

Victor Navarro-Odriozola¹
Gemma García-Parés²
Josefina Pérez-Blanco³
Manel Sánchez-Pérez⁴
Carlos Roncero^{5, 6}
Facund Forá⁷
Verónica Gálvez-Ortiz⁸
Narcís Cardoner-Alvarez⁸
José M. Crespo-Blanco⁸
Grupo EUCB*

Tratamiento de la depresión con bupropión en monoterapia

¹Programa Clínico Depresión
Servicio de Psiquiatría
Instituto Clínico de Neurociencias
Hospital Clínic de Barcelona

²Programa Clínico Depresión
Servicio de Psiquiatría

³Instituto Clínico de Neurociencias
Hospital Clínic de Barcelona

⁴Unitat de Psiquiatria Geriàtrica
Sagrat Cor, Serveis de Salut Mental
Martorell, Barcelona

⁵Servicio de Psiquiatría-CAS Vall d'Hebron
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB)

⁶Departamento de Psiquiatría
Universidad Autónoma de Barcelona

⁷Psiquiatra
Centro Médico Teknon

⁸Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL
CIBERSAM

INTRODUCCIÓN

La eficacia de bupropión en el tratamiento de la depresión mayor está avalada por múltiples ensayos clínicos. Las tres presentaciones farmacéuticas existentes han demostrado ser igual de útiles en el tratamiento de dicho trastorno afectivo. A diferencia de la FDA estadounidense que establece un rango de dosis de bupropión en el tratamiento de la depresión mayor de hasta 450 mg/día, la Unión Europea ha aprobado una dosis terapéutica máxima permitida no superior a 300 mg/día. Por este motivo, en esta revisión se han especificado los estudios que avalan su eficacia como antidepresivo en ambos rangos de dosis, tratando de forma separada los estudios que han utilizado dosis terapéuticas de hasta 300 mg/día o dosis superiores. Esta aproximación se utiliza en otros apartados de este suplemento.

EFICACIA ANTIDEPRESIVA EN MONOTERAPIA

Estudios con dosis terapéuticas de hasta 300 mg/día

La eficacia terapéutica de bupropión como antidepresivo está siendo estudiada desde principios de la década de

los años 80. En 1990, Lineberry et al.¹ publicaron un ensayo clínico multicéntrico doble ciego de 6 semanas de duración en el que se observó que bupropión de liberación inmediata a dosis de 300 mg/día era más efectivo que el placebo en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Una vez comercializada la forma de liberación sostenida de bupropión (1996) fueron numerosos los estudios que se centraron en comparar la eficacia de esta nueva presentación de bupropión frente a los diversos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). Dos de estos estudios utilizaron dosis de bupropión de hasta 300 mg/día que permitieron demostrar que bupropión de liberación sostenida tiene una eficacia similar a la de los ISRSs como sertralina o paroxetina)^{2, 3}.

Más recientemente, también la nueva presentación farmacológica de bupropión (bupropión en toma única diaria o de liberación retardada) ha sido estudiada en lo referente a su eficacia comparada con otros antidepresivos. En la actualidad disponemos de un estudio comparativo entre bupropión de liberación retardada y venlafaxina retard. Este ensayo ha demostrado que bupropión a dosis de 150 a 300 mg/día, presenta una eficacia similar a la venlafaxina en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor⁴.

La eficacia antidepresiva de bupropión en el tratamiento de mantenimiento a medio-largo plazo (hasta 12 meses) también ha sido ampliamente avalada. En la actualidad disponemos al respecto de un estudio abierto⁵ y un estudio doble ciego comparativo frente a placebo con bupropión donde se muestra la eficacia de bupropión a dosis de hasta 300 mg/día en la prevención de recaídas depresivas⁶.

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

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

Estudios con dosis terapéuticas superiores a 300 mg/día

Disponemos de un número importante de estudios en los que se utilizó un rango de dosis de bupropión superior al aprobado para su uso en la unión europea, los cuales aportan datos similares y complementarios sobre la efectividad de bupropión en el tratamiento en monoterapia de la depresión mayor.

