

BUPROPION

Martín Alcalde E, S.º Farmacia Hospital Universitario de Guadalajara. Sánchez Ruíz de Gordo M. Fraga Fuentes MD, S.º de Farmacia Hospital General La Mancha Centro de Alcázar de San Juan

Bupropion (Elontril®) para episodios de depresión mayor. Comercializado desde el 2000, para la indicación de deshabituación tabáquica.

INDICACIONES

Tratamiento de episodios de depresión mayor¹.

POSOLÓGIA

La dosis inicial recomendada de bupropion (BU) en adultos es de 150 mg por vía oral, una vez al día. Si no se observa una mejoría tras 4 semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a 300 mg una vez al día, siempre dejando transcurrir 24 horas entre las dosis. El comienzo de la acción se ha visto a los 14 días de iniciar tratamiento, aun así, el efecto completo puede no ser evidente hasta después de transcurridas varias semanas de tratamiento. El tratamiento debe continuarse durante un período de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que el paciente queda libre de síntomas. Los comprimidos deben tragarse enteros y no triturarse o masticarse, ya que esto incrementa el riesgo de efectos adversos, incluyendo convulsiones. Pueden tomarse con o sin alimentos.

BU no está indicado en niños o adolescentes menores de 18 años. Debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática y renal, debiéndose administrar en estos grupos de población a dosis de 150 mg una vez al día¹.

Aunque existen varias formulaciones de BU que han demostrado ser bioequivalentes^{2,3}, en España sólo está comercializada la de liberación modificada (XL o XR) para el tratamiento de la depresión.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

BU es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la acción de ninguna monoaminooxidasa. Se desconoce el mecanismo de acción como antidepresivo, se supone que esta acción está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos.

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de BU, se estima que, al menos, un 87% de la dosis es absorbida. Se metaboliza principalmente a través del CYP2B6, además es un inhibidor del isoenzima CYP2D6. Su semivida de eliminación es de 20 horas y el estado estacionario se alcanza en 8 días¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de BU en pacientes con depresión mayor ha sido valorada mediante ensayos clínicos (EC) controlados tanto con placebo como con comparadores activos [antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y venlafaxina]. En la mayor parte de los EC la variable principal de eficacia es la variación media desde el inicio hasta el final del estudio en la puntuación en la escala de valoración para la depresión de Hamilton (HAM-D). Como variables secundarias se utilizan las tasas de respuesta (% pacientes con una disminución $\geq 50\%$ en la escala HAM-D respecto del valor basal), las tasas de remisiones (% pacientes con puntuación final en HAM-D ≤ 7 o QUIDS-SR-16 ≤ 5), las subescalas HAM-D, la escala de Montgomery-Asberg (MADRS) y las de impresión global clínica^{3,4}.

BU versus ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina y escitalopram): en los diferentes EC doble ciego en los que se ha comparado BU con el resto de ISRS con o sin placebo, no se han encontrado diferencias significativas en términos de eficacia^{3,5}.

BU versus venlafaxina: en un EC multicéntrico, doble ciego, en el que se incluyeron 348 pacientes con depresión mayor y sexualmente activos se comparó BU XL (300-450 mg/día) con venlafaxina XR (150-225 mg/día) durante 12 semanas. Se obtuvieron resultados similares en las variaciones medias en la escala HAM-D; sin embargo, venlafaxina fue significativamente mejor en la reducción de la escala MADRS [diferencia media^{2,3} (IC95% 0,3-4,3)]. Las tasas de remisión fueron significativamente más elevadas entre los pacientes tratados con BU (46% vs 33%; OR 1,93; IC 95% 1,07-3,46)⁶. En otro EC comparativo doble ciego, controlado con placebo tampoco se encontraron diferencias significativas en la media de reducción de la escala MADRS entre BU y venlafaxina [diferencia media 1,1 IC 95% (-0,7 a 2,9)]⁷.

