

J. Saiz Ruiz<sup>1</sup>  
 J. Gibert<sup>2</sup>  
 M. Gutiérrez Fraile<sup>3</sup>  
 J. Bobes<sup>4</sup>  
 J. Vallejo<sup>5</sup>  
 C. Iglesias<sup>6</sup>  
 V. Iriarte<sup>7</sup>

# Bupropión: Eficacia y seguridad en el tratamiento de la depresión

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Psiquiatría Hospital Universitario Ramón y Cajal Madrid, España	<sup>2</sup> Catedrático de Farmacología Departamento de Neurociencias Universidad de Cádiz, España	<sup>4</sup> Catedrático de Psiquiatría Universidad de Oviedo, España	<sup>6</sup> Director Científico Salutis Research, S.L.
<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Psiquiatría Hospital Santiago Vitoria, España Catedrático de Psiquiatría Universidad del País Vasco	<sup>5</sup> Jefe del Servicio de Psiquiatría Ciudad Universitaria de Bellvitge Barcelona, España Catedrático de Psiquiatría Universidad de Barcelona	<sup>7</sup> Asesor Médico GlaxoSmithKline Madrid España	

## INTRODUCCIÓN

Se considera que los trastornos depresivos, en cualquiera de sus formas clínicas, se encuentran entre las patologías psiquiátricas más frecuentes. En un estudio realizado en el año 2004, Waraich et al. señalaron que la prevalencia anual del trastorno depresivo mayor (TDM) era del 4,1% y estimaron que un 6,7% de la población presentará, en algún momento de su vida, uno o más episodios depresivos<sup>1</sup>. Esta prevalencia coincide con los datos del *European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project* (2004) realizado en 21.425 personas de seis países europeos, estudio que estimó una prevalencia anual del trastorno depresivo en adultos de un 4% y una prevalencia de depresión cercana al 13% a lo largo de la vida<sup>2</sup>. Sin embargo, otros estudios dan cifras de prevalencia del TDM mucho más elevadas y que se acercan al 20% en hombres y al 30% en mujeres a lo largo de la vida<sup>3</sup>.

Si nos referimos a estudios realizados en nuestro país, los primeros resultados del análisis del estudio ESEMeD en España, con una muestra de 5.473 personas y realizada en el marco de la encuesta europea entre 2001 y 2002, revelaron que el trastorno mental más prevalente en la población es el episodio depresivo mayor<sup>4</sup>, observándose un 10,5% de prevalencia-vida (en algún momento de su vida) y un 3,9% de prevalencia-año (en el último año)<sup>5</sup>.

Según el Anuario Estadístico de la Encuesta Nacional de Salud de España (Instituto Nacional de Estadística) publicado en 2007, y con datos correspondientes al año 2003, el 4,56% de la población padece un trastorno depresivo crónico, siendo éste el séptimo diagnóstico en frecuencia, sólo por detrás de enfermedades relacionadas con el aparato cardiovascular y el aparato respiratorio<sup>6</sup>. La prevalencia-año de la depresión aumenta con la edad: entre 1,14% en menores de 34 años y 10,34% en personas entre 65 y 74 años de edad; es elevada en el grupo entre 55 y 64 años de edad (9,35%), aunque en el grupo de mayores de 75 años de edad disminuye ligera-

mente (9,23%), lo cual es un hecho a tener en cuenta en los países desarrollados (Tabla 1)<sup>6</sup>.

El DSM-IV-TR establece como criterios diagnósticos de TDM síntomas tales como el estado de ánimo depresivo, la tristeza, la sensación de vacío o irritabilidad, los cambios del peso corporal (pérdida o aumento), la modificación del apetito, el insomnio o hipersomnia, la agitación o el enlentecimiento psicomotor, los sentimientos de inutilidad o de culpa y la disminución de la capacidad de concentración, entre otros<sup>7</sup>.

La Clasificación Internacional de Enfermedades, en su versión 10 (ICD-10), define el TDM como la presencia mantenida de una disminución del estado de ánimo, una reducción de la energía y un cansancio marcado posterior a pequeños esfuerzos, frecuentemente asociado a trastornos del sueño y del apetito; una reducción en la capacidad de experimentar placer e interés y la dificultad de concentración. El episodio puede ser considerado según su gravedad (leve, moderado o grave), con o sin síntomas psicóticos, en función del número y tipos de síntomas que se presenten en un individuo, o bien por la intensidad y frecuencia de éstos. El TDM puede manifestarse por un episodio único o episodios recurrentes<sup>8</sup>.

Para realizar el diagnóstico de TDM, los diferentes síntomas deben estar presentes en número suficiente (el DSM-IV-TR contempla un mínimo de cinco de los nueve síntomas descritos) y al menos durante dos semanas. Sin embargo se admiten periodos más cortos en casos de inicio inusualmente rápido o grave<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los trastornos afectivos son una enfermedad biológicamente heterogénea en donde, entre otras, se han descrito alteraciones en los sistemas de neurotransmisión relacionados con la serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA). La hipótesis monoaminérgica de la depresión surgió poco después de la aparición de los primeros fármacos antidepresivos, los tricíc-

Tabla 1	Enfermedad crónica y diagnóstico de la enfermedad. Año 2003. Porcentaje de población por edad						
	Total	0 - 34 años	35 - 44 años	45 - 54 años	55 - 64 años	65 - 74 años	≥75 años
Depresión	4,56	1,14	4,19	6,22	9,35	10,38	9,23
Otras enfermedades mentales	1,71	1,26	1,73	1,29	1,58	1,57	5,64

Fuente: Anuario Estadístico (Pág.234) tomado de la Encuesta nacional de Salud (INE)

clicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), al observarse que la acción de estos fármacos estaba mediada, al menos en parte, por su efecto sobre las catecolaminas (NA y DA) o indolaminas. La serotonina ha tenido un papel muy destacado en las hipótesis neurobiológicas de la depresión, lo que ha motivado a preponderancia, durante muchos años, de los ISRS en el tratamiento de la misma (o, al contrario, los ISRS han propiciado la preponderancia de la serotonina) y, posteriormente, la NA con la consiguiente introducción de los IRSNA. Por su parte, la DA quedó un tanto relegada, a pesar de la importante relación entre DA y trastornos depresivos y la demostrada eficacia de los fármacos dopaminérgicos estos trastornos, y, en toda la historia de la psicofarmacología, sólo destacó un fármaco con acción DA, la nomifensina, retirada del mercado por sus efectos hemáticos, hasta la aparición de Bupropión (BUP)<sup>9</sup>.

BUP es un fármaco que ejerce su efecto mediante la inhibición de la recaptación de NA y DA<sup>10</sup>. Este fármaco es el único actualmente disponible capaz de inhibir selectivamente estas dos catecolaminas, sin efectos significativos en la recaptación de 5-HT y ausencia de inhibición de la monoaminoxidasa (MAO). Su estructura química no se encuentra relacionada con la de los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, ni los inhibidores de recaptación de 5-HT<sup>10</sup>. Su disponibilidad en EEUU data de 1989, con una historia amplia de utilización en pacientes con diagnóstico de TDM. El hidrocloreto de bupropión (HCl-BUP) se aprobó inicialmente en su formulación de liberación inmediata ("*immediate release*", IR), con dosis habituales de 300 mg/día (100 mg/dosis, tres dosis al día). En 1996 se comercializó la presentación de liberación sostenida ("*sustained release*", SR) sobre la base de su bioequivalencia con la formulación IR y para ser administrada dos veces al día. Más recientemente (2003 en EEUU y 2007 en Europa), se comercializa la presentación de liberación modificada ("*extended release*", XL/XR) y administración única diaria. La dosis máxima aprobada en los EEUU es de 400 mg para la formulación SR y 450 mg/día para las formulaciones IR y XL<sup>11</sup>. La dosis máxima aprobada en España para la formulación XR es de 300 mg/día.

Previamente a su autorización inicial, BUP demostró su eficacia clínica, tolerancia y seguridad frente a placebo

y otros antidepresivos como amitriptilina<sup>12-16</sup>, doxepina<sup>17</sup> e imipramina como control activo<sup>18</sup>.

Este artículo pretende actualizar los datos publicados sobre la eficacia y efectividad de BUP en el tratamiento del TDM. Por otra parte, en este artículo incluimos un apartado específico de opinión de experto, en el que los autores presentan los datos en un contexto clínico con el fin de colaborar con los médicos que manejan habitualmente esta patología a comprender mejor cuál es el papel que BUP puede jugar en el tratamiento de estos enfermos.

## CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS Y FARMACOLÓGICAS

### Estructura química

Químicamente BUP es una fenilbutilamina monocíclica del grupo aminocetona, lo que podría asociarse con un perfil efectos diferente al de otros fármacos antidepresivos<sup>19</sup>. También se conoce como amfebutamona.

### Neurofarmacología

A diferencia de otros antidepresivos, su mecanismo de acción primario es la inhibición de la recaptación neuronal de NA y DA<sup>20</sup> sin efectos significativos serotoninérgicos. Por otra parte, los primeros estudios ya mostraron que BUP carecía de actividad anticolinérgica y simpaticomimética directa, y su actividad depresora cardíaca era, al menos, diez veces menor que la mostrada por los antidepresivos tricíclicos. El descubrimiento de BUP supuso, por tanto, contar con un fármaco con un mecanismo de acción nuevo y con un perfil favorable de efectos secundarios, que ofrecía mejor seguridad y tolerancia respecto a otros tratamientos antidepresivos del momento<sup>21</sup>.

Los primeros datos obtenidos *in vitro* mostraron las características de BUP como inhibidor de la recaptación dual de DA y NA<sup>11</sup> sin afinidad específica por receptores post-sináp-

ticos histaminérgicos, muscarínicos, alfa o beta adrenérgicos o serotoninérgicos y sin acción inhibitora de la MAO<sup>22</sup>. Brede-loux comparó las acciones BUP con las de dexanfetamina en cuanto a su efecto sobre la recaptación y liberación de DA, concluyendo que el efecto de BUP y sus metabolitos, tanto *in vivo* como *in vitro*, son similares sobre la inhibición de la recaptación de DA pero BUP no afecta la liberación mientras que si lo hace la dexanfetamina<sup>23</sup>. Aun cuando el efecto primario de BUP parece estar relacionado con la inhibición de la recaptación de DA, estudios de neuroimagen funcional con SPECT sobre el porcentaje de fijación del BUP al transportador de DA, indican que algún otro mecanismo de acción podría estar implicado en su efecto antidepresivo<sup>24</sup>.

En efecto, datos preclínicos y clínicos son los que indican que el mecanismo de acción antidepresivo de BUP dependería del efecto inhibitor sobre la recaptación tanto de DA<sup>25</sup> como de NA<sup>10, 26</sup>. Sin embargo, el efecto inhibitor sobre la recaptación de DA es mayor que sobre cualquier otra de las aminas biógenas, probablemente mediante acción directa sobre el transportador de DA<sup>27, 28</sup>, aunque también es un inhibidor débil de la recaptación de NA<sup>22</sup>. Por otra parte, BUP no posee actividad estimulante de tipo anfetamínico ya que no aumenta la liberación de DA, tal como hemos mencionado anteriormente<sup>29</sup>. En efecto, estudios relativamente recientes<sup>30</sup> sugieren que BUP actúa como un antagonista no competitivo de algunos receptores nicotínicos.

Al carecer de acciones sobre mecanismos serotoninérgicos, presenta un riesgo de efectos secundarios en la esfera sexual inferior al de otros antidepresivos<sup>31</sup>.

Se considera al estado de ánimo depresivo como uno de los síntomas nucleares del TDM. Diversos estudios de neuroimagen funcional han mostrado una asociación entre el ánimo depresivo, la tristeza y una actividad neuronal anormal en el córtex prefrontal, cíngulo anterior y órbita-frontal. El ánimo deprimido estaría asociado con niveles bajos de 5-HT, NA y DA, mientras los antidepresivos que elevan los niveles de trastornos depresivos estos neurotransmisores han mostrado producir una mejoría de este síntoma<sup>32, 33</sup>.

Se ha sugerido que la reducción de la motivación, de la capacidad de experimentar placer (anhedonia), de la respuesta a la recompensa y la pérdida del interés están asociados con una disminución de la actividad dopaminérgica<sup>34-36</sup>. También se ha observado que los niveles de DA en plasma se correlacionan negativamente con la puntuación en la Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) en TDM<sup>37</sup> y, paralelamente, se han encontrado de manera uniforme niveles bajos de DA y de sus metabolitos en el suero, líquido cefalorraquídeo y orina de los personas que cometen suicidio<sup>9</sup>.

La disfunción del sistema dopaminérgico mesocortico-límbico, que inerva estructuras límbicas tales como el núcleo accumbens, amígdala e hipocampo ventral, así como

de estructuras corticales como el córtex pre-frontal, puede provocar una disminución de la motivación, del interés y una incapacidad para experimentar placer similares a los síntomas observados en el TDM. Por tanto, los antidepresivos que aumentan la liberación de DA en las regiones mesocortico-límbicas parecen mejorar, de forma específica, la anhedonia, falta de motivación y energía<sup>32, 38</sup>. Estudios muy recientes realizados en ratas tratadas con ACTH y utilizando el test de la natación forzada, sugieren que el efecto antidepresivo de BUP podría depender de los niveles de DA en el *n. accumbens*<sup>39</sup>.

No se conoce con exactitud cuál es la fisiopatología de los síntomas de fatiga y de la pérdida de energía en el TDM. Hipotéticamente, las áreas del cerebro como el estriado y/o el cerebelo que controlan las funciones motoras pueden estar implicadas en la fatiga física. Las áreas corticales (córtex prefrontal dorsolateral) pudieran estar relacionadas, por su parte, con la fatiga psíquica. Si esto es así, los antidepresivos que incrementan la actividad noradrenérgica, dopaminérgica o ambas pueden ser beneficiosos para los pacientes deprimidos con síntomas predominantes de fatiga y pérdida de energía<sup>40-42</sup>.

Por otra parte, se ha relacionado la hiperactividad de la amígdala con un incremento en la prevalencia de los síntomas de ansiedad y afectos negativos: irritabilidad, agresión, autodesprecio, culpa y pensamientos de suicidio<sup>43</sup>. Los antidepresivos que incrementan la actividad serotoninérgica y/o noradrenérgica han mostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes con depresión y sintomatología ansiosa asociada<sup>44</sup> (Figura 1).

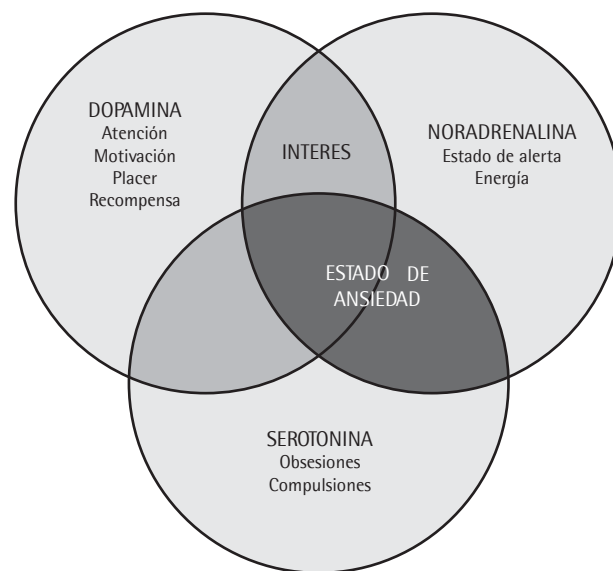


Figura 1

Neurotransmisores y su participación en el estado de ánimo<sup>142-147</sup>

Finalmente, en una revisión reciente<sup>45</sup>, se destaca la importancia de los sistemas DA y NA para controlar diversas funciones proencefálicas y cuyas alteraciones contribuyen a patologías psiquiátricas como la depresión. Dada la interconectividad de las redes neuronales monoaminérgicas, cualquier acción sobre un sistema repercutirá sobre otro y el análisis de estas redes y sus disfunciones sugiere que, fármacos con acción selectiva o doble sobre DA o NA como BUP tendrán potentes efectos terapéuticos.