En 1983, Fabre et al.⁷ publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que se demostraba que bupropión de liberación inmediata con un rango de dosis de entre 300 y 600 mg/día era significativamente más efectivo que el placebo en la reducción de los síntomas de depresión.

En la década de los ochenta se publicaron además tres estudios comparativos entre bupropión y distintos antidepresivos tricíclicos (ATCs) (doxepina, amitriptilina e imipramina) en los que se comprobó que bupropión en un amplio rango de dosis, que abarcaba de los 150 a los 450 mg/día, mostraba una eficacia similar a dichos antidepresivos⁸⁻¹⁰. A su vez, estos estudios comparativos permitieron demostrar que bupropión de liberación inmediata tenía un perfil de efectos secundarios mucho más benigno y, en consecuencia, una mejor tolerabilidad que los antidepresivos ATCs.

En 1991, Feighner et al.¹¹ compararon la eficacia antidepressiva de bupropión, en un rango de dosis que oscilaba entre 225 y 450 mg/día, frente a fluoxetina en el tratamiento de la depresión en pacientes depresivos ambulatorios y, nuevamente, se observó que la eficacia de ambos fármacos era similar. De la misma forma, en 1994 Weisler et al.¹², utilizando el mismo rango de dosis que en el estudio de Feighner¹¹ demostró que dicha eficacia comparable también era extensible a la trazodona.

A su vez, también existen estudios comparativos entre la eficacia antidepressiva de bupropión con distintos ISRSs¹³⁻¹⁵. En todos estos estudios las dosis de bupropión utilizadas fueron de entre 150 y 400 mg/día y demostraron que bupropión de liberación sostenida tenía una eficacia similar a los ISRSs (sertralina, fluoxetina). Dos ensayos clínicos comparativos de 8 semanas de duración entre bupropión de liberación retardada, escitalopram y placebo, observaron una eficacia similar de ambos antidepresivos y, a su vez, una eficacia significativamente superior de ambos antidepresivos frente a placebo¹⁶. Así mismo, Thase et al.¹⁷ encontraron una eficacia algo superior para bupropión de liberación retardada (dosis de 300 a 450 mg/día) cuando lo compararon con venlafaxina retard.

Entre los estudios que avalan la eficacia antidepressiva de bupropión, a dosis de 225 a 450 mg/día, en el tratamiento de mantenimiento a medio-largo plazo (hasta 12 meses),

encontramos tres estudios abiertos con bupropión de liberación inmediata¹⁸⁻²⁰.

Tolerancia

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción atípico de bupropión, su perfil de efectos secundarios difiere ostensiblemente de los descritos con otros antidepresivos.

Cefalea, boca seca, náusea, insomnio, estreñimiento y sensación de inestabilidad fueron los efectos secundarios de bupropión de liberación sostenida más frecuentemente descritos en una serie de diversos ensayos clínicos randomizados y controlados de bupropión frente a placebo²¹. Cada uno de estos efectos secundarios se observaron en como mínimo el 5% de los pacientes que tomaron bupropión en el contexto de estos estudios. No obstante, sólo tres de estos efectos secundarios, boca seca, náuseas e insomnio, se observaron en el grupo de tratamiento con bupropión con una frecuencia significativamente superior a la descrita en el grupo de placebo. Según estos mismos autores²¹, el tratamiento fue discontinuado por el 7% de pacientes que realizaron tratamiento con bupropión de liberación sostenida frente a un 4% de los pacientes que realizaron tratamiento con placebo. La presencia de rash cutáneo, náuseas, inquietud y cefalea fueron las principales causas de abandono del tratamiento con bupropión.

Tal y como se observó al evaluar la eficacia de bupropión en estudios de tratamiento de mantenimiento, la información bibliográfica existente respecto al perfil de efectos secundarios de bupropión de liberación sostenida en el tratamiento de mantenimiento en pacientes depresivos, permite afirmar que bupropión es un fármaco antidepressivo con un perfil de efectos secundarios muy favorable, no sólo en el tratamiento agudo sino también en el tratamiento a medio-largo plazo (12 meses)⁶. Este hecho, permite sugerir que la tolerancia de bupropión facilitaría una adecuada adherencia al tratamiento.

