Manel Sánchez-Pérez¹
 Carlos Roncero^{2,3}
 Facund Forá⁴
 Verónica Gálvez-Ortiz⁵
 Narcís Cardoner-Alvarez⁵
 Jose M. Crespo-Blanco⁵
 Víctor Navarro-Odrizola⁶
 Gemma García-Parés⁷
 Josefina Pérez-Blanco⁸
 Grupo EUCB*

Uso de bupropión en pacientes ancianos

¹Unitat de Psiquiatria Geriàtrica
 Sagrat Cor, Serveis de Salut Mental
 Martorell, Barcelona

²Servicio de Psiquiatria-CAS Vall d'Hebron
 Hospital Universitario Vall d'Hebron
 Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB)

³Departamento de Psiquiatria
 Universidad Autónoma de Barcelona

⁴Psiquiatra
 Centro Médico Teknon

⁵Servicio de Psiquiatria
 Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL
 CIBERSAM

⁶Programa Clínico Depresión
 Servicio de Psiquiatria
 Instituto Clínico de Neurociencias
 Hospital Clínic de Barcelona

⁷Programa Clínico Depresión
 Servicio de Psiquiatria

⁸Instituto Clínico de Neurociencias
 Hospital Clínic de Barcelona

Los trastornos del estado de ánimo constituyen, junto con la ansiedad, la alteración psiquiátrica más común en el anciano. Suelen asociarse a múltiples condiciones frecuentes en la edad avanzada como dolor, enfermedad somática o deterioro cognitivo así como a factores psicosociales (soledad, empobrecimiento, discapacidad o duelo). La depresión en la vejez supone un gran impacto sobre la calidad de vida y la salud general en esta edad y ensombrece notablemente el pronóstico funcional o la supervivencia relacionada con enfermedades médicas concomitantes, además de contribuir en gran medida al estrés del cuidador. En la clínica diaria todavía la depresión en el anciano está infradetecteda e infratratada a pesar de la efectividad de los tratamientos disponibles. En el tratamiento farmacológico antidepresivo en el anciano, es importante conseguir su efectividad sin comprometer la seguridad. Se expone la experiencia de utilización de bupropión como antidepresivo en pacientes de edad avanzada.

INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de estudios acerca de la efectividad de los nuevos tratamientos con psicofármacos en ancianos es habitualmente limitada. En la práctica, aspectos como la pluripatología presente comúnmente en la edad avanzada,

la polifarmacia o las dificultades en el seguimiento de pacientes frágiles, condicionan la escasez de estos trabajos en relación con el adulto.

Aun así, la disponibilidad en el mercado de bupropión desde hace más de 15 años, permite en este caso disponer de varias publicaciones y resultados sobre eficacia y seguridad en pacientes de edad avanzada.

Estudios con dosis terapéuticas de hasta 300 mg/día

En un estudio controlado¹ con placebo de 10 semanas, se investigó la eficacia y la tolerabilidad de bupropión (150-300 mg una vez al día) en pacientes mayores de 65 años con depresión mayor. Las mejorías observadas en la mayoría de los resultados finales de las variables secundarias fueron estadísticamente significativas en comparación con placebo, incluida la salud, como medida de resultado de la motivación, y la satisfacción y la alegría. Los eventos adversos fueron generalmente de carácter leve a moderado y similar entre los grupos de tratamiento. Este estudio demostró que bupropión es un fármaco eficaz, bien tolerado para el tratamiento de la depresión mayor en los ancianos. Este estudio incluyó medidas de eficacia valoradas con la Montgomery-Asberg Depression Rate Scale (MADRS), instrumento más fiable para la medida de sintomatología depresiva en ancianos.

Estudios con dosis terapéuticas superiores a 300 mg/día

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 63 pacientes con depresión (rango de edad 55 a 80 años) fueron asignados al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento:

* Francisca Almansa, Carmen Barral, Milagrosa Blanca, Nagore Benito, Joan Cadevall, Horacio Casté, Nuria Custal, Anna Falcés, Eva Fontova, Juan Manuel Goicolea, Georgina González, Paul Ernesto González, Ana Herrero, Rafael Martín, Leticia Medeiros, Javier Merino, Laura Mora, Josep M^o Otín, Adolfo Pellejera, Rosa Pi, Cristina Pinet, Dolores Robles, Alejandro Rodríguez, Ferran Romaguera, Carme Romero, Carme Sarri, Joan Seguí, Sara Solé, Carmen Sotelo, Josep Tort, Marc Valenti.