## Farmacocinética

BUP se administra siempre por vía oral. Tras su administración, se absorbe a nivel intestinal de forma rápida y cercana al 100%, probablemente debido a su bajo peso molecular y a su liposolubilidad. La semivida de BUP, en la formulación de liberación modificada (XR), es de 21 horas. El metabolismo del fármaco es hepático y su excreción se realiza por vía renal. La concentración plasmática estable del fármaco y de sus metabolitos activos se alcanza entre los cinco y siete días después del inicio de su administración. El citocromo hepático P450 (CYP) 2B6 cataliza la hidroxilación de la cadena lateral (grupo terbutileno) de BUP para formar un metabolito activo, hidroxibupropión. Dos metabolitos menos activos, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, se forman por reducción de la cadena lateral cetónica<sup>46</sup>. Las isoenzimas CY1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 Y 3A4 también juegan un papel en el metabolismo del fármaco original, pero en menor proporción<sup>31,47</sup>.

BUP se metaboliza de forma extensa en el ser humano, y sus metabolitos activos alcanzan concentraciones más elevadas que el propio BUP. El metabolito activo más significativo es hidroxibupropión, del que se cree es el responsable de la mayoría de sus efectos clínicos. En última instancia, los metabolitos activos son posteriormente metabolizados en metabolitos inactivos<sup>48,49</sup>.

Las concentraciones máximas plasmáticas de BUP XL/XR se obtienen a las cinco horas, a las siete horas para hidroxibupropión y a las ocho horas para treohidrobupropión y eritrohidrobupropión<sup>50</sup>. Los niveles plasmáticos de eritrohidrobupropión son similares a los de BUP, mientras que el área bajo la curva (AUC) de treohidrobupropión es aproximadamente cinco veces mayor, y la de hidroxibupropión entre tres y 10 veces mayores que la de BUP. Su biodisponibilidad absoluta se desconoce; sin embargo, la excreción urinaria indica que se absorbe al menos el 87% de una dosis de BUP<sup>11</sup>. Su absorción y biodisponibilidad no está directamente relacionada con la ingesta de alimentos<sup>11</sup>. No se ha encontrado relación entre el sexo y las propiedades farmacocinéticas de BUP y/o sus principios activos.

BUP se distribuye ampliamente y tanto HCl-BUP, como sus metabolitos activos, se unen a proteínas plasmáticas (84%

BUP, 77% hidroxibupropión y 42% treohidroxibupropión), en proporciones que no se consideran excesivamente altas y que no suponen un problema de relevancia clínica<sup>51</sup>. Todos se excretan por la leche materna<sup>52,53</sup> y son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.

La T<sub>max</sub> es de una hora y media para la formulación IR, tres horas para SR y cinco horas para la formulación XL/XR<sup>31</sup>. La C<sub>max</sub>, tras una dosis única de 150 mg de SR en varones adultos sanos, fue de 143 ng/ml en un estudio y de 91 ng/ml en otro. La T<sub>max</sub> de hidroxibupropión, tras una única dosis de la formulación SR, fue de seis horas<sup>11,31</sup>.

Cuando se administra por la mañana, las concentraciones plasmáticas de BUP XL/XR son menores durante las horas de la tarde<sup>22</sup>. Después de alcanzar dosis estables, se demostró que la formulación XL/XR es bioequivalente a la fórmula IR administrada tres veces al día, o a la SR administrada dos veces al día<sup>31</sup> así como las áreas bajo la curva, pero con la ventaja que con la formulación XL/XR sólo se produce un pico diario mientras que con la SR se producen dos y tres con la IR<sup>54</sup>.

## Interacciones

Los fármacos inhibidores del CYP2B6, como clopidogrel y ticlopidina (antiagregantes plaquetarios) y valproato pueden tener un efecto de reducción de la proporción entre hidroxibupropión y bupropión, observándose hasta un 68% de reducción en el caso de clopidogrel y hasta un 90% en el caso de ticlopidina. Debido a la importante contribución de hidroxibupropión en la eficacia clínica de BUP, es posible que ésta se vea afectada por esta interacción<sup>55</sup>. Además el CYP2B6 es un enzima inducible por algunos agentes como el tabaco, alcohol, fenobarbital y carbamacepina. Su uso concurrente puede inducir el aumento concomitante de la producción de hidroxibupropión<sup>11</sup>. Por tanto, los niveles de BUP y sus metabolitos activos pueden encontrarse reducidos o elevados cuando se combinan con sustancias inductoras o inhibidoras del CYP2B6, respectivamente, lo que puede conllevar a cambios en la eficacia o tolerancia de BUP.

BUP es un potente inhibidor del CYP2D6, lo que puede dar lugar a la reducción de la eliminación de fármacos metabolizados por este isoenzima<sup>56</sup>. Un estudio in vivo que utilizó dextrometorfano como sonda, demostró la inhibición del CYP2D6 ejercida por BUP. Administrados conjuntamente, se observó un aumento significativo de la proporción dextrometorfano/ dextrorfano<sup>11</sup>. Un estudio sobre la interacción farmacocinética de HCl-BUP a dosis múltiples y desipramina en monodosis diarias en 15 voluntarios sanos, mostró que su administración conjunta produce una concentración de desipramina cinco veces mayor que cuando

Tabla 2	Interacción de fármacos con Bupropión
<b>Inhibidores de CYP2B6 (disminuyen niveles plasmáticos de bupropión)</b>	
Antiagregantes plaquetarios	Clopidogrel, Ticlopidina
<b>Inductores de CYP2B6 (incrementan niveles plasmáticos de bupropión)</b>	
Tabaco	
Alcohol	
Anticonvulsivantes	Fenobarbital, Carbamacepina
<b>Otros fármacos metabolizados por CYP2B6</b>	
Antidepresivos tricíclicos	Imipramina, Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Lofepamina, Nortriptilina, Trimipramina
Antidepresivos tetracíclicos	Desipramina, Maprotilina, Mianserina
Betabloqueantes	Metropolol
Antiarrítmicos	Propafenona, Flecainida
Antipsicóticos	Risperidona, Tioridazina
<b>Fármacos que potencialmente reducen el umbral convulsivo</b>	
Costicosteroides	Betametasona, Dexametasona, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Parametasona, Prednisolona, Fludocortisona, Prednisona, Triamcinolona
Agentes antimaláricos	Cloroquina, Quinina, Mefloquina, Halofantrina, Primaquina
Antipsicóticos	Clormoprazina, Flufenazina, Levomepromazina, Perfenazina, Pipotiazina, Tioproperazina, Tioridazina, Trifluoperazina, Haloperidol, Zuclopentixol, Sulpirida, Tiaprida, Loxapina, Pimozida
Quinolonas	
Sedantes antihistamínicos	
Antiasmáticos	Teofilina
Analgésicos	Tramadol
Inhibidores de Monoaminoxidasa	Tranilcipromina, Moclobemida (RIMA), selegilina, rasagilina
<b>Fármacos que potencialmente reducen el umbral convulsivo</b>	
Levodopa	
Amantadina	

los fármacos metabolizados por el CYP2D6 se encuentran los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los tricíclicos, beta-bloqueantes, los antiarrítmicos propafenona y flecainida, y los antipsicóticos risperidona y tioridacina. El tratamiento concomitante de BUP con fármacos que son predominantemente metabolizados por CYP2D6 se debe iniciar a las dosis más bajas de ambos fármacos, siempre valorando los riesgos-beneficios de la administración concomitante de estos fármacos con BUP.

BUP debe ser prescrito con precaución cuando se administra junto con fármacos con reconocido potencial para disminuir el umbral convulsivo (antidepresivos, fármacos antimaláricos, antipsicóticos, quinolonas, sedantes antihistamínicos, corticosteroides sistémicos, teofilina y tramadol)<sup>11</sup>.

El uso conjunto de BUP con IMAOs está contraindicado ya que los IMAO A y B inhiben la degradación de las aminas, incrementando la transmisión neuronal noradrenérgica y dopaminérgica. La combinación de IMAOs y BUP podría conducir a una sobre-estimulación de estos sistemas catecolaminérgicos y, en consecuencia, dar lugar a efectos secundarios. No debe iniciarse tratamiento con BUP hasta 14 días después de la suspensión del IMAO del tipo irreversible o después de 24 horas de la suspensión de un IMAO reversible<sup>11</sup>.

Debido a su metabolismo vía citocromo P450-2B6, la administración conjunta de otros fármacos que afecten a este isoenzima (ciclofosfamida, ifosfamida, orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) puede dar lugar a concentraciones plasmáticas reducidas de hidroxibupropión, y altos niveles de BUP, aunque se desconocen las consecuencias clínicas reales de estas interacciones<sup>11</sup>.

La administración de BUP a pacientes que se encuentran en tratamiento con levodopa o amantadina debe hacerse con precaución, ya que se ha descrito una mayor incidencia de efectos secundarios (náuseas, vómitos y efectos secundarios neuropsiquiátricos)<sup>11</sup>.

No se han identificado interacciones entre BUP y la ingesta de alcohol<sup>57</sup>, sin embargo se han registrado efectos secundarios neuropsiquiátricos o reducción de la tolerancia al alcohol durante el tratamiento con BUP<sup>57</sup>. Por tanto, el consumo de alcohol debe ser minimizado o suspendido completamente. No debe administrarse BUP en pacientes que estén en proceso de abstinencia brusca de alcohol. No se han llevado a cabo estudios clínicos y farmacocinéticos sobre interacción entre benzodiacepinas y BUP. Sin embargo, el efecto sedante del diacepam se redujo cuando se administró conjuntamente con BUP en comparación a cuando se administra solo<sup>21, 58</sup>. Un resumen de las interacciones se muestra en la Tabla 2.

ésta se administra sola, lo cual demuestra la inhibición del CYP2D6 ejercida por BUP y sus metabolitos activos<sup>11</sup>. Entre



## Síntesis de las características químicas y farmacológicas

BUP es una fenilbutilamina monocíclica del grupo aminocetona, antidepresivo de doble mecanismo de acción que inhibe la recaptación neuronal de NA y DA sin efectos significativos sobre otros transportadores u otros sistemas de neurotransmisión ni tiene afinidad específica por receptores post-sinápticos histaminérgicos, muscarínicos, alfa o beta adrenérgicos, serotoninérgicos, aunque actúa como un antagonista no competitivo de algunos receptores nicotínicos. No posee actividad estimulante de tipo anfetamínico al no aumentar la liberación de DA.

Hay varios síntomas de la depresión que parecen estar intensamente asociados con mecanismos y circuitos dopaminérgicos y noradrenérgicos. Entre ellos están el ánimo depresivo, motivación, de la capacidad de experimentar placer (anhedonia), la respuesta a la recompensa y la pérdida del interés. Las principales estructuras implicadas serían el circuito mesocorticolímbico, que inerva estructuras límbicas tales como el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo ventral, así como las estructuras corticales como el córtex pre-frontal. BUP, al aumentar el tono DA podría tener un efecto beneficioso específico sobre la anhedonia, falta de motivación y energía. Incluso se ha sugerido que el efecto antidepresivo de BUP podría depender de los niveles de DA en el n. accumbens. Por otra parte, el aumento de la actividad catecolaminérgica en CPF dorsolateral mejoraría la fatiga psíquica mientras que su aumento en estriado y/o el cerebelo mejoraría la fatiga física.

Dentro de las características farmacocinéticas de BUP, en la formulación de liberación modificada (XR), destacaríamos su metabolismo hepático por el citocromo P450 (CYP) 2B6 para formar un metabolito activo, hidroxibupropión. El hidroxibupropión, podría ser el responsable de la mayoría de sus efectos clínicos.

Entre sus interacciones destacaríamos las existentes con inhibidores del CYP2B6, como clopidogrel, ticlopidina y valproato pueden tener un efecto de reducción de la proporción entre hidroxibupropión y bupropión. El tabaco, alcohol, fenobarbital y carbamacepina pueden aumentar la proporción de hidroxibupropión. Por su parte, el BUP CYP2D6, lo que puede dar lugar a la reducción de la eliminación de fármacos metabolizados por este isoenzima (ISRS, ATC, beta-bloqueantes, antiarrítmicos propafenona, risperidona). BUP debe ser prescrito con precaución cuando se administra junto con fármacos con reconocido potencial para disminuir el umbral convulsivo, inhibidores del P450-2B6, antiparkinsonianos, benzodiacepinas y alcohol.

En conclusión, BUP es un potente antidepresivo de doble mecanismo de acción DA/NA con acción específica sobre

anhedonia, motivación y energía que completa el arsenal terapéutico existente.

## EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de BUP ha sido estudiada en sus tres formulaciones frente a placebo, en pacientes ingresados y ambulatorios, adultos y ancianos, frente a otros fármacos antidepresivos, mostrando igual o mejor eficacia que éstos, y en general buena tolerabilidad. Los ensayos clínicos terapéuticos han empleado dosis diversas, desde 100 mg/día hasta 600 mg/día. Esta revisión distingue dos grupos de dosis de BUP en los ensayos clínicos para resumir su eficacia clínica: dosis hasta 300 mg y dosis más elevadas (450 mg/600 mg); ya que la dosis máxima aprobada en España es de 300 mg/día, los resultados se describirán por separado. Además se hará una presentación de los estudios según la formulación de BUP empleada.

### Bupropión de liberación inmediata (ir) y sostenida (sr)

#### *Dosis de hasta 300 mg*

En un estudio multicéntrico, doble ciego, se aleatorizó a 224 pacientes con TDM en dos grupos para recibir BUP hasta 300 mg/día, o placebo durante 6 semanas. 216 pacientes se incluyeron en el análisis de eficacia, la cual se evaluó los días 21, 28, 35 y 42 del estudio mediante las escalas Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), y Clinical Global Impression-Self Reported (CGI-S). BUP mostró una eficacia clínica significativamente superior a placebo a partir del día 28 en el análisis combinado de centros, medido con las tres escalas, resultado que se mantuvo significativo durante el resto del estudio. Asimismo, en la evaluación realizada al final del tratamiento el 51% de los pacientes en el grupo BUP se calificaron como respondedores (reducción de la puntuación de la escala HAM-D  $\geq 50\%$ ), en comparación con un 34% de los pacientes en el grupo placebo ( $p=0,01$ )<sup>59</sup>.

Reimherr y colaboradores, comunican un ensayo clínico multicéntrico de 8 semanas de duración, en el que se asignó al azar el tratamiento a 362 pacientes: 121 pacientes recibieron BUP a dosis de 150 mg/día, 120 pacientes recibieron BUP IR 300 mg/día y 121 pacientes recibieron placebo. BUP, a ambas dosis, mostró ser significativamente más eficaz que placebo en el tratamiento del TDM. La valoración de la eficacia de BUP, frente a placebo, mediante las escalas HAM-D, CGI-S y Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) encontró diferencias significativas ( $p\leq 0,05$ ;  $p\leq 0,05$  y  $p\leq 0,01$  respectivamente)<sup>60</sup>.

