

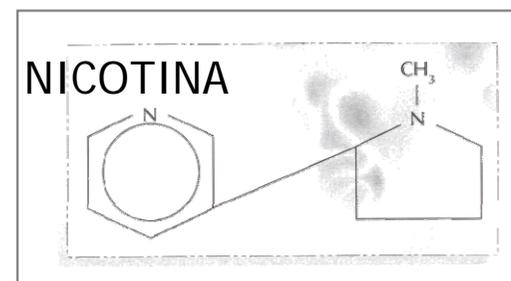
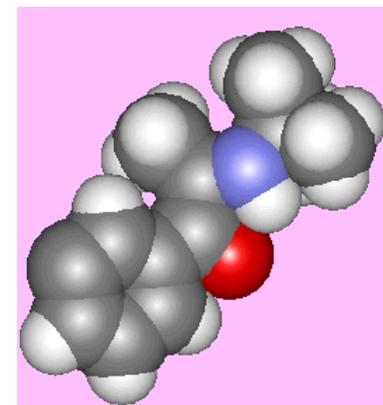
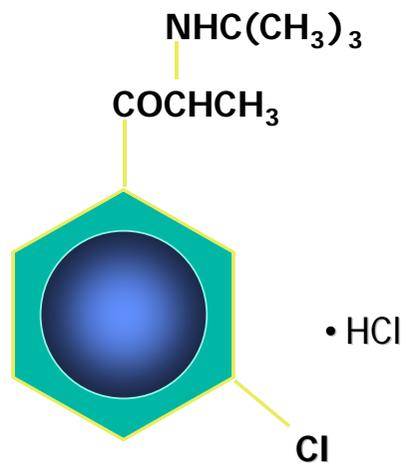


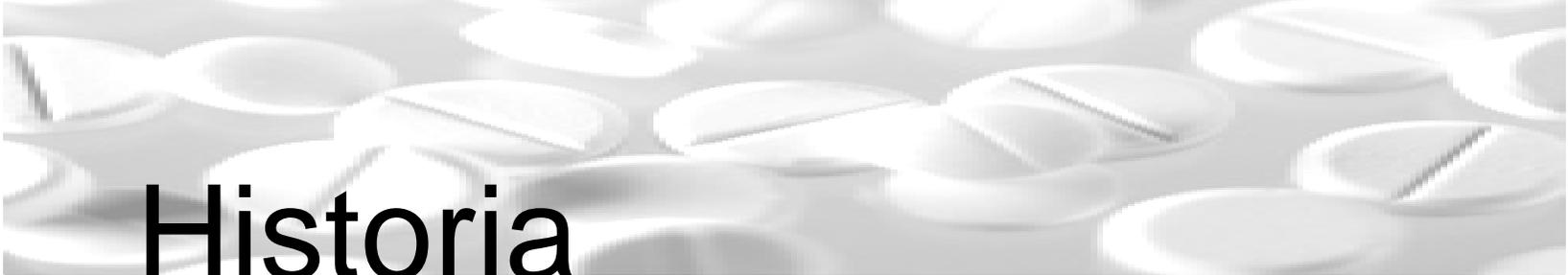
# Bupropion

Guillem Til Pérez

# Bupropión

Hidrocloruro de bupropión–anfebutamona

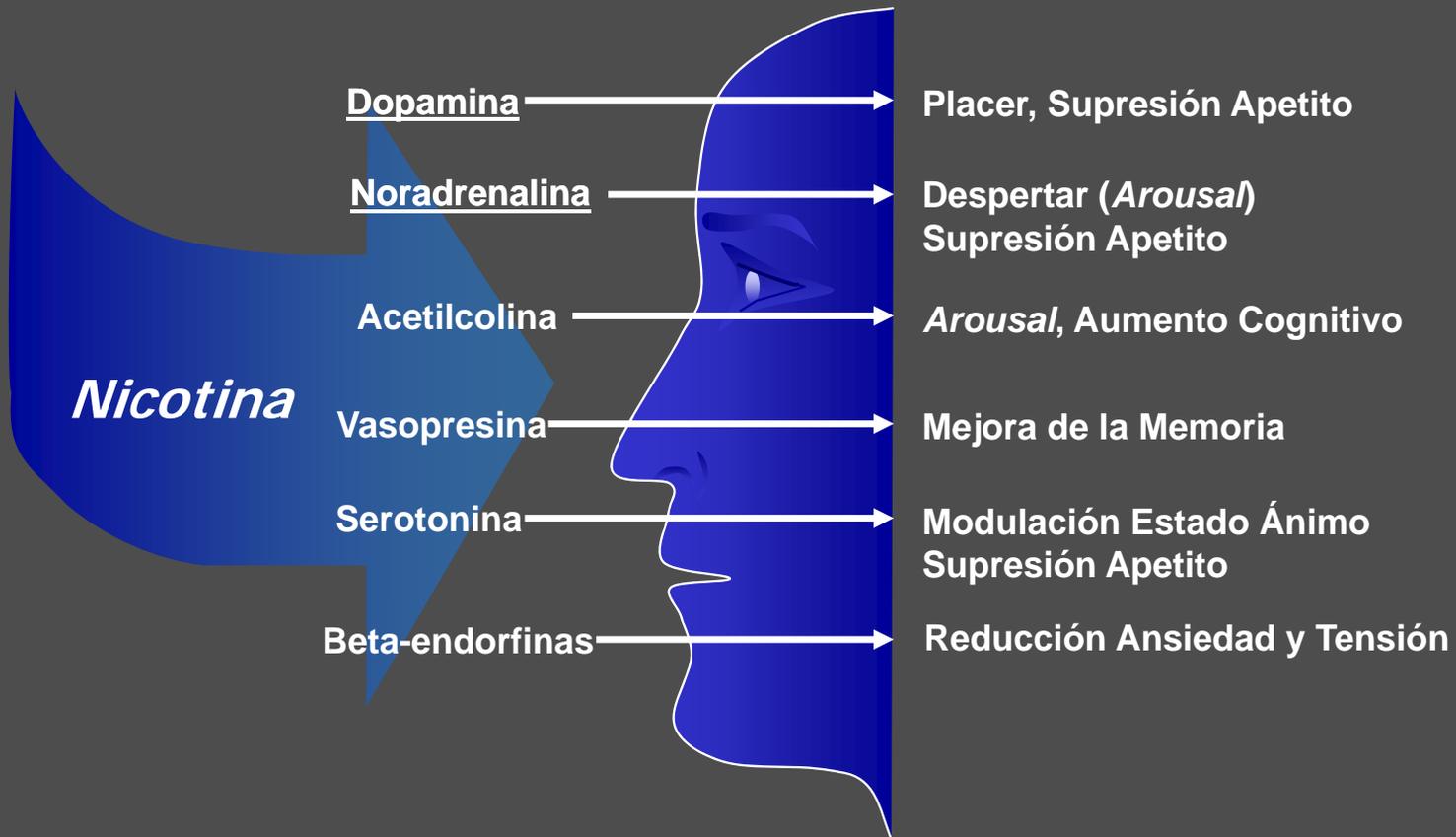


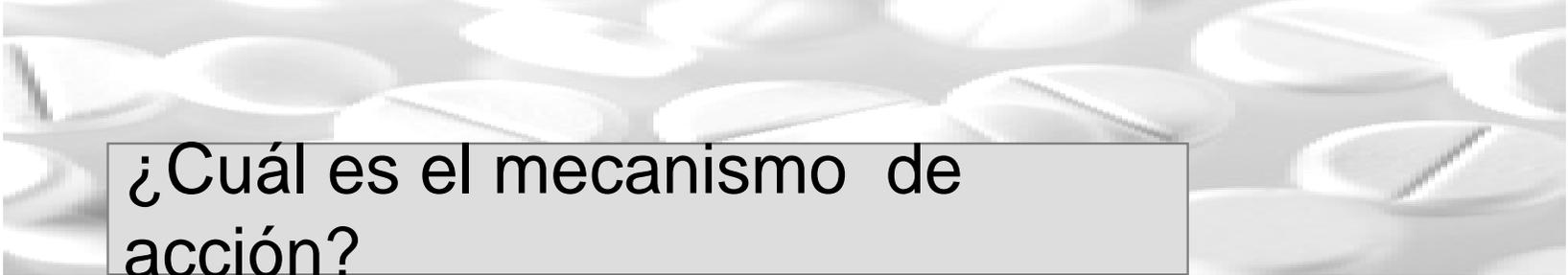


# Historia

- El hidrocloreuro de bupropión está disponible en los EE.UU. desde **1989** (antidepresivo)
- Informes anecdóticos de abandono espontáneo del tabaco en pacientes con depresión en tratamiento con bupropión (Wellbutrin).
- La FDA lo acepta como el primer medicamento *no nicotínico* para ayudar a dejar de fumar
- 1997 USA como medicamento que ayuda a dejar de fumar
- 1999 Europa: Se introduce en Holanda
- **2000 España**: disponible desde octubre de 2000

