiriboga S, Romero F, Romero P. Perfil de seguridad y satisfacción con la combinación fija de memantina-donepezilo en pacientes con diagnóstico de Alzheimer moderado a severo. Rev Fac Cien Med [Internet]. 2024 [citado]; 49(1):8-16. Disponible en: <https://doi.org/10.29166/rfcmq.v49i1.5824>

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo de inicio insidioso y de progresión lenta<sup>1</sup>, otros la definen como la causa más común de demencia, considerándose un creciente problema de salud mundial con enormes implicaciones para las personas y la sociedad<sup>2</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS), describe a la demencia como: “un síndrome generalmente de naturaleza crónica o progresiva caracterizado por el deterioro de la función cognitiva”<sup>3</sup>.

Epidemiológicamente la enfermedad de Alzheimer, al ser la forma más común de demencia representa entre un 60% y un 70% de los casos. Otras formas frecuentes son la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y un grupo de enfermedades que contribuyen a la demencia frontotemporal<sup>4</sup>. La OMS reporta afectación a cerca de 50 millones de personas mundialmente, donde el 60% viven en países de recursos bajos medios y anualmente se registran 10 millones de nuevos casos, del 5% al 8% de la población adulta mayor sufre demencia en un determinado momento<sup>3</sup>.

Para el 2030 se proyecta que el número de personas con demencia alcanzará los 82 millones y llegará hasta 152 millones para el 2050. Buena parte de este incremento se dará en países de ingresos bajos y medios, relacionado con el incremento de la expectativa de vida<sup>3</sup>. Las personas entre 80 a 84 años presentan un deterioro cognitivo del 25,2%, a diferencia de las edades entre 60 a 64 años con 6,7% de prevalencia<sup>5</sup>.

El 24,5% de los pacientes con demencia mantienen en secreto su enfermedad, los países con alta prevalencia son Rusia 66,7%, Polonia 57,9% y Puerto Rico con 51,1%<sup>6</sup>. En relación con la enfermedad de Alzheimer, un metaanálisis de ocho estudios poblacionales europeos muestra una prevalencia del 5,1% más en mujeres que, en varones, con un incremento exponencial relacionado a la edad (0,97% para 65-74 años, 7,7% para 75-84 años y 22,5% para  $\geq 85$  años)<sup>7</sup>.

En América Latina, se reporta un estudio venezolano realizado en personas mayores 55 años, seleccionadas entre 1998 y 2000 con reevaluación entre 2001 a 2009, en el cual se encontró 1693 personas con una incidencia de Alzheimer similar

entre hombres y mujeres de 5,2 frente a 5,1 por 1000 personas/año y de 9,2 por 1000 personas/año a partir de los 65 años<sup>8</sup>.

En el Ecuador, a nivel de la provincia de Pichincha, en un estudio realizado en 2017, se reportó una prevalencia en mayores de 65 años de 36,3%, de los cuales el 54,8% fueron del género femenino, el 89,7% mestizos, el 83,6% vivían en zonas urbanas<sup>9</sup>. Según el reporte del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC) en el año 2017 el 56% de todos los casos que ingresaron por esta causa fueron mujeres<sup>10</sup>.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, con características clínicas y neuropatológicas distintivas que se caracteriza por el depósito anormal en el cerebro de dos proteínas: la proteína  $\beta$  Amiloide y la proteína Tau, que provoca una muerte neuronal en distintas secciones del cerebro con la consecuente reducción del mismo tejido, caracterizándose clínicamente por una fase inicial (2 a 4 años), donde la persona olvida citas, llamadas telefónicas, nombres de familiares cercanos, además de dificultad para mantener una conversación, dificultad en al realizar operaciones matemáticas, etc. La fase moderada (2 a 10 años) en la cual no recuerdan actividades recientes como lo que ha comido, acusan a los conocidos de abandono, presentan dificultad para asimilar o comprender hechos recientes, siendo característico que los recuerdos del pasado persistan en la memoria a pesar de la dificultad de situarlos cronológicamente; y en la fase severa (1 a 3 años) se vuelven completamente dependientes; el paciente pierde lentamente la marcha y debe permanecer en cama, existe ausencia del lenguaje y no hay control de los esfínteres, entra a estado vegetativo el cual puede durar semanas, meses o años<sup>11</sup>.

