

Quince años de experiencia clínica con bupropión HCl: de bupropión a bupropión SR y a bupropión XL

Maurizio Fava, M.D.; A. John Rush, M.D.; Michael E. Thase, M.D.; Anita Clayton, M.D.; Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D.; James F. Pradko, M.Sc., M.D.; y J. Andrew Johnston, Pharm.D.

Generalidades: Bupropión está comercializado en los Estados Unidos desde 1989. Inicialmente se introdujo una formulación de liberación inmediata administrada tres veces al día y luego se comercializaron una formulación de liberación mantenida, administrada dos veces al día, en 1996 y una formulación de liberación prolongada, administrada una vez al día, en agosto de 2003. En el 15° aniversario de su introducción, llevamos a cabo una revisión de los antecedentes y la historia, el mecanismo de acción, las formulaciones y el perfil clínico de bupropión.

Fuentes de datos: Se obtuvieron y revisaron ensayos de eficacia importantes y otros informes en búsquedas en MEDLINE, revisión de resúmenes de reuniones profesionales y bases de datos del fabricante de bupropión SR. Se hicieron búsquedas de artículos en idioma inglés entre junio de 2003 y agosto de 2004. No se especificó un límite de tiempo en las búsquedas, que se realizaron empleando los términos *bupropion*, *bupropion SR* y *bupropion XL*.

Síntesis de los datos: Bupropión inhibe la recaptación de la neurotransmisión de noradrenalina y dopamina sin efectos directos significativos en la neurotransmisión de serotonina. Bupropión es un antidepresivo eficaz con una eficacia semejante a la de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y a otros antidepresivos. Es bien tolerado a corto y largo plazo. Los acontecimientos adversos más frecuentes consisten en cefalea, sequedad de boca, náuseas, insomnio, estreñimiento y mareo. Las crisis comiciales y las reacciones alérgicas son acontecimientos adversos médicamente importantes relacionados con bupropión, pero se notifican en contadas ocasiones. Entre los nuevos antidepresivos en los Estados Unidos, bupropión es uno de los que se caracteriza por una incidencia más baja de disfunción sexual, aumento de peso y somnolencia. Aunque la *Food and Drug Administration* de EEUU no lo ha autorizado para estas indicaciones, bupropión también se ha utilizado como tratamiento complementario para resolver la disfunción sexual inducida por antidepresivos y potenciar la eficacia antidepresiva en pacientes con una respuesta parcial o nula a otros medicamentos.

Conclusión: Bupropión tiene un papel importante, y lo seguirá teniendo, como tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos y de otros trastornos relacionados.

(*Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:106–113)

Recibido el 15 de noviembre de 2004; aceptado el 6 de abril de 2005.

Department of Psychiatry, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston (Dr. Fava); Department of Psychiatry, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas (Dr. Rush); Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pa. (Dr. Thase); Department of Psychiatric Medicine, University of Virginia, Charlottesville (Dra. Clayton); Neuroscience Education Institute, University of California, San Diego (Dr. Stahl); Bay Pointe Depression Clinic, New Baltimore, Mich. (Dr. Pradko); e Innova Research, Chapel Hill, N.C. (Dr. Johnston).

Los autores agradecen el apoyo económico de GlaxoSmithKline para la elaboración de este artículo.

Al final del artículo figura la declaración de intereses económicos.

Autor para la correspondencia y separatas: J. Andrew Johnston, Pharm.D., Innova Research, 1016 Bowden Road, Chapel Hill, NC 27516 (correo electrónico: aj@innovaaresearch.com).

Bupropión HCl se desarrolló en un principio para mejorar el perfil de seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos existentes¹. Es el único antidepresivo disponible con un efecto dual en los sistemas de neurotransmisión de la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA)². Bupropión se comercializó inicialmente como un producto de liberación inmediata (IR; *immediate-release*); en 1996 se aprobó una formulación de liberación mantenida (SR) y en agosto de 2003, una formulación de liberación prolongada (XL) que se administra una vez al día³. Bupropión está autorizado actualmente en más de 50 países para el tratamiento del trastorno depresivo mayor y como ayuda para dejar de fumar; más de 40 millones de pacientes han recibido tratamiento (datos de archivo, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.). En el 15° aniversario de la introducción de bupropión, se llevó a cabo esta revisión para proporcionar una perspectiva de bupropión HCl que abarca los antecedentes y la historia del compuesto, el mecanismo de acción, las distintas formulaciones y el perfil clínico. Se obtuvieron y revisaron ensayos clínicos de eficacia relevantes y otros informes en búsquedas en MEDLINE, revisión de resúmenes de reuniones profesionales y las bases de datos del fabricante de bupropión SR. Se buscaron artículos en idioma inglés entre junio de 2003 y agosto de 2004. No se especificó un límite de tiempo en las búsquedas, que se realizaron empleando los términos *bupropion*, *bupropion SR* y *bupropion XL*.