Existen varios metanálisis que comparan la eficacia de BU vs ISRS o placebo. En relación con la eficacia, se observa que el tratamiento con BU o ISRS (sertralina, fluoxetina o paroxetina) consigue unas tasas de remisión superiores a placebo, sin diferencias significativas entre BU e ISRS⁸. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia ansiolítica de BU vs ISRS⁹. Se ha observado que los pacientes en tratamiento con BU experimentan una mayor resolución de la somnolencia y la fatiga asociadas al cuadro depresivo que los tratados con ISRS (sertralina, paroxetina o escitalopram) ($p < 0,001$). La presencia de hipersomnolia residual afectó al 20,5% de los tratados con BU vs 32,1% con ISRS ($p = 0,0014$), mientras que la fatiga estuvo presente en 19,5% y 30,2% ($p = 0,0020$), respectivamente¹⁰. En el metanálisis de Cipriani et al¹¹ se comparó la eficacia y la aceptabilidad (abandonos) de 12 antidepresivos de nueva generación (BU, varios ISRS, duloxetina, mirtazapina, reboxetina, y venlafaxina). BU no se encontró ni entre los más eficaces ni entre los que mostraron un mejor perfil de aceptabilidad.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas que se han identificado a partir de la experiencia clínica como muy frecuentes son: cefalea, sequedad de boca, insomnio, náuseas, vómitos y diarrea¹. En el metanálisis de Thase ME et al⁸ la incidencia de efectos adversos fue similar para BU, fluoxetina, sertralina o paroxetina, salvo para la sequedad de boca que fue superior con BU vs ISRS (21% vs 16%, $p = 0,007$) y para la diarrea (8% vs 18%, $p < 0,001$) y somnolencia (3% vs 12%, $p < 0,001$) superior para los ISRS.

Existe un riesgo dosis-dependiente de aparición de convulsiones asociadas al uso de BU. Se estima un 0,1% de convulsiones en pacientes tratados con dosis ≤ 450 mg/d, la incidencia se incrementa con dosis superiores. El tipo más frecuente de crisis es el de convulsiones tónico-clónicas generalizadas^{1,3,4}. También se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida durante la terapia con BU, con el cambio de dosis o poco después de la interrupción del tratamiento, los datos parecen indicar que el comportamiento es similar a otros antidepresivos, aunque citalopram, escitalopram, BU y fluvoxamina tiene una tendencia mayor, no estadísticamente significativa^{12,13}. En julio de 2009, la FDA alertó sobre estos efectos adversos¹⁴. **Trastornos sexuales:** BU se ha asociado a una menor incidencia de trastornos sexuales que los ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram)^{3,5,8,15,16} y

venlafaxina^{3,6}; siendo la incidencia en muchos casos igual a placebo. Riesgo de disfunción sexual 0,65 (IC 95% 0,51, 0,84) o disfunción orgásmica RR 0,22 (IC 95% 0,12, 0,40), menor con BU que con ISRS (sertralina o fluoxetina)³. Además, se observó que BU no afectó a su actividad sexual, mientras que venlafaxina la empeoró³. Aumento de peso: menor incidencia con el tratamiento con BU que con antidepresivos tricíclicos³. En comparación con ISRS, por ahora no se han encontrado diferencias significativas¹⁶.

Advertencias y precauciones¹

- No exceder la dosis recomendada por riesgo de convulsiones. Precaución en pacientes que tengan factores de riesgo que predispongan a un umbral de convulsiones más bajo.
- Contraindicado en pacientes con tumor del SNC, trastorno convulsivo, cirrosis hepática grave, bulimia o anorexia nerviosa y tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa .
- Realizar un estrecho seguimiento de los pacientes durante las primeras semanas por riesgo de suicidio.
- Precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica, se han observado casos de sintomatología psicótica y maniaca.
- Se recomienda monitorizar la presión arterial.