La tacrina fue el inhibidor de la colinesterasa de primera generación, pero se vio limitada por sus efectos secundarios hepatotóxicos. Le siguieron el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, siendo el primero probablemente el más utilizado, los efectos medios sobre la cognición y la función suelen ser modestos, y las tasas de respuesta son variables; por otro lado, la memantina que bloquea de forma no competitiva el receptor NMDA y, puede ser neuroprotectora al evitar la pérdida de neuronas<sup>12</sup>. Ambos medicamentos se

prescriben para el deterioro cognitivo moderado a severo en la enfermedad de Alzheimer, así como mejora en el estado de alerta<sup>13</sup>, un estudio encontró que la combinación de donepezilo y memantina, mejora la adherencia al tratamiento y reduce la carga para los cuidadores, permitiendo a los pacientes beneficiarse de la terapia combinada a medida que avanza la enfermedad, especialmente en aquellos con disfagia, mala adherencia y apoyo limitado del cuidador<sup>14</sup>.

El inicio del tratamiento con memantina también fue más costo-efectivo que la interrupción del donepezilo desde una perspectiva sanitaria y social, y aunque en menor medida fue costo-efectivo desde una perspectiva social para la cognición y la calidad de vida relacionada con la salud, pero no para el funcionamiento en las actividades de la vida diaria<sup>15</sup>.

Una revisión sobre la fisiopatología y manejo de la enfermedad de Alzheimer encontró que tanto donepezilo y memantina, ralentizan modestamente la progresión de los síntomas cognitivos y reducen los comportamientos problemáticos en algunas personas<sup>16</sup>. El donepezilo y la memantina de liberación prolongada al ser combinados en el manejo la enfermedad moderada a severa, demostraron ser bioequivalentes a los componentes administrados por separado y podría administrarse en polvo sobre los alimentos<sup>17</sup>.

Las intervenciones farmacológicas combinadas en dosis de memantina 20 mg con donepezilo 10 mg, demostraron efectos beneficiosos sobre la cognición, la función y los cambios globales, pero en relación a los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes moderados a graves de Alzheimer. Además, la memantina muestra el mejor perfil de aceptabilidad, mientras que la forma oral de rivastigmina se asocia con una alta incidencia de eventos adversos<sup>18</sup>.

Un metaanálisis encontró respecto a la eficacia y seguridad de los pacientes, en la semana 24 y 52 de tratamiento, demostró que la combinación de donepezilo y memantina conlleva a una mejora significativa en las funciones cognitivas, síntomas psicológicos y funciones globales en comparación con el donepezilo solo en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderado a grave<sup>19</sup>. Una revisión sobre enfermedad de Alzheimer concluyó que la combinación de done-

pezilo y memantina en dosis fija es más conveniente que la coadministración de estos de forma individual. Con estos antecedentes se estableció determinar el grado de satisfacción, la seguridad y tolerabilidad de la administración de la combinación fija de memantina-donepezilo durante 6 meses de tratamiento.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, transversal y analítico con base a un diseño de Real World Evidence (RWE), para evaluar la satisfacción del tratamiento a través de preguntas con una escala de Likert para la valoración de la satisfacción de 31 pacientes que recibieron como parte de su tratamiento habitual la combinación fija de memantina 14 mg + donepezilo 10 mg como titulación inicial y memantina 28 mg + donepezilo 10 mg de mantenimiento por vía oral una vez al día durante los seis meses previos a la aplicación de esta escala, y que previamente recibieron tratamiento con donepezilo y rivastigmina. La información se recopiló de enero a noviembre del 2021, cada uno de los casos incluidos en el estudio recibió y firmó el respectivo consentimiento informado.

Criterios de inclusión de los casos:

1. ≥ 65 años.
2. Diagnóstico de demencia/Alzheimer moderado a grave (Puntaje GDS o MMSE I).
3. Pacientes que recibieron como parte de su tratamiento habitual la combinación fija de memantina 14 mg + donepezilo 10 mg como titulación inicial y memantina 28 mg + donepezilo 10 mg de mantenimiento por vía oral una vez al día durante los seis meses previos.
4. El cuidador primario/familiar responsable acepta que el paciente proporcione voluntariamente su información, firmando el respectivo consentimiento informado.