ANTECEDENTES E HISTORIA

El desarrollo de bupropión fue el resultado de un programa específico diseñado para generar un antidepresivo con un perfil farmacológico distintivo que ofreciese mayor seguridad y tolerabilidad que los fármacos existentes¹. La seguridad y la eficacia de bupropión se confirmaron en varios estudios clínicos, y tras la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU en 1989, se introdujo como tratamiento del trastorno depresivo mayor. La forma farmacéutica fue un comprimido IR, de administración tres veces al día. Aunque clínicamente eficaz, la pauta posológica era incómoda para los pacientes. Dada esta incomodidad, y teniendo en cuenta los datos que indicaban una relación entre las concentraciones plasmáticas máximas y algunos acontecimientos adversos, se emprendió el desarrollo de una formulación SR^{4,5}.

Bupropión SR se desarrolló y comercializó en 1996 basándose en la demostración de la bioequivalencia (tanto en la velocidad como en el grado de absorción) con la formulación IR. Esta formulación permitía la administración dos veces al día de hasta 400 mg/día. Aunque la formulación SR era bioequivalente a la formulación IR, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima era prolongado y las concentraciones plasmáticas máximas de bupropión eran algo (15%) menores (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Con la comodidad de la administración dos veces al día y la perspectiva de un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad, bupropión SR se convirtió con rapidez en la forma farmacéutica más prescrita de bupropión². Sin embargo, la administración dos veces al día seguía siendo un problema clínico, especialmente en relación con otros antidepresivos que se administran una vez al día. En un estudio de las actitudes y el comportamiento de pacientes deprimidos, los pacientes tratados con bupropión SR, en comparación con los tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incurrieron en incumplimiento más a menudo, lo que ellos atribuyeron a tener que tomar el medicamento con demasiada frecuencia y a la dificultad de recordar que tenían que tomarlo⁶. Esto impulsó el desarrollo de una formulación XL. Bupropión XL, que posibilita la administración una vez al día de hasta 450 mg, recibió la aprobación para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en agosto de 2003. Bupropión XL una vez al día es bioequivalente a bupropión SR dos veces al día y a bupropión tres veces al día, como ponen de manifiesto los perfiles similares de concentración plasmática máxima (C_{max}), área bajo la curva (AUC) y concentración plasmática frente al tiempo (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). La matriz singular de liberación de la medicación proporciona una concentración plasmática de bupropión durante 24 horas tras una sola dosis terapéutica, lo que evita una concentración plasmática máxima de bupropión a la hora de acostarse y ofrece mayor comodidad.

MECANISMO DE ACCIÓN

Se ha hecho un esfuerzo considerable para conocer el mecanismo de acción de bupropión⁷. Los datos preclínicos demuestran que este medicamento no inhibe la monoaminooxidasa ni se une a receptores postsinápticos, como los receptores de histamina, α o β -adrenérgicos, serotoninérgicos, de dopamina o de acetilcolina⁸⁻¹⁰. Asimismo, estos datos indican que bupropión no afecta a la liberación de neurotransmisores, si bien un informe señala que puede aumentar la liberación de noradrenalina⁸⁻¹¹. Con el tiempo, ha evolucionado el conocimiento de la neurofarmacología de bupropión, y la mayoría de los investigadores atribuye el mecanismo de acción a su capacidad de potenciar la neurotransmisión monoaminérgica merced a sus efectos sobre la NA y la DA al inhibir la recaptación^{9,10}. Este perfil mecanístico, que algunos investigadores han definido como inhibidor de la recaptación de NA/DA (IRND), es claramente distinto de los perfiles de otros antidepresivos. Bupropión es el único antidepresivo de nueva generación comercializado en los Estados Unidos sin una actividad serotoninérgica importante^{9,10,12,13}.

Bupropión parece potenciar la neurotransmisión monoaminérgica merced a sus efectos sobre los transportadores de NA y DA, con posterior inhibición de la recaptación de estos 2 neurotransmisores. Se ha demostrado que bupropión y 2 de sus metabolitos, hidroxibupropión y treohidrobupropión, disminuyen la captación de NA y DA en sinaptosomas de rata y ratón⁹. La actividad de bupropión como transportador de la DA se ha corroborado en un estudio reciente en el que se observó un incremento de aproximadamente 3 veces de la expresión del gen precoz inmediato c-fos en células humanas transportadoras de DA, y, si se incubaba conjuntamente con DA, una atenuación del c-fos inducido por DA en células humanas transportadoras de DA¹⁴. La administración a corto plazo de bupropión reduce la activación de las neuronas de NA y DA del tronco encefálico (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Además, las tasas de activación de las neuronas de NA del *locus ceruleus* resultan inhibidas tras la administración a corto plazo de bupropión⁹. Estudios de microdiálisis después de la administración a corto plazo de bupropión han demostrado un aumento de las concentraciones extracelulares de NA y DA en el núcleo accumbens (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Se obtuvieron nuevas pruebas de la acción IRND de bupropión cuando se comprobó que la administración de fármacos que bloquean la NA o la DA disminuía la eficacia de bupropión, e hidroxibupropión, en modelos animales de depresión¹⁵.

Se supone que el efecto terapéutico de bupropión se debe, en parte, a la actividad antidepresiva de 3 metabolitos: hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión³. Empleando células que expresaban transportadores humanos para la DA, la NA y la serotonina, se ha demostrado *in vitro* que bupropión, junto con los metabolitos activos, inhibe los transportadores humanos de NA y DA (datos de

archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). La inhibición de la recaptación de serotonina fue insignificante incluso con las máximas concentraciones analizadas.