# La nicotina libera sustancias químicas en el cerebro



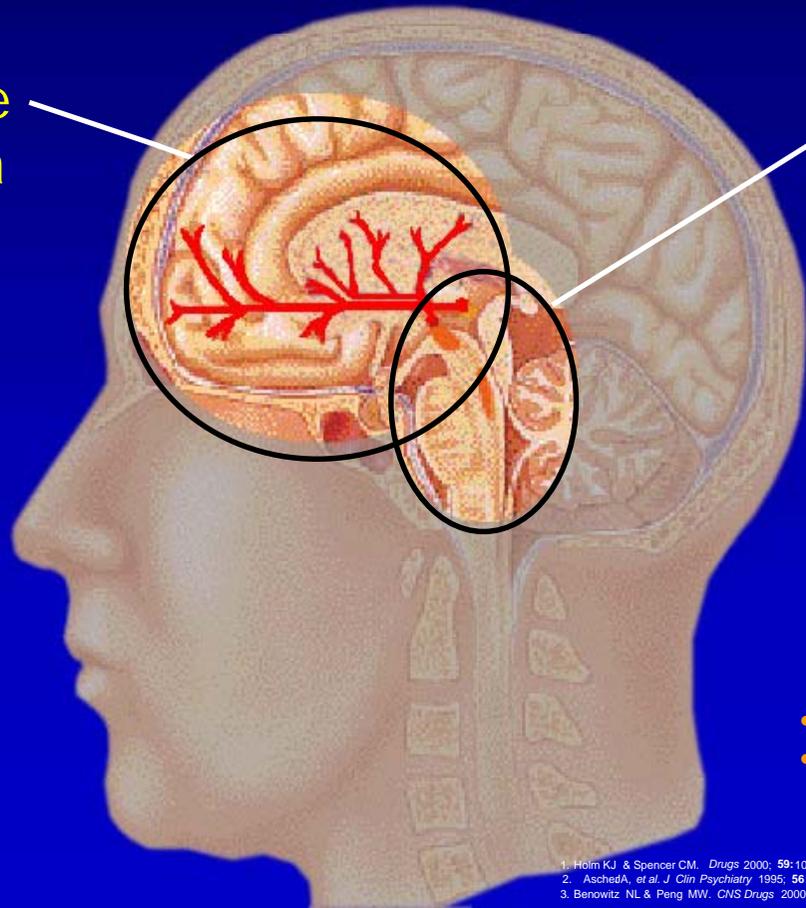


## ¿Cuál es el mecanismo de acción?

- SE DESCONOCE (¿?)
- ACTÚA COMO: **bloqueante recaptación dopamina; débil inhibidor recaptación noradrenalina** (+); no inhibe recaptación serotonina
- Potencia anticolinérgica: 0 (+)
- Podría actuar como antagonista nicotínico no competitivo, a dosis elevadas
- Alivia síntomas abstinencia nicotínica???
- Bloqueo de la vía de recompensa de la nicotina???

# Acción sobre los neurotransmisores implicados en la adicción a la nicotina

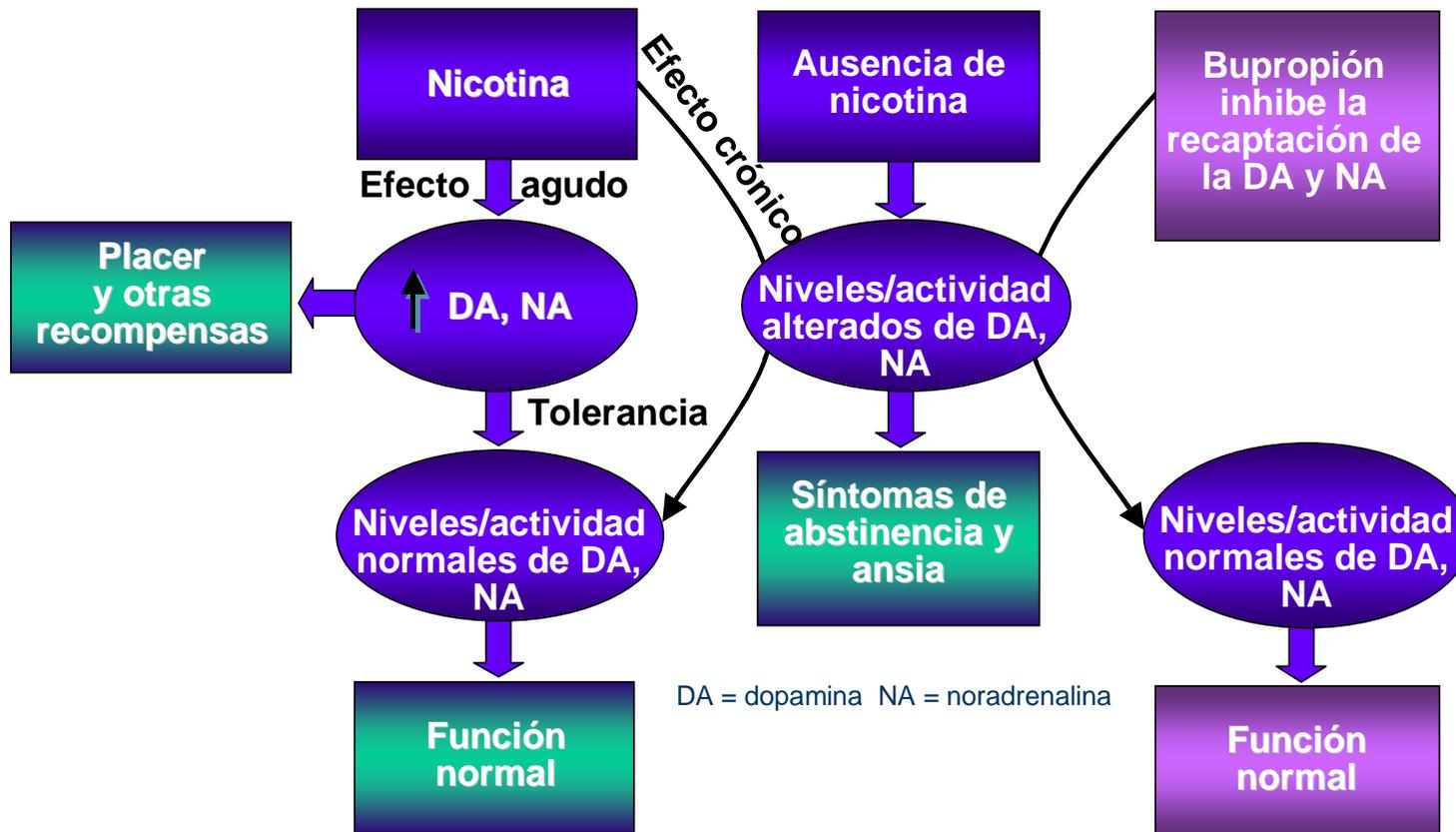
Modifica la liberación de la dopamina en la vía de la 'recompensa' (sistema mesolímbico)



Altera la actividad noradrenérgica en la vía de la 'abstinencia' (locus coeruleus)

- ¿Cómo actúa el bupropión?
- Informes de GSK

# Mecanismo de acción sugerido



Adaptado de: Benowitz et al, CNS Drugs 2000.

## Mecanismo de acción sugerido

- **ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN:** Concentración plasmática máxima: 3 horas
- **METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** Se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas (85%) y sufre una gran biotransformación en tres metabolitos:

Tabla I. Farmacocinética de bupropión de liberación prolongada y sus metabolitos tras una dosis oral única de 150 mg en fumadores (n = 17) y no fumadores (n = 17)<sup>(26)</sup> de cigarrillos

Bupropión		C <sub>máx</sub> (µg/l)	t <sub>máx</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg/l · h)	Cl/F (l/h)
Bupropión	Fumadores	144	3,0	19	1.164	133
	No fumadores	143	2,9	18	1.161	138
Hidroxibupropión	Fumadores	430	6,2	22	15.239	
	No fumadores	433	7,7	23	16.651	
Trehidrobupropión + eritrohidrobupropión	Fumadores	135	5,5	17	5.395	
	No fumadores	150	4,9	17	6.685	

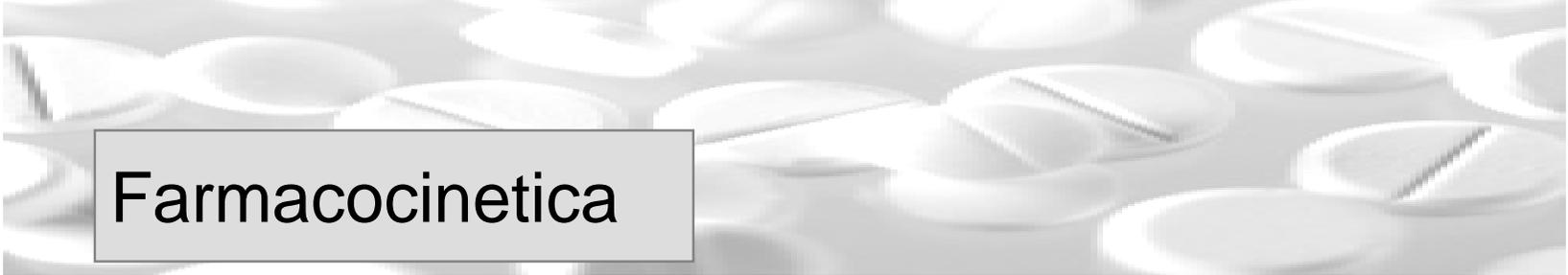
**NO DIFERENCIAS  
SIGNIFICATIVAS**

AUC<sub>0-∞</sub> = área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo de cero a infinito; Cl/F = aclaramiento tras la administración oral;  
C<sub>máx</sub> = concentración plasmática máxima t<sub>máx</sub> = tiempo hasta la C<sub>máx</sub>; t<sub>1/2</sub> = semivida de eliminación plasmática.