También se dispone en la actualidad de estudios que sugieren la buena tolerabilidad de bupropión de liberación retardada^{16, 17}, siendo el perfil de efectos secundarios de dicha forma galénica similar al de la forma de liberación inmediata y de liberación sostenida. En una revisión reciente, los autores llegaron a esta misma conclusión, sugiriendo además de la buena tolerabilidad de bupropión, una incidencia significativamente inferior de somnolencia con bupropión que con ISRSs y una incidencia de insomnio similar a la de los ISRSs²².

Mucho se ha comentado respecto a la posibilidad de que bupropión reduzca el umbral convulsivo. A este respecto cabe comentar que la incidencia de crisis convulsivas en

el contexto de la toma de bupropión de liberación sostenida a dosis de hasta 300 mg/día es de 0,1%, siendo la incidencia dosis dependiente⁵. Esta tasa es similar a la descrita en el tratamiento con diversos ISRSs o con mirtazapina e inferior a la descrita con los ATCs²³. Con la reciente introducción en el mercado de la presentación de liberación retardada se ha conseguido reducir todavía más la incidencia de este efecto secundario asociado al tratamiento con bupropión²⁴.

A pesar de haberse descrito casos clínicos aislados de aumento de la tensión arterial coincidiendo con el tratamiento con bupropión, los ensayos clínicos no han observado cambios significativos ni en la tensión arterial ni en la frecuencia cardíaca²¹. De hecho, Thase et al.²⁵ evaluaron en un amplísimo número de sujetos voluntarios con hipertensión leve no tratada y no afectos de depresión, el efecto de bupropión de liberación sostenida (150-400 mg/día) en los valores medios de la tensión arterial. En este estudio los autores no observaron diferencias significativas entre realizar tratamiento con bupropión o realizarlo con placebo en lo referente a las oscilaciones medias en los valores de la tensión arterial.

Otro efecto secundario frecuentemente descrito con múltiples antidepresivos es el aumento de peso. En la mayor parte de los casos se ha atribuido esta tendencia al aumento de peso a la afinidad de dichos fármacos por el receptor H₁ histamínico. La farmacodinamia de bupropión no permitiría explicar mediante este mecanismo un supuesto aumento de peso. La bibliografía existente sugiere que bupropión no produce un aumento de peso significativo ni el tratamiento agudo^{16, 26, 27} ni en el tratamiento de mantenimiento²⁸.

Una diferencia clave en la tolerabilidad de bupropión respecto a otros antidepresivos es la baja incidencia de efectos secundarios sexuales. Un metanálisis comparativo de bupropión de liberación sostenida frente a ISRSs²⁹ concluyó que la tasa de efectos secundarios sexuales con bupropión es significativamente inferior a la observada con los ISRSs. Tanto la incidencia de disfunciones orgásmicas como la incidencia de reducción del deseo sexual fueron inferiores en el grupo de pacientes tratados con bupropión que en el grupo de pacientes tratados con fármacos del tipo ISRSs. Más relevante si cabe es el dato de que en este metanálisis la incidencia de efectos secundarios en la esfera sexual con bupropión fue similar a la observada con placebo. En esta misma dirección, Clayton et al.³⁰ describieron una incidencia de efectos secundarios sexuales en pacientes ambulatorios depresivos tratados con ISRSs o con venlafaxina retard entre 4 y 6 veces superior a la observada en pacientes de características similares pero tratados con bupropión de liberación sostenida.

Las alteraciones en los parámetros analíticos asociadas al tratamiento con bupropión son infrecuentes, si bien ha sido descrito el posible aumento de las enzimas aminotrans-

ferasas³¹ así como resultados falsos positivos en el cribado de anfetaminas en orina³². Por otra parte, recientemente también se ha publicado la posible asociación entre la toma de bupropión y la aparición de sintomatología extrapiramidal y distónica³³.