Los estudios que han evaluado la ocupación de transportadores de DA tras la administración de bupropión a seres humanos han demostrado una ocupación mensurable¹⁶⁻¹⁸. En el estudio inicial participaron voluntarios sanos, mientras que en los dos posteriores participaron pacientes deprimidos. Considerados en conjunto, todos los estudios mencionados aportan pruebas sólidas de un mecanismo de acción dual (NA/DA) de bupropión.

PERFILES FARMACOCINÉTICOS

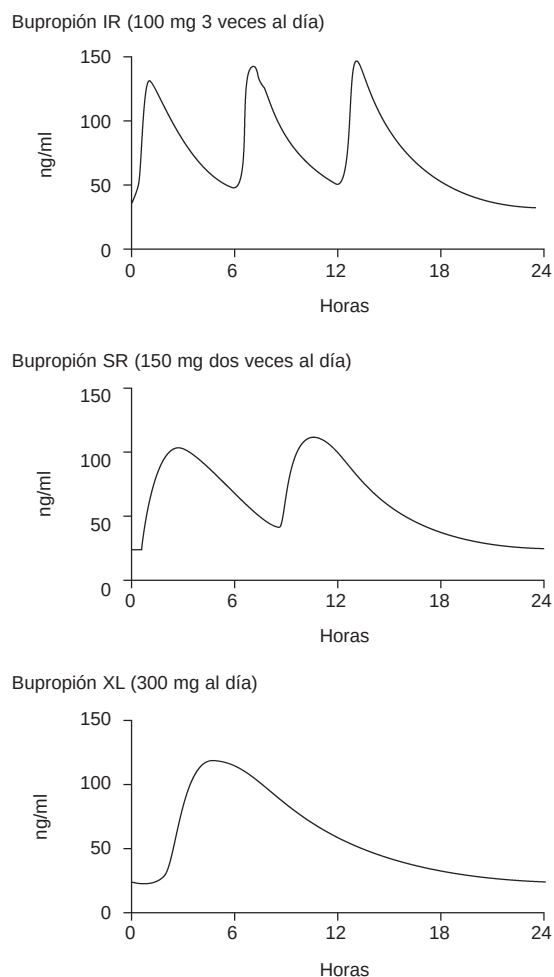
La Figura 1 presenta las gráficas de las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de bupropión durante 24 horas con las formulaciones IR, SR y XL (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Con una dosis en estado de equilibrio de 300 mg/día, las formulaciones SR y XL, en comparación con la formulación IR, liberan una cantidad equivalente de bupropión (AUC) produciendo al mismo tiempo una C_{max} similar o algo inferior a la observada con la formulación IR. Como se piensa que algunos acontecimientos adversos están asociados a la C_{max} , conviene señalar que las formas farmacéuticas SR y XL disminuyen el número de exposiciones diarias de concentraciones plasmáticas máximas a dos veces y una vez al día, respectivamente. Es importante advertir que el tiempo hasta la C_{max} (T_{max}) se prolonga con las formulaciones SR (3 horas) y XL (5 horas), en relación con la formulación IR (2 horas). Tanto la prolongación del T_{max} como la disminución del número de concentraciones plasmáticas máximas pueden dar como resultado una tolerabilidad mejor, aunque esto no se ha examinado de una manera formal. Con la administración una vez al día de la formulación XL por la mañana, las concentraciones plasmáticas de bupropión son menores durante las horas vespertinas que con la formulación SR (Figura 2) (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Esto puede traducirse en una incidencia inferior de insomnio, un acontecimiento adverso que, según se ha comunicado, se correlaciona con las concentraciones plasmáticas⁵. La liberación prolongada de bupropión observada con la forma farmacéutica XL se consigue gracias a una cubierta que actúa de barrera contra la humedad y una cubierta que rodea un núcleo que contiene bupropión. La integridad de la matriz de liberación es esencial para la liberación prolongada; si se mastican, cortan o trituran los comprimidos de bupropión XL se altera la matriz de liberación, lo que provoca una liberación inmediata del fármaco que puede ocasionar acontecimientos adversos importantes.

PERFIL CLÍNICO

Eficacia en el trastorno depresivo mayor

Se ha demostrado que bupropión es eficaz en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en numerosos ensayos

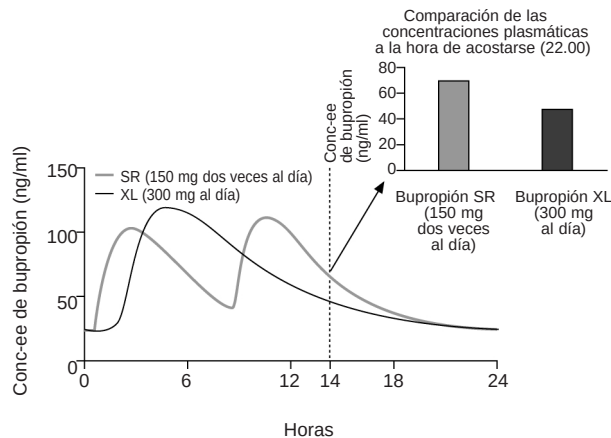
Figura 1. Concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de bupropión 300 mg/día en las formulaciones IR, SR y XL*



*Datos de GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.
Abreviaturas: IR = liberación inmediata, SR = liberación mantenida, XL = liberación prolongada.