Correspondencia:
 Narcís Cardoner Alvarez
 Servicio de Psiquiatria
 Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, CIBERSAM
 Feixa Llarga s/n
 08907
 Correo electrónico: ncardoner@bellvitgehospital.cat

bupropión 150 mg/día; bupropión 300 a 450 mg/día; imipramina 25 a 150 mg/día, o placebo². Cincuenta pacientes fueron evaluados al final de las 7 semanas de periodo de estudio. En comparación con el placebo, todos los grupos de tratamiento con principio activo mostraron una reducción estadísticamente significativa en los síntomas depresivos, según lo medido por la mejora de las escalas de HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression), HAMA (Hamilton Rating Scale for Anxiety) y CGI (Clinical Global Impression Scale). Los pacientes que recibieron las dosis más altas de bupropión parece que respondían más rápidamente que los demás grupos de tratamiento. Las reacciones adversas notificadas con bupropión fueron similares a las reportadas con el placebo, en cambio, la incidencia de la sequedad de boca y estreñimiento fueron significativamente mayores en el grupo de la imipramina.

Kane et al informaron de los resultados preliminares de un ensayo de 4 semanas en 44 pacientes ancianos (edad 55 a 77 años)³, que utilizó dosis diarias de 150 a 450 mg/día de bupropión. El diseño del estudio fue similar al del anteriormente mencionado. La mejora de la depresión fue mayor en los grupos de bupropión e imipramina que en el grupo placebo, sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Bupropión fue bien tolerado, en cambio, la imipramina se asoció con una mayor incidencia de hipotensión ortostática y sequedad de boca que con bupropión.

SEGURIDAD EN EL ANCIANO: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dos informes publicados describen a bupropión como un fármaco seguro en los pacientes ancianos con enfermedad cardíaca^{4, 5}. En el primer ensayo, 10 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (edad media 69 años) recibieron durante 3 semanas bupropión (dosis 445 mg/día) y 3 semanas de tratamiento con imipramina (dosis 197 mg/día) en un estudio de diseño aleatorizado y cruzado⁴. Se notificó hipotensión ortostática en 5 pacientes durante el tratamiento con imipramina. En cambio, ningún paciente desarrolló hipotensión ortostática durante el tratamiento con bupropión. Con ninguno de los fármacos se registraron casos de disfunción ventricular.

En el segundo estudio, siendo de continuación, se incluyeron los pacientes con deterioro del ventrículo izquierdo (n = 15, incluyendo los 10 pacientes antes mencionados), arritmias ventriculares (n = 15), y/o defectos de la conducción (n = 21)⁵. Todos los pacientes recibieron bupropión (dosis 442 mg/día) durante 3 semanas. La función cardíaca se evaluó mediante la presión arterial, frecuencia cardíaca, ECG, ECG de 24 horas, y angiografía. Bupropión no tuvo efectos significativos en la fracción de eyección en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Se ob-

servó una disminución prematura en la frecuencia de las contracciones ventriculares en 14 de los 15 pacientes con arritmias ventriculares pre-existentes. Aunque el tratamiento con bupropión se asoció con un aumento de la presión arterial en posición supina, no afectaría significativamente a la conducción cardíaca y se asoció con una baja tasa de hipotensión ortostática (1 paciente). Dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la exacerbación de la hipertensión y 1 paciente se retiró del estudio después de desarrollar un cambio de patrón de angina.

Opinión del experto

La opinión acerca de bupropión en el tratamiento de la depresión en pacientes ancianos podría basarse en tres aspectos. En primer lugar unas consideraciones generales sobre la información que aportan los ensayos clínicos en pacientes ancianos. En segundo lugar, la opinión basada en lo publicado hasta el momento y, en tercer lugar, el criterio centrado en la experiencia de uso clínico.

En cuanto al primer punto, conviene añadir a lo comentado más arriba acerca de la dificultad de disponer de ensayos clínicos diseñados exclusivamente para ancianos, que la depresión como síndrome clínico es de una elevada heterogeneidad en el paciente de edad avanzada. Aspectos como el grado de deterioro cognitivo, la afectación cerebrovascular presente, incluido el papel de las lesiones microvasculares en la llamada *depresión vascular* o la frecuente comorbilidad con otras enfermedades somáticas, pueden condicionar significativamente la interpretación de resultados de pacientes tratados por un síndrome depresivo. Junto a estos datos no hay que olvidar que, generalmente, los tiempos de respuesta a los antidepresivos son más prolongados a mayor edad. Esta característica puede afectar especialmente a las subpoblaciones de pacientes extraídas de muestras mayores no ancianas, que suelen fijar sus tiempos de estudio en periodos de ocho semanas o menos.