Finalmente, comentar que aunque bupropión a dosis terapéuticas puede considerarse un fármaco antidepresivo eficaz y, habitualmente, muy bien tolerado, hay que tener en cuenta que la administración de bupropión en sobredosis puede llegar a ser letal. Las principales consecuencias clínicas asociadas a elevados niveles de bupropión en sangre son acidosis, hipertensión arterial, taquicardia sinusal, crisis convulsivas, cardiotoxicidad con prolongación del intervalo QRS e, incluso, la muerte del sujeto³⁴⁻³⁷.

EFICACIA Y TOLERANCIA EN POBLACIÓN ANCIANA

A lo largo de los más de 20 años de experiencia clínica con bupropión, diversos estudios han demostrado la eficacia y buena tolerabilidad de bupropión en el tratamiento de la depresión en población anciana.

Estudios con dosis terapéuticas de hasta 300 mg/día

Wheis et al³ observaron que en comparación con paroxetina, bupropión de liberación sostenida mostraba un perfil de efectos secundarios más inocuo.

Más recientemente ha sido publicado un estudio comparativo doble ciego que ha tenido como objetivo evaluar la eficacia y tolerabilidad de bupropión de liberación retardada (rango de dosis 150-300 mg/día) frente a placebo en una población de pacientes ancianos afectos de depresión mayor³⁸. La conclusión principal de este estudio ha sido que bupropión de liberación retardada es significativamente más eficaz que placebo en el tratamiento de la depresión en el subgrupo poblacional de la tercera edad, al tiempo que se muestra como un fármaco muy bien tolerado en este subgrupo poblacional.

Estudios con dosis terapéuticas superiores a 300 mg/día

Branconnier et al.⁸, utilizando dosis de bupropión de 150 a 450 mg/día, concluyeron en un primer estudio que bupropión de liberación inmediata mostraba ventajas terapéuticas respecto a los ATCs, dado que era capaz de aliviar los síntomas afectivos sin producir significativos efectos

secundarios de tipo anticolinérgico y antihistamínico, evitando así efectos no deseados como la sequedad de boca, el estreñimiento, los estados confusionales y la sedación. Un estudio más reciente, comparativo frente a ISRSs, y con una elevada muestra de pacientes, ha demostrado la buena eficacia y tolerabilidad de bupropión de liberación retardada en población anciana afecta de depresión³⁹.

Eficacia en monoterapia en depresión resistente

Diversos estudios han demostrado que puede ser beneficioso como tratamiento antidepresivo alternativo en pacientes depresivos que no han respondido al tratamiento antidepresivo inicial con fármacos tricíclicos⁴⁰⁻⁴³. Recientemente, han sido publicados los resultados derivados del ensayo clínico STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)^{44,45}. En este estudio se ha realizado una evaluación muy rigurosa del uso de bupropión de liberación sostenida (dosis media diaria de 282,7 mg \pm 104,4, dosis máxima de 400 mg), sertralina (dosis media diaria de 135,5 \pm 57,4, dosis máxima de 200 mg) y venlafaxina retard (dosis media diaria de 193,6 mg \pm 106,2, dosis máxima de 375 mg) en pacientes que no habían presentado una remisión o que no habían tolerado el tratamiento con citalopram (53%). Las tres alternativas terapéuticas (bupropión, sertralina y venlafaxina retard) permitieron la remisión clínica en aproximadamente un cuarto de los pacientes previamente no respondedores a citalopram; las tres alternativas terapéuticas (incluida bupropión de liberación sostenida) mostraron una eficacia similar⁴⁵.

EFICACIA EN SUBTIPOS CLÍNICOS DE DEPRESIÓN

Dado el perfil específicamente noradrenérgico y dopaminérgico de bupropión, ha sido extensamente sugerido que podría ser un antidepresivo especialmente indicado para el tratamiento de pacientes afectados de una depresión con marcado componente de *anergia, fatiga y/o de enlentecimiento psicomotor*. No obstante, curiosamente, la bibliografía al respecto es prácticamente inexistente, no existiendo hasta el momento información bibliográfica suficiente para sugerir que esta asociación sea totalmente correcta.