## Farmacocinetica

- Se metaboliza a hidroxibupropión principalmente por CYP2B6 del **citocromo P450**. El bupropión inhibe la actividad de la isoenzima CYP2D6
- Estado de equilibrio de bupropión y metabolitos: 5-8 días
- Semivida de eliminación: 18-19 horas
- **Ampliamente metabolizado**: <0.5% dosis se excreta inalterada
- Se excreta en **orina** como ácido meta-clorohipúrico
- El 84% de una dosis oral de bupropión se recupera en orina y 9% en heces

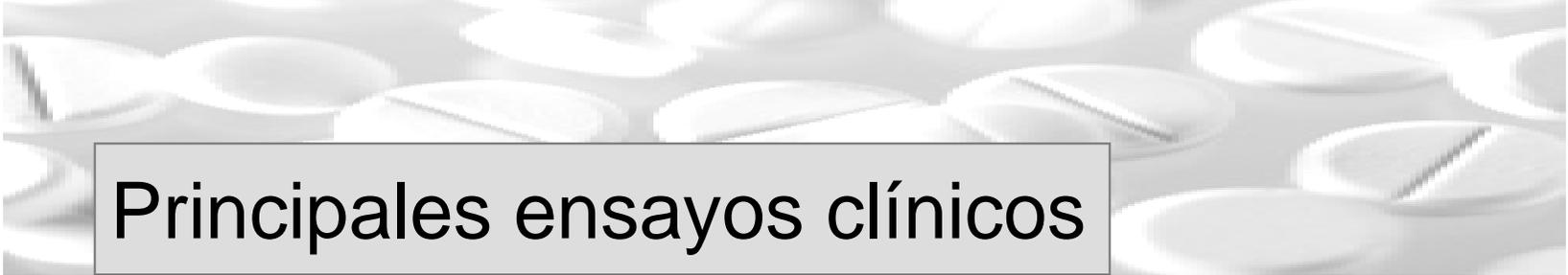


## Farmacocinetica

- Puede producir autoadministración en modelos animales a dosis altas; no se ha comprobado en humanos
- **No diferencias farmacocinéticas** entre sexos, salvo ligera menor  $t_{1/2}$  (17h en varones /20h en mujeres)
- Las concentraciones de bupropión son mayores en leche materna que en plasma materno; por ello, **no se debe tomar durante la lactancia.** Tampoco durante el embarazo
- Sin interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas en asociación con:
  - fumar cigarrillos
  - ingesta de comida
  - uso T.S.N.



¿Es bupropión un tratamiento efectivo para dejar de fumar?



## Principales ensayos clínicos

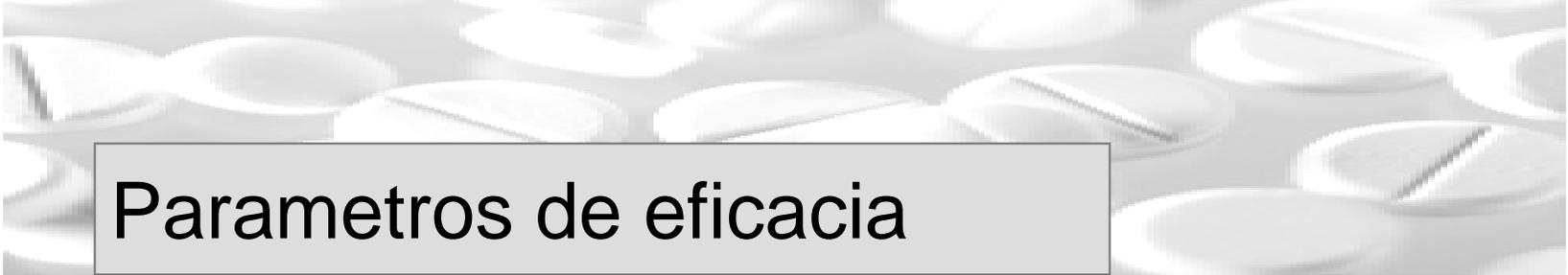
Estudio Dosis-Respuesta  
(n=615)

Hurt RD *et al*  
*N Eng J Med* 1997

---

Estudio Comparativo  
(n=893)

Jorenby DE *et al*  
*N Eng J Med* 1999



## Parametros de eficacia

Tasas de **abstinencia puntual** en determinados periodos de tiempo:

- permite un desliz ocasional entre dos visitas
- no fumar los 7 días anteriores a la visita clínica
- puede representar mejor la situación real

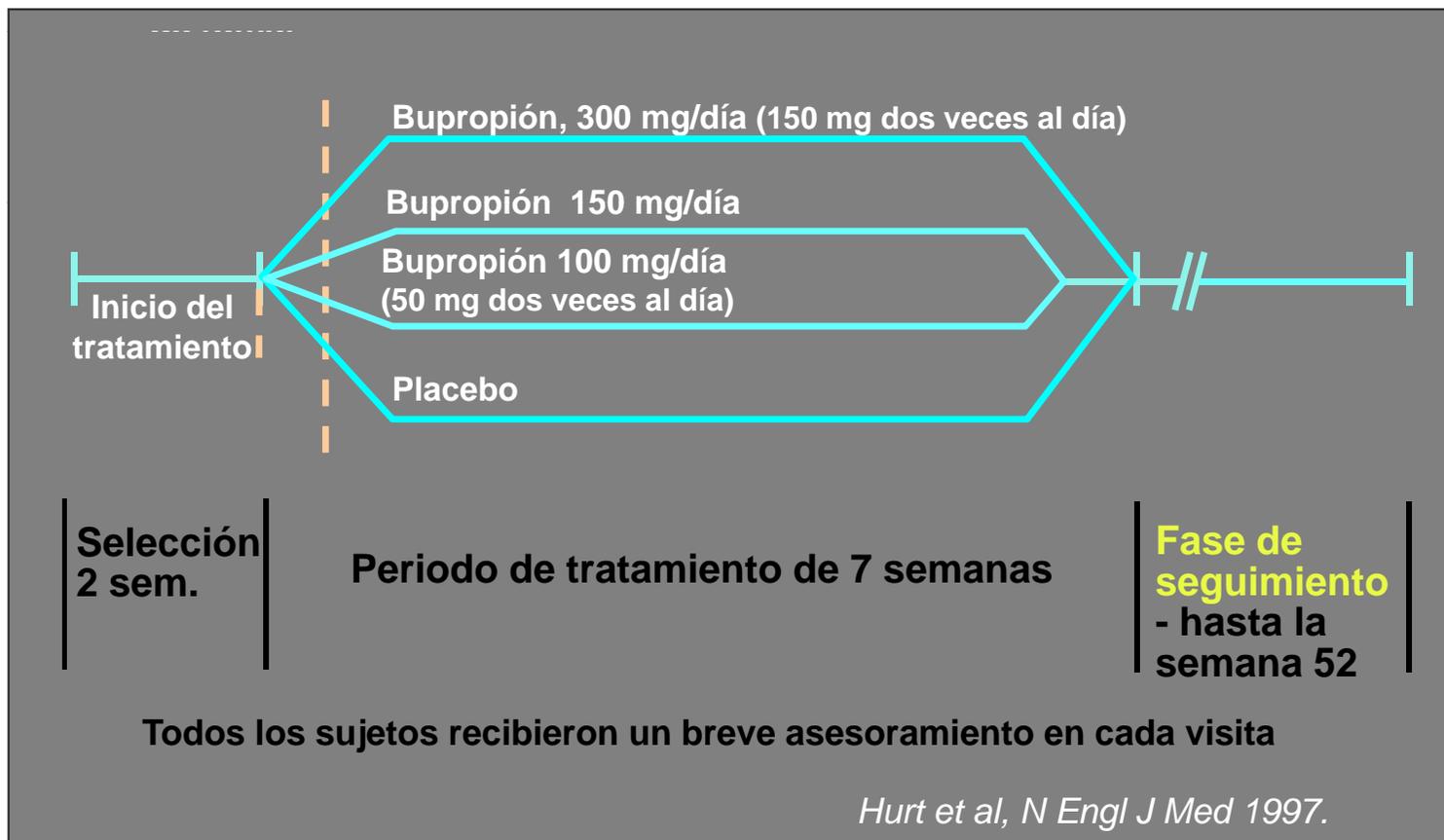
Tasas de **abstinencia total** a partir del día 8:

- medición extremadamente rigurosa
- una calada a un cigarrillo = fracaso en la abstinencia

# Principales ensayos clínicos (Criterios de inclusión/exclusión)

- Inclusión
  - Fumadores crónicos >15 cig./día, >18 años
  - Motivados para dejar de fumar
- Exclusión
  - Alteración depresiva grave
  - Predisposición a sufrir crisis convulsivas
  - Historia actual o antecedentes de bulimia o anorexia nerviosa
  - Historia de abuso de benzodiazepinas/alcohol en el último año
  - Uso actual de terapia sustitutiva con nicotina

# Estudio dosis/respuesta



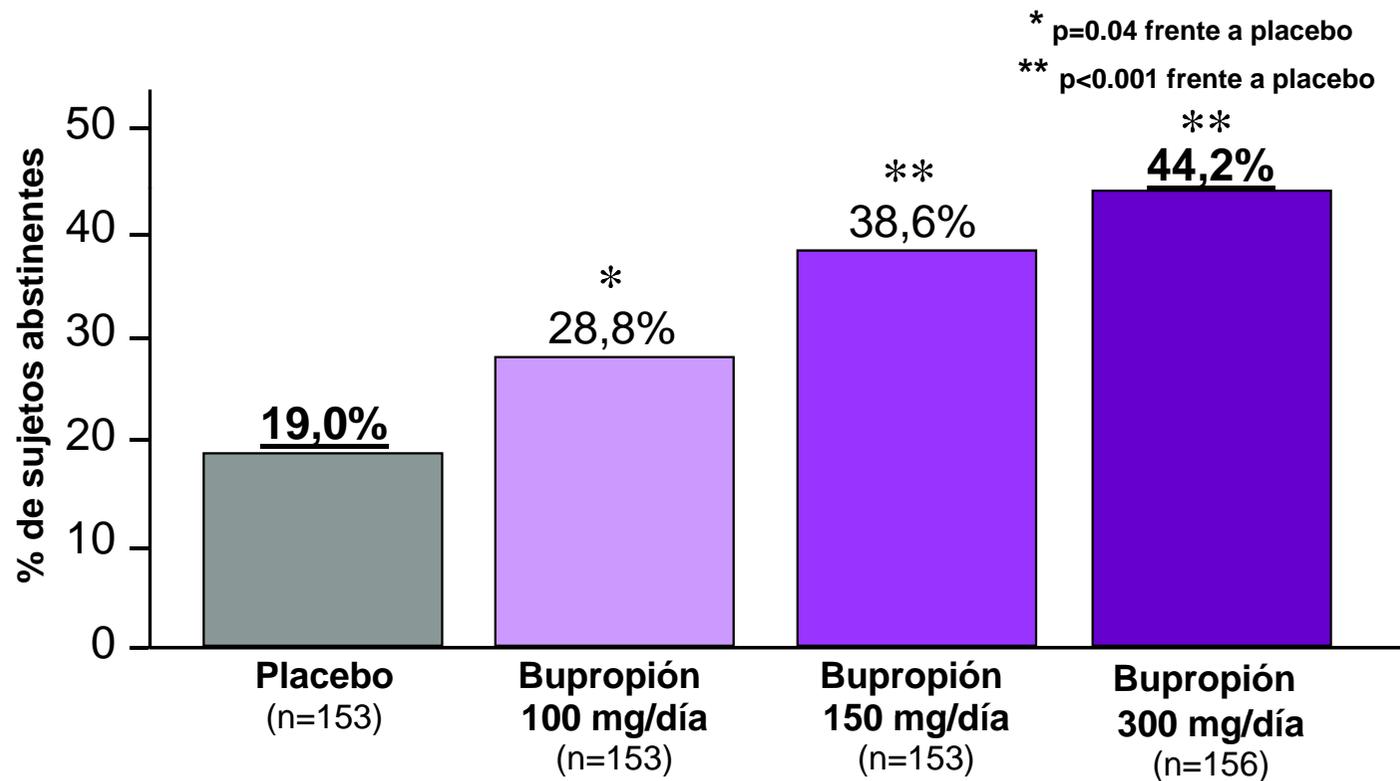
# Estudio Dosis-Respuesta (demografía /características basales)

	<b>Placebo</b>  (n=153)	<b>Bupropión 100 mg/día</b>  (n=153)	<b>Bupropión 150 mg/día</b>  (n=153)	<b>Bupropión 300 mg/día</b>  (n=156)
<b>Edad (años)</b>	<b>43,0±10,7</b>	<b>44,1±10,5</b>	<b>42,3±11,3</b>	<b>45,0±11,8</b>
<b>% mujeres</b>	<b>59,5</b>	<b>58,2</b>	<b>50,3</b>	<b>50,6</b>
<b>Cigarrillos/día el último año</b>	<b>26,5±9,0</b>	<b>26,2±8,5</b>	<b>27,5±9,6</b>	<b>27,2±10,8</b>
<b>Puntuación CTF*</b>	<b>7,3±1,7</b>	<b>7,3±1,6</b>	<b>7,3±1,6</b>	<b>7,1±1,7</b>
<b>Intentos previos de dejar de fumar</b>	<b>3,7±5,0</b>	<b>3,5±3,4</b>	<b>4,2±6,5</b>	<b>4,3±5,4</b>