Tras el desarrollo de la formulación SR, Kavoussi y colaboradores encontraron una eficacia similar para BUP SR

y sertralina en 248 pacientes ambulatorios, con menor frecuencia de algunos efectos adversos (disfunción orgásmica, náuseas, diarrea, somnolencia y sudoración) para BUP respecto a sertralina ( $p \leq 0,01$ )<sup>61</sup>. Kennedy no observó diferencias significativas en relación a eficacia antidepressiva con BUP SR respecto a paroxetina en 141 pacientes con TDM<sup>62</sup>. Asimismo Weihs y colaboradores observaron una eficacia similar de BUP, comparado con paroxetina, en los resultados de todas las escalas de evaluación de eficacia antidepressiva durante las seis semanas de duración del estudio<sup>63</sup>. En otro estudio Weihs y colaboradores también encontraron que BUP SR es eficaz en el tratamiento del TDM en pacientes con episodios recurrentes a quienes se les sometió a tratamiento prolongado durante 44 semanas, tras un tratamiento inicial de 8 semanas. Detectaron diferencias significativas a favor de BUP, frente a placebo, en la prevención de la recurrencia del episodio depresivo ( $p < 0,05$ ) y señalan la buena tolerabilidad al fármaco<sup>64</sup>. Igualmente eficaz se ha mostrado en depresión atípica y bipolar<sup>65</sup>, y ha demostrado mejorar la calidad de vida de pacientes ancianos con TDM<sup>66</sup>.

La eficacia de BUP SR se demostró en un metanálisis que incluyó 7 ensayos clínicos con 732 pacientes aleatorizados para tratamiento con BUP, frente a 339 con fluoxetina, 343 con sertralina y 49 con paroxetina; 4 estudios incluían control con grupo placebo (512 pacientes). Aunque sólo dos de los ensayos incluidos tenían dosis terapéuticas restringidas a 300 mg, en todos los ensayos se alcanzaron dosis medias inferiores a 300 mg/día. BUP mostró una eficacia similar al resto de fármacos y, en todos los casos, estadísticamente superior a placebo ( $p < 0,01$ ). Así mismo, la "odds ratio" de remisión de los síntomas tras el tratamiento fue similar para ambos grupos terapéuticos y significativamente superior a placebo ( $p < 0,01$ )<sup>67</sup>.

### Dosis Superior a 300 mg

La formulación IR se mostró eficaz en el tratamiento del TDM frente a placebo en pacientes hospitalizados a dosis de 300 a 600 mg/día, ya a partir de la tercera semana. BUP mostró ser efectivo en reducir la sintomatología depresiva y ansiosa, valorada mediante las escalas HAM-D, *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A), CGI-S y CGI-I, particularmente en pacientes de mayor edad y con episodios más graves<sup>68, 69</sup>. Otro estudio realizado en 115 pacientes ambulatorios comparó BUP, a dosis de 225 a 450 mg/día (media 333 mg/día), con nortriptilina, a dosis de 75 a 150 mg/día (media 111 mg/día), observándose igual eficacia y mejor seguridad para BUP<sup>70</sup>. Asimismo, BUP mostró su eficacia y seguridad frente a amitriptilina en pacientes ambulatorios, con un mejor perfil de seguridad para BUP<sup>13, 14</sup>. Frente a imipramina, 63 pacientes entre 55 y 80 años de edad fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos de tratamiento: 18 pacientes a una dosis baja de BUP (150 mg/día), 18 pacientes a altas

dosis de BUP (300 – 450 mg/día), 18 pacientes a imipramina (25 mg/día) y 9 pacientes a placebo. A los 14 días de tratamiento, todos los grupos en tratamiento activo mostraron una eficacia similar entre ellos, y significativamente superior a placebo, la cual se mantuvo hasta el final del estudio ( $p < 0,05$ ); el grupo de dosis altas de BUP mostró una respuesta significativamente superior al resto tras tan sólo 7 días de tratamiento. La incidencia de efectos adversos de BUP fue comparable a placebo. En el punto 2.7.1 (Poblaciones especiales. Ancianos) se amplía información sobre este estudio<sup>18</sup>. Asimismo, Feighner y colaboradores, demostraron la eficacia de BUP IR frente a doxepina<sup>17</sup> y fluoxetina<sup>71</sup>, encontrando reducciones de la puntuación de las escalas HAM-D y HAM-A comparables en ambos ensayos entre el fármaco de referencia y BUP.

A dosis elevadas también se comparó la formulación SR con placebo y otros tratamientos antidepressivos<sup>72-75</sup>. En un estudio aleatorizado, doble ciego de BUP SR frente a sertralina y comparados con placebo, sólo BUP SR logró reducciones significativas superiores a placebo de la escalas HAM-D y CGI-S al final del estudio ( $p < 0,05$ )<sup>72</sup>. Así mismo, frente a fluoxetina, ambos tratamientos activos obtuvieron resultados significativamente superiores a placebo en todas las escalas<sup>73</sup>. Papakostas (2007) encontró una similar eficacia entre BUP-SR e ISRS en un metanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados, no apreciando diferencias significativas respecto al tiempo de inicio de acción y de la primera remisión de síntomas entre ambos grupos<sup>76</sup>.

BUP SR también se ha mostrado eficaz en monoterapia en pacientes resistentes a tratamiento antidepressivo previo, o con respuesta inadecuada al tratamiento<sup>77, 78</sup>.

### Bupropión de liberación modificada xl/xr –

BUP XL/XR es la formulación para una única administración diaria aprobada en 2003 (EEUU) y 2007 (Europa), sobre la base de su bioequivalencia con las dos formulaciones anteriores<sup>11, 54</sup>, y nuevos datos clínicos. Granger y colaboradores señalaron la importancia de contar con una formulación de administración única diaria al observar que en la mayoría de los 527 pacientes encuestados que se encontraban en tratamiento BUP IR o SR los fallos puntuales en la toma del antidepressivo eran debido a simples olvidos. Los resultados además sugerían que el 77% de los pacientes en tratamiento con la formulación SR (administración dos veces al día) y el 94% de aquellos con la formulación IR (tres veces al día) estaban interesados en contar con una presentación de dosis única diaria<sup>79</sup>. Como es bien conocido, la reducción en la frecuencia de dosificación diaria puede mejorar el cumplimiento del tratamiento antidepressivo, lo cual, a su vez, puede repercutir favorablemente en el alivio de los síntomas, mejora de la calidad de vida y reducción de costes.

### Dosis de hasta 300 mg

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de BUP XL a dosis de 150 a 300 mg/día, fue demostrada en un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo, controlado con venlafaxina XR (75 a 150 mg/día) y placebo. 571 pacientes recibieron al menos una dosis de la medicación y 485 completaron la fase de tratamiento. La eficacia clínica se valoró mediante las escalas MADRS, CGI-I, CGI-S y HAM-A durante 8 semanas, mientras que la seguridad se valoró mediante la recogida de acontecimientos adversos y variables clínicas de la consulta habitual. Ambos fármacos mostraron una eficacia antidepresiva comparable y, en ambos casos, fueron significativamente superiores a placebo en todas las medidas, con una tasa similar de acontecimientos adversos que en todos los casos fueron leves<sup>80</sup>. Sin embargo, en otro ensayo clínico con idéntico diseño y comparadores, no se encontraron diferencias significativas en el efecto antidepresivo demostrado por BUP XL/XR y placebo (resultados a un intervalo de confianza del 95%)<sup>81</sup>. Otro ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos comparó una dosis flexible de BUP XL/XR (150-300 mg) frente a placebo, durante 10 semanas de tratamiento y una fase de seguimiento para valorar seguridad en 418 pacientes  $\geq 65$  años de edad. La variable principal de eficacia se definió como el cambio medio en la puntuación de la escala MADRS entre la visita basal y la última visita de tratamiento a la semana 10. Según el protocolo de estudio las diferencias en la puntuación entre ambos grupos se analizarían mediante una prueba ANCOVA, sin embargo las asunciones necesarias para llevar a cabo esta prueba (pendientes de regresión iguales para ambos grupos de tratamiento) no se cumplieron, razón por la que las diferencias detectadas no fueron significativas. Por ello, se realizó una prueba ANCOVA no paramétrica que arrojó como resultado una mejoría significativa de los síntomas depresivos en el grupo en tratamiento con BUP XL/XR en comparación con el grupo placebo ( $p=0,03$ ). El cambio en la escala MADRS total desde la visita basal hasta la semana 10 fue de -15,0 puntos para el grupo tratado con BUPXL/XR y -11,0 puntos para el grupo placebo. Posteriormente se realizó un análisis por regresión, que confirmó que la reducción de la puntuación en la escala MADRS fue significativamente mayor con BUP XL/XR, cuando se comparó con el grupo placebo en la semana 10 ( $p=0,021$ ). El resto de variables secundarias de eficacia en el estudio fueron significativamente mejores para BUP XL/XR que para su comparador. En el punto 2.7.1 (Poblaciones especiales. Ancianos) se amplía información sobre este estudio<sup>82</sup>.

### Dosis Superior a 300 mg

La eficacia de BUP XL/XR ha sido demostrada frente a placebo, y otros antidepresivos mostrando, como ventaja, un buen perfil de seguridad y tolerancia. Jefferson y colabora-

dores compararon la eficacia de BUP XL/XR frente a un grupo tratado con placebo durante 8 semanas de tratamiento y 10 semanas de duración total del estudio que incluyó una semana previa de screening y una posterior de seguimiento para evaluar la seguridad. BUP XL/XR demostró proporcionar una mejoría significativa de la puntuación media de la escala IDS-IVR-30 (*Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report*), frente a placebo, en las evaluaciones correspondientes a las semanas 1, 2 y 8 ( $p<0,05$ ). En la puntuación media de la escala IDS-C-30 (*Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated*) al final del estudio, también se observó una reducción significativa ( $p<0,001$ ). Las tasas de respuesta del IDS-C-30 y CGI-I fueron significativamente mejores para el grupo tratado con BUP XL/XR a la semana 8: un 50% de respuesta con BUP y un 35% con placebo para la IDS-C-30 ( $p=0,009$ ) y un 53% en BUP vs un 38% en placebo para la CGI-I ( $p=0,006$ )<sup>83</sup>.

Varios estudios han incluido la formulación XL/XR con otros fármacos antidepresivos. Así, Clayton y colaboradores publicaron en 2006 un ensayo clínico en pacientes con TDM grave tratados a lo largo de 8 semanas, que comparaba, como objetivo principal de eficacia, el cambio medio en la puntuación de la escala HAM-D-17 producido por BUP XL/XR ( $n=276$ ), frente a escitalopram ( $n=281$ ). El estudio fue controlado con un tercer grupo de pacientes tratados con placebo ( $n=273$ ). La valoración de eficacia determinada en la visita de final de tratamiento (semana 8) evidenció una mejora en la puntuación obtenida en todos los grupos de tratamiento; sin embargo, no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre BUP y escitalopram ( $p=0,533$ )<sup>84</sup>. Respecto a venlafaxina XR y dentro de los objetivos secundarios de su estudio, Thase y colaboradores observaron en 342 pacientes ambulatorios con diagnóstico de depresión (251 de ellos considerados como sexualmente activos) una mejoría comparable entre venlafaxina XR y BUP XL/XR en la puntuación obtenida en la escala HAM-D-17 a lo largo de 12 semanas de tratamiento. En cuanto al cumplimiento, el 56% de todos los pacientes aleatorizados terminó el estudio (58% en el grupo tratado con BUP XL/XR y 54% en el grupo tratado con venlafaxina XR), abandonándolo de forma prematura como consecuencia de la aparición de acontecimientos adversos un 11% de los pacientes tratados con venlafaxina XR y un 6% de los tratados con BUP XL/XR. En cuanto a las pérdidas de seguimiento, éstas tuvieron lugar en un 20% de los pacientes tratados con venlafaxina XR y en un 14% de los pacientes tratados con BUP XL/XR<sup>85</sup>.

### Eficacia clínica en síntomas específicos: falta de motivación, energía y fatiga

Los pacientes deprimidos frecuentemente presentan síntomas de disminución de la energía, placer e interés. El 56% presentan, además del ánimo depresivo (sensación de



tristeza), cansancio y, en pacientes mayores de 60 años, un 99% de los pacientes muestran una disminución de interés en el trabajo y en otras actividades, y un 97% una disminución de la energía<sup>73</sup>.

### *Dosis Superior a 300 mg*

Jefferson y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, con BUP XL/XR durante 10 semanas controlado con placebo en 269 pacientes con criterios de TDM y disminución de la energía, percepción de placer y disminución del interés. BUP XL/XR demostró ser significativamente superior a placebo con respecto a la mayoría de las medidas de respuesta y remisión. Se evaluaron independientemente los síntomas directamente relacionados con el objetivo del estudio: energía, placer, interés, insomnio y ansiedad. En los 4 primeros síntomas, los resultados fueron significativamente mejores con BUP XL/XR al finalizar el tratamiento (8 semanas) (IDS-IVR-30  $p=0,007$ ; IDS-C-30  $p<0,001$ ). BUP XL/XR también mostró una disminución significativamente mayor de las puntuaciones globales de la escala IDS-IVR-30 en las semanas 1, 2 y 8 ( $p<0,05$ ) y en la puntuación global de la escala IDS-C-30, en las evaluaciones correspondientes a las semanas 1, 2, 4 y 6 ( $p<0,05$ ), así como la visita final de tratamiento (semana 8) ( $p<0,001$ ). En relación con la ansiedad, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa<sup>83</sup>.

### **Eficacia clínica en pacientes que no responden a un tratamiento previo. Cambio "switch" / potenciación "augmentation"**

Desde 1994, Ferguson y colaboradores han sugerido la utilidad terapéutica de BUP como tratamiento de sustitución tras la ausencia de respuesta al tratamiento con antidepresivos tricíclicos<sup>86</sup>.

### *Dosis de hasta 300 mg*

Varios estudios muestran la eficacia de BUP combinado con otros fármacos como estrategia de potenciación. Apter y colaboradores observaron la eficacia del tratamiento combinado de BUP con nortriptilina en cuatro pacientes con depresión refractaria a monoterapia u otras combinaciones terapéuticas, durante al menos 6 semanas. Aun cuando los casos no son controlados, la experiencia respecto a la eficacia de esta combinación, la duración de los efectos antidepresivos del tratamiento y el perfil de seguridad se consideraron buenos<sup>87</sup>. DeBattista mostró la remisión de los síntomas en 54% de los pacientes estudiados, al combinar BUP con venlafaxina tras ausencia de respuesta terapéutica

en monoterapia con fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina) ISRS<sup>88</sup>. Esta combinación se mostró también eficaz en el 56% de los pacientes del estudio realizado por Spier; además, fue bien tolerada, incluso en pacientes geriátricos y en situación médica delicada<sup>89</sup>.