Papakostas et al.⁴⁶ hicieron una revisión de estudios doble ciego de bupropión frente a ISRSs en los que se hubiesen evaluado específicamente los ítems fatiga y somnolencia en los pacientes depresivos incluidos en estudios. El resultado de esta revisión fue que el tratamiento con bupropión sí estaba asociado a una mejoría significativamente superior en estos dos síntomas depresivos específicos que la obtenida con el tratamiento con ISRSs.

Por otra parte, un estudio comparativo ha demostrado una eficacia significativamente superior de bupropión fren-

te a placebo en pacientes afectados de una depresión en la que los síntomas anergia, reducción del interés y reducción de la capacidad para experimentar placer eran especialmente preponderantes²⁵.

No obstante, lamentablemente, no disponemos hasta el momento de estudios diseñados específicamente para evaluar la eficacia comparada de bupropión respecto a otros antidepresivos en subtipos clínicos concretos de depresión.

Herrera-Guzmán et al.⁴⁷ sugirieron que ciertas características neuropsicológicas, como las alteraciones en la memoria visual y en la velocidad de procesamiento mental, con independencia de las características sintomáticas del episodio, serían factores de buena respuesta al tratamiento con bupropión.

De la misma forma que la farmacodinamia de bupropión ha motivado que se sugiera que pudiera ser un antidepresivo especialmente indicado en pacientes depresivos con gran componente de anergia y sensación de fatiga, también se ha sugerido que su perfil supuestamente estimulante podría desaconsejar su uso en pacientes depresivos con elevado componente de ansiedad. Nuevamente nos encontramos con una muy pobre información bibliográfica al respecto. No obstante, los escasos estudios comparativos con ISRSs que han evaluado este hecho, han sugerido que no hay evidencias que avalen que la presencia de síntomas de ansiedad en pacientes afectados de una depresión reduzca las tasas de remisión y/o de respuesta al tratamiento antidepresivo con bupropión^{48,49}.

OPINIÓN DE LOS EXPERTOS DEL GRUPO DE TRABAJO

Debido a su mecanismo de acción único, bupropión podría ser un fármaco muy útil para pacientes afectados de depresión, bien sea a modo de primera opción terapéutica, bien sea a modo de segunda opción terapéutica en todos aquellos pacientes que no hayan respondido o no hayan tolerado otros fármacos antidepresivos (ISRSs, antidepresivos duales o ATCs).

En pacientes afectados de depresión, bupropión ha demostrado ser superior a placebo y comparable a los ISRSs, a diversos antidepresivos duales y a diversos ATCs, tanto en lo referente a respuesta global como en lo referente a la remisión clínica; asimismo, ha demostrado una eficacia similar a ISRSs y antidepresivos duales en la depresión en población anciana y en pacientes con síntomas predominantes del tipo anergia y reducción de la capacidad sentir placer y/o interés. Por otra parte, también ha demostrado su eficacia en el tratamiento de episodios depresivos con marcada sintomatología ansiosa. Otro aspecto relevante, es la eficacia antidepre-

siva que ha demostrado bupropión en la depresión resistente (en pacientes que no habían respondido previamente a ISRSs o a ATCs). En base a estos hechos, cuál es el antidepresivo de elección podría depender en muchos casos, más que de su eficacia diferencial, de su tolerabilidad diferencial.

A este respecto, la ausencia de efecto directo sobre receptores neuronales serotoninérgicos de bupropión, hace que bupropión tenga un mejor perfil de efectos secundarios que los antidepresivos ISRSs y los antidepresivos duales, tanto a corto como a medio plazo. La ausencia de efectos secundarios sexuales y la ausencia de aumento de peso, serían dos aspectos que hacen de la buena tolerabilidad de bupropión una característica especialmente destacable. La buena tolerabilidad de bupropión, junto a la cómoda posología de la formulación retardada (una sola toma al día), facilitaría aún más la adherencia al tratamiento farmacológico en los pacientes afectos de depresión.