El análisis estadístico incluyó, análisis de frecuencias para las variables cualitativas.

Las variables cuantitativas se analizaron utilizando medidas de posición como promedio, desviación estándar, mediana y cuartiles. El análisis inferencial incluyó chi-cuadrado y pruebas no paramétricas para las variables cuantitativas. La información fue procesada en el software estadístico SPSS IBM versión 23.

## Resultados

Para el análisis se incluyó la información recopilada de 31 pacientes. El promedio de edad de los participantes fue de  $79 \pm 7$  años, el 50% de todos los encuestados registró una edad entre 73 y 86 años.

El sexo de los pacientes incluidos en el estudio fue en su mayoría femenino con el 77,4% (n=24) y del 22,6% (n=7) para el sexo masculino.

De los 31 pacientes, el 71% (n=22) fue diagnosticado de alguna comorbilidad, mientras que el 29% (n=9) no tuvo registro de comorbilidad alguna.

De los 22 pacientes que refirieron comorbilidades, las tres comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial en el 35,5% (n=11), la depresión en el 16,1% (n=5) y el hipotiroidismo en el 12,9% (n=4). (Tabla 1)

**Tabla 1. Comorbilidades referidas**

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión Arterial	11	35,5%
Depresión	5	16,1%
Hipotiroidismo	4	12,9%
Diabetes mellitus 2	2	6,5%
Vasculopatía periférica	2	6,5%
Accidente cerebrovascular	1	3,2%
Alcoholismo	1	3,2%
Anemia	1	3,2%
Artritis reumatoidea	1	3,2%
Demencia vascular	1	3,2%
Dislipemia	1	3,2%
Diverticulitis	1	3,2%
Infección del tracto urinario	1	3,2%
Trastorno de la conducta	1	3,2%
Trastorno del sueño	1	3,2%
Trastorno oncológico	1	3,2%
Vértigo	1	3,2%
Total	36	100%

El 80,6% (n=25) refirieron utilizar medicación concomitante, mientras que el 19,4% (n=6) solamente tomaron la medicación del estudio.

Durante los seis meses que se realizó seguimiento se encontraron cinco eventos adversos, de los cuales 4 fueron registrados a los 3 meses de seguimiento y 1 a los 6 meses. A los 3 meses el 12,9% (n=4) refirió eventos adversos, frente al 87,1% (n=27) que no refirió alguno. A los seis meses el 3,2% (n=1) refirió eventos adversos, mientras que el 96,8% (n=30) no refirió alguno (Figura 1).

De los 4 pacientes que registraron eventos adversos a los 3 meses, el 50% (n=2) registró eventos gastrointestinales, el 25% (n=1) mareo y el 25% (n=1) restante, pérdida del sueño. A los seis meses, únicamente un paciente refirió un evento ad-

verso gastrointestinal. De los 5 eventos adversos registrados, el 60% (n=3) fueron leves y el 40% (n=2) moderados, no se reportaron eventos adversos severos.

