



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Intervenciones farmacológicas para la apatía en la enfermedad de Alzheimer (Revisión)

Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL

Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL.  
Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease  
(Intervenciones farmacológicas para la apatía en la enfermedad de Alzheimer).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012197.  
DOI: [10.1002/14651858.CD012197.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012197.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Intervenciones farmacológicas para la apatía en la enfermedad de Alzheimer

Myuri T Ruthirakuhan<sup>1,2</sup>, Nathan Herrmann<sup>1,3,4</sup>, Eileen H Abraham<sup>1</sup>, Sarah Chan<sup>5</sup>, Krista L Lanctôt<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Hurvitz Brain Sciences Research Program, Sunnybrook Research Institute, Toronto, Canada. <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, Canada. <sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Canada. <sup>4</sup>Geriatric Psychiatry, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada. <sup>5</sup>Neuropsychopharmacology Research Group, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada

**Dirección de contacto:** Myuri T Ruthirakuhan, Hurvitz Brain Sciences Research Program, Sunnybrook Research Institute, 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON, M4N 3M5, Canada. [rutmyuri@sri.utoronto.ca](mailto:rutmyuri@sri.utoronto.ca).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Demencia y Trastornos Cognitivos.

**Estado y fecha de publicación:** Edited (no change to conclusions), comment added to review, publicada en el número 6, 2018.

**Referencia:** Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease (Intervenciones farmacológicas para la apatía en la enfermedad de Alzheimer). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012197. DOI: [10.1002/14651858.CD012197.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012197.pub2).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

A pesar de la alta prevalencia de la apatía en la enfermedad de Alzheimer (EA), y sus efectos perjudiciales, actualmente no hay ningún tratamiento comprobado para tratar este síntoma. Recientemente, se han investigado varios tratamientos farmacológicos como tratamientos potenciales para la apatía en la EA.

### Objetivos

Objetivo 1: Evaluar la seguridad y la eficacia de las farmacoterapias para el tratamiento de la apatía en la enfermedad de Alzheimer (EA).

Objetivo 2: Evaluar el efecto sobre la apatía de las farmacoterapias investigadas para otros resultados primarios en el tratamiento de la EA.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Demencia y Trastornos Cognitivos (Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, ALOIS), MEDLINE, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, ClinicalTrials.gov y en el World Health Organization (WHO) portal, ICTRP el 17 mayo 2017.

### Criterios de selección

Los estudios aptos fueron los ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo (ECA) que investigaban la apatía como un resultado primario o secundario en pacientes con EA.

### Obtención y análisis de los datos

Tres autores de la revisión extrajeron los datos. Se evaluaron los riesgos de sesgo de los estudios incluidos utilizando los métodos Cochrane y la calidad general de la evidencia para cada resultado utilizando los métodos GRADE. Se calculó la diferencia de medias (DM), la diferencia de medias estandarizada (DME) o el cociente de riesgos (CR) con intervalos de confianza del 95% en una base de intención de tratar para todas las medidas de resultado relevantes.

## Resultados principales

Se incluyeron 21 estudios con un total de 6384 participantes en los análisis cuantitativos. El riesgo de sesgo es muy bajo a moderado. Todos los estudios informaron métodos apropiados de asignación al azar y cegamiento. La mayoría de los estudios informaron métodos apropiados de ocultación de la asignación. Cuatro estudios, tres con metilfenidato y uno con modafinilo, tuvieron el objetivo primario de mejorar la apatía. En dichos estudios, todos los participantes presentaban apatía clínicamente significativa al inicio. El metilfenidato puede mejorar la apatía en comparación con placebo. Este hallazgo estaba presente cuando se evaluó la apatía mediante la escala de evaluación de la apatía (AES), que fue utilizada por los tres estudios que investigaron el metilfenidato: DM -4,99; IC del 95%: -9,55 a -0,43; n = 145; tres estudios, evidencia de baja calidad, pero no al evaluar con la subescala de apatía del Neuropsychiatric Inventory (NPI), que fue usado por dos de los tres estudios que investigaban el metilfenidato: DM -0,08; IC del 95%: -3,85 a 3,69; n = 85, dos estudios, evidencia de baja calidad. Además de tener beneficios potenciales para la apatía, el metilfenidato probablemente también mejora levemente la cognición (DM 1,98; IC del 95%: 1,06 a 2,91; n = 145; tres estudios, evidencia de calidad moderada) y probablemente mejora las actividades cotidianas instrumentales (DM 2,30; IC del 95%: 0,74 a 3,86; p = 0,004; n = 60; un estudio, evidencia de calidad moderada), en comparación con placebo. Puede no haber ninguna diferencia entre el metilfenidato y el placebo en el riesgo de desarrollo de un evento adverso: CR 1,28; IC del 95%: 0,67 a 2,42; n = 145, tres estudios, evidencia de baja calidad. Hubo evidencia insuficiente de un estudio muy pequeño del modafinilo para determinar el efecto del modafinilo sobre la apatía evaluada con la subescala de apatía FrSBe: DM 0,27; IC del 95%: -3,51 a 4,05; n = 22, un estudio, evidencia de baja calidad. En todos los otros estudios incluidos, la apatía fue un resultado secundario y los participantes no fueron seleccionados sobre la base de la apatía clínicamente significativa al inicio. La evidencia sobre la apatía proveniente de estos estudios se consideró indirecta y asociada con sesgo de publicación. La evidencia fue de calidad baja o muy baja en cuanto a los inhibidores de la colinesterasa (ICE) (seis estudios), la interrupción de los ICE (un estudio), los antipsicóticos (dos estudios), la interrupción de los antipsicóticos (un estudio), los antidepresivos (dos estudios), el mibampator (un estudio), el valproato (tres estudios) y el semagacestat (un estudio).