doble ciego y controlados. Se ha confirmado su eficacia en relación con placebo en pacientes hospitalizados y ambulatorios^{19,20}. Además, se ha comprobado en estudios comparativos que bupropión tiene una eficacia semejante a la de otros antidepresivos (referencias bibliográficas 21-31 y datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). En 7 estudios se empleó un ISRS como control activo (referencias bibliográficas 21-26 y datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.) y en 4 de ellos también se incluyó un control con placebo (referencias bibliográficas 21, 22 y 25 y datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Thase y cols.³² efectuaron un análisis conjunto empleando los datos originales de los 7 estudios con ISRS y observaron que bupropión y

Figura 2. Concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de bupropión XL a la hora de acostarse en comparación con bupropión SR^a



^aDatos de GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.
Abreviaturas: Conc-ee = concentración en estado de equilibrio,
SR = liberación mantenida, XL = liberación prolongada.

los ISRS habían conseguido tasas de remisión idénticas y que ambos tratamientos eran estadísticamente superiores a placebo. Los datos de ensayos clínicos indican que bupropión es una opción adecuada para los pacientes deprimidos con ansiedad concomitante. Además, resulta eficaz para aliviar los síntomas de la ansiedad relacionada con depresión, en comparación con placebo, con una magnitud y una evolución temporal similares a las observadas con otros antidepresivos, incluidos los ISRS^{19,26,33}. Sin embargo, bupropión no se ha evaluado con detenimiento para trastornos de ansiedad específicos, por lo que su uso en dichos trastornos se consideraría fuera de Ficha Técnica.

La eficacia a largo plazo se demostró en un estudio de prevención de las recaídas de 1 año de duración, en el que se aleatorizó de una manera doble ciega a pacientes que habían respondido a 8 semanas de tratamiento con bupropión SR (150 mg dos veces al día) para continuar con la medicación activa o cambiar a placebo³⁴. Utilizando un análisis de la supervivencia, bupropión se diferenció estadísticamente de placebo, lo que demuestra que el tratamiento de mantenimiento con este fármaco previene las recaídas. De hecho, al final del estudio, las posibilidades de recaer de los pacientes del grupo placebo eran casi dos veces mayores que las de los pacientes del grupo de bupropión. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recaída fue mayor de 44 semanas con bupropión, en comparación con 24 semanas con placebo.

En varios estudios de pequeño tamaño se añadió bupropión al tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor con una respuesta parcial o nula a ISRS³⁵⁻³⁸. Además, bupropión también se ha utilizado en monoterapia en pacientes que no habían respondido a otros antide-

presivos, con resultados alentadores^{39,40}. En un estudio publicado recientemente⁴¹, 26 pacientes con trastorno depresivo mayor resistente a un tratamiento abierto con fluoxetina durante 8 a 12 semanas pasaron a recibir tratamiento abierto con bupropión SR durante 8 semanas. Según un análisis por intención de tratar modificado, el 65% aproximadamente de los pacientes tuvo una respuesta completa (34,6%) o parcial (30,8%) a bupropión SR⁴¹. En STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), un extenso estudio del trastorno depresivo mayor financiado por el *National Institute of Mental Health* que finalizará próximamente, la potenciación con bupropión y el cambio a este medicamento se encuentran entre las opciones que se están examinando en pacientes que no han respondido a citalopram⁴².

También hay datos acerca del uso de bupropión en el trastorno afectivo estacional. El ensayo inicial fue un pequeño estudio abierto y no controlado⁴³. Recientemente han finalizado dos estudios multicéntricos de evaluación de bupropión XL en comparación con placebo para la prevención de episodios depresivos estacionales (datos de archivo, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.). En el análisis conjunto de ambos estudios se comprobó que bupropión XL ejercía un efecto significativo de prevención del inicio de un episodio depresivo estacional.

Eficacia en otras indicaciones

Bupropión se ha evaluado para una serie de indicaciones dentro y fuera de la Ficha Técnica como resultado de observaciones clínicas o basándose en una base teórica dado el mecanismo de IRND. La principal de ellas es la dependencia del tabaco y el motivo es que se advirtió inicialmente que bupropión tenía un efecto "antitabaquismo" en el programa de ensayos clínicos de la depresión⁴⁴. Se ha demostrado que bupropión SR es eficaz y bien tolerado en fumadores adultos relativamente sanos y en pacientes que fuman con enfermedades orgánicas (enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)⁴⁵⁻⁴⁸. En un estudio a largo plazo bupropión evitó la recaída en el hábito de fumar durante 1 año⁴⁹.

Al principio del desarrollo de bupropión para el tratamiento del trastorno depresivo mayor se observó que los pacientes tratados con este medicamento tenían menos probabilidades de pasar a una fase de manía^{50,51}. Basándose en estas observaciones, se efectuó un pequeño estudio de bupropión en comparación con desipramina en pacientes con episodios depresivos bipolares⁵². Bupropión resultó igual de eficaz que desipramina para la depresión bipolar, pero su administración dio como resultado una incidencia estadísticamente inferior de ciclado a una fase maníaca durante 1 año. Un informe posterior del mismo grupo, que ampliaba el tamaño de la muestra del informe original, confirmó la eficacia similar en el tratamiento de la depresión bipolar entre desipramina y bupropión, aunque la incidencia de ciclado a una fase maníaca no fue significativamente

diferente de la registrada con desipramina, si bien hubo una tendencia a una incidencia menor con bupropión⁵³. La FDA no ha autorizado el uso de bupropión para el tratamiento de la depresión bipolar.