\*Cuestionario de Tolerancia Fagerström

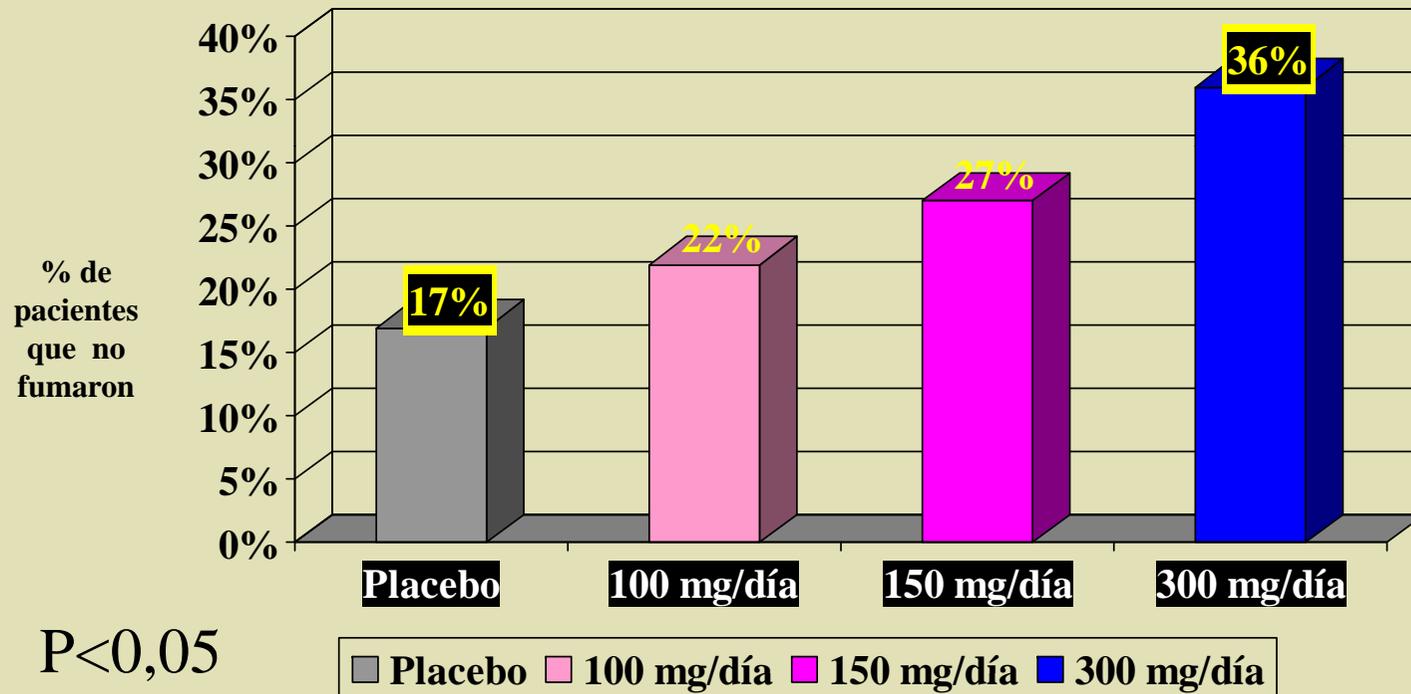
*Hurt et al, N Engl J Med 1997*

## Abstinencia puntual al final del periodo de tratamiento (7 semanas)



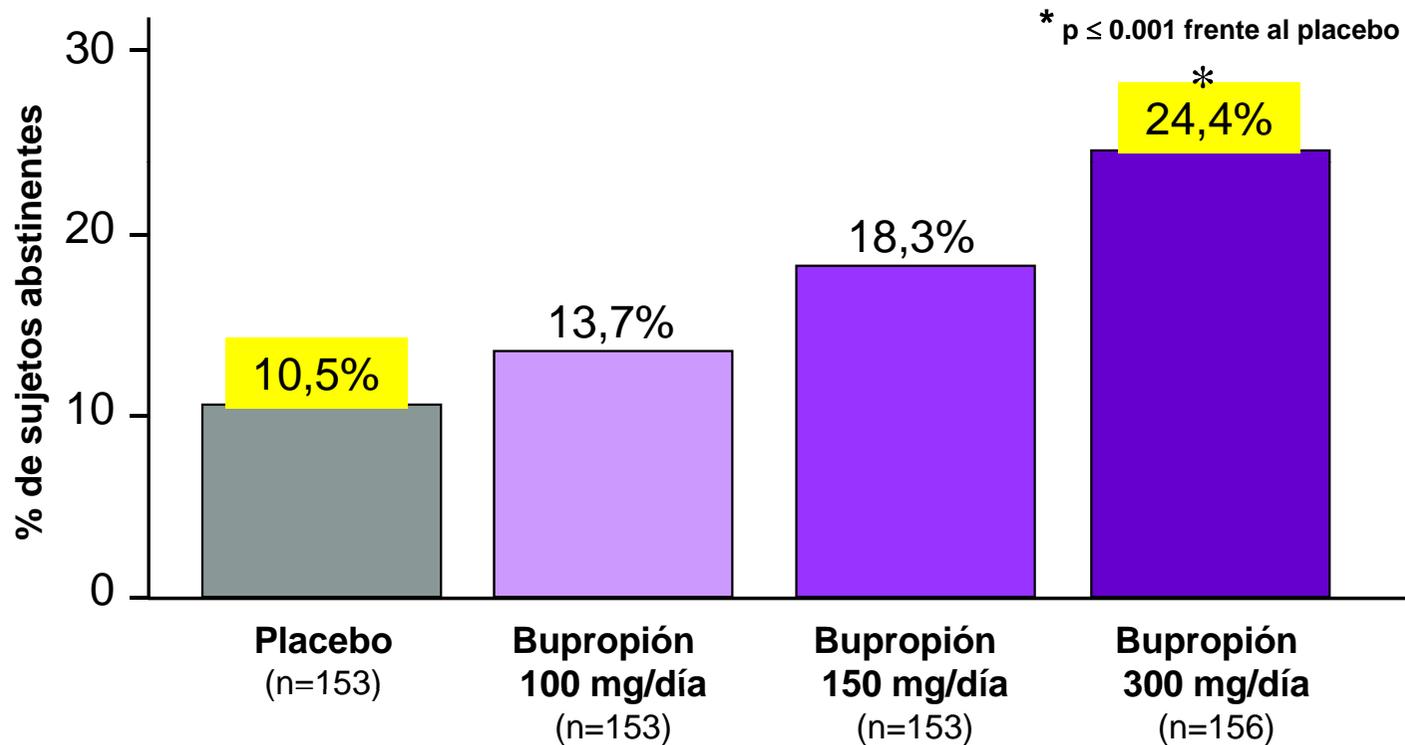
Hurt et al, N Engl J Med 1997.

## Abstinencia continua al final del periodo de tratamiento (4 semanas)



Hurt et al, N Engl J Med 1997.

## Abstinencia continua al final del periodo de tratamiento (7 semanas)



Hurt et al, N Engl J Med 1997.

# Abstinencia en determinados periodos de tiempo

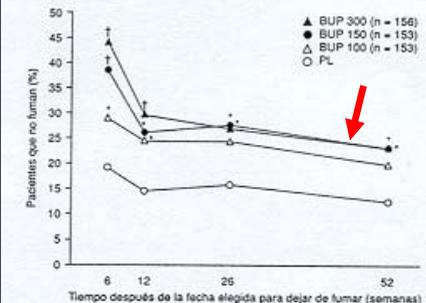
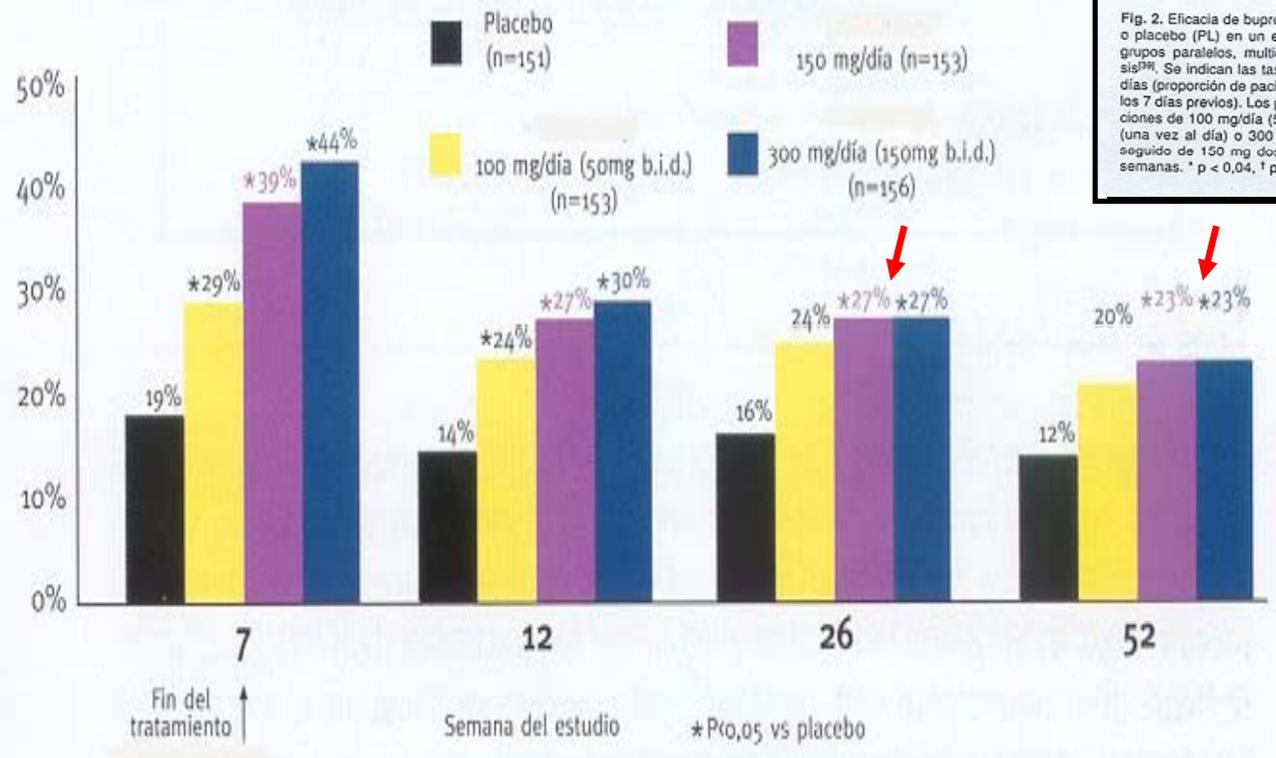
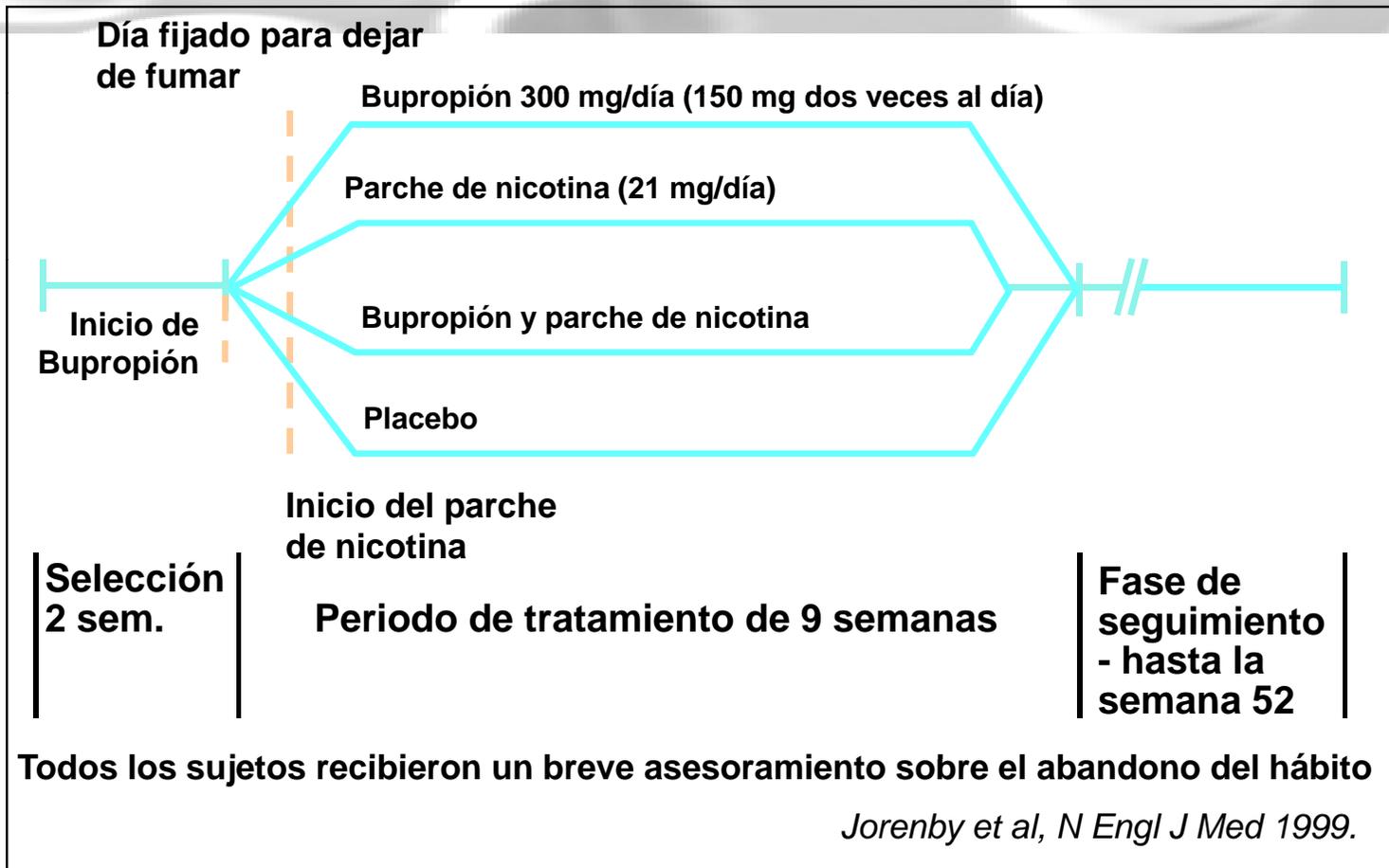