### *Dosis Superior a 300 mg*

Ferguson y colaboradores llevaron a cabo un estudio en 41 pacientes con diagnóstico de depresión sin respuesta a antidepresivos tricíclicos. Al cabo de 8 semanas de tratamiento abierto con BUP IR, el 49% de los pacientes (IC95% 33-65%) respondieron a tratamiento: reducción de  $\geq 50\%$  de la puntuación en la escala HAM-D en la visita de final de tratamiento (semana 8) respecto a la visita basal. Asimismo, la reducción en la puntuación de todas las escalas evaluadas (HAM-D, HAM-A, CGI-S, CGI-I), entre la visita de final de tratamiento y la basal, fue significativa ( $p<0,0001$ )<sup>86</sup>. Fava y colaboradores obtuvieron un 60 % de respuesta total o parcial en un estudio abierto en 29 pacientes tratados con BUP durante 8 semanas y que no habían respondido con anterioridad a fluoxetina<sup>77</sup>. El estudio STAR\*D demostró la eficacia clínica de BUP en casos de ineficacia del tratamiento o intolerancia previa a citalopram. Se incorporaron 4.041 pacientes al estudio, de los cuales 3.671 iniciaron una primera fase de tratamiento con citalopram<sup>78</sup>. 727 pacientes diagnosticados con TDM y sin síntomas psicóticos asociados, se asignaron al azar a tres grupos para recibir BUP SR ( $n=239$ ), sertralina ( $n=238$ ) o venlafaxina XR ( $n=250$ ). Los porcentajes de remisión, reducción, tolerancia y seguridad fueron similares en todos los fármacos. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes que cambió de citalopram a otro antidepresivo logró la remisión completa de sus síntomas de depresión. Cualquiera de estos fármacos puede ser considerado para su utilización y en su elección se deberá tomar en consideración sus efectos secundarios<sup>90</sup>. Un estudio más reciente en este grupo de pacientes analizó el valor predictivo de las variables clínicas, demográficas y las características del tratamiento inicial en la respuesta a un segundo antidepresivo en monoterapia (BUP vs sertralina o venlafaxina) y encontró que estas variables tenían poco valor en la recomendación de una medicación sobre la otra<sup>91</sup>.

También en relación con el estudio STAR\*D, Trivedi y colaboradores compararon BUP SR y buspirona como fármaco añadido en pacientes sin respuesta o intolerancia a citalopram ( $n=565$ ). Aquellos pacientes tratados con citalopram y BUP SR mantuvieron durante un mayor tiempo la adherencia al tratamiento (10,2 semanas) comparado con el grupo que recibió citalopram y buspirona (9,2 semanas) ( $p=0,01$ ). Se encontraron diferencias significativas a favor de la combinación citalopram + BUP SR en la reducción de las puntuaciones QIDS-SR-16 (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report*) desde el inicio al final del

estudio ( $p < 0,04$ ). Asimismo, las puntuaciones en este cuestionario fueron significativamente menores en el grupo citalopram + BUP SR al final del estudio ( $p < 0,02$ ) y mostraron también menores tasas de discontinuación debidas a intolerancia ( $p < 0,001$ )<sup>92</sup>.

Bodkin y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 27 pacientes tratados previamente con ISRS ó BUP durante una media de  $19,3 \pm 16,7$  meses y que presentaron beneficios parciales o recuperación incompleta tras la monoterapia. En vez de la sustitución de antidepressivo, se añadió en el caso de ISRS, BUP y al contrario (ISRS a previamente tratados con monoterapia BUP), por una media de  $11,1 \pm 14,3$  meses. En el 70,4% de los pacientes se consideró que el efecto de la terapia combinada había sido beneficiosa, y se encontraron algunas diferencias significativas respecto a síntomas asociados (mejoría de la energía, concentración y cognición para BUP, y ansiedad y pánico para ISRS)<sup>93</sup>. Papakostas sugirió la eficacia de la combinación de duloxetina y BUP en la terapia del TDM resistente a tratamiento inicial con alguno de estos dos fármacos en un ensayo clínico limitado por el tamaño de la muestra (10 pacientes). Tres pacientes consiguieron remisión absoluta de los síntomas, mientras que en seis se obtuvo una remisión parcial con efectos secundarios leves<sup>94</sup>.

### Efecto sobre la función cognitiva en pacientes con TDM

Los pacientes con trastornos depresivos presentan con frecuencia diversas alteraciones de las funciones neurocognitivas. Recientemente, diversos estudios han demostrado que, a pesar del tratamiento con fármacos de nueva generación, en los pacientes deprimidos pueden persistir déficits residuales de atención, de la función ejecutiva y de la velocidad de procesamiento de la información, incluso después de obtenerse una mejoría clínica.

#### *Dosis hasta 300 mg*

Herrera y colaboradores, en 12 pacientes deprimidos observaron que algunas alteraciones cognitivas, como la baja memoria visual o el enlentecimiento del procesamiento cognitivo, podían ser predictores de una buena respuesta al tratamiento con BUP<sup>95</sup>. Gualtieri, en un estudio naturalístico llevado a cabo en 81 pacientes ambulatorios con edades entre 18 y 65 años y con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, unipolar, no psicótico y sin trastornos neurocognitivos asociados, analizó el nivel de rendimiento cognitivo alcanzado tras el uso de los siguientes fármacos: bupropión ( $n=27$ ), venlafaxina ( $n=27$ ), e ISRS ( $n=27$ ), hasta completar un total de 7 principios activos. El estudio contó con 27 pacientes control, que fueron seleccionados por emparejamiento

en las variables de edad, raza y sexo, y que contaban con un estado de salud normal, no presentando enfermedades en curso de tipo psiquiátrico, neurológico o cognitivo, ni antecedentes de las mismas, y no recibiendo ningún tratamiento activador del sistema nervioso central.

A través de los resultados de este estudio se pudo comprobar que, en comparación con los registros obtenidos en el grupo control, en el grupo de pacientes tratados con ISRS la puntuación obtenida estuvo por debajo en los test de velocidad psicomotora, flexibilidad cognitiva y tiempo de respuesta; en el grupo de pacientes tratados con venlafaxina, la puntuación obtenida fue menor para la determinación del tiempo de reacción y en el grupo de pacientes tratados con bupropión no se encontraron diferencias respecto a los valores del grupo control en ninguno de los dominios cognitivos evaluados (memoria verbal, memoria visual, oscilación dactilar -*finger zapping test*-, capacidad de identificar símbolos, prueba de Stroop de colores y palabras, test de atención flotante y test de desempeño y la prueba de Conner de atención sostenida -*Conner's continuous performance test*-)<sup>96</sup>.

Alguna revisión sugiere la posibilidad de que BUP sea una alternativa terapéutica en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y depresión mayor, sobre la base de la evidencia clínica disponible<sup>97</sup>.

### Efecto sobre la ansiedad asociada con depresión

Los síntomas de ansiedad se encuentran frecuentemente asociados al TDM, lo que da lugar a una mayor severidad, mayor discapacidad funcional general, además de un mayor riesgo de suicidio, y habitualmente peores resultados terapéuticos. Se ha sugerido que aquellos antidepressivos indicados en los trastornos de ansiedad (p. ej. sertralina o paroxetina), podrían producir un mayor efecto ansiolítico en estos pacientes.

#### *Dosis hasta 300 mg*

Rush y colaboradores compararon el efecto ansiolítico y antidepressivo en la reducción y remisión de síntomas, en un estudio observacional retrospectivo que agrupó a los pacientes según recibieran BUP SR o sertralina. Ambos fármacos se mostraron igualmente eficaces en la reducción de síntomas depresivos y ansiosos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación obtenida en las escalas HAM-D y HAM-A, utilizadas para su valoración en ningún momento del estudio. Durante las 16 semanas del estudio no se encontraron diferencias entre los niveles basales de ansiedad y las tasas de remisión con ninguno de los dos tratamientos. Por lo tanto, la elección de BUP SR demostró ser igualmente efectiva que la de ser-

tralina en casos de ansiedad asociada con TDM, ya que los niveles basales de ansiedad no se relacionaron con la eficacia antidepressiva, ni asociaron diferencias en la respuesta a cada principio activo. Por ello, los autores concluyeron que la presencia de síntomas ansiosos no debe afectar a la elección del antidepressivo<sup>98</sup>.

### *Dosis Superior a 300 mg*

Asimismo, el meta-análisis de Papakostas (2008) encontró la misma eficacia ansiolítica en relación al TDM entre los ISRS y BUP. No se detectaron diferencias significativas en el tiempo de tratamiento hasta alcanzar el efecto ansiolítico, ni en la proporción de pacientes que experimentaron síntomas ansiosos residuales. Estos resultados parecen contradecir la percepción de algunos clínicos respecto a la superioridad de los ISRS en el tratamiento de TDM con un fuerte componente ansioso<sup>99</sup>.

## **Poblaciones especiales**

### *Pacientes ancianos*

BUP ha demostrado su efecto antidepressivo en pacientes ancianos, con un perfil de tolerabilidad y seguridad alto, mejorando su calidad de vida y con escasos efectos cardiovasculares y del estado de alerta. Fabre encontró que la semivida de BUP y de sus metabolitos en pacientes ancianos era más prolongada que la de los sujetos jóvenes<sup>68</sup>. Ya en 1986, una revisión de Bryant sugirió la utilidad de BUP en pacientes ancianos debido a su combinación de eficacia y seguridad<sup>100</sup>.

### *Dosis hasta 300 mg*

Fortner demostró la eficacia de BUP en mejorar la calidad de vida global en pacientes ancianos, respecto a las valoraciones previas al inicio de tratamiento, en un estudio realizado durante 8 semanas en pacientes con TDM y una o más comorbilidades: diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de colon irritable, etc. La calidad de vida se midió con las escalas SF-36 para salud mental (*Short Form Assessed Health-Related Quality Of Life*) ( $p < 0,03$ ), la CGI-S ( $p < 0,0001$ ) y la HAM-D-17 ( $p < 0,0001$ ), así como el funcionamiento social ( $p < 0,0006$ ). También se mejoraron aspectos como la vitalidad ( $p < 0,03$ ), el sentimiento de tristeza ( $p < 0,0001$ ), los sentimientos de culpa ( $p < 0,01$ ), el trabajo y las actividades ( $p < 0,001$ ), la hipocondría ( $p < 0,02$ ), y el insomnio ( $p < 0,01$ )<sup>101</sup>. Adicionalmente, BUP se ha mostrado efectivo frente a placebo<sup>102</sup> y a paroxetina<sup>63</sup> en estudios posteriores realizados también en pacientes ancianos. Recientemente Hewett y colaboradores han mostrado su eficacia frente a placebo y controlado con venlafaxina en pacientes ancianos<sup>82</sup>.

### *Dosis Superior a 300 mg*

Branconnier demostró, en pacientes ancianos, que BUP tenía una eficacia en su efecto antidepressivo comparable a imipramina. Dosis más elevadas de BUP mostraron un inicio más rápido de su efecto que las dosis más bajas y un efecto ansiolítico más marcado. BUP presentó efectos secundarios similares a placebo y, en contraste con imipramina, no se evidenciaron efectos anticolinérgicos<sup>18</sup>.

### *Enfermedad hepática*

BUP y sus metabolitos activos se metabolizan principalmente a nivel hepático. No se observaron diferencias significativas en cuanto a su biodisponibilidad en pacientes voluntarios sanos y pacientes con cirrosis hepática leve a moderada. Sin embargo se observó mayor variación en los niveles plasmáticos del fármaco, un incremento significativo en la vida media de eliminación plasmática y tiempo de concentración máxima plasmática, así como eliminación renal reducida en aquellos voluntarios con cirrosis hepática grave comparado con voluntarios sanos<sup>19, 103</sup>. Por ello se recomienda precaución en su uso, disminuyendo la frecuencia de administración y/o reduciendo la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada<sup>31</sup>. En pacientes con cirrosis hepática grave BUP XR/XL está contraindicado<sup>104</sup>.

### *Insuficiencia renal*

Los metabolitos de BUP se excretan principalmente por vía renal. El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal debe ser iniciado a dosis reducidas, ya que puede haber una mayor acumulación de los metabolitos de BUP en estos pacientes. Un estudio abierto en pacientes con enfermedad renal terminal indica que las concentraciones de los metabolitos activos en plasma pueden duplicar aquellas de los individuos con función renal preservada. La hemodiálisis disminuye las concentraciones de BUP, hidroxibupropión y eritrobupropión, en el 13%, 4% y 17%, respectivamente, tras 4 horas de hemodiálisis. En estos pacientes, los efectos secundarios deben monitorizarse exhaustivamente (insomnio, boca seca, convulsiones) que pudieran indicar una concentración plasmática elevada de BUP. La dosis recomendada para estos pacientes es de 150 mg/día<sup>31, 104</sup>.

### *Embarazo*

Su seguridad no ha sido demostrada en el embarazo y lactancia. Sin embargo se han obtenido datos de posible teratogenicidad, comparados con paroxetina y otros fármacos, que no revelaron una mayor incidencia de malformaciones

congénitas cuando las pacientes son expuestas a tratamiento con BUP durante el primer trimestre del embarazo<sup>105, 106</sup>.

### Síntesis de la eficacia de bupropión

Sin perjuicio de la eficacia demostrada de BUP a través de numerosos ensayos clínicos controlados y metanálisis en el TDM, desde un punto de vista clínico resulta del máximo interés disponer de un fármaco antidepresivo dopaminérgico en la medida que bajos niveles de 5-HT, NA y DA parecen estar asociados con un estado de ánimo deprimido, síntoma definitorio del TDM, y todos los antidepresivos que aumentan niveles de estos neurotransmisores producen una mejoría clínica en el ánimo deprimido. Otros síntomas importantes en los trastornos depresivos como la disminución de la motivación, de la capacidad de experimentar placer (anhedonia), de la respuesta a la recompensa, la pérdida del interés, disminución de la atención y concentración, etc. se han asociado a una disminución de la actividad dopaminérgica, al mismo tiempo que se ha observado un aumento de la motivación en el paciente deprimido, mejora cognitiva y reducción de la anhedonia cuando aumentamos la actividad dopaminérgica.

Es, por tanto, un fármaco muy interesante, en especial, en aquellos casos de TDM con expresión clínica de inhibición psicomotriz, afectación cognitiva y/o fatiga física o intelectual, (áreas del cerebro como el striatum y/o el cerebelo que controlan las funciones motoras pueden estar implicadas en la fatiga física y áreas corticales pudieran estar relacionadas, por su parte, con la fatiga psíquica) es decir en depresiones inhibidas de corte endógeno. Las posibilidades de asociación son amplias y ello le añade un valor estratégico en el planteamiento de tratamientos en depresión refractaria a otros tratamientos como potenciador o en sustitución.

De particular interés resulta su eficacia y buen perfil de tolerancia y seguridad, además de la posibilidad de utilizarlo en personas mayores. Su facilidad de manejo por la variedad de presentaciones existentes contribuye a aumentar la adherencia a los tratamientos y por ende su eficacia.

Por tanto, BUP supone una alternativa terapéutica útil en el tratamiento de los enfermos depresivos. Por una parte, presenta un perfil activador, muy deseable en enfermos con síntomas predominantemente inhibitorios. De otro lado su tolerabilidad, con ausencia de efectos anticolinérgicos y de interferencia con la función sexual, puede favorecer la adherencia al tratamiento. Algunos otros aspectos diferenciales, como una posible menor peligrosidad para provocar el viraje en enfermos bipolares, añaden valor a su disponibilidad.