Diversos estudios han examinado el uso de bupropión para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁵⁴⁻⁵⁷. Tras los estudios abiertos iniciales, se realizaron un estudio cruzado con metilfenidato y dos estudios controlados con placebo, uno en niños y otro en adultos⁵⁵⁻⁵⁷. Ambos estudios controlados con placebo aportan pruebas de la eficacia en el TDAH, mientras que el estudio cruzado indicó que la eficacia de bupropión era similar a la de metilfenidato. Recientemente, un ensayo controlado con placebo de bupropión XL en adultos ha demostrado su eficacia en este trastorno (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Bupropión fue en general bien tolerado en estos estudios. La FDA no ha autorizado el uso de bupropión para el tratamiento del TDAH.

Por último, se han estudiado los efectos de bupropión sobre el peso. En el transcurso de los ensayos clínicos en trastorno depresivo mayor, los pacientes tratados con bupropión no experimentaron el aumento de peso observado habitualmente con otros antidepresivos, en especial los antidepresivos tricíclicos, y, en comparación con placebo, se apreció un ligero adelgazamiento⁵⁸. Se han realizado tres estudios controlados con placebo (8 semanas a 6 meses de duración) en adultos para evaluar bupropión como tratamiento de la obesidad⁵⁹⁻⁶¹. En dichos estudios se demostró que bupropión era mejor que placebo para ayudar a los pacientes a adelgazar (2%–10% del peso corporal inicial en función del tipo de dieta, la dosis de bupropión y la duración del tratamiento). Uno de los estudios de adultos se llevó a cabo en pacientes con síntomas depresivos leves, y en el subgrupo de pacientes con antecedentes de trastorno depresivo mayor bupropión también fue beneficioso, en comparación con placebo, para aliviar tales síntomas⁶⁰. Se han publicado recientemente los resultados de un ensayo de 16 semanas de duración con adolescentes con sobrepeso, que también demuestran la superioridad de bupropión SR sobre placebo⁶². La FDA no ha autorizado el uso de bupropión en el tratamiento de la obesidad.

Tolerabilidad

Las bases de datos de la seguridad de bupropión son amplias; comprenden miles de participantes en ensayos clínicos y más de 40 millones de pacientes que han recibido el medicamento en la práctica clínica (datos de archivo, GlaxoSmithKline, *Research Triangle Park*, N.C.). Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia (con una incidencia superior al 5% y mayor que con placebo) durante los ensayos de bupropión SR controlados con placebo (dosis diarias de 300 y 400 mg) han consistido en cefalea, sequedad de boca, náuseas, insomnio, estreñimiento y mareo⁶³. De ellos, la sequedad de boca, las náuseas y el

insomnio se produjeron con una incidencia estadísticamente mayor con bupropión SR que con placebo. La tasa de acontecimientos adversos que motivaron la suspensión del tratamiento fue relativamente baja: 7% en todos los grupos de dosis (9% y 11% con 300 y 400 mg/día de bupropión SR, respectivamente), en comparación con el 4% con placebo^{3,63}. El exantema, las náuseas, la agitación y la migraña fueron los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia que motivaron la suspensión de bupropión SR en ensayos clínicos. Bupropión SR es también bien tolerado a largo plazo³⁴. En el estudio de prevención de las recidivas de 52 semanas³⁴, los acontecimientos adversos fueron menos frecuentes en la parte aleatorizada del estudio, lo que indica que los acontecimientos adversos pueden disminuir con el mantenimiento del tratamiento.

Un acontecimiento adverso importante relacionado con bupropión es la aparición de crisis comiciales. Con la formulación IR, la incidencia es del 0,4% (4/1.000) en dosis de 300 a 450 mg/día; sin embargo, la incidencia aumenta considerablemente con dosis superiores. Con la formulación SR, la incidencia es del 0,1% (1/1000) con el objetivo de dosis de 300 mg/día⁴. No se ha determinado la incidencia de crisis comiciales con bupropión XL. Bupropión no es el único antidepresivo relacionado con crisis comiciales. Los ISRS producen este tipo de crisis con una frecuencia similar, del 0,1% aproximadamente⁴. Algunos factores pueden aumentar el riesgo de crisis comiciales; por tanto, antes de recetar bupropión, se debe descartar la presencia de enfermedades orgánicas coexistentes, situaciones clínicas o fármacos concomitantes que puedan disminuir el umbral para las crisis comiciales.

Se han descrito rara vez reacciones alérgicas o anafilácticas con bupropión. Hay que aconsejar a los pacientes que suspendan el tratamiento y consulten con el médico si aparecen síntomas. Aunque ha habido informes espontáneos de hipertensión en la práctica clínica, bupropión en monoterapia no ha tenido efectos en la presión arterial en comparación con placebo en estudios clínicos^{63,64}. En un ensayo clínico diseñado para investigar la hipertensión surgida durante el tratamiento, bupropión no difirió de placebo en voluntarios con hipertensión leve previa no tratada⁶⁵. Sin embargo, en un estudio en el que bupropión se combinó con un parche de nicotina, se registró una incidencia mayor de hipertensión surgida durante el tratamiento en el grupo de combinación que en el grupo placebo o en el grupo de bupropión en monoterapia⁴⁶. Es necesario vigilar la presión arterial en los pacientes tratados con bupropión en combinación con un parche de nicotina.