Finalmente, cabe recordar que diversos estudios han demostrado la eficacia terapéutica de bupropión, a dosis superiores a 300 mg/día, en cuadros clínicos frecuentemente comórbidos con depresión como el trastorno por déficit atencional, el abuso de tabaco, la obesidad o diversos trastornos sexuales⁵⁰. En base a este hecho, cabe sugerir que en presencia de depresión y comorbilidad con cualquiera de estas situaciones clínicas, bupropión pudiera ser considerado como fármaco antidepresivo de primera elección.

BIBLIOGRAFÍA

- Lineberry CG, Johnston JA, Raymond RN, Samara B, Feighner JP, Harto NE, et al. A fixed-dose (300 mg) efficacy study of bupropion and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:194-9.
- 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.
- Weihls 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.
- Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:521-9.
- 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.
- Weihls KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:753-61.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mendels J, Amin MM, Chouinard G, Cooper AJ, Miles JE, Remick RA, et al. A comparative study of bupropion and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:118-20.
- Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991;52:329-35.
- 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.
- Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, 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.
- Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Segraves RT, Richard N, et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040-58.
- 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.
- Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, 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.
- 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.
- Gardner EA. Long-term preventive care in depression: The use of bupropion in patients intolerant of other antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1983;44:157-62.
- Goodnick PJ. Acute and long-term bupropion therapy; response and side effects. *Ann Clin Psychiatry* 1991;3:311-3.
- Johnston JA, Lineberry CG, Ascher A, Davidson J, Khayrallah MA, Feighner JP, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991;52:450-6.
- 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.
- Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, 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.
- Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59:1435-40.
- Tripp AC. Bupropion, a brief history of seizure risk. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:216-7.
- Thase ME, Haight BR, Johnson MC, Hunt T, Krishen A, Fleck RJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. *J Clin*

- Psychopharmacol 2008;28:302-7.
26. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Krishen A, Hampton KD, 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.
 27. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, Asgharian A, Foster VJ, et al. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* 2005;58:658-67.
 28. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther* 2002;24(4):662-72. Erratum in: *Clin Ther* 2002 Sep;24(9):1481.
 29. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, 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.
 30. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63:357-66.
 31. Oslin DW, Duffy K. The rise of serum aminotransferases in a patient treated with bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:364-5.
 32. Weintraub D, Linder MW. Amphetamine positive toxicology screen secondary to bupropion. *Depress Anxiety* 2000;12:53-4.
 33. Cheng WC, Liu CM, Hsieh MH, Hwang TJ. Bupropion-related parkinsonism and dystonia. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:616-8.
 34. Curry SC, Kashani JS, LoVecchio F, Holubek W. Intraventricular conduction delay after bupropion overdose. *J Emerg Med* 2005;29:299-305.
 35. Mercerole M, Denooz R, Lachâtre G, Charlier C. A fatal case of bupropion (Zyban) overdose. *J Anal Toxicol* 2008 Mar;32(2):192-6.
 36. Spiller HA, Bottei E, Kalin L. Fatal bupropion overdose with post mortem blood concentrations. *Forensic Sci Med Pathol* 2008;4:47-50.
 37. Starr P, Klein-Schwartz W, Spiller H, Kern P, Ekleberry SE, Kunkel S. Incidence and onset of delayed seizures after overdoses of extended-release bupropion. *Am J Emerg Med* 2009;27:911-5.
 38. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:521-9.
 39. Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Hallett LA, Krishen A, et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:226-9.
 40. Ferguson J, Cunningham L, Merideth C, Apter J, Feighner J, Ionescu-Piooggia M, et al. Bupropion in tricyclic antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:153-60.
 41. Stern WC, Harto-Truax N, Bauer N. Efficacy of bupropion in tricyclic-resistant or intolerant patients. *J Clin Psychiatry* 1983;44:148-52.
 42. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, et al. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:17-22.
 43. Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:337-40.
 44. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, 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.
 45. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al.; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.
 46. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, Tucker VL, Krishen A, Fava M. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;60:1350-5.
 47. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzmán D, Montoya-Pérez K, 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.
 48. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, Donahue RM, Bolden-Watson C, Houser TL, et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry* 2001;62:776-81.
 49. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1287-92.
 50. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:457-46.