## Conclusiones de los autores

El metilfenidato puede demostrar un beneficio para la apatía y puede tener beneficios leves para la cognición y el rendimiento funcional en los pacientes con EA, aunque este resultado se asocia con evidencia de baja calidad. El metanálisis es limitado por el número pequeño de estudios dentro de cada clase de fármaco, el riesgo de sesgo, el sesgo de publicación, la imprecisión y la inconsistencia entre los estudios. Debe impulsarse la realización de estudios adicionales dirigidos a los pacientes con EA y apatía clínicamente significativa que investiguen la apatía como una medida de resultado primaria y que presenten una duración mayor y un tamaño de la muestra más grande. Este hecho podría aumentar la calidad de la evidencia para el metilfenidato y podría confirmar si es una farmacoterapia efectiva para la apatía en la EA.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Farmacoterapias para la apatía en la enfermedad de Alzheimer

#### Pregunta de la revisión

Se deseaba saber si hay fármacos que son seguros y efectivos para reducir la apatía en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

#### Antecedentes

La apatía es un estado de interés reducido, falta de iniciativa y actividad reducida. Es un síntoma muy común de la enfermedad de Alzheimer. A menudo es persistente y se sabe que está vinculado a una disminución en la calidad de vida, un deterioro más rápido y más carga para los cuidadores. Los tratamientos efectivos de la apatía podrían mejorar la calidad de vida para los pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus familias.

#### Lo realizado

Se realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorios (ECA) hasta mayo de 2017 que habían comparado cualquier medicación con un placebo (pastilla de simulacro) y medido el efecto sobre la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El interés se centró sólo en los ensayos en los cuales se había decidido al azar si los pacientes que participaban recibían el fármaco de interés o el placebo; este procedimiento se realizó para asegurar que la comparación fuera lo más justa posible.

#### Datos encontrados

Se encontraron 21 ECA que incluían a más de 6300 pacientes con enfermedad de Alzheimer. Cuatro ensayos de dos fármacos diferentes (metilfenidato y modafinilo) se habían realizado específicamente para estudiar la apatía, de manera que se sabía que todos los pacientes que participaron presentaban apatía significativa antes de comenzar el ensayo. Los otros 17 ensayos tenían otros objetivos primarios, aunque informaron algunos datos sobre la apatía. Los ensayos en general fueron bien diseñados y realizados. A partir de tres ensayos con metilfenidato, se encontró que puede mejorar la apatía, aunque este hecho dependió de cómo se midió la apatía. Los pacientes que recibieron metilfenidato también presentaron resultados algo mejores que los que recibieron placebo en las escalas que midieron la cognición (pensamientos, recuerdos, etc.) y algunas actividades diarias, aunque no estuvo claro si estos efectos fueron suficientemente grandes para ser importantes en la práctica. No se encontró evidencia de que haya causado más efectos secundarios que el placebo. La calidad de esta evidencia fue baja o moderada, de manera que no es posible tener seguridad sobre si otros estudios similares no tendrían

diferentes resultados. Hubo sólo un ensayo muy pequeño con modafinilo y no hubo evidencia de que fuera efectivo para la apatía. Los otros 17 ensayos estudiaron diversos fármacos e incluyeron a pacientes que, para empezar, no necesariamente eran significativamente apáticos. Por lo tanto, se creyó que eran sólo indirectamente relevantes a la pregunta de la revisión. También es sumamente probable que otros ensayos de los mismos fármacos hayan medido la apatía pero que no hayan publicado los resultados, de manera que hubo preocupación en cuanto al posible sesgo de publicación (que los estudios encontrados podrían haber sido un subgrupo sesgado). Por lo tanto, se creyó que la calidad de la evidencia para todos estos otros fármacos fue baja o muy baja, lo cual significa que es posible tener una confianza limitada o escasa en los resultados.

### **Conclusiones**

La evidencia actual indica que el metilfenidato puede ser útil para tratar la apatía en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, deben realizarse más ensayos dirigidos específicamente a la apatía para mejorar la calidad general de la evidencia.