El perfil de acontecimientos adversos suele ser previsible basándose en los efectos neuroquímicos de un antidepresivo concreto, lo que nos permite predecir no sólo los acontecimientos adversos asociados sino también la ausencia de tales acontecimientos en relación con otros antidepresivos con un perfil neuroquímico distinto⁶⁶. Por ejemplo, se podría esperar insomnio con un medicamento como

bupropión, que afecta a los sistemas de neurotransmisores de NA y DA, y es, de hecho, un acontecimiento adverso frecuente relacionado con su administración. La incidencia de insomnio con bupropión (11%–20%), aunque mayor que con placebo (4%–7%), es semejante a la asociada a ISRS (10%–19%)^{21–26}.

En ensayos clínicos de bupropión, la prevalencia de somnolencia en los pacientes tratados con este fármaco fue similar a la de los pacientes tratados con placebo e inferior a la registrada con los antidepresivos tricíclicos y trazodona, lo que podría obedecer en parte al efecto de estos últimos medicamentos en los receptores de histamina y 5-HT₂^{28–31}. Además, las tasas de somnolencia fueron mayores con ISRS que con bupropión (Figura 3)^{22,24–26}.

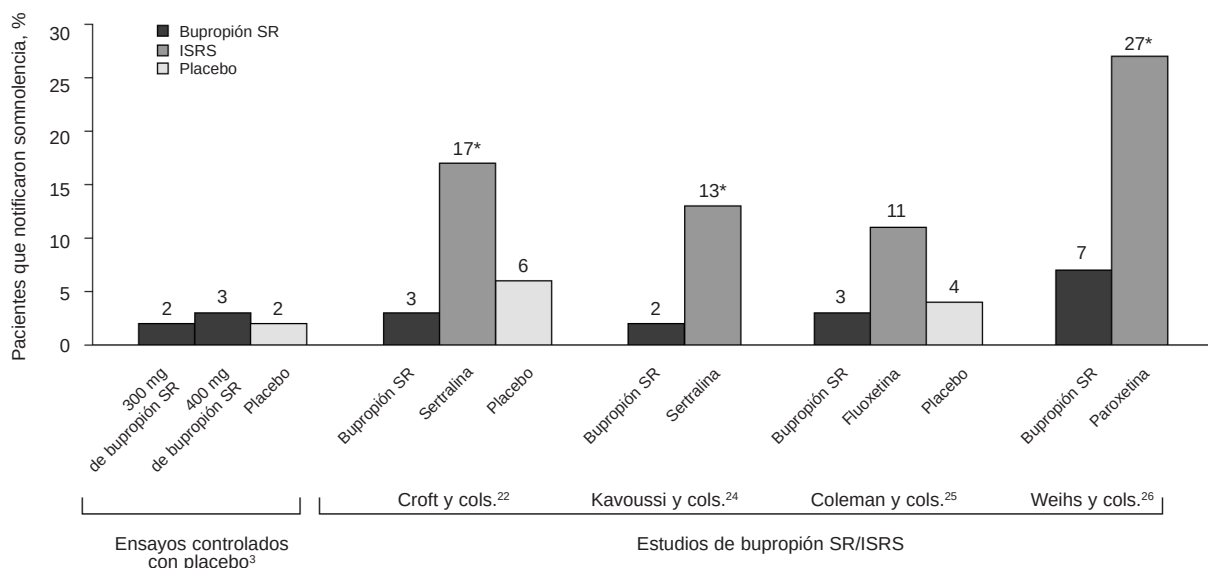
El tratamiento con ISRS suele causar disfunción sexual y, en estudios en los que se ha hecho un interrogatorio directo, se han obtenido tasas del 40% al 50%⁶⁷. Es importante señalar que en estudios de comparación de ISRS y bupropión, este último medicamento ha producido en todo momento significativamente menos disfunción sexual, en términos estadísticos, que los ISRS, incluida la disfunción del orgasmo. En el análisis conjunto de los estudios de comparación con ISRS de Thase y cols.³², bupropión SR causó menos disfunción del orgasmo y redujo en menor medida la excitación y el deseo sexuales que los ISRS. Es importante señalar que, en este amplio grupo de datos, el riesgo de disfunción sexual durante el tratamiento con bupropión fue casi idéntico que con placebo. En un estudio observacional de 6.297 pacientes⁶⁸, bupropión se caracterizó por la incidencia más baja de disfunción sexual entre los nuevos antidepresivos disponibles en el momento de realización del ensayo:

citalopram, fluoxetina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, venlafaxina y venlafaxina XR. En los pacientes sin otras causas conocidas de disfunción sexual, las posibilidades de experimentarla fueron 4 a 6 veces mayores con ISRS o a venlafaxina XR que con bupropión.