Fig. 2. Eficacia de bupropión (BUP) de liberación prolongada o placebo (PL) en un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico y de determinación de dosis<sup>SM</sup>. Se indican las tasas de abstinencia puntual durante 7 días (proporción de pacientes que no habían fumado durante los 7 días previos). Los pacientes recibieron BUP en dosificaciones de 100 mg/día (50 mg dos veces al día), 150 mg/día (una vez al día) o 300 mg/día (150 mg/día durante 3 días seguido de 150 mg dos veces al día) o bien PL durante 7 semanas. \* p < 0,04, † p < 0,001 frente a PL.

# Estudio Comparativo



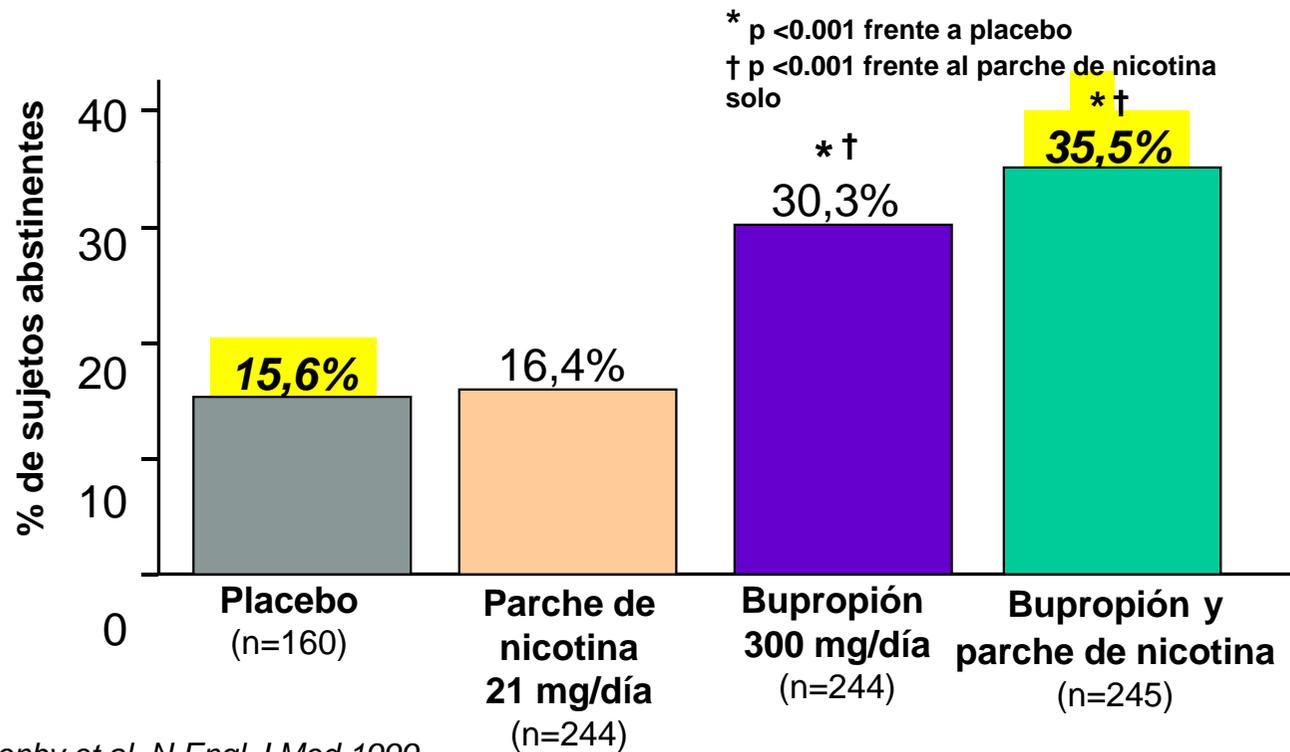
## Estudio Comparativo (demografía / características basales)

	<b>Placebo</b>  (n=160)	<b>Parche de nicotina 21 mg/día</b>  (n=244)	<b>Bupropión 300 mg/día</b>  (n=244)	<b>Bupropión +parche de nicotina</b>  (n=245)
<b>Edad (años)</b>	<b>42,7±10,2</b>	<b>44,0±10,9</b>	<b>42,3±10,2</b>	<b>43,9±11,6</b>
<b>% mujeres</b>	<b>58,8</b>	<b>51,6</b>	<b>51,6</b>	<b>49,4</b>
<b>Cigarrillos/día el último año</b>	<b>28,1±10,6</b>	<b>26,5±9,4</b>	<b>25,5±8,8</b>	<b>26,8±9,4</b>
<b>Puntuación Fagerström</b>	<b>7,5±1,8</b>	<b>7,4±1,7</b>	<b>7,4±1,6</b>	<b>7,3±1,8</b>
<b>Intentos previos de dejar de fumar</b>	<b>2,8±3,0</b>	<b>2,7±2,4</b>	<b>3,1±4,7</b>	<b>2,5±2,4</b>

*Jorenby et al, N Engl J Med 1999.*

# Estudio Comparativo

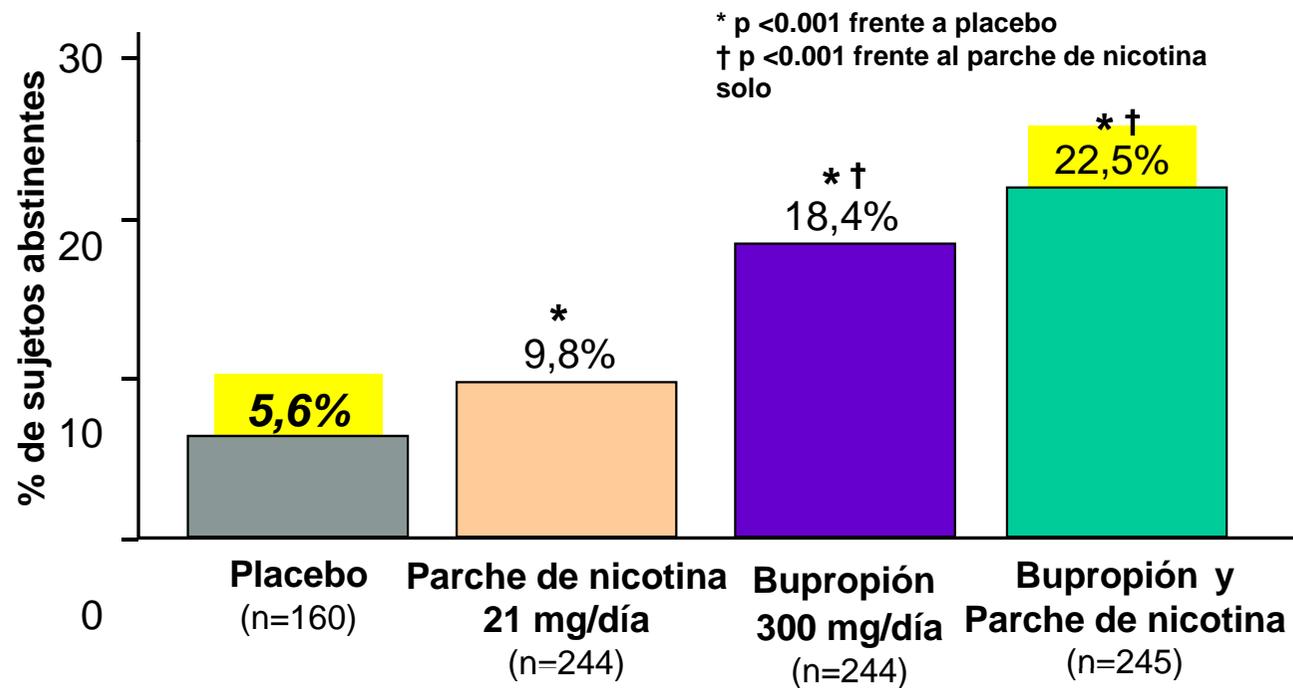
## Abstinencia puntual al año



Jorenby et al, N Engl J Med 1999.