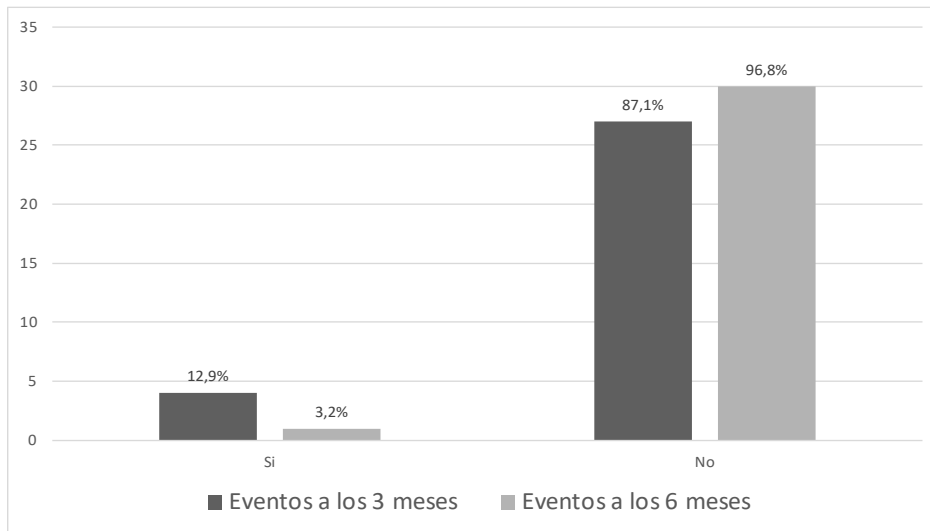
Al estudiar el evento adverso, el 80% (n=4) fue calificada como causa probable, mientras que el 20% (n=1) como causa remota. Ante los eventos adversos en el 80% (n=4) de los casos se abstuvo de realizar cambios en la medicación o administrar medicación para la sintomatología, mientras que en el 20% (n=1) se redujo de manera pasajera la dosis de la medicación. En todos los casos se registró mejoría en cuanto a los eventos adversos. La valoración de la tolerabilidad del tratamiento señaló que, a los 3 meses, el 3,2% (n=1) fue regular, el 16,1% (n=5) lo percibió como buena, el 38,7% (n=12) como muy buena y el 41,9% (n=13)

como excelente. A los seis meses ya no se observó una tolerabilidad regular, el 12,9% (n=4) como buena, el 45,2% (n=14) como muy buena y el 41,9% (n=13) como excelente. Figura 2.

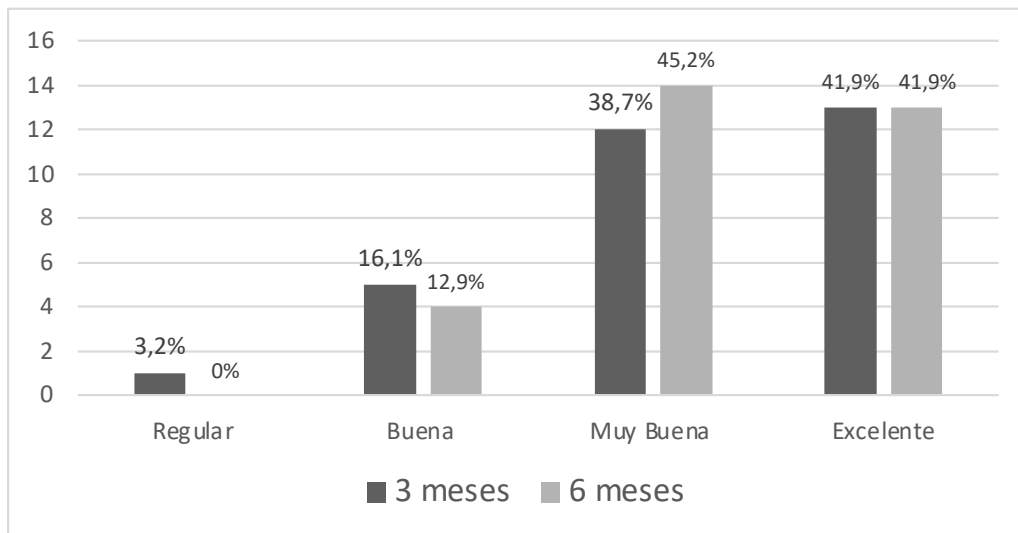
Al analizar los cambios en la tolerabilidad al recibir 14mg/10mg vs 28mg/10mg, no se observaron cambios significativos (p=0,065), por lo que no se puede demostrar que existan cambios en la tolerabilidad al aumentar la dosis. Al relacionar la edad con la tolerabilidad a una dosis de 28mg/10mg, no se encontraron resultados significativos (p=0,24) con respecto a la edad del paciente y la tolerabilidad. Al comparar la presencia de comorbilidades con la tolerabilidad del trata-

miento de 28mg/10mg no se encontraron diferencias significativas (p=0,48) entre pacientes con comorbilidades y sin comorbilidades.