En cuanto a la evidencia producto de los estudios publicados hasta el momento sobre el uso de bupropión en ancianos, éstos se han centrado en la comparabilidad de eficacia frente a placebo u otros antidepresivos, fundamentalmente imipramina^{2, 4} y paroxetina⁶ y ya se ha mencionado más arriba lo más destacado de estos estudios. Quizá en este punto convenga destacar la aportación del estudio de Hewitt y colaboradores¹, de publicación más reciente y diseño específico para pacientes ancianos. En este trabajo se evaluó frente a placebo una dosis de 150-300 mg/día de bupropión (dosis media 179 mg/día) en 211 pacientes de más de 65 años con diagnóstico de depresión mayor, evidenciándose una mejoría de los síntomas afectivos y de otras medidas de salud general (energía y motivación) y calidad de vida.

En tercer lugar, en cuanto a la experiencia de uso clínico en nuestro entorno, la información de su manejo con pacientes ancianos en la consulta evidencia una impresión positiva en la resolución de patología depresiva, si bien todavía no se dispone de extensas series de pacientes tratados.

La ausencia de efectos anticolinérgicos puede suponer un aspecto a tener en cuenta en este grupo de pacientes, frecuentemente vulnerables al deterioro cognitivo. Esta característica resulta de utilidad no solamente para los pacientes con algún deterioro cognitivo ya iniciado en el momento de presentar el episodio depresivo, si no en aquellas depresiones que cursan con importante afectación cognitiva secundaria. Hay que recordar que el solapamiento entre depresión y deterioro cognitivo es importante en el anciano con trastornos afectivos y cualquier tratamiento *que no empeore las cosas* en este punto debe ser tenido en cuenta.

Asimismo, puede ser muy útil el efecto activador, especialmente en los cuadros que cursan con más anergia e inhibición psicomotora, más frecuentes en las depresiones de los ancianos de más edad. Esta última circunstancia es de interés en este grupo de pacientes, ya que la inmovilidad asociada a cuadros depresivos en ancianos frágiles es una fuente de complicaciones somáticas muy común. En las depresiones que cursan con más ansiedad, por el contrario, este efecto podría incrementarla.

La presencia de diabetes es frecuente con el aumento de la edad y exige una mayor supervisión, especialmente en el paciente con mal control, si se administra bupropión, pues es posible la presentación de hipoglucemia o alteraciones electrolíticas que podrían, potencialmente, disminuir el umbral convulsivo.

Aunque bupropión puede causar temblor y parkinsonismo (ambos muy raramente) no hay datos de que haya causado empeoramiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con él⁷ y sí, en cambio, mejoras en algunos pacientes para el temblor, aunque no para la rigidez.

A pesar de que hay grandes diferencias individuales, la función renal suele estar reducida en la tercera edad y se suele indicar no sobrepasar la dosis de 150 mg/día. También la existencia de insuficiencia hepática leve o moderada requiere no sobrepasar esta dosificación⁸.

Las interacciones con antiagregantes plaquetarios (ticlopidina, clopidrogel) pueden incrementar los niveles de bupropión, aunque su significado clínico se desconoce⁹.

En la práctica, la inquietud/insomnio y el estreñimiento han sido los efectos adversos más significativos en ancianos

tratados con bupropión en relación al placebo, mientras que la cefalea, la boca seca y las náuseas se dieron en similar medida que el placebo.

OPINIÓN DE LOS EXPERTOS DEL GRUPO DE TRABAJO

Bupropión es un antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y noradrenalina de potencia antidepresiva demostrada.

Los estudios realizados en población de más de 65 años evidencian su efectividad en el tratamiento de la depresión en estas edades.

Su ausencia de efectos anticolinérgicos permite usarlo con seguridad en pacientes con deterioro cognitivo.

El efecto activador puede resultar útil en las depresiones del anciano que cursan con inhibición psicomotriz.

Debe prestarse atención a los ancianos en tratamiento con bupropión afectados de diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia hepática o renal o en tratamiento con antiagregantes plaquetarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hewett K et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:521-9.
2. Branconnier RJ, et al. Clinical Pharmacology of Bupropion and Imipramine in Elderly Depressives. *J Clin Psychiatry* 1983;44:130-3.
3. Kane JM, Cole K, Sarantakos S, et al. Safety and efficacy of bupropion in elderly patients: Preliminary observations. *J Clin Psychiatry* 1983;44(5):134-6.
4. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, et al. Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7(4):247-51.
5. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, et al. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:512-6.
6. Weihs KL, Settle EC, Batey SR, et al. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(3):196-202.
7. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's Disease. *Neurology* 1984;34:1092-2004.
8. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, et al. Effect on body weight of bupropion SR in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Therapeutics* 2002; 24:662-72.
9. Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, et al. Effect of clopidrogel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(6):553-9.