Basándose en el bajo riesgo de disfunción sexual y, lo que es importante, en la carencia de actividad serotoninérgica significativa, se ha añadido bupropión a las pautas terapéuticas existentes con ISRS para resolver la disfunción sexual inducida por el tratamiento. Los estudios no controlados abiertos iniciales fueron alentadores y, recientemente, un pequeño estudio doble ciego⁶⁹ ha revelado que bupropión, en comparación con placebo, aumenta el deseo de mantener relaciones sexuales y la frecuencia de tales relaciones^{67,69,70}. En todos estos estudios se añadió bupropión al ISRS o al inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina como pauta diaria. No hay datos que respalden el uso de bupropión según las necesidades, pero dada su farmacología y farmacocinética/farmacodinamia, este tipo de administración sería inadecuado. La FDA no ha autorizado el uso de bupropión en el tratamiento de la disfunción sexual inducida por antidepresivos.

El aumento de peso sería una consecuencia previsible de los antidepresivos con afinidad por los receptores de histamina ó 5-HT_{2C}. Bupropión carece de afinidad relevante por estos receptores y no produce incremento ponderal. Es característico que origine un ligero adelgazamiento (p. ej., aproximadamente igual a 1,5 kg con el tratamiento inicial). En el estudio de prevención de las recidivas a largo plazo se observó un aumento ponderal mayor en los pacientes con un índice de masa corporal superior en el momento basal⁷¹.

Figura 3. Prevalencia de la somnolencia en ensayos clínicos de bupropión SR



* $p < 0,05$ Bupropión SR frente a ISRS.

Abreviaturas: ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SR = liberación mantenida.

CONCLUSIÓN

Bupropión es un antidepresivo IRND comercializado hace más de 15 años para el trastorno depresivo mayor y hace más de 6 años para ayudar a dejar de fumar. Los datos indican que este medicamento puede ser eficaz como tratamiento del TDAH y para ayudar a los pacientes obesos a adelgazar, aunque el uso de bupropión en estas indicaciones no está autorizado por la FDA, y son necesarios más estudios al respecto. En el caso del trastorno bipolar, datos esperanzadores indican que bupropión no sólo es eficaz para los episodios depresivos, sino que también parece entrañar menor riesgo de inducir una fase maníaca; estos estudios son bastante pequeños, por lo que se precisan investigaciones adicionales. Entre los nuevos antidepresivos en los Estados Unidos, bupropión es uno de los que se caracteriza por una incidencia más baja de disfunción sexual, aumento de peso y somnolencia. Se ha desarrollado recientemente una formulación que se administra una vez al día, bupropión XL, con la finalidad de mejorar aún más la tolerabilidad y el cumplimiento. En futuros estudios se deben investigar las ventajas de esta formulación en la tolerabilidad. Gracias a su perfil excepcional, bupropión ha sido importante, y lo seguirá siendo, en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Nombres de los fármacos: bupropión (Wellbutrin, Zyban y otros), citalopram (Celexa y otros), desipramina (Norpramin y otros), fluoxetina (Prozac y otros), metilfenidato (Ritalin, Concerta, y otros), mirtazapina (Remeron y otros), nefazodona (Serzone y otros), paroxetina (Paxil y otros), sertralina (Zoloft), trazodona (Desyrel y otros), venlafaxina (Effexor).

Declaración de intereses económicos: El Dr. Fava ha recibido financiación para investigación de Abbott, Lichtwer Pharma GmbH y Lorex; ha recibido honorarios de Bayer, Compellis, Cypress, Dov Pharmaceuticals, Janssen, Knoll, Lundbeck y Somerset; y ha recibido apoyo para investigación y honorarios de Aspect, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, J & J Pharmaceuticals, Novartis, Organon, Pfizer, Pharmavite, Roche, Sanofi-Synthelabo, Solvay y Wyeth-Ayerst. El Dr. Rush ha recibido becas/apoyo para investigación del *National Institute of Mental Health*, la *Robert Wood Johnson Foundation* y la *Stanley Foundation*; ha sido asesor/consejero de Bristol-Myers Squibb, Cyberonics, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, Organon y el *Urban Institute*; y ha participado en los departamentos de conferenciantes de Cyberonics, Eli Lilly, Forest y GlaxoSmithKline. El Dr. Thase ha sido asesor de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Cyberonics, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, Janssen, Novartis, Organon, Pfizer y Wyeth y ha participado en los departamentos de conferenciantes de AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Organon, and Wyeth. La Dra. Clayton ha recibido becas de Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck, Neurotics, Organon, Pfizer y Pherin; ha sido asesora y ha participado en los consejos consultivos de Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Organon, Pfizer, Vela, y Wyeth; y ha recibido honorarios y ha formado parte del panel de conferenciantes de Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Organon, Pfizer y Wyeth. El Dr. Stahl ha recibido becas/apoyo para investigación de Abbott, Asahi, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Cypress Bioscience, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Pierre Fabre y Wyeth y ha recibido honorarios y ha sido asesor de Abbott, Asahi, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Cypress Bioscience, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi-Synthelabo y Wyeth. El Dr. Pradko ha sido asesor de GlaxoSmithKline y ha formado parte del panel de conferenciantes/consejos consultivos de GlaxoSmithKline, Pfizer y Wyeth. El Dr. Johnston está jubilado y ha sido asesor de GlaxoSmithKline.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soroko FE, Maxwell RA. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44(sec 2):67-73
2. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2000
3. Wellbutrin (bupropion) tablets, Wellbutrin SR (bupropion), and Wellbutrin XL (bupropion). *Physician's Desk Reference*. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2005:1655-1659, 1659-1663, 1663-1668
4. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, et al. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:366-373
5. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, et al. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained-release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2001;3:131-140
6. Depression Patient Study. New Hanover, NJ: NOP World Health; 2002
7. Ferris RM, Cooper BR, Maxwell RA. Studies of bupropion's mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1983;44(sec 2):74-78
8. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and anxiety disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:447-483
9. Ascher JA, Cole JO, Colin J-N, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401
10. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:159-166
11. Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:52-57
12. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, First Edition. New York, NY: Cambridge University Press; 1996
13. Richelson E. Synaptic effects of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(3 suppl 2):1S-9S
14. Yatin SM, Miller GM, Norton C, et al. Dopamine transporter-dependent induction of c-fos in HEK cells. *Synapse* 2002;45:52-65
15. Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:127-134
16. Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, et al. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003;54:800-805
17. Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, et al. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:102-105
18. Szabó Z, Árgyelán M, Kanyó B, et al. The effect of bupropion on the activity of dopamine transporter in depression: preliminary results. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(suppl 4):S210. Abstract No P.1.085
19. Fabre LF, Brodie HK, Garver D, et al. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44(sec 2):88-94
20. Lineberry CG, Johnston JA, Raymond RN, et al. A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:194-199
21. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, et al. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained-release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:205-215
22. Croft H, Settle E, Houser T, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21:643-658
23. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991;52:329-335
24. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, et al. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:532-537
25. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, et al. A placebo-controlled comparison on sexual functioning of bupropion SR and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040-1058
26. 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;61:196-202