La satisfacción con respecto al tratamiento por parte del cuidador o paciente a los 3 meses fue, algo insatisfecho para el 3,2% (n=1), ni satisfecho/ ni insatisfecho para el 9,6% (n=3), satisfecho en su mayoría para el 54,8% (n=17) y totalmente satisfecho para el 32,3% (n=10). A los seis meses ya no se registró pacientes o cuidadores algo insatisfechos, el 3,2% (n=1) refirió estar ni satisfecho/ ni insatisfecho, el 58,8% (n=17) satisfecho en su gran mayoría y el 41,9% (n=13) totalmente satisfecho. Figura 3.

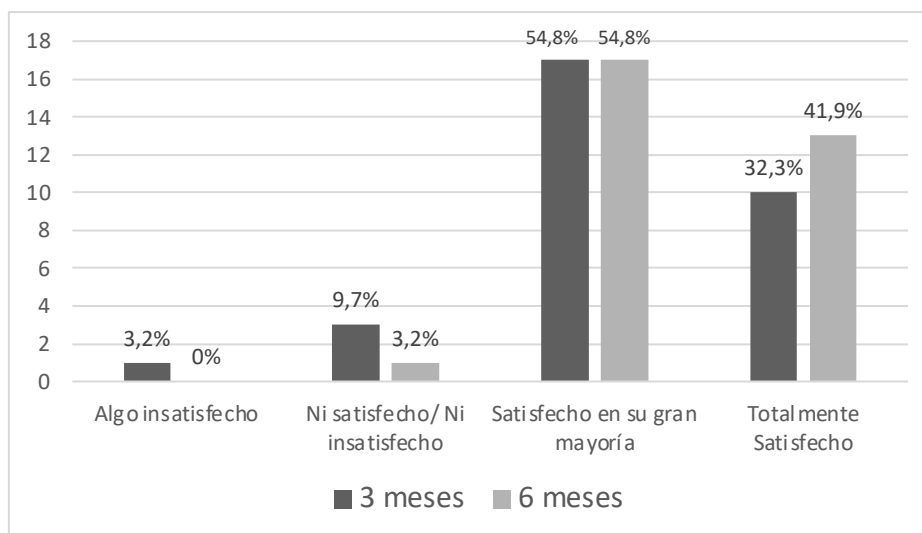


**Figura 1.** Eventos adversos registrados a los 3 meses y 6 meses de tratamiento



**Figura 2.** Tolerabilidad al tratamiento con donepezilo+memantina en combinación fija





**Figura 3.** Satisfacción con el tratamiento por parte del paciente o cuidador

Al estudiar el cambio en la satisfacción del tratamiento por parte del paciente o cuidador se encontraron diferencias significativas ( $p=0,002$ ) con un incremento en la satisfacción con la dosis de 28mg/10mg frente a la de 14mg/10mg. Con respecto a la satisfacción con el tratamiento por parte del médico, se encontraron diferencias significativas ( $p=0,002$ ) con un incremento en la satisfacción con la dosis de 28mg/10mg.

## Discusión

El país con mayor prevalencia de Alzheimer es Rusia con 66,7%, mientras que en hispanos y afroamericanos en Estados Unidos se ha encontrado la probabilidad de desarrollar la enfermedad en 1 a 1,5 veces, mientras que Venezuela reporta una incidencia de 9,2 por 1000 personas/año a partir de los 65 años, en Ecuador las mujeres mayores de 65 años presentaron una prevalencia de Alzheimer del 54,8%, especialmente en la provincia de Pichincha<sup>6,8,9,20</sup>, siendo superior en el presente estudio con 77,4% para el género femenino en el mismo grupo de edad, las comorbilidades encontradas en la población estudiada fue similar (71%) a la reportada por Ferreira TR et al., en 2020 con 70,3%, y relacionándolas a las descritas por Hernandez H., et al., en 2017, las cuales incrementan la presencia de la enfermedad de Alzheimer<sup>11,21</sup>.

Los efectos adversos reportados en este estudio en su mayoría fueron gastrointestinales como los reportados por Tricco AC et al., en el 2018; otros estudios encontraron somnolencia, mareos,

agitación, confusión, diarrea, caídas, problemas emocionales, de los cuales algunos fueron reportados por los pacientes de este estudio<sup>22-24</sup>.