### SEGURIDAD

Los eventos adversos más frecuentemente relacionados al uso de la medicación antidepresiva son: estreñimiento, diarrea, convulsiones, cefalea, insomnio, náuseas, disfunción sexual, y somnolencia<sup>107</sup>. Las náuseas y los vómitos son los acontecimientos adversos más comúnmente relacionados con la discontinuación del tratamiento en los estudios sobre eficacia. La mayoría de antidepresivos de segunda generación tienen un perfil de seguridad muy similar, con algunas diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos específicos como se describe a continuación.

### Acontecimientos adversos descritos con bupropión

Debido al elevado número de pacientes tratados con BUP a nivel mundial (sólo en EEUU se estiman más de 15 millones) se ha establecido el perfil de reacciones adversas asociadas a BUP<sup>19</sup>. En una revisión de tres estudios de BUP SR controlados con placebo, Settle y colaboradores identificaron que las reacciones adversas más frecuentes (que se produjeron en  $\geq 5\%$  de los pacientes, y con más frecuencia que con el placebo) eran cefalea, sequedad de boca, náuseas, estreñimiento, insomnio y mareo<sup>108</sup>.

Desde el punto de vista clínico es posible observar reacciones alérgicas tipo exantema, prurito y urticaria y raras veces reacciones anafilácticas/anafilactoides asociadas a la utilización de BUP<sup>109</sup>.

### Comparación con placebo

Varios estudios han demostrado la seguridad de BUP frente a placebo con un número no muy superior de acontecimientos adversos, siendo éstas en general leves, así como variaciones de parámetros clínicos y de laboratorio que, en su mayoría, no han mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo.

Lineberry y colaboradores, en 224 pacientes ambulatorios tratados con BUP IR a dosis fijas de 300 mg encontraron sólo 4 acontecimientos adversos que se presentaron en más del 5% de los individuos del grupo: cefalea (38% BUP vs 26% placebo); insomnio (23% BUP vs 7% placebo); mareos (15% BUP vs 6% placebo) y náuseas (13% BUP vs 10% placebo). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa<sup>59</sup>.

Settle y colaboradores compararon BUP SR frente a placebo respecto a una serie de parámetros que incluían acontecimientos adversos presentados, cambios en los parámetros físicos durante la exploración clínica y cambios en los valores de laboratorio. Un 11% de pacientes en tratamiento con pla-

cebo abandonaron prematuramente el tratamiento, frente a un 7% de los pacientes en tratamiento con BUP SR ( $p < 0,05$ ). Las razones de abandono se atribuyen a una pobre respuesta al tratamiento o al empeoramiento de los síntomas iniciales. A su vez, un 7% de los pacientes en el grupo BUP SR abandonó el tratamiento de forma prematura debido a acontecimientos adversos, en comparación con un 4% en el grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Los acontecimientos adversos asociados con abandono del tratamiento fueron: exantema, náuseas, ansiedad, cefalea y agitación. En aquellos que finalizaron el tratamiento, el acontecimiento adverso observado con mayor frecuencia en ambos grupos fue la cefalea, sin que la diferencia de presentación entre ambos grupos fuese estadísticamente significativa. La sensación de boca seca e insomnio se presentó con mayor frecuencia en el grupo tratado con BUP, respecto al grupo placebo ( $p < 0,05$ ). No hubo cambios significativos en la presión arterial sistólica o diastólica, frecuencia de pulso, ni en los valores de laboratorio para ninguno de los dos grupos<sup>108</sup>.

Modell y colaboradores analizaron los acontecimientos adversos en un grupo tratado con BUP XL/XR frente a placebo. Los acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia fueron: sensación de boca seca (26% BUP vs 15% placebo); náuseas (13% BUP vs 8% placebo), estreñimiento (9% BUP vs 2% placebo) y flatulencia (6% BUP vs 3% placebo). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se evidenció un pequeño incremento, aunque estadísticamente significativo, de la frecuencia cardíaca con una media de incremento de 1,6 latidos por minuto ( $p < 0,001$ ) y elevación de la presión arterial sistólica de 1,2 mm Hg ( $p = 0,013$ ) en el grupo tratado con BUP<sup>110</sup>.

### Comparación con antidepresivos tricíclicos

Un estudio que comparó BUP y nortriptilina administrados durante 6 semanas, en 115 pacientes con TDM moderada a grave, mostró que los pacientes tratados con nortriptilina tuvieron una incidencia significativamente mayor de somnolencia (14% nortriptilina, 3% BUP;  $p < 0,05$ ); taquicardia (14% nortriptilina, 3% BUP;  $p < 0,05$ ) y sensación de boca seca (61,4% nortriptilina vs 34,5% BUP,  $p < 0,001$ ). En los pacientes tratados con BUP se observó mayor incidencia de cefalea (22,4%), estreñimiento (17,2%), náuseas (10,3%), mareos (10,3%) e insomnio (10,5%), aunque sin diferencias significativas respecto a nortriptilina en ninguno de ellos<sup>70</sup>.

### Comparación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Thase y colaboradores, en un meta-análisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados, observaron que porcentajes idénticos de individuos (7%) suspendieron el tratamiento a causa de los acontecimientos adversos presentados en el grupo trata-

do con BUP y en aquel tratado con ISRS<sup>67</sup>. La incidencia de acontecimientos adversos se muestra en la tabla 3.

Kavoussi y colaboradores, al comparar BUP SR y sertralina, encontraron que la cefalea fue el acontecimiento adverso más frecuente en ambos grupos de tratamiento (34% BUP, 32% sertralina). Sin embargo, significativamente más pacientes tratados con sertralina presentaron: náuseas (30% sertralina vs 10% BUP SR), diarrea (22% sertralina vs 3% BUP SR), somnolencia (13% sertralina vs 2% BUP SR) y sudoración (10% sertralina vs 2% BUP SR)<sup>61</sup>. Del mismo modo Croft y colaboradores observaron una incidencia significativamente más elevada de acontecimientos adversos (náuseas, diarrea, insomnio y somnolencia;  $p < 0,005$ ) en pacientes tratados con sertralina que en aquellos tratados con BUP-SR<sup>74</sup>.

Otros estudios han encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor de BUP en la incidencia de acontecimientos adversos, específicamente somnolencia, al ser comparado con paroxetina<sup>63</sup> y citalopram<sup>84</sup>, mientras que no encontraron diferencias significativas entre BUP y trazodona<sup>111</sup>.

### Comparación con los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

En un estudio en el que BUP se comparó con venlafaxina XR<sup>85</sup>, los acontecimientos adversos que se observaron con más frecuencia en el grupo BUP, y que además ocasionaron abandono prematuro del tratamiento, fueron: vértigo/mareo (1%) y ansiedad (1%) (Tabla 4). El 11% de los pacientes del grupo tratado con venlafaxina se retiró debido a los acontecimientos adversos, mientras que sólo un 6% del grupo BUP lo hizo por la misma razón ( $p$  n.s.). Asimismo, tal y como se comenta más adelante, BUP XL demostró un perfil significativamente más favorable respecto a la función sexual que venlafaxina XR.

## Disfunción sexual

### Seguridad de bupropión en el entorno de la disfunción sexual

La disfunción sexual ocurre con frecuencia en pacientes con trastorno depresivo mayor y puede ser causada por el cuadro depresivo o como efecto secundario del tratamiento antidepresivo. La disfunción sexual secundaria al tratamiento puede afectar prácticamente a todas las esferas de la actividad sexual: deseo sexual, erección, eyaculación y orgasmo, ocasionando insatisfacción y disfunción sexual general.

Varios ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis indican que BUP, en cualquiera de sus formulaciones, al ser comparado con otros antidepresivos tiene un mejor



Tabla 3 Acontecimientos adversos relacionados con el uso de Bupropión, comparado con ISRS y placebo

Acontecimientos adversos	Bupropión	ISRS - agrupados	Placebo
	N= 748 (%)	N= 758 (%)	N= 524 (%)
Pacientes con efectos secundarios	81	83	77
Cefalea	31	29	27
Boca seca**	21	16	15
Nausea	17	21	14
Insomnio	17	16	7
Agitación	10	7	9
Diarrea*	8	18	12
Somnolencia*	3	12	5

\*Los acontecimientos como diarrea y somnolencia fueron significativamente más frecuentes en la terapia con ISRS que en bupropión ( $p < 0.001$ ) \*\* El registro de boca seca fue más común en la terapia con bupropión que en aquella con ISRS ( $p = 0.007$ )

Fuente: THASE ME, HAIGHT BR, RICHARD N, et al.: Depression remission rates following therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a pooled analysis of original data from seven randomized controlled trials. *J. Clin. Psychiatry* (2005) 66:974-981

perfil de seguridad frente a la aparición de disfunción sexual en sus diversas manifestaciones. Esto coloca a BUP como una alternativa apropiada para pacientes con TDM sexualmente activos.

Se ha demostrado que la disfunción sexual es un efecto secundario frecuente de los antidepresivos ISRS y los IRSN en estudios que muestran porcentajes entre el 40-70% de los pacientes tratados con éstos fármacos<sup>112-115</sup>. La incidencia de la disfunción sexual secundaria a tratamiento antidepresivo está claramente subestimada por los clínicos mientras que cerca de un 40% de los pacientes tratados la consideran un efecto secundario inaceptable, con riesgo elevado de incumplimiento del tratamiento. Debido a que el tratamiento antidepresivo habitualmente requerirá ser utilizado por largos períodos de tiempo e incluso de forma indefinida, el fármaco a utilizar deberá ser eficaz y además debe garantizar un nivel de tolerabilidad a largo plazo que no comprometa el cumplimiento del tratamiento, ayudando al paciente y a la familia a alcanzar la mejor calidad de vida posible<sup>113</sup>.

En un meta-análisis realizado por Thase, BUP mostró una menor asociación con disfunción orgásmica, trastorno de la excitación sexual y trastorno del deseo sexual al compararse con los ISRS. Con un riesgo de disfunción sexual asociado al tratamiento con BUP igual al que se asoció con placebo<sup>67</sup>, Clayton publicó los resultados de un estudio observacional que reclutó a 6.000 pacientes tratados por depresión con una amplia variedad de fármacos antidepresivos, resaltando entre los resultados que BUP se encontraba asociado con una menor incidencia de disfunción sexual entre todos los

fármacos estudiados (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, mirtazapina y nefazodona). En pacientes sin patología asociada a disfunción sexual, el riesgo de desarrollar ésta fue entre 4-6 veces superior con los ISRS o con Venlafaxina XR que la observada con BUP<sup>116</sup>.

Se ha comparado el efecto de BUP sobre la función sexual respecto a de los ISRS. Kennedy y colaboradores, en un estudio multicéntrico doble ciego para evaluar la función sexual por sexo (varones vs mujeres) en pacientes con TDM, aleatorizaron 141 pacientes para recibir BUP-SR (150-300 mg/día) o paroxetina (20-40 mg/día), durante 8 semanas. La medición sobre la función sexual se realizó mediante la escala de efectos sexuales (SexFX) y las puntuaciones obtenidas en las 3 subescalas (deseo, excitación y orgasmo), en las visitas de tratamientos correspondientes a las semanas 2, 4, 6, y en la visita final de tratamiento a las 8 semanas. En las mujeres se observaron puntuaciones más bajas en las escalas de función sexual en la visita basal respecto a los varones (en su mayoría estadísticamente significativas). En las mujeres tratadas con paroxetina se observaron puntuaciones significativamente menores en todas las subescalas y mediciones, respecto a BUP-SR ( $p < 0,01$ ). En varones, y en la visita basal, no se encontraron diferencias significativas en las puntuación del SexFX ( $p = 0,67$ ). En el grupo en tratamiento con paroxetina se evidenció una disminución en las puntuaciones del SexFX durante el tratamiento (SexFX total  $p < 0,002$ ), deseo ( $p < 0,005$ ), excitación ( $p < 0,005$ ) y satisfacción global ( $p < 0,057$ ). El grupo en tratamiento con paroxetina observó un deterioro significativo desde la visita basal a la visita 8 en todas las puntuaciones ( $p < 0,01$ ; excitación  $p < 0,05$ ). En

Tabla 4	Acontecimientos adversos observados durante el tratamiento con Venlafaxina XR o Bupropión XL	
	Bupropión XL 300 – 450 mg/día	Venlafaxina XR 150 – 225 mg/día
	N= 168 (%)	N= 174 (%)
Efecto secundario		
Boca seca	24	29
Náuseas	15	26
Nasofaringitis	10	5
Diarrea	5	10
Disminución del apetito	4	9
Somnolencia	1	7
Sedación	1	6
Bostezos	0	7

Fuente: Thase, M.E., et al., A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J.Clin.Psychopharmacol.*, 2006. 26(5): p. 482-488

los varones tratados con BUP-SR no se observaron cambios significativos en ninguna de las mediciones<sup>62</sup>.

Asimismo y en otro análisis específico por sexo, comparando BUP-SR y sertralina, se demostró que la tasa de pacientes varones que experimentaron disfunción orgásmica durante el estudio fue significativamente mayor para sertralina (61%) que para BUP (10%) ( $p < 0,001$ ), al igual que en las mujeres (sertralina 41% vs BUP SR 7%;  $p < 0,001$ )<sup>61</sup>. Croft y colaboradores mostraron en un estudio comparativo con grupo placebo y entre diversos fármacos, que la disfunción sexual podía atribuirse al tratamiento y no al curso natural de la enfermedad. Un menor número de pacientes en el grupo tratado con BUP SR mostró trastornos del deseo sexual (19%) comparado con sertralina (30%) ( $p < 0,05$ ) o placebo (31%). Se evidenció un mayor número de pacientes con disfunción sexual psicológica en el grupo tratado con sertralina, desde el día 14, respecto a placebo ( $p < 0,05$ ). Sólo en el día 56, hubo más pacientes con BUP que presentaron disfunción sexual psicológica frente al grupo placebo ( $p < 0,05$ ). La aparición de disfunción orgásmica en pacientes tratados con sertralina, ocurrió a partir del séptimo día de valoración y se mantuvo significativamente superior a placebo durante todo el estudio ( $p < 0,001$ ). En relación con la disfunción orgásmica no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre BUP SR y placebo en ningún momento del estudio<sup>74</sup>. Coleman y colaboradores observaron la incidencia de trastornos de la función sexual con BUP y sertralina. Al finalizar el estudio, el 13% de los pacientes

tratados con BUP, el 17% de aquellos en grupo placebo y el 39% de los tratados con sertralina presentaron alguna disfunción sexual. La incidencia de trastornos del deseo sexual fue significativamente superior con sertralina frente a BUP ( $p < 0,05$ ). El 15% de los pacientes tratados con sertralina, tras siete días de tratamiento, ya presentaba disfunción orgásmica, comparado con un 5% en el caso del grupo placebo y un 4% de los pacientes tratados con BUP SR ( $p < 0,05$ ). En todas las visitas de seguimiento de tratamiento, la diferencia se mantuvo significativa en cuanto a la incidencia de trastornos de la función sexual: 10% BUP, 14% placebo y 36% sertralina. A la octava semana, el porcentaje de pacientes tratados con BUP SR que mejoró su satisfacción en relación con la función sexual aumentó de un 67% a un 85%, el grupo de placebo de un 69% a un 81%, mientras que el de sertralina disminuyó de un 70% a un 62%<sup>72</sup>.