27. Mendels J, Amin MM, Chouinard G, et al. A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1983;44(sec 2):118–120
28. Brannonier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, et al. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry* 1983;44(sec 2):130–133
29. Masco HL, Kiev A, Holloman LC, et al. Safety and efficacy of bupropion and nortriptyline in outpatients with depression. *Curr Ther Res* 1994;55:851–863
30. Feighner J, Hendrickson G, Miller L, et al. Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:27–32
31. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, et al. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:170–179
32. Thase ME, Haight BR, Richard N, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. In press
33. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, et al. Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline. *Neuropsychopharmacology* 2002;25:131–138
34. Weihs L, Houser T, Batey S, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR decreases risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:753–761
35. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, et al. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58:137–145
36. Spier SA. Use of bupropion with SSRIs and venlafaxine. *Depress Anxiety* 1998;7:73–75
37. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, et al. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:27–30
38. Lam RW, Hossie H, Solomons K, et al. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:337–340
39. Ferguson J, Cunningham L, Meridith C, et al. Bupropion in tricyclic nonresponders with unipolar major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:153–169
40. Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44(sec 2):148–152
41. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:17–22
42. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:457–494
43. Dilsaver SC, Qamar AB, Del Medico VJ. The efficacy of bupropion in winter depression: results of an open trial. *J Clin Psychiatry* 1992;53:252–255
44. Ferry L, Johnston JA. Efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation: data from clinical trials and 5 years of postmarketing experience. *Int J Clin Pract* 2003;57:224–230
45. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;227:1195–1202
46. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685–691
47. Tonstad S, Farsang C, Kjaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicenter, randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:946–955
48. Tashkin DP, Kanner RK, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2001;357:1571–1575
49. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2000;135:423–433
50. Shopsin B. Bupropion's prophylactic efficacy in bipolar affective illness. *J Clin Psychiatry* 1983;44(sec 2):163–169
51. Wright G, Galloway L, Kim J, et al. Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry* 1985;46:22–25
52. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55:391–393
53. Guille C, Demopulos C, Sachs G. Bupropion vs desipramine in the treatment of bipolar depression [poster]. Presented at the 151st annual meeting of the American Psychiatric Association; May 30–June 4, 1998; Toronto, Ontario, Canada
54. Wender PH, Reimherr FW. Bupropion treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1990;147:1018–1020
55. Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, et al. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;35:649–657
56. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, et al. Bupropion in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;34:1314–1321
57. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158:282–288
58. Gardner EA. Effects of bupropion on weight in patients intolerant to previous antidepressants. *Curr Ther Res* 1985;35:188–199
59. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, et al. Bupropion for weight loss: investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 2001;9:544–551
60. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, et al. Bupropion SR vs placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002;10:1049–1056
61. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, et al. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002;10:633–641
62. Anderson JW, Greenway FL. The effect of bupropion sustained release on weight loss in obese adolescents [poster]. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 1–6, 2004; New York, NY
63. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, et al. Safety of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 1999;21:454–463
64. Settle EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 4):32–36
65. Thase ME, Haight B, Hunt T, et al. Bupropion SR does not affect blood pressure of hypertensive patients [poster]. Presented at the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association; May 17–22, 2003; San Francisco, Calif
66. Stahl SM. Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 18):23–29
67. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 5):13–16
68. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63:357–366
69. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, et al. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004;65:62–67
70. Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI, et al. Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62:185–190
71. Croft H, Houser TL, Jamerson B, et al. Effect on body weight of bupropion SR in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther* 2002;24:662–672