La tolerabilidad con la combinación fija de memantina-donepezilo fue calificada como excelente por los pacientes del estudio, en comparación al encontrado por Guo J et al., en 2020 y Bago P. et al., en 2021 los cuales describen como buena tolerancia y satisfacción por parte de los pacientes. Así también dosis de 5mg a 10 mg de donepezilo en un periodo de 12 a 16 semanas al ser combinadas con memantina no hubo diferencias significativas en los efectos adversos y por lo tanto en la tolerabilidad, mientras otros estudios cuando asociaron 20 mg de memantina más 5 a 10 mg de donepezilo demostraron resultados aceptables, distintos a los reportados en el presente estudio<sup>24,25-27</sup>.

Cao Y. et al., en 2020 comparó el beneficio de la combinación de memantina con donepezilo en dosis de 10 a 20 mg más 10 mg respectivamente en un periodo de 6 meses, encontró beneficios mejorando significativamente las puntuaciones de la función cognitiva y mostró un perfil de seguridad favorable con la combinación, frente a la monoterapia con donepezilo, lo cual puede ser comparable al presente estudio indistintamente de la dosificación utilizada<sup>28</sup>.

## Conclusión

La administración de la combinación fija de memantina 14 mg + donepezilo 10 mg o memantina

28 mg + donepezilo 10 mg, mostró ser una opción segura y bien tolerada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa. La mayoría de los casos refirieron estar satisfechos en su gran mayoría o totalmente satisfechos tanto a los 3 como a los 6 meses de tratamiento.

### Aprobación y consentimiento informado

La presente investigación observacional no necesitó de aprobación de un CEISH con base al ACUERDO MINISTERIAL N° 4889 – 2014, el cual estuvo en vigencia desde el 1 de julio del 2014 hasta el 02 de agosto de 2022, año en cual se modificó el reglamento. Además, se aplicó consentimiento informado y declaración de confidencialidad.

### Contribución de autoría

Recopilación de datos: Jorge Moncayo, Eneerys Mendoza, Lissette Duque, Fabián Guapisaca, Margarita Aveiga, Soledad Chiriboga.

Metodología: Francisco Romero, Patricio Romero, Jorge Moncayo.

Redacción, revisión y edición: Francisco Romero, Patricio Romero, Jorge Moncayo.

Validación y diseño del manuscrito: Jorge Moncayo, Eneerys Mendoza, Lissette Duque, Fabián Guapisaca, Margarita Aveiga, Soledad Chiriboga, Francisco Romero, Patricio Romero.

### Conflicto de intereses

Patricio Romero es investigador asociado a la Fundación para la Investigación y Gestión en Servicios de Salud (FIGESS). Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimiento

Los autores agradecen al grupo de trabajo conformado por: Carmen Sucre, Magdalena Gómez, Marcelo Díaz, Carlos Heredia, Elba Brito, Federico Toral, Diego Tapia Albuja, Juan Montalvo.

### Financiamiento

Fondos propios

### Referencias

1. Hogg P. Alzheimer's disease, Ugeskr Laeger [Internet]. 2017. [Cited Sep 28,2020]; 179(12): 505-508. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330540/>
2. Lane CA, Hardy J, J M Schott, European Journal of Neurology [Internet]. 2018 [Cited Sep 28,2020]; 25(1):59-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872215/>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Demencia[Internet].2020 [Cited Sep 28,2020] Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. González M, Fillat Y, Beatriz Peláez B, Pérez M. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 2019 [Internet]. 2019. [Cited Sep 27,2020] Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan\\_Integral\\_Alzheimer\\_Octubre\\_2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf)
5. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. Med Clin North Am. 2019 [Cited Sep 27,2020];103(2):263-293. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704681/>
6. Evans S, Bhatt J, Comas A, D'Amico F, Farina N, Gaber S, et al. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia London: Alzheimer's Disease International [Internet]. [Cited Sep 27,2020]; 1 -160. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
7. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología.2017; 32(8): 523-532.
8. Maestre GE, Mena LJ, Melgarejo JD, Aguirre-Acevedo DC, Pino-Ramírez G, Urribarrí M. Incidence of dementia in elderly Latin Americans: results of the Maracaibo Aging Study. Alzheimers Dement 2018; 14(2): 140-147.
9. Espinosa del Pozo P, Garzon Y, Velez R, Batallas E, Basante A, Betancourt J. Factores de riesgo y prevalencia de la demencia y enfermedad de Alzheimer en Pichincha – Ecuador (Estudio FARYP-DEA). Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito). 2017; 37(1-2): 50-55. Recuperado a partir de [http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS\\_MEDICAS/article/view/1089](http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1089).