Al comparar fluoxetina y BUP-SR, se observó que el inicio de la disfunción orgásmica se presentó a partir de la segunda semana del estudio en un mayor número de pacientes tratados con fluoxetina que en aquellos tratados con BUP o placebo ( $p < 0,05$ ). La incidencia de pacientes con disfunción orgásmica que recibieron dosis habituales de fluoxetina fue más de dos veces superior a la de aquellos pacientes que recibieron dosis habituales de BUP SR (33% vs 15%); y casi tres veces superior a la observada en los pacientes del grupo de dosis alta de BUP SR (12%). No se explicita en el estudio si estas diferencias son estadísticamente significativas. En todos los grupos de dosis, la disfunción sexual fue mayor en los pacientes tratados con fluoxetina que en aquellos tratados con BUP SR. Una mayor proporción de pacientes en tratamiento con fluoxetina refirió un empeoramiento de su función sexual a partir de la segunda semana y durante todo el tratamiento ( $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre BUP y placebo<sup>73</sup>.

Clayton y colaboradores, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en dos centros (datos analizados como estudio 1, estudio 2 y datos combinados), demostraron que BUP XL/XR tiene el mismo impacto que la formulación SR en la esfera sexual. Este estudio comparó BUP XL/XR, citalopram y placebo, demostrando una eficacia antidepressiva similar entre ambos fármacos ( $p = 0,533$ ), y resaltando la presencia de disfunción sexual como efecto secundario de citalopram. En todos los estudios, la incidencia de disfunción sexual evaluada al final del tratamiento fue significativamente menor en los pacientes tratados con BUP XL/XR frente a aquellos tratados con citalopram (estudio 1 y datos combinados:  $p < 0,001$ ; estudio 2:  $p < 0,05$ ), y no se encontraron diferencias significativas respecto a BUP XL/XR frente a placebo (estudio 1:  $p = 0,348$  estudio 1; estudio 2:  $p = 0,094$  estudio 2 y datos combinados:  $p = 0,067$ ). La incidencia de disfunción sexual fue más elevada con citalopram que con placebo para ambos estudios y para los datos combinados ( $p < 0,001$ ). En ambos estudios, y en el análisis de datos combinados, la incidencia de empeoramiento de la función

sexual fue significativamente menor con BUP XL/XR que con citalopram (estudio 1:  $p < 0,001$ ; estudio 2 y datos combinados:  $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias significativas entre BUP XL/XR y placebo en cuanto a su repercusión sobre la función sexual (estudio 1:  $p = 0,279$ ; estudio 2:  $p = 0,389$  y datos combinados:  $p = 0,169$ )<sup>84</sup>.

Thase y colaboradores encontraron un perfil significativamente más favorable respecto a la función sexual para BUP XL/XR comparado con venlafaxina. En varones, hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de BUP XL/XR en todas las valoraciones realizadas ( $p \leq 0,048$ ); mientras que para las mujeres, las diferencias fueron significativas en las valoraciones puntuales realizadas en las semanas 5 y 6, y en el promedio de las valoraciones de las semanas 6 a las 12 ( $p \leq 0,043$ ). La puntuación de la escala de función sexual con venlafaxina XR empeoró a partir de la segunda semana ( $p \leq 0,002$ ), mientras que en el caso de BUP XL/XR, no hubo cambios respecto al inicio ( $p \geq 0,285$ ). BUP XL/XR fue estadísticamente superior a venlafaxina en las subescalas de valoración para placer, deseo/frecuencia, deseo/interés, disfunción sexual psicológica y orgasmo, en las valoraciones realizadas en las semanas 5, 6, 9 y 12 ( $p \leq 0,011$ )<sup>85</sup>.

### *Eficacia clínica en pacientes con disfunción sexual inducida por ISRS*

La disfunción sexual inducida por ISRS es una de las causas más frecuentes de abandono de la terapia anti-depresiva. Se ha investigado exhaustivamente el efecto sobre la función sexual que presentan los antidepresivos que tienen como mecanismo de acción la inhibición de recaptación de serotonina (específicos y también aquellos asociados con noradrenalina). Montejo y colaboradores describieron una incidencia media de trastornos de la función sexual de un 59.1% para todos los fármacos estudiados. (fluoxetina 57,7%; sertralina 62,9%; fluvoxamina 62,3%; paroxetina 70.7%; citalopram 72.7%; venlafaxina 67,3%; mirtazapina 24,4%; nefazodona 8%; *amineptino* 6,9%; moclobemida 3,9%). Este mismo estudio observó una mayor incidencia de disfunción sexual en hombres (62,4%) que en mujeres (56,9%)<sup>113</sup>.

Se han realizado diversos estudios para valorar el papel de BUP como antídoto de la disfunción sexual inducida por los ISRS<sup>117, 118</sup>. Ashton observó en pacientes bajo tratamiento con ISRS y quejas de disfunción sexual, que 52 de las 75 quejas tratadas con dosis bajas de BUP mostraron resultados favorables<sup>119</sup>. Clayton y colaboradores, en un estudio doble ciego en 42 pacientes previamente tratados con ISRS y quienes experimentaban disfunción sexual general o específica, valoraron el efecto de BUP SR frente a placebo. Se observó que BUP SR, a dosis de 150 mg administrado dos veces al día, resultó ser una medicación de rescate efectiva en relación

con la disfunción sexual al incrementar el deseo de iniciar una relación sexual, así como la frecuencia de éstas. Del mismo modo, se encontró un incremento estadísticamente significativo del nivel de testosterona basal posterior al tratamiento con BUP<sup>120</sup>.

Gardner y colaboradores, administraron BUP entre 300 y 600 mg/día, durante 4 a 26 meses, a 12 pacientes sin antecedentes de disfunción sexual, y a 28 con disfunción sexual inducida por antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminoxidasa, *maprotilina* o trazodona. La disfunción sexual se resolvió en 24 de los 28 pacientes cuando sustituyeron el tratamiento por BUP ( $p < 0,001$ ). Los 12 pacientes sin antecedentes de disfunción sexual, mantuvieron la función sexual conservada durante el tratamiento con BUP<sup>121</sup>.

Se ha sugerido la posibilidad de añadir BUP para mejorar la disfunción sexual en pacientes deprimidos tratados con otros antidepresivos. Los datos disponibles han sugerido que, de ser bien tolerada, la combinación de BUP e ISRS o IRSN puede mejorar la respuesta antidepressiva<sup>122</sup>.

### **Agitación**

La agitación puede presentarse en pacientes con depresión mayor, como manifestación clínica que se manifiesta o se intensifica durante el uso de la medicación antidepressiva. Tollefson y colaboradores, analizaron los datos de varios ensayos clínicos en 4.737 pacientes con depresión mayor asignados a recibir ISRS, antidepresivos tricíclicos, o placebo. La mayoría de pacientes (>60%) presentaron algún grado de agitación psicomotora al inicio del estudio y la tasa de incremento de la agitación durante la fase aguda del tratamiento no fue significativamente diferente entre los ISRS, antidepresivos tricíclicos o placebo ( $p > 0,1$ ). El debut de la agitación ocurrió con una incidencia no significativamente diferente entre los tres grupos de tratamiento ( $p > 0,6$ ) y característicamente aparecieron durante las primeras 3 semanas de tratamiento. No se ha determinado que la incidencia de agitación con BUP difiera de otros antidepresivos de segunda generación en el tratamiento del trastorno depresivo mayor<sup>107</sup>.

### **Nerviosismo**

Sinclair y colaboradores<sup>123</sup>, identifican en una revisión sistemática 4 publicaciones que responden a la pregunta: *¿Qué medicación antidepressiva está implicada en el síndrome ansioso/nerviosismo?* Yeragani y colaboradores<sup>124</sup>, en un ensayo clínico aleatorizado de los eventos adversos observados en el tratamiento de trastorno de pánico, mostró que imipramina causó significativamente más casos de síndrome ansioso/nerviosismo respecto a placebo o diazepam. Entre las limitaciones de este estudio se encuentran

un tamaño de muestra reducido ( $n=52$ ) y se desconoce la aleatorización y enmascaramiento de las mediciones. Beasley y colaboradores<sup>125</sup>, analizaron los datos de un ensayo clínico doble ciego ( $n=706$ ) de fluoxetina (hasta 80 mg/día) vs imipramina (hasta 300 mg/día) o placebo. El objetivo primario fue examinar la eficacia de fluoxetina en el tratamiento de depresión y no la detección de síndrome ansioso/nerviosismo. Sin embargo se evaluó semanalmente la presencia de agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, y se registró si estos síntomas eran nuevos o empeoraban en relación con los síntomas basales. Se evidenció un mayor número de síntomas en los pacientes que recibieron fluoxetina (28%) comparado con placebo (17%). No se encontró una diferencia significativa del número de síntomas en los pacientes que recibieron imipramina respecto a placebo. La discontinuación del tratamiento debido a la presencia de los síntomas fue: fluoxetina (5%), imipramina (5%) y placebo (0%), una diferencia estadísticamente significativa para ambas medicaciones comparada con placebo. Harada y colaboradores<sup>126</sup>, en un estudio retrospectivo de pacientes que recibieron medicación antidepresiva determinaron que paroxetina, fluvoxamina, milnacipran, amoxapina, clomipramina y mianserin estuvieron implicados en la presentación de síndrome ansioso/nerviosismo. Tollefson y colaboradores<sup>127</sup> evaluaron una base de datos norteamericana sobre el uso de nueva medicación antidepresiva. La aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento en la escala de síntomas para agitación psicomotora (Hamilton Rating Scale for Depression, HRSD) se consideraron variables intermedias para evaluar la aparición de síndrome ansioso/nerviosismo. No se encontraron diferencias significativas entre la incidencia de empeoramiento de síntomas psicomotores (entre ellos síndrome ansioso/nerviosismo) y el uso de fluoxetina, antidepresivos tricíclicos o placebo. La evidencia respecto a la incidencia de nerviosismo/síndrome ansioso entre las diferentes medicaciones antidepresivas es poco robusta. No se ha determinado que la incidencia de agitación psicomotora en pacientes tratados por TDM con BUP, difiera de otros antidepresivos de segunda generación<sup>107</sup>.

## Trastornos del sueño

En un estudio de Croft et al (1999) en el que se aleatorizaron 360 pacientes con TDM para recibir BUP-SR, sertralina o placebo se evidencia que significativamente más pacientes tratados con sertralina presentaban somnolencia, frente a aquellos tratados con BUP-SR (17% sertralina, 3% BUP-SR;  $p<0,05$ ) [Croft, 1999 #56]. Esta misma relación la observó Trivedi (2001) en un análisis retrospectivo de dos estudios de idéntico diseño que comparan entre otros parámetros los efectos adversos de sertralina y BUP-SR sobre el sistema nervioso central. No se observaron diferencias entre uno y otro grupo de tratamiento a excepción de la somnolencia que se presentó más frecuentemente en el

grupo en tratamiento con sertralina respecto al grupo tratado con BUP-SR ( $p<0,001$ )<sup>75</sup>.

## Convulsiones

Por su importancia clínica, el principal efecto adverso del tratamiento con antidepresivos, y en este caso BUP, es el riesgo de convulsiones. La incidencia de convulsiones en pacientes tratados con BUP está relacionada con las dosis administradas y con historia previa de convulsiones<sup>104</sup>. En un estudio prospectivo multicéntrico, abierto en 3100 pacientes con depresión y sin antecedentes de convulsiones, se administró BUP SR durante 8 semanas en la fase aguda de tratamiento y una fase de mantenimiento de hasta 1 año. La dosis máxima indicada fue de 300 mg/día (150 mg BID). Durante ambas fases se evaluó la incidencia de convulsiones y otros eventos adversos relacionados. Durante la fase aguda, 2/3094 pacientes evaluables presentaron convulsiones (0,06% - LS-IC95% 0,14%), y durante las fases aguda y de mantenimiento continuadas se observaron 3 convulsiones en 3094 pacientes (0,10% LS-IC95%: 0,19%). El análisis de supervivencia arrojó una tasa acumulada de convulsiones del 0,08% (LS-IC95%: 0,18%) en la fase aguda; y de 0,15% (LS-IC95%: 0,30%) para ambas fases combinadas<sup>128</sup>. Un estudio previo de diseño similar, pero con BUP-IR a dosis máximas de 450 mg/día encontró una incidencia de convulsiones en fase aguda de tratamiento de 0,40%, y sitúa el riesgo acumulado en fase aguda en un 0,38%. El riesgo acumulado a 720 días en el estudio con BUP-IR (450 mg/día) fue de 0,48%<sup>129</sup>.

Aunque no hay estudios que comparen directamente ambas formulaciones respecto a la incidencia de convulsiones, las similitudes en el diseño de ambos estudios hacen pensar que las formulaciones más recientes de BUP presentan una incidencia y riesgo menor de presentar convulsiones, que en todo caso son comparables con las que se encuentran en la literatura para el resto de antidepresivos comercializados<sup>129</sup>.

Las convulsiones, típicamente motoras generalizadas, se han descrito con una incidencia de 1/1000 exposiciones a 300 mg/día<sup>128</sup>, y su incidencia se relaciona con la dosis. Esta incidencia es similar a la que se ha visto con otros antidepresivos, como los ISRS<sup>130</sup>. Es importante estudiar a todos los pacientes en quienes se considere el tratamiento con BUP para detectar la predisposición a las convulsiones. Es por ello que la dosis máxima aprobada en Europa es de 300 mg/día.

Para minimizar el riesgo de convulsiones, los pacientes deben ser interrogados en busca de factores predisponentes, enfermedades clínicas o subclínicas y uso de medicamentos concomitantes que puedan reducir el umbral de convulsión.

## Peso

Varios estudios han demostrado la relación entre la administración de BUP y una pérdida leve de peso. Jefferson y colaboradores compararon BUP XL/XR frente a placebo y encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el peso de los pacientes al final del estudio: El grupo de pacientes en tratamiento con BUP presentó una pérdida de peso correspondiente a 1,1 kg tras ocho semanas de tratamiento, mientras que en el grupo placebo el aumento de peso fue de 0,2 kg en el mismo período de tiempo ( $p < 0,05$ )<sup>83</sup>.

Se ha observado un aumento del peso corporal cuando se trata con antidepresivos con efectos serotoninérgicos o antihistamínicos<sup>131</sup>. BUP no tiene afinidad por estos receptores y no causa incremento de peso, en todo caso, una leve disminución del mismo. Un estudio de BUP IR frente a nortriptilina durante seis semanas mostró una disminución media de 0,82 kg en el grupo de pacientes tratados con BUP y un incremento medio de 0,95 kg en aquellos tratados con nortriptilina respecto al inicio del tratamiento ( $p < 0,001$ )<sup>70</sup>.

Croft y colaboradores observaron una leve pérdida de peso en un estudio que tenía por objetivo determinar la incidencia a largo plazo del BUP SR en el peso corporal de los pacientes clasificados según su Índice de Masa Corporal. Sin embargo, éste no fue significativo respecto a placebo al final del estudio (52 semanas)<sup>132</sup>.

## Eventos cardiovasculares

Los pacientes ancianos con depresión, con riesgo cardiovascular y antecedentes cardíacos o trastornos de conducción, son candidatos a ser tratados con BUP antes que con otros fármacos antidepresivos debido a que durante su utilización no se observan alteraciones de la conducción cardíaca<sup>133</sup>.