# Estudio Comparativo

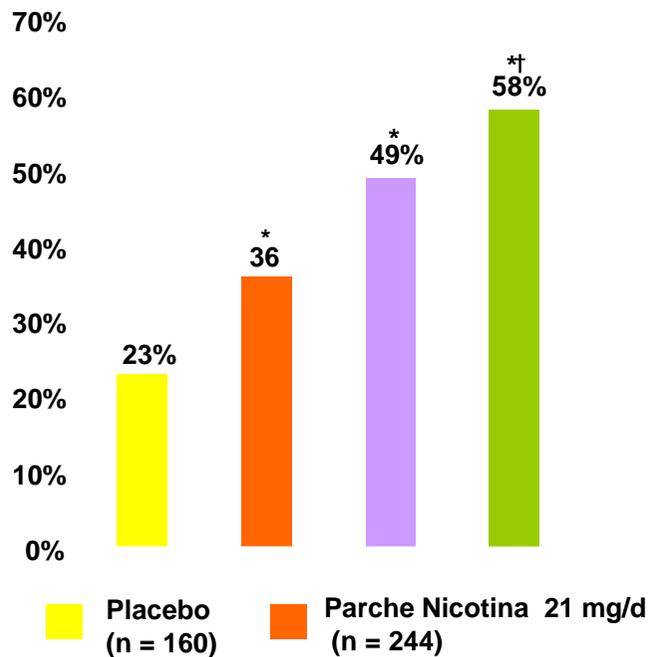
## Abstinencia continua al año



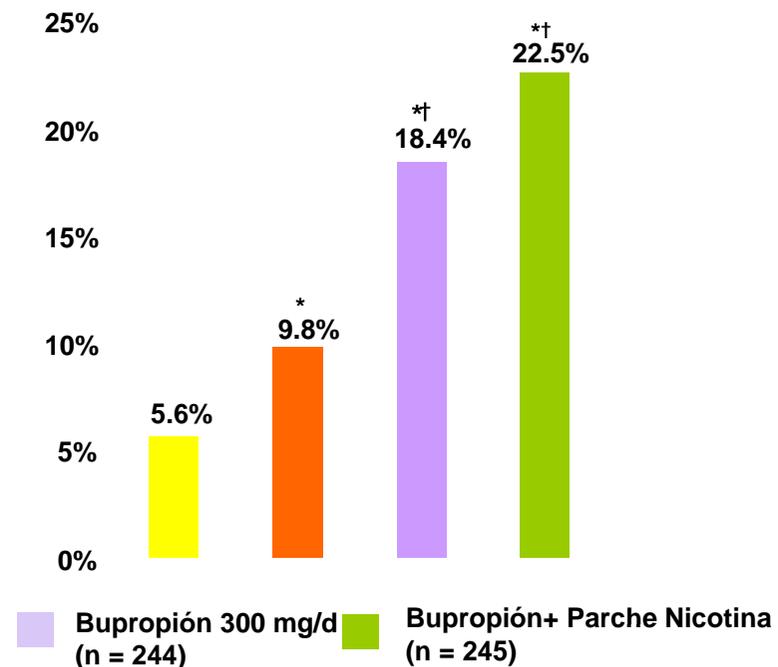
Jorenby et al, N Engl J Med 1999.

# Estudio Comparativo Abstinencia continua

Abstinencia continua 4 semana<sup>1</sup>



Abstinencia continua 52 semanas<sup>2</sup>



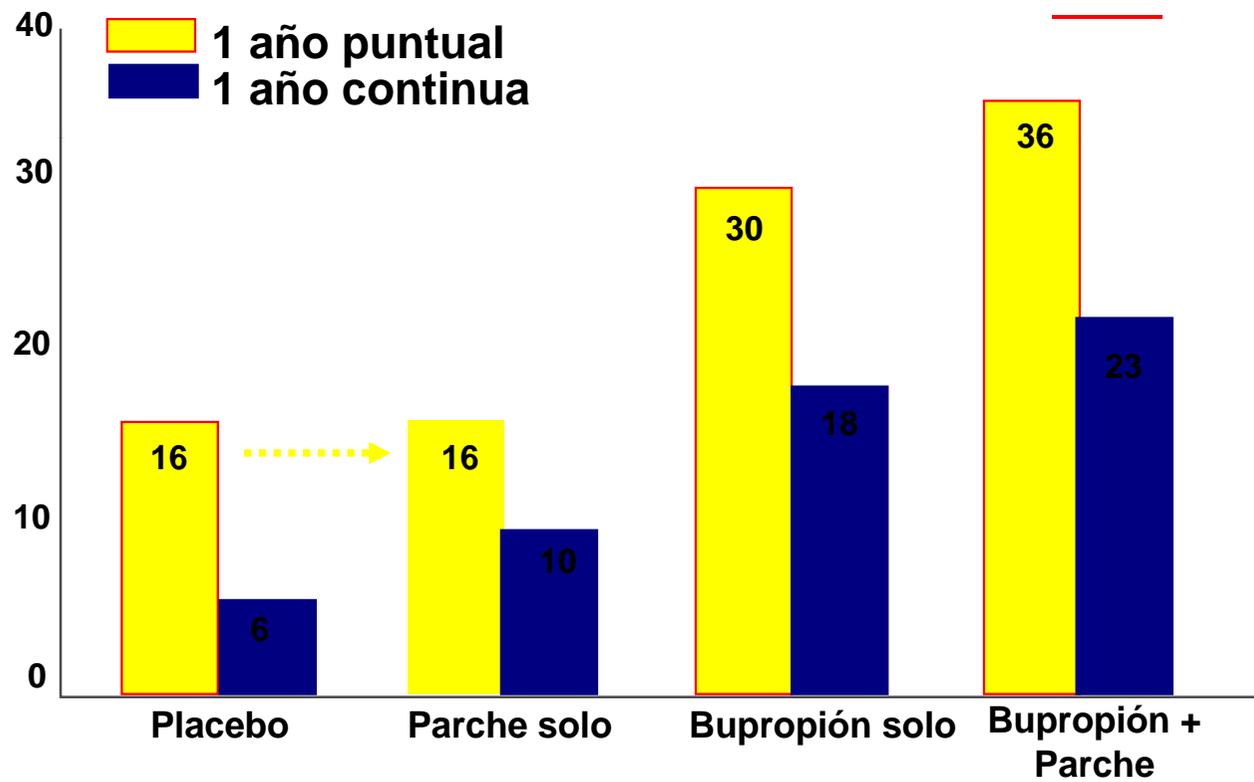
1. Data on file, GlaxoSmithKline.

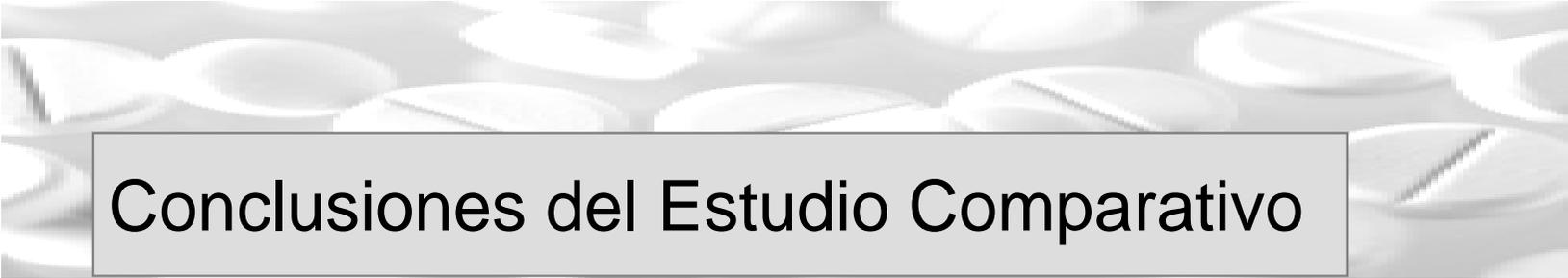
2. Jorenby DE, et al. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 685-691.

\* $P < 0.001$  vs placebo

† $P < 0.01$  vs parche de nicotina

# Estudio Comparativo



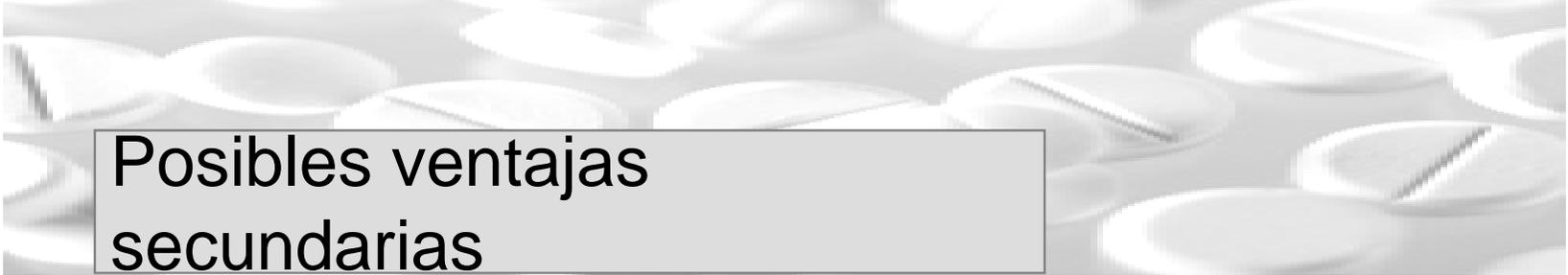


## Conclusiones del Estudio Comparativo

- En el estudio comparativo publicado en el New England Journal of Medicine:
  - **Bupropión fue casi dos veces más eficaz que el parche de nicotina** a la hora de lograr la abstinencia en el consumo de tabaco a 1 año (30,3% frente a 16,4%)
  - Casi 1 de cada 3 pacientes tratados con Bupropión continuaban sin fumar un año después (30,3%)

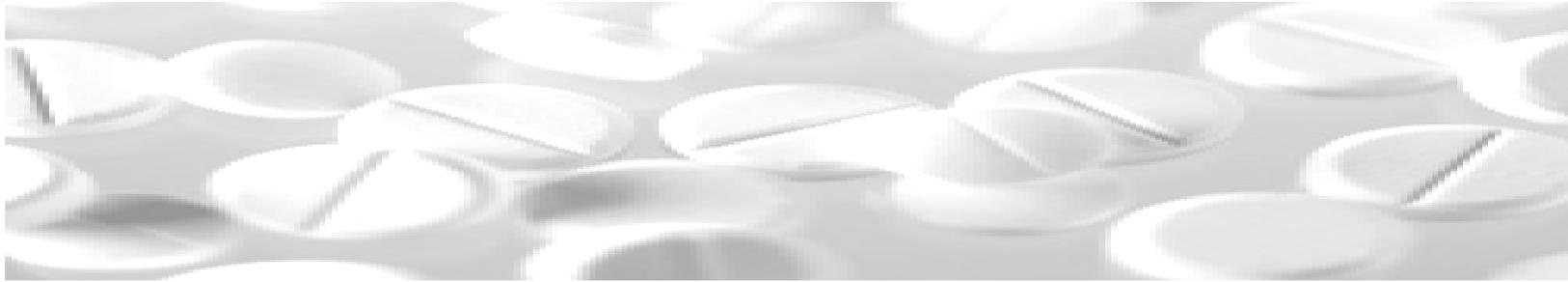
## El bupropión ha demostrado su eficacia en algunos grupos

- Fumadores con **EPOC** (Tashkin)
- Fumadores **previamente tratados con bupropión** (Gonzales)
- Fumadores de población general (Tonstad)
- Fumadores con **enfermedad cardiovascular** (McRobbie)
- Profesionales de la salud fumadores (Zellweger)
- Estudios de **reducción del daño**
- Estudios de **prevención de recaídas**

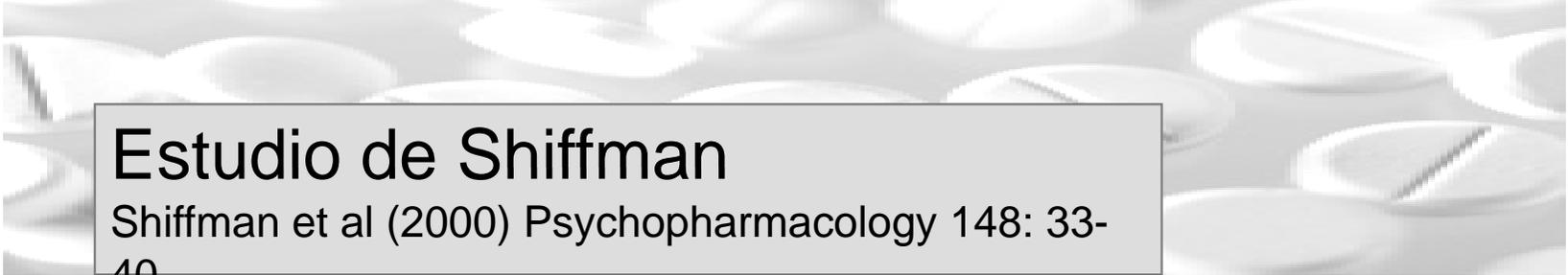


## Posibles ventajas secundarias

- **Reducción significativa en el craving** (ansia de fumar) frente a placebo
- **Reducción** significativa en los **síntomas de abstinencia**
  - ansiedad
  - dificultad de concentración
  - desasosiego
  - irritabilidad, frustración e ira
- **Ganancia de peso significativamente menor** frente al placebo durante el tratamiento (=TSN)



¿Reduce el bupropión  
el síndrome de abstinencia?

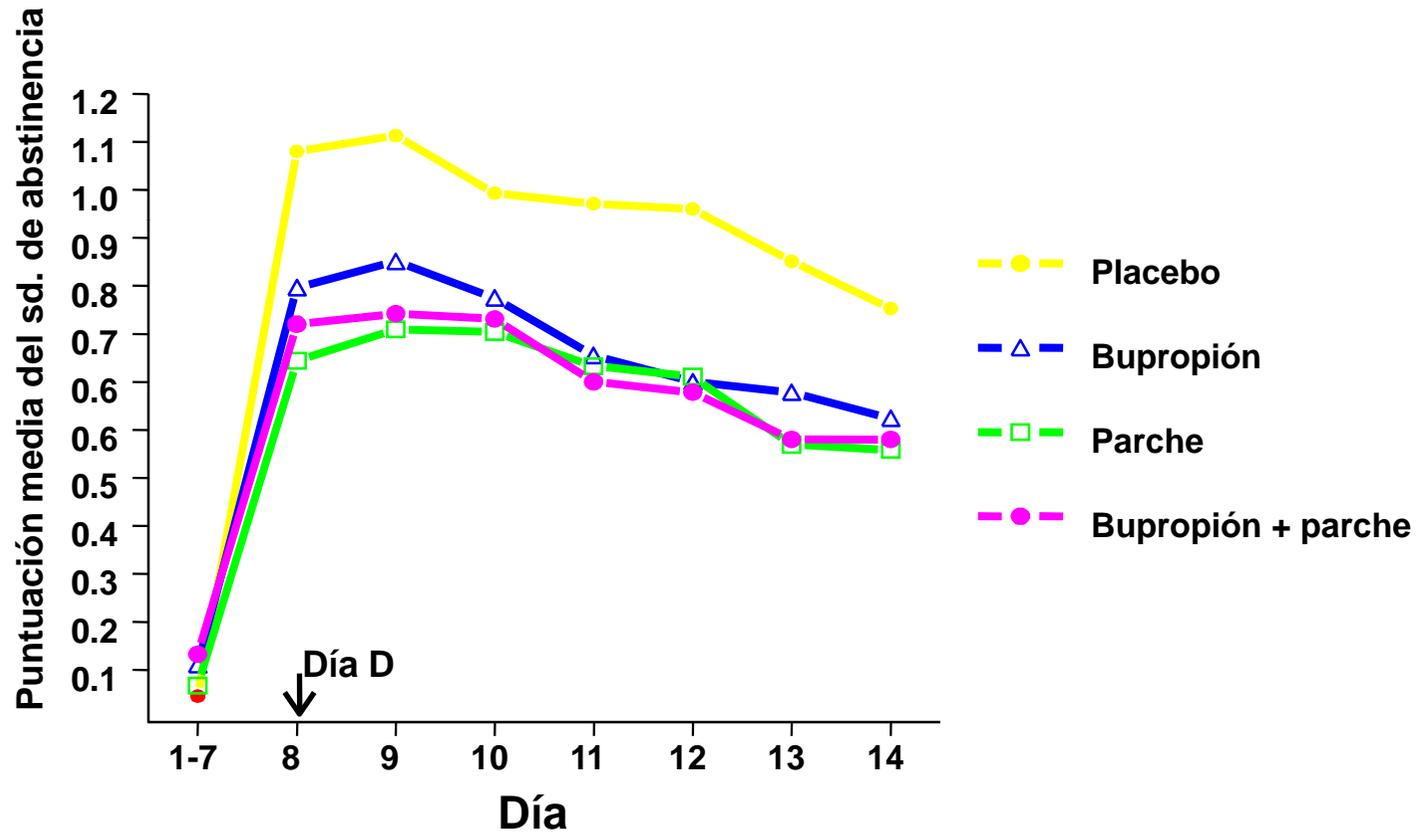


## Estudio de Shiffman