10. Gestión Digital. El Alzheimer afecta más a las mujeres en Ecuador. [Internet]. Quito: Multiplica ediciones [Internet]. 2018 [Cited Sep 27,2020]. Available from: <https://www.revistagestion.ec/index.php/cifras/el-alzheimer-afecta-mas-las-mujeres-en-ecuador>
11. Hernandez M, Hidalgo M. Campaña de Mercadeo Social: Enfermedad de Alzheimer Quito: Universidad San Francisco de Quito USFQ [Internet]. 2016 [Cited Sep 27,2020]. Available from: <http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/6189/1/127736.pdf>
12. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med*. [Internet]. 2016; 16(3):247-253. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/303740041>
13. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *Faculty Rev*-1161 [Internet]. 2018;7:F1000. [Cited Sep 27,2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073093/pdf/f1000research-7-15791.pdf>
14. Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg GT. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(15):1711-1717
15. Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(12):1205-1216. Available from: doi: 10.1002/gps.4583
16. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep*. 2015;67(2):195-203. Available from: DOI: 10.1016/j.pharep.2014.09.004
17. Owen RT. Memantine and donepezil: a fixed drug combination for the treatment of moderate to severe Alzheimer's dementia. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52(4):239-48.
18. Dou K, Tan M, Tan C, Cao X, Hou X, Guo Q, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):126.
19. Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183586
20. Greig SL. Memantine ER/Donepezil: A Review in Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. 2015; 29(11):963-70.
21. Soria JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. [Internet]. 2019 [Cited Feb 28,2022]; 167:231-255. Available from: DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.
22. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. [Internet]. 2018 [Cited Feb 28,2022]; 66(1):170-178. Available from: DOI: 10.1111/jgs.15069.
23. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, Iwata N. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf*. [Internet]. 2018 [Cited Mar 1,2022];17(10):1053-1061. Available from: DOI: 10.1080/14740338.2018.1524870.
24. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav*. [Internet]. 2020 [Cited Mar 1,2022];10(11):e01831. Available from: DOI: 10.1002/brb3.1831.
25. Ferreira TR, Lopes LC, Bergamaschi CC. Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions to Medications Prescribed for Alzheimer's Disease in a Brazilian City: Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol*. [Internet]. 2020 [Cited Mar 2,2022]; 15;11:538095. Available from: doi: 10.3389/fphar.2020.538095.
26. Bago P, Rožanković M, Badžak J, Stojić M, Šušak Sporiš I. Impact of Donepezil and Memantine on Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer Disease: Six-month Open-label Study. *Cogn Behav Neurol*. [Internet] 2021 [citadozz]; Dec 2;34(4):288-294. Available from: DOI: 10.1097/WNN.0000000000000285.
27. Zhang N, Gordon ML. Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients. *Clin Interv Aging*. [Internet] 2018 [Cited Mar 3,2022]; 11;13:1963-1970. Available from: DOI: 10.2147/CIA.S159920.
28. Zhang T, Liu N, Cao H, Wei W, Ma L, Li H, et al. Different Doses of Pharmacological Treatments for



- Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* [Internet] 2020 [Cited Mar 3,2022]; 26;11:778. Available from: DOI: 10.3389/fphar.2020.00778
- 29.Cao Y, Qian L, Yu W, Li T, Mao S, Han G, et al. Donepezil plus memantine versus donepezil alone for treatment of concomitant Alzheimer's disease and chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective observational study. *J Int Med Res.* [Internet] 2020 [Cited Mar 3,2022]; 48(2):300060520902895. Available from: DOI 10.1177/0300060520902895