Roose y colaboradores evaluaron la seguridad de BUP en 36 pacientes con enfermedad cardíaca (insuficiencia ventricular derecha, arritmia ventricular y trastornos de la conducción). Aunque se evidenció un incremento de la tensión arterial en posición supina, no se observaron alteraciones de la conducción cardíaca, hipotensión ortostática, afectación del pulso arterial, ni exacerbación de arritmias ventriculares tras la administración de BUP<sup>133</sup>. Asimismo y frente a los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, BUP no provocó alteraciones de la conducción cardíaca, mientras que amitriptilina se caracterizó por inducir una prolongación significativa del intervalo PR y de la duración del segmento QRS<sup>134</sup>. No se observaron cambios inducidos por BUP en el ECG (intervalo PR, duración del segmento QRS, intervalo QTc y altura del QRS) a dosis terapéuticas equivalentes a las de amitriptilina. Los resultados muestran

que BUP parece no causar alteraciones en la conducción cardíaca, una característica positiva para pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o en pacientes con antecedentes de sobredosis<sup>135</sup>. En pacientes hospitalizados con TDM tratados con antidepresivos tricíclicos y subsiguiente hipotensión ortostática, BUP demostró, tras la normalización por el efecto placebo, no provocar alteraciones de la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica o hipertensión arterial comparada con placebo<sup>136</sup>. Kiev encontró similares hallazgos en un estudio posterior frente a nortriptilina<sup>137</sup>.

Thase y colaboradores observaron que un mayor número de pacientes en tratamiento con venlafaxina presentaron cambios clínicamente significativos en la presión arterial sistólica ( $\geq 20$  mmHg, BUP XL/XR 9%, venlafaxina XR 18%), o en la presión arterial diastólica ( $\geq 15$  mmHg, BUP XL/XR 13%, venlafaxina XR 17%) respecto a BUP. Asimismo, un número mayor de pacientes en tratamiento con venlafaxina presentó aumentos sostenidos de presión arterial sistólica ( $\geq 20$  mmHg en tres visitas consecutivas, BUP XL/XR 3%, venlafaxina XR 8%), y en la presión arterial diastólica ( $\geq 15$  mmHg en tres visitas consecutivas, BUP XL/XR 6%, venlafaxina XR 11%). No se observaron cambios clínicamente significativos en la frecuencia de pulso. No hay datos sobre la significación estadística de estas diferencias<sup>85</sup>.

Sin embargo, Jefferson y colaboradores han notificado la aparición de hipertensión que, en algunos casos, puede ser grave y requiere tratamiento agudo, en pacientes que recibieron BUP, tanto en pacientes con hipertensión preexistente o no<sup>83</sup>. Se debe determinar la presión arterial al comienzo del tratamiento y realizar un seguimiento posterior, especialmente en pacientes con hipertensión. Si se observa un aumento clínicamente significativo de la presión arterial, deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento. El uso concomitante de BUP y un Sistema Transdérmico de Nicotina (STN) puede dar lugar a aumentos en la presión arterial<sup>104</sup>.

## Suicidio

El TDM se encuentra asociado a un incremento del riesgo de ideación suicida, autolesión y suicidios. Este riesgo persiste hasta la remisión de la enfermedad, y debe tenerse en cuenta de forma especial al inicio del tratamiento y en procesos de cambios de dosis. Es experiencia clínica general que en todas las terapias antidepresivas el riesgo de suicidio puede incrementarse en las etapas tempranas de la recuperación, aunque estudios específicos en militares licenciados con diagnóstico de depresión muestran que el tratamiento antidepresivo disminuye significativamente el riesgo de ideación suicida y de suicidios, respecto a aquellos pacientes sin tratamiento<sup>138</sup>.



Se recomienda que los pacientes con antecedentes de ideación o comportamiento suicida reciban una monitorización especial. Debido a que la mejoría de los cuadros clínicos suele tardar alrededor de cuatro semanas en aparecer, los pacientes deberán ser vigilados antes y durante el periodo de mejoría; los pacientes y sus cuidadores deberán recibir instrucciones sobre esta vigilancia y, sobre todo, tener presente la indicación de acudir a la consulta y/o ponerse en contacto con el médico si llegan a presentarse pensamientos, ideación o comportamiento suicida.

Balit (2003), analizó los efectos de sobredosis intencionales y accidentales de BUP en 10 niños y 59 adultos. Ninguno de los pacientes seguidos por el centro murió y los efectos secundarios en niños fueron menores, ya que sólo un paciente presentó vómitos y alucinaciones. Tan sólo el 19% de los adultos había tomado BUP exclusivamente, el resto había combinado otros fármacos. El 37% cursó con convulsiones, relacionadas con una dosis media mucho más elevada que aquellos que no presentaron convulsiones ( $p=0,02$ ). Todas las crisis fueron breves y autolimitadas. El resto de los síntomas correspondían a taquicardia sinusal, hipertensión, malestar gastrointestinal y agitación<sup>139</sup>. Otro estudio reveló que tan sólo el 15% de los pacientes con sobredosis elevadas e intencionales cursaron con convulsiones y, rara vez, con alteraciones cardiovasculares. La mayoría de las sobredosis involuntarias provocaron mínimas alteraciones, mientras que la presencia de convulsiones se asocia a intencionalidad y altas dosis<sup>140</sup>. La sobredosis de BUP ha dado origen a la aparición de síntomas que incluyen somnolencia, pérdida de conciencia y/o cambios en el ECG tales como alteraciones en la conducción (incluyendo prolongación del QRS), arritmias y taquicardia. También se ha comunicado la prolongación del intervalo QTc, generalmente observado conjuntamente con la prolongación del QRS y un aumento de la frecuencia cardiaca. La mayoría de los pacientes se recuperaron sin secuelas, y raramente se han notificado fallecimientos relacionados con bupropión en pacientes que ingirieron dosis masivas del medicamento<sup>103</sup>.

## Síntesis de la seguridad de bupropión

Durante años, posteriores a la introducción de los ADT e IMAOs en el tratamiento de la depresión, lo fundamental fue la eficacia de estos fármacos, mientras que los efectos secundarios y otras variantes fueron relegados a un factor secundario.

Sin embargo, en los últimos 20 años, sobre todo desde la introducción de los Inhibidores Selectivos de la Serotonina (ISRS), no sólo se consideró la eficacia sino también la seguridad y la tolerancia del fármaco. Los pacientes ya no sólo valoran su recuperación sino otras variables (función sexual, peso, etc).

En esta línea BUP no sólo ha demostrado ser un excelente antidepressivo sino que goza de buena seguridad y tolerancia. Los resultados obtenidos en cualquiera de los grupos de edad estudiados, desde la infancia a la vejez, perfilan este fármaco como seguro y eficaz.

Los efectos secundarios cuando BUP se enfrenta a placebo, nortriptilina, venlafaxina o ISRS, señalan una mejor tolerancia y menos efectos secundarios de BUP. En concreto, tres estudios indican que los efectos secundarios de BUP tan sólo son superiores a placebo en: cefaleas, sequedad de boca, náuseas, estreñimiento, insomnio y reacciones alérgicas.

Es interesante, por otra parte, que las disfunciones sexuales con BUP son inferiores que las que se obtienen con ISRS, venlafaxina y antidepressivos en general. Teniendo en cuenta que los abandonos por antidepressivos se deben sobre todo a disfunciones sexuales y aumento de peso, es muy importante que ni unas ni otros se dan con BUP, lo que asegura menos abandonos.

Otros efectos secundarios como agitación, trastornos del sueño, convulsiones o alteraciones cardíacas no son más frecuentes que con otros antidepressivos.

Todo lo anterior permite considerar a BUP como un antidepressivo seguro y bien tolerado que debe tenerse muy en cuenta en el tratamiento de la depresión.

El valor que los clínicos conceden en los últimos años a la seguridad de los fármacos antidepressivos ha ido creciendo progresivamente en los últimos años, por lo cual cada vez se concede más importancia a la posible capacidad adictiva del producto, a la posible suicidalidad o a su influencia sobre la psicofisiología y, debido a la alta prevalencia de depresiones resistentes o con respuesta-remisión parcial, a la capacidad de combinarse o potenciar a otros.

BUP ha demostrado ser un fármaco que no ha generado comportamientos o trastornos adictivos en pacientes depresivos ni en pacientes con trastornos adictivos afectos de trastornos depresivos, a pesar de su perfil molecular de tipo dopaminérgico.

Por otra parte es sobradamente conocida su eficacia y buena tolerabilidad en el tratamiento de las desintoxicaciones de personas adictas a la nicotina.

El perfil respetuoso que sobre la psicofisiología del sueño, del comportamiento alimentario y particularmente del rendimiento sexual, le han facilitado a BUP un amplio espacio para los periodos de mantenimiento, así como para la prevención de recaídas.

La tercera fortaleza que se le concede actualmente a BUP está relacionada con su capacidad de combinar con otros antidepressivos de perfil molecular básicamente serotoninérgico.

Por último, merece la pena reconocer la potente capacidad antidepressiva para las personas con depresión más grave y más inhibida, evitando riesgos autolíticos.

En síntesis, se podría asumir que el perfil de seguridad de BUP facilita no solamente el tratamiento monoterápico de personas diagnosticadas de trastornos depresivos si no también el uso en combinación con otros antidepressivos en depresiones resistentes o en depresiones con remisión-respuesta clínica parcial, de modo que se puede considerar a BUP un producto esencial para la toma de decisiones del clínico.

## CONCLUSIONES

BUP es un inhibidor de la recaptación de NA y DA sin efectos significativos en la recaptación de 5-HT disponible en diversos países desde hace más de 20 años. Aun cuando su mecanismo básico de acción permanece desconocido, algunos de los síntomas diagnósticos del TDM se han asociado a una disminución de la actividad dopaminérgica, y a niveles reducidos de NA y de 5-HT. El uso de BUP debe ser estrictamente supervisado en pacientes con insuficiencia renal o hepática leves y moderadas, y evaluar el riesgo beneficio de la administración de dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal grave. También se vigilará su utilización con aquellos fármacos que inhiban los complejos enzimáticos que participan en su metabolización, o que son inducidos/inhibidos por BUP. Si bien la frecuencia en la aparición de convulsiones asociadas al uso de BUP es comparable con la que se encuentra en la literatura para el resto de antidepressivos comercializados, no se recomienda su utilización en pacientes que se encuentran en tratamiento con fármacos capaces de disminuir el umbral convulsivo. Como con todos los antidepressivos, se sugiere vigilar conductas relacionadas con ideación suicida o intentos suicidas, sobre todo durante el inicio de tratamiento, cambios de tratamiento o ajustes de dosis.

Por otra parte, y a tenor de la evidencia recogida en este artículo, los posibles perfiles de pacientes que podrían beneficiarse del efecto clínico de BUP pueden categorizarse según estos criterios: 1) perfil clínico del trastorno depresivo mayor presentado por el paciente, 2) perfil de respuesta a tratamientos antidepressivos previos y 3) perfil de aspectos relacionados con la tolerabilidad a los antidepressivos en curso que son referidos por el paciente como determinantes en su valoración del tratamiento. En cuanto al primero, BUP debería ser considerado como antidepressivo de elección en aquellos pacientes que presenten como síntomas relevantes: pérdida de placer, de motivación y/o de energía, hipersomnia, estado de fatiga y/o alteraciones de la función cognitiva. También se ha constatado que la presencia de un cuadro de ansiedad asociado a un trastorno de depresión mayor no debe afectar a la elección entre BUP y un ISRS, ya que los niveles basales de ansiedad no se relacionan con la eficacia

antidepressiva, ni asocian diferencias en la respuesta a BUP o a ISRS. En cuanto al perfil de respuesta a tratamientos antidepressivos previos, se ha demostrado la eficacia de añadir BUP para el tratamiento de pacientes con respuesta inadecuada a tratamientos previos con antidepressivos tricíclicos e ISRS (a los que aporta un mecanismo de acción diferente que conlleva el abordaje integral de potenciales desequilibrios en las tres monoaminas relacionadas con el trastorno depresivo mayor: dopamina, noradrenalina y serotonina) y asociado a antidepressivos duales. En cuanto a los aspectos de tolerabilidad referidos en consulta por el paciente, en relación con un tratamiento antidepressivo en curso, BUP debe ser considerado de elección en caso de que entre dichas alteraciones se incluyan la disfunción sexual, la somnolencia o el aumento de peso. Finalmente, y en vista de su buen perfil de seguridad cardiovascular, menor incidencia de somnolencia observada durante el tratamiento con BUP, nula asociación a trastornos de la función sexual y eficacia antidepressiva similar a la observada con ISRS, su utilización ha sido sugerida en pacientes adultos con función sexual conservada y en pacientes mayores de 60 años o con comorbilidades y/o antecedentes cardiovasculares. En pacientes ancianos, BUP además ha demostrado tener un efecto significativo a nivel cognitivo y del funcionamiento social.

Entre los acontecimientos adversos más frecuentemente asociados a BUP se han descrito los siguientes: boca seca (de aparición más frecuente que en el tratamiento con ISRS) e insomnio, si bien este último se presenta con una frecuencia similar a la descrita con ISRS. Sin embargo, en comparación con la frecuencia de aparición descrita en pacientes tratados con BUP, acontecimientos adversos como diarrea y somnolencia aparecen más frecuentemente asociados al tratamiento con ISRS.

En cuanto a la posología, dosis terapéuticas entre 150 mg y 300 mg, han mostrado ser efectivas. Su administración en dosis única diaria favorece la adherencia al tratamiento y, por ello, la probabilidad de una remisión del episodio depresivo.

## AGRADECIMIENTOS

Este artículo ha sido elaborado gracias a la inestimable colaboración de GlaxoSmithKline (GSK) que ha proporcionado apoyo financiero y logístico. Asimismo, cabe mencionar también el soporte metodológico de Salutis Research, S.L. Ambos han hecho realidad este proyecto científico, de incuestionable valor.

## CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Carles Iglésies, co-autor en este artículo, es Director Científico en la empresa Salutis Research, S.L.; de igual

Tabla 5 Comparación de efectos secundarios según frecuencia de aparición (según FT)

	Agitación	Nerviosismo/ Inquietud/ Ansiedad	Trastornos del sueño	Convulsiones	Disfunción sexual	Otros
<b>Inhibidores no selectivos de recaptación de monoaminas</b>						
Amitriptilina	-	R (ansiedad)	somnolencia (no cuantif.)	R	-	
Clomipramina	F	F	F	PF	MF	
Nortriptilina	-	PF (ansiedad)	F	PF	PF	AUM. PESO (F)
Trimipramina	+	-	+	+	-	
<b>Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina</b>						
Citalopram	MF	MF (nerviosismo) F (ansiedad)	MF	PF	F	
Escitalopram	PF	PF (nerviosismo) F (inquietud, ansiedad)	PF	MR	F	AUM. PESO (F)
Fluoxetina	+	+	+	+	+	
Fluvoxamina	F	F	F	R	PF	AUM. PESO <sup>141</sup>
Paroxetina	MR	R (inquietud)	F	R	MF	AUM. PESO (F)
Sertralina	F	F (ansiedad)	MF	R	F	AUM. PESO (PF)
<b>Inhibidores de la Monoaminoxidasa tipo A</b>						
Moclobemida	PF	PF (ansiedad)	F	-	-	
<b>Otros antidepresivos</b>						
Bupropión	F	F	MF	R	-	
Duloxetina	F	F	MF	R	F	
Mirtazapina	MR	R	F	R	-	AUM. PESO (F)
Reboxetina	+	+	MF	-	F (hombres)	
Trazodona	ND	ND	ND	ND	ND	
Venlafaxina	PF	F (nerviosismo)	F	R	F (hombres) PF (mujeres)	AUM. PESO (PF)
MF: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); F: Frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ); PF: Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ); R: Raras ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ); MR: Muy raras ( $< 1/1.0000$ ); ND: Ficha técnica no disponible; +: descrito en Ficha técnica; SIN EMBARGO, no cuantificado; -: No esta reporta el efecto secundario en Ficha técnica						

manera, el Sr. Víctor Iriarte forma parte del equipo profesional de GlaxoSmithKline (GSK).