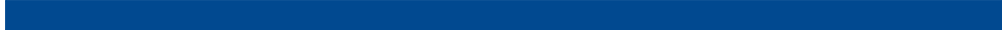





LUGAR EN TERAPÉUTICA

Dentro del tratamiento de elección de los episodios de depresión mayor, BU puede plantearse como otra alternativa en situaciones concretas: pacientes en los que algunos efectos adversos de otros tratamientos antidepresivos (disfunción sexual, somnolencia) puedan suponer un grave problema, tal como plantean las GPC del ACP¹⁷.

CONCLUSIONES

1. Bupropion es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas con mínimo efecto sobre la recaptación de serotonina.
2. Su eficacia antidepresiva parece similar al resto de los antidepresivos.
3. El perfil de efectos adversos es similar a los ISRS y venlafaxina, a excepción de menor incidencia de alteraciones sexuales y un mayor riesgo de convulsiones dosis-dependiente y de sequedad de boca.
4. Puede considerarse como una alternativa más para el tratamiento de la depresión mayor, útil en pacientes en los que algunos efectos adversos (disfunción sexual, diarrea o somnolencia) supongan un problema.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Presentaciones	Elontril® 150 mg 30 comp liberación modificada (27,08 €), Elontril® 300 mg 30 comp liberación modificada (43,34 €).	
Grupo terapéutico	N06AX Otros antidepresivos.	
Condiciones de dispensación:	receta médica. Incluido en la prestación farmacéutica. Aportación reducida.	
Principio Activo		
Bupropion (DDD 300 mg)		1,40 €
Fluoxetina (DDD 20 mg)*		0,14 €
Sertralina (DDD 50 mg)*		0,28 €
Paroxetina (DDD 20 mg)*		0,50 €
Escitalopram (DDD 10 mg)*		0,85 €
Venlafaxina (DDD 100 mg)*		0,90 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis noviembre 2009.

*Precio de referencia. Se ha realizado el cálculo en base a las presentaciones que más se ajustan a la DDD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ELONTRIL® (GlaxoSmithKline). Disponible en: www.agedmed.es (acceso: 20/10/2009)
2. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Sthahl SM et al. 15 years of clinical experience con bupropion HCL: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 7(3):106-13.
3. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. Drugs. 2008;68(5): 653-89.
4. Informe de Evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Gobierno de Aragón. 2008.
5. Gartlehner G, Morgan LC, Thieda P, et al. Drug Class Review Second Generation Antidepressants. Final Report Update 4. October 2008. Oregon Evidence-based Practice Center. Disponible en: http://derp.ohsu.edu/about/final-products.cfm (acceso: 30/10/2009).
6. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. A Double-Blind Comparison between Bupropion XL and Venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. J Clin Psychopharmacol 2006 Oct; 26(5):482-8.
7. 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 2009; 23(5):531-8.
8. Thase ME, Haight B, 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(8):974-81.
9. 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 Psychiatric Research 2008; 42:134-140.
10. Papakostas GI, DJ Nutt, Hallett LA, et al. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. Biol Psychiatry 2006; 60(12):1.350-5.
11. Cipriani A, Furukawa TA, Salant G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373(9665):746-58.
12. Stone M, Laughren, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009; 339:b2880. doi:10.1136/bmj.b2880.
13. Pharmacovigilance Working Party: Summary report on antidepressants and suicidal thoughts and behaviour. January 2008. Disponible en: http://www.hma.eu/uploads/media/PAR_suicidal_thoughts_in_antidepressants.pdf (acceso: 30/10/2009).
14. FDA Alert. Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix) and Bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin, and generics). 7/01/2009. Disponible en: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm [acceso 30/10/2009].
15. Gartlehner G, Thieda P, Hansen R, et al. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: asystematic review and meta-analysis. Drug Saf 2008;81(10): 851-65.
16. Demyttenaere K, Jaspers L. Bupropion and SSRI-induced side effects. J Psychopharmacol OnlineFirst. 2008; February:1-13.
17. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forcie 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.

Comité de Redacción:

Aroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000