



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 13, núm. 5. 2001. ISSN - en tràmit

Malaltia d'Alzheimer

I també:
Bupropió

La malaltia d'Alzheimer és el tipus de demència més freqüent (representa un 50-75% dels casos de demència). Es tracta d'una malaltia neurodegenerativa que es caracteritza pel deteriorament de les capacitats cognitives. S'associa a una elevada morbiditat i escurçament de l'esperança de vida i té un impacte social molt important (*N Engl J Med*, 344, 1111-1116, 2001). Es manifesta per la pèrdua de memòria i la capacitat de raonament, i l'alteració del llenguatge. A més dels símptomes cognitius, els pacients presenten trastorns funcionals (per ex., incapacitat per vestir-se, incontinència urinària) i alteracions del comportament, com agitació i agressivitat, els quals comporten un deteriorament important de la qualitat de vida del malalt i del seu entorn familiar. L'inici de la malaltia és gradual i cal diferenciar-la d'altres possibles causes tractables de confusió, com la descompensació d'una pneumopatia crònica, d'una cardiopatia o d'una insuficiència hepàtica o renal, la ingesta de certs fàrmacs (antihistaminics, antipsicòtics, anticolinèrgics, hipnosedants), un hipotiroidisme, una depressió, un procés infecció o una alteració hidroelectrolítica. El diagnòstic ha de ser acurat i precoç (basat en tests psicomètrics) per poder proporcionar als pacients el millor tractament possible (*N Engl J Med*, 341, 1670-1679, 1999; *Arch Intern Med*, 159, 789-798, 1999).

Les **mesures no farmacològiques** s'adrecen a donar suport mèdic, social i afectiu al pacient i als cuidadors, a fi d'evitar la progressió de la malaltia i l'aparició de complicacions. S'ha de procurar mantenir un entorn social estable, en la mesura del possible. Són importants l'estimulació cognitiva, la psicoteràpia, i l'abordatge psicosocial —que inclou el suport i l'educació de la família—. Poden ser útils les mesures que permetin orientar-se en el temps i l'espai. També cal corregir els déficits auditius i visuals, mantenir una higiene correcta i una nutrició i hidratació adequades, mobilitzar el pacient i evitar caigudes i cremades. Durant l'evolució de la seva malaltia, molts d'aquests pacients necessitaran ser ingressats en residències o clíniques per a malalts crònics. Cal evitar les intervencions que alterin el curs de la malaltia de manera desfavorable, considerar que es tracta d'una malaltia de llarga evolució i que en fases avançades hi ha incapacitat total.

Tractament amb anticolinesteràsics

Els déficits cognitius de la malaltia d'Alzheimer s'han relacionat amb una disminució de l'activitat colinèrgica cerebral. Els fàrmacs anticolinesteràsics, com la **tacrina**, el **donepezil**, la **rivastigmina**, i la **galantamina** incrementen les concentracions d'acetilcolina cerebral i millorarien la funció cognitiva (*Drugs*, 61, 41-52, 2001). En els assaigs clínics realitzats amb aquests fàrmacs, alguns pacients amb malaltia d'Alzheimer lleu o moderada han mostrat millores modestes en algunes de les escales de mesura del deteriorament cognitiu (als sis mesos, d'1 a 2 punts de millora segons el *Mini Mental State Examination* [MMSE], en comparació de placebo), de la progressió de la malaltia o del comportament. No obstant, l'extrapolació d'aquests resultats a la pràctica clínica habitual és difícil, perquè no hi ha dades sobre la seva eficàcia en casos incipients ni en els avançats, ni sobre la repercussió de les millores cognitives en l'evolució clínica de la demència i la qualitat de vida, ni sobre el seu efecte a llarg termini (retard de la institucionalització, mortalitat, alteracions de comportament). A més, manquen dades sobre la durada òptima del tractament i les conseqüències de suspendre la medicació, i no hi ha estudis comparatius entre ells (*Neurology*, 56, 1154-1166, 2001; www.nice.org.uk).

La tacrina, el primer anticolinesteràsic autoritzat per al tractament de la malaltia d'Alzheimer, no està recomanada a causa de la seva hepatotoxicitat. El donepezil, la rivastigmina i la galantamina (comercialitzada més recentment) s'administren una o dues vegades al dia i no s'han mostrat hepatotòxics. El perfil d'efectes adversos és similar; els més freqüents són els gastrointestinals, com nàusees, vòmits, diarrea i dolor abdominal; un increment gradual de la dosi en pot limitar la incidència i intensitat. En els estudis les retirades per efectes adversos han estat d'un 17 i 20% amb donepezil i rivastigmina, respectivament. Segons la normativa vigent, la prescripció d'aquests medicaments ha de ser efectuada per metges especialistes, amb experiència en el diagnòstic i seguiment d'aquests pacients, d'un centre hospitalari o una institució, amb els mitjans diagnòstics adequats,

després que el Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer hagi informat favorablement la sol·licitud de tractament i, si s'escau, la renovació. És recomanable fer una revisió amb un test cognitiu tres mesos després d'haver iniciat el tractament per tal de valorar si és beneficiós per al pacient. La dispensació de la medicació es realitza a les oficines de farmàcia i cal la validació sanitària prèvia de les receptes mèdiques oficials del CatSalut.

Tractament dels trastorns psicològics i del comportament

En els pacients amb demència aquests símptomes són freqüents. Afecten la qualitat de vida del pacient i de les persones que en tenen cura, i sovint condueixen a institucionalització precoç.

L'**agitació** sovint és precipitada per un factor ambiental (canvi de la persona que en té cura, de la dieta o del tipus d'activitat). **L'actuació sobre aquests factors permet assolir millors resultats que amb el tractament farmacològic.** Un antipsicòtic, com l'haloperidol (0,25 a 2 mg al dia), la tioridazina (10 a 200 mg al dia) o la risperidona (0,5 a 2 mg al dia) pot millorar de manera modesta les al·lucinacions, l'excitabilitat, l'hostilitat, la manca de cooperació i la labilitat emocional. Tots ells poden produir deteriorament cognitiu i símptomes extrapiramidals. L'olanzapina (1 a 15 mg al dia) pot ser una alternativa adequada a l'haloperidol en casos de parkinsonisme o símptomes extrapiramidals (*Pharmacotherapy*, 21, 74-102, 2001).

Si l'agitació s'acompanya d'**ansietat**, pot estar indicada una benzodiazepina (per ex., oxazepam o lorazepam). Si s'associa a **mania**, poden ser útils la carbamazepina o l'àcid valproic. Per al tractament de la **depressió** associada, la psicoteràpia pot ser suficient en casos lleus; en cas de manca de resposta, es pot administrar un antidepressiu tricíclic o un inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina (ISRS). En general, es considera que l'eficàcia és similar a la que tenen en pacients sense demència, però cal començar amb dosis molt més baixes per tal d'evitar els efectes adversos dels tricíclics.

Les **alteracions del son** són freqüents, i s'han de tractar inicialment amb mesures no farmacològiques (augmentar l'activitat física, reduir les becaines i limitar l'estimulació

sensorial al vespre, reduir o suprimir la ingesta de cafeïna a la tarda). Es pot considerar l'ús d'un antidepressiu sedant, com la trazodona, o de benzodiazepines. Els pacients amb demència tenen més risc de fractura de maluc, el qual augmenta amb el consum de medicació sedant (*N Engl J Med*, 341, 1670-1679, 1999).

Altres fàrmacs per a la malaltia d'Alzheimer

Tot i que en alguns estudis **codergocrina (dihidroergotoxina)**, **ginkgo biloba**, **piracetam** i **nimodipina** han millorat certs símptomes aïllats, no s'ha demostrat la seva eficàcia en el tractament de la malaltia d'Alzheimer (*Arch Intern Med*, 159, 789-798, 1999). Els resultats d'alguns estudis observacionals suggereixen que l'ús crònic d'**antiinflamatoris no esteroidals (AINE)** disminueix el risc de malaltia d'Alzheimer, i que millora els símptomes dels malalts; no hi ha dades concloents que ho confirmin (*Neurology*, 48, 626-632, 1997). Tot i que s'ha suggerit que el **tractament hormonal substitutiu amb estrògens** reduiria el risc de malaltia d'Alzheimer i milloraria els aspectes cognitius i de comportament, aquest efecte protector no s'ha demostrat (*JAMA*, 283, 1007-1015, 2000; *JAMA*, 285, 1489-1499, 2001). Els resultats d'un assaig clínic suggereixen que el **tocoferol** (vitamina E) i la **selegilina** podrien millorar algunes variables, però els paràmetres cognitius no hi van millorar (*N Engl J Med*, 336, 1216-1222, 1997). Dades preliminars suggereixen que els pacients tractats amb **estatinas** tenen menys risc de demència, però manquen dades que ho confirmin (*Lancet*, 356, 1627-1631, 2000; *Arch Neurol*, 57, 1439-1443, 2000).

Conclusions

Per al tractament de la malaltia d'Alzheimer són essencials les mesures de suport al pacient i a la família. Alguns símptomes, com l'agitació, l'ansietat, l'insomni i la depressió, es poden tractar amb diferents psicofàrmacs. No obstant, cal tenir en compte el risc d'interaccions i els efectes adversos. Els anticolinesteràsics (donepezil, rivastigmina o galantamina) només produeixen millores cognitives modestes; estan indicats en pacients amb malaltia lleu o moderada sota supervisió d'un especialista.

Bupropió en la deshabitació del tabac

El bupropió (Zyntabac[®], Quomem[®]) està comercialitzat per al tractament de la dependència del tabac, en combinació amb programa de suport. En un número anterior es va tractar sobre la reposició nicotínica com a tractament de la dependència del tabac (*Butll Inf Ter SCS*, 10, 1-3, 1998). En aquest número revisem l'eficàcia i la seguretat del bupropió per ajudar a deixar el tabac.

Característiques farmacològiques

El bupropió o amfebutamona és una fenilaminocetona estructuralment relacionada amb l'amfetamina i el dietilpropió. Inhibeix la recaptació de dopamina i noradrenalina, i s'ha suggerit que per aquest mecanisme

interrompria el cicle de l'addicció (*Drug Ther Bull*, 38, 73-75, 2000). S'absorbeix ràpidament després de la seva administració per via oral. És metabolitzat al fetge (sobretot per l'enzim CYP2B6) en tres metabòlits actius (el principal dels quals és l'hidroxi bupropió). La seva semivida d'eliminació és d'un 20 h. S'elimina per l'orina (*Drugs*, 59, 1007-1024, 2000).

Eficàcia

L'eficàcia del bupropió en el tractament de la dependència del tabac s'ha avaluat en diversos assaigs clínics en fumadors importants (15 cigarrets al dia o més), molt motivats per deixar de fumar i que reben teràpia de suport.

En el primer, en 615 fumadors, es van comparar tres dosis diferents de bupropió amb placebo durant 7 setmanes. Al final del tractament, la proporció de fumadors que s'havien abstinut de manera continuada de fumar en el grup placebo (10,5%) no va ser significativament diferent de la dels tractats amb 100 mg (13,7%) i 150 mg (18,3%) de bupropió, però sí significativament inferior a la del grup que va rebre 300 mg al dia (24,4%). Al cap d'un any, la taxa d'abstinència (la proporció de fumadors que no havien fumat en els set dies previs) era similar en el grup placebo (12,4%) i en el de 100 mg de bupropió (19,6%), però superior en els tractats amb 150 mg (23%) o 300 mg (23%) de bupropió. Això no obstant, 219 pacients (35,6%) no van completar l'any de seguiment i, a més, no es disposa de les taxes d'abstinència continuada al cap d'un any, mesura habitualment emprada en els estudis de deshabitació del tabac i considerada un indicador més fiable de l'eficàcia a llarg termini (*N Engl J Med*, 337, 1195-1202, 1997). Una subanàlisi dels subgrups de pacients amb història de depressió major i/o d'alcoholisme mostra una eficàcia dependent de la dosi del bupropió, i independent de l'antecedent de depressió o alcoholisme (*Br J Psychiatry*, 174, 173-178, 1999). Una reanàlisi de les dades ha mostrat que fumar pocs cigarrets, amb períodes d'abstinència breus (<24 h) o llargs (més de 4 setmanes) en intents previs de retirada i ser home són predictors d'abstinència al cap de 7 setmanes (*Chest*, 119, 1357-1364, 2001).

En un altre assaig clínic, en 893 pacients sense antecedents de depressió, els pacients van rebre bupropió, pegats de nicotina, ambdós o bé placebo durant 9 setmanes. Les taxes d'abstinència al cap d'un any van ser de 15,6% en el grup placebo, 16,4% en el de pegats de nicotina sols, 30,3% per a bupropió sol i 35,5% per al grup de bupropió més pegats. Les taxes d'abstinència continuada a l'any van ser similars en els dos grups de bupropió (18,4% amb bupropió sol i 22,5% amb bupropió i pegat) i superiors als altres dos grups (9,8% amb el pegat i 5,6% amb placebo) (*N Engl J Med*, 340, 685-691, 1999). En una metaanàlisi d'aquest assaig clínic més dos de no publicats (en un total de 235 pacients), s'ha estimat que el bupropió augmenta la taxa d'abstinència a l'any en 2,7 vegades en comparació de placebo (*BMJ*, 321, 355-358, 2000).

En un assaig clínic recent, en 404 fumadors amb malaltia pulmonar obstructiva crònica lleugera o moderada, l'administració de 300 mg al dia de bupropió durant 12 setmanes es va associar a unes taxes (modestes) d'abstinència continuada d'un 28% a les 7 setmanes i d'un 16% a les 26 setmanes, en comparació d'un 16% i un 9% amb placebo (*Lancet*, 357, 1571-1575, 2001).

Toxicitat i precaucions

Els efectes adversos més freqüents són cutanis (erupció, urticària), neurològics (insomni, cefalea, ansietat, tremolor) i gastrointestinals (sequedat de boca, nàusea). S'han descrit episodis d'hipertensió en pacients hipertensos tractats amb la combinació de bupropió i pegats de nicotina. En els assaigs clínics s'ha observat que els pacients tractats amb bupropió guanyaven menys pes que els del grup placebo.

L'efecte advers potencialment més greu és la disminució del llindar convulsiu; la incidència de convulsions depèn de la dosi i s'ha descrit en un 0,1% dels tractats amb 300 mg al dia de bupropió. Està contraindicat en pacients amb epilèpsia i cal molta precaució en pacients amb antecedents de traumatisme cranial, diabètics tractats amb hipoglucèmics o amb insulina, pacients tractats amb anorexigens o amb fàrmacs que disminueixen el llindar convulsiu (com antipsicòtics, alcohol i altres antidepressius). Està contraindicat durant la gestació i en pacients amb antecedents de bulímia o anorèxia nerviosa, cirrosi hepàtica greu o història de trastorn bipolar. També s'han descrit reaccions d'hipersensibilitat greus (broncospasme, xoc anafilàctic) i malaltia del sèrum. Cal evitar l'ús concomitant dels inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), inclosa la selegilina, i esperar com a mínim 14 dies entre la retirada dels IMAO i l'inici del tractament amb bupropió. Segons estudis *in vitro*, el bupropió pot inhibir l'isoenzim CYP2D6 i, per tant, cal tenir precaució quan s'administra juntament amb fàrmacs metabolitzats per aquest isoenzim, com alguns antidepressius, antipsicòtics, bloquejadors β -adrenèrgics i antiaritmics.

Dosificació i cost

Es recomana iniciar el tractament mentre encara es fuma i deixar de fumar durant la segona setmana de tractament. S'aconsella començar amb 150 mg al dia durant tres dies i després augmentar fins a una dosi màxima de 150 mg cada 12 h, fins a completar una durada d'entre 7 i 9 setmanes. Cal no excedir la dosi màxima recomanada (300 mg al dia), repartir l'administració en dues preses al dia separades com a mínim 8 h (s'ha d'evitar prendre la segona dosi a la nit, per tal de prevenir l'insomni), i augmentar la dosi de manera progressiva.

El cost d'un tractament de 9 setmanes amb bupropió és d'uns 156,26 euros.

Conclusió

El bupropió és un antidepressiu que va ser sobretot desenvolupat per al tractament de la deshabitació tabàquica, i no per al de la depressió. En els assaigs clínics a curt i mig termini realitzats en pacients motivats ha mostrat una eficàcia molt modesta, de manera que

les taxes d'abstinència al cap d'un any han estat de 18% a 30% en assaigs clínics en poblacions seleccionades. No se sap si aquests resultats serien els mateixos en pacients menys motivats ni si l'abstinència es manté a més llarg termini. No es coneix quin grau de suport cal per assegurar l'eficàcia del fàrmac i la vigilància acurada dels efectes adversos greus en les condicions d'ús del bupropió fora del context dels assaigs clínics.

Estudi econòmic del tractament amb anticolinesteràsics

fàrmac	dosi diària	cost de 30 dies de tractament en euros
donepezil ^a	5 a 10 mg	91,68
rivastigmina ^b	6 a 12 mg	76,27
galantamina ^c	16 a 24 mg	127,74

^aAricept[®]

^bExelon[®], Prometax[®]

^cReminyl[®]

Data de redacció: **octubre de 2001**

En el proper número: **Prevenió de la malaltia tromboembòlica en la fibril·lació auricular no reumàtica. Risedronat.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserin, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN En tràmit

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)