El resto de autores no refieren ningún tipo de conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2004;49:124-38.
2. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;1:21-7.
3. Kruijshaar ME, Barendregt J, Vos T, de GR, Spijker J, Andrews G. Lifetime prevalence estimates of major depression: an indirect estimation method and a quantification of recall bias. *Eur J Epidemiol* 2005;20:103-11.
4. Zimmerman M, Posternak MA, Attiullah N, et al. Why isn't bupropion the most frequently prescribed antidepressant? *J*

- Clin Psychiatry 2005;66:603-10.
5. Lopez-Ibor JJ, Alonso J, Haro JM. Estudio Europeo de la Epidemiología de los Trastornos Mentales (ESEMED): aportaciones para la salud mental en España. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:1-3.
  6. Instituto Nacional de Es. Anuario Estadístico de España - Salud. 2007;200-45.
  7. American Psychiatric Association [www.psych.org](http://www.psych.org); <http://www.psychiatryonline.com/resourceTOC.aspx?resourceID=1>.
  8. World Health Organization W. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>.
  9. Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:391-402.
  10. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
  11. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1249-65.
  12. Chouinard G. Bupropion and amitriptyline in the treatment of depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:121-9.
  13. Davidson J, Miller R, Van Wyck Fleet J, et al. A double-blind comparison of bupropion and amitriptyline in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:115-7.
  14. Mendels J, Amin MM, Chouinard G, et al. A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:118-20.
  15. Othmer E, Othmer SC, Stern WC, Van Wyck FJ. Long-term efficacy and safety of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44:153-6.
  16. Remick RA, Campos PE, Misri S, Miles JE, Van Wyck Fleet J. A comparison of the safety and efficacy of bupropion HCL and amitriptyline hcl in depressed outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:523-7.
  17. Feighner J, Hendrickson G, Miller L, Stern W. Double-blind comparison of doxepin versus bupropion in outpatients with a major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:27-32.
  18. Branconnier RJ, Cole JO, Ghazvinian S, Spera KF, Oxenkrug GF, Bass JL. Clinical pharmacology of bupropion and imipramine in elderly depressives. *J Clin Psychiatry* 1983;44:130-3.
  19. Clayton A. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of activity? 8: *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2007;457-66.
  20. Wilkes S. Bupropion. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:671-81.
  21. Soroko FE, Maxwell RA. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44:67-73.
  22. Bryant SG, Guernsey BG, Ingram NB. Review of bupropion. *Clin Pharm* 1983;2:525-37.
  23. Bredeloux P, Dubuc I, Costentin J. Comparisons between bupropion and dexamphetamine in a range of in vivo tests exploring dopaminergic transmission. *Br J Pharmacol* 2007;150:711-9.
  24. Argyelan M, Szabo Z, Kanyo B, et al. Dopamine transporter availability in medication free and in bupropion treated depression: a 99mTc-TRODAT-1 SPECT study. *J Affect Disord* 2005;89:115-23.
  25. Learned-Coughlin SM, Bergstrom M, Savitcheva I, Ascher J, Schmith VD, Langstrom B. In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003;54:800-5.
  26. Cooper BR, Wang CM, Cox RF, Norton R, Shea V, Ferris RM. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:133-41.
  27. 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;215:127-34.
  28. Preskorn SH. Antidepressant response and plasma concentrations of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44:137-9.
  29. Hamilton MJ, Smith PR, Peck AW. Effects of bupropion, nomifensine and dexamphetamine on performance, subjective feelings, autonomic variables and electroencephalogram in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:367-74.
  30. Arias HR, Santamaria A, Ali SF. Pharmacological and neurotoxicological actions mediated by bupropion and diethylpropion. *Int Rev Neurobiol* 2009;88: 223-55.
  31. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* 2005;27:1685-95.
  32. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-9.
  33. Levesque M, Bedard A, Cossette M, Parent A. Novel aspects of the chemical anatomy of the striatum and its efferent projections. *J Chem Neuroanat* 2003;26:271-81.
  34. D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 2000;405:365-73.
  35. Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Prospect of a Dopamine Contribution in the Next Generation of Antidepressant Drugs: The Triple Reuptake Inhibitors. *Curr Drug Targets*, 2009.
  36. Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE. The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:781-823.
  37. Hamner MB, Diamond BI. Plasma dopamine and norepinephrine correlations with psychomotor retardation, anxiety, and depression in non-psychotic depressed patients: a pilot study. *Psychiatry Res* 1996;64:209-11.
  38. Corcoran C, Wong ML, O'Keane V. Bupropion in the management of apathy. *J Psychopharmacol* 2004;18:133-5.
  39. Kitamura Y, Yagi T, Kitagawa K, et al. Effects of bupropion on the forced swim test and release of dopamine in the nucleus accumbens in ACTH-treated rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;382:151-8.
  40. Demyttenaere K, De Fruyt J, Stahl SM. The many faces of fatigue in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:93-105.
  41. Machale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT, et al. Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression. *Br J Psychiatry* 2000;176:550-6.
  42. Pae C-U, Lim H-K, Han C, et al. Fatigue as a core symptom in major depressive disorder: overview and the role of bupropion. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007;7:1251-63.
  43. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002;16:4-13.
  44. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl 1):69-76.
  45. El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*

- 2010;16:e1-17.
46. Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL, et al. Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1222-30.
  47. Faucette SR, Hawke RL, Shord SS, Lecluyse EL, Lindley CM. Evaluation of the contribution of cytochrome P450 3A4 to human liver microsomal bupropion hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 2001;29:1123-9.
  48. Bondarev ML, Bondareva TS, Young R, Glennon RA. Behavioral and biochemical investigations of bupropion metabolites. *Eur J Pharmacol* 2003;474:85-93.
  49. Daviss WB, Perel JM, Birmaher B, et al. Steady-state clinical pharmacokinetics of bupropion extended-release in youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1503-9.
  50. Cooper TB, Suckow RF, Glassman A. Determination of bupropion and its major basic metabolites in plasma by liquid chromatography with dual-wavelength ultraviolet detection. *J Pharm Sci* 1984;73:1104-7.
  51. Findlay JW, Van Wyck FJ, Smith PG, et al. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21:127-35.
  52. Baab SW, Peindl KS, Piontek CM, Wisner KL. Serum bupropion levels in 2 breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:910-1.
  53. Briggs GG, Samson JH, Ambrose PJ, Schroeder DH. Excretion of bupropion in breast milk. *Ann Pharmacother* 1993;27:431-3.
  54. Fava M, Rush AJ, Thase ME, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:106-13.
  55. Hesse LM, Venkatakrisnan K, Court MH, et al. CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1176-83.
  56. Guzey C, Norstrom A, Spigset O. Change from the CYP2D6 extensive metabolizer to the poor metabolizer phenotype during treatment with bupropion. *Ther Drug Monit* 2002;24:436-7.
  57. Hamilton MJ, Bush MS, Peck AW. The effect of bupropion, a new antidepressant drug, and alcohol and their interaction in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:75-80.
  58. Peck AW, Stern WC, Watkinson C. Incidence of seizures during treatment with tricyclic antidepressant drugs and bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44:197-201.
  59. 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;51:194-9.
  60. Reimherr FW, Cunningham LA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. *Clin Ther* 1998;20:505-16.
  61. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997;58:532-7.
  62. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, Cohen NL, Rafi-Tari S. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:234-42.
  63. Weihs KL, Settle EC, Jr., Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61:196-202.
  64. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:753-61.
  65. Goodnick PJ, Dominguez RA, DeVane CL, Bowden CL. Bupropion slow-release response in depression: diagnosis and biochemistry. *Biol Psychiatry* 1998;44:629-32.
  66. Doraiswamy PM, Khan ZM, Donahue RM, Richard NE. Quality of life in geriatric depression: a comparison of remitters, partial responders, and nonresponders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:423-8.
  67. 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* 2005;66:974-81.
  68. Fabre LF, Brodie HK, Garver D, Zung WW. A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:88-94.
  69. Zung WW, Brodie HK, Fabre L, McLendon D, Garver D. Comparative efficacy and safety of bupropion and placebo in the treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;79:343-7.
  70. Masco HL, Kiev A, Holloman LC, Johnston JA, Lineberry CG. Safety and efficacy of bupropion and nortriptyline in outpatients with depression. *Current Therapeutic Research* 1994;55:851-63.
  71. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991;52:329-35.
  72. 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;11:205-15.
  73. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040-58.
  74. Croft H, Settle E, Jr., Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21:643-58.
  75. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry* 2001;62:776-81.
  76. Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, Katz JR, Krishen A, Tucker VL. Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1907-12.
  77. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:17-22.
  78. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.
  79. Granger AL, Fehnel SE, Hogue SL, Bennett L, Edin HM. An



- assessment of patient preference and adherence to treatment with Wellbutrin SR: a web-based survey. *J Affect Disord* 2006;90:217-21.
80. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol* 2008.
  81. Thase ME, Clayton AH, Chrzanowski W, et al. Bupropion extended release and venlafaxine extended release for the treatment of depression: results from three multicenter trials. *Eur Psychiatry* 2006; 21:S168.
  82. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2009.
  83. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:865-73.
  84. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:736-46.
  85. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.
  86. Ferguson J, Cunningham L, Merideth C, et al. Bupropion in tricyclic antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:153-60.
  87. Apter JT, Kushner SF, Woolfolk RL. Bupropion/nortriptyline combination for refractory depression. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:255-8.
  88. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:27-30.
  89. Spier SA. Use of bupropion with SRIs and venlafaxine. *Depress Anxiety* 1998;7:73-5.
  90. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
  91. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:870-80.
  92. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.
  93. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD, Jr., Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997;58:137-45.
  94. Papakostas GI, Worthington JJ, III, Iosifescu DV, et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2006;23:178-81.
  95. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Lira-Mandujano J, et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2008;160:72-82.
  96. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. *Med Gen Med* 2007;9:22.
  97. Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Adv Ther* 2009;26:170-84.
  98. 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* 2001;25:131-8.
  99. Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:134-40.
  100. Bryant SG, Brown CS. Current concepts in clinical therapeutics: major affective disorders, Part 1. *Clin Pharm* 1986;5:304-18.
  101. Fortner MR, Brown K, Varia IM, Gersing KR, O'Connor C, Doraiswamy PM. Effect of Bupropion SR on the Quality of Life of Elderly Depressed Patients With Comorbid Medical Disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 1999;1:174-9.
  102. Rousseau R WDHK. Efficacy and safety of bupropion XL in elderly patients with major depressive disorder. Poster presentation at the 19th American Psychiatric Association Annual Meeting.
  103. DeVane CL, Laizure SC, Stewart JT, et al. Disposition of bupropion in healthy volunteers and subjects with alcoholic liver disease. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:328-32.
  104. AGEMED. Ficha Técnica del Producto: Elontrin. In: Social AEdMyPS-MdSyP, ed. <https://sinaem4agemedes/consaem/es/pecialidaddo?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68615&formato=pdf&formulario=FICHAS>, 2009.
  105. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:932-6.
  106. Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:474-84.
  107. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forcica MA, Owens DK. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:725-33.
  108. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 1999;21:454-63.
  109. Wellbutrin (bupropion) tablets, Wellbutrin SR (bupropion) and Wellbutrin XL (bupropion). Physician's Desk Reference Thomson PDR, Montvale, NJ. 2005: 1655-1668.
  110. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* 2005;58:658-67.
  111. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, Samara B, Branconnier RJ, Billow AA. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:170-9.
  112. Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other

- psychotic disorders. *J Sex Marital Ther* 2008;34:227-39.
113. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 3):10-21.
  114. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 5):13-6; discussion 23-15.
  115. Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 6):33-7.
  116. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63:357-66.
  117. Gitlin MJ, Suri R, Altshuler L, Zuckerbrow-Miller J, Fairbanks L. Bupropion-sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther* 2002;28:131-8.
  118. Ginzburg R, Wong Y, Fader JS. Effect of bupropion on sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2005;39:2096-9.
  119. Ashton AK, Rosen RC. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1998;59:112-5.
  120. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004;65:62-7.
  121. Gardner EA, Johnston JA. Bupropion-an antidepressant without sexual pathophysiological action. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:24-9.
  122. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, Clines DC, Rockett CB. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;59:203-10.
  123. Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, et al. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry* 2009;194:483-90.
  124. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Weinberg P. Imipramine-induced jitteriness and decreased serum iron levels. *Neuropsychobiology* 1992;25:8-10.
  125. Beasley CM, Jr., Sayler ME, Bosomworth JC, Wernicke JF. High-dose fluoxetine: efficacy and activating-sedating effects in agitated and retarded depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:166-74.
  126. Harada T. A survey of activation syndrome induced by antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:A9.
  127. Tollefson GD, Sayler ME. Course of psychomotor agitation during pharmacotherapy of depression: analysis from double-blind controlled trials with fluoxetine. *Depress Anxiety* 1996;4:294-311.
  128. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:366-73.
  129. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991;52:450-6.
  130. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59:1435-40.
  131. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIs, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:175-82.
  132. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther* 2002;24:662-72.
  133. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:512-6.
  134. Wenger TL, Cohn JB, Bustrack J. Comparison of the effects of bupropion and amitriptyline on cardiac conduction in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:174-5.
  135. Isbister GK, Balit CR. Bupropion overdose: QTc prolongation and its clinical significance. *Ann Pharmacother* 2003;37:999-1002.
  136. Farid FF, Wenger TL, Tsai SY, Singh BN, Stern WC. Use of bupropion in patients who exhibit orthostatic hypotension on tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1983;44:170-3.
  137. Kiev A, Masco HL, Wenger TL, Johnston JA, Batey SR, Holloman LC. The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:107-15.
  138. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Mann JJ. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry* 2007;164:1044-9.
  139. Balit CR, Lynch CN, Isbister GK. Bupropion poisoning: a case series. *Med J Aust* 2003;178:61-3.
  140. Belson MG, Kelley TR. Bupropion exposures: clinical manifestations and medical outcome. *J Emerg Med* 2002;23:223-30.
  141. Tutka P, Mroz T, Klucha K, Piekarczyk M, Wielosz M. Bupropion-induced convulsions: preclinical evaluation of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2005;64:13-22.
  142. Foote S, Aston-Jones G. Pharmacology and physiology of central noradrenergic systems. In: Bloom F, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press Ltd, 1995; p. 335-45.
  143. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl E1):4-7.
  144. Papakostas G, Cooper J, Richard N. Resolution of sleepiness and fatigue: a comparison of bupropion and SSRIs in patients achieving remission in MDD. *European Psychiatry* 2008;23:abstract P0046.
  145. Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? *Psychiatr Serv* 2001;52:1469-78.
  146. Stahl S, ed. *Essential Psychopharmacology*. Second edition edn. New York, NY: Cambridge University Press, 2000.
  147. Stahl SM. Deconstructing psychiatric disorders, part 2: An emerging, neurobiologically based therapeutic strategy for the modern psychopharmacologist. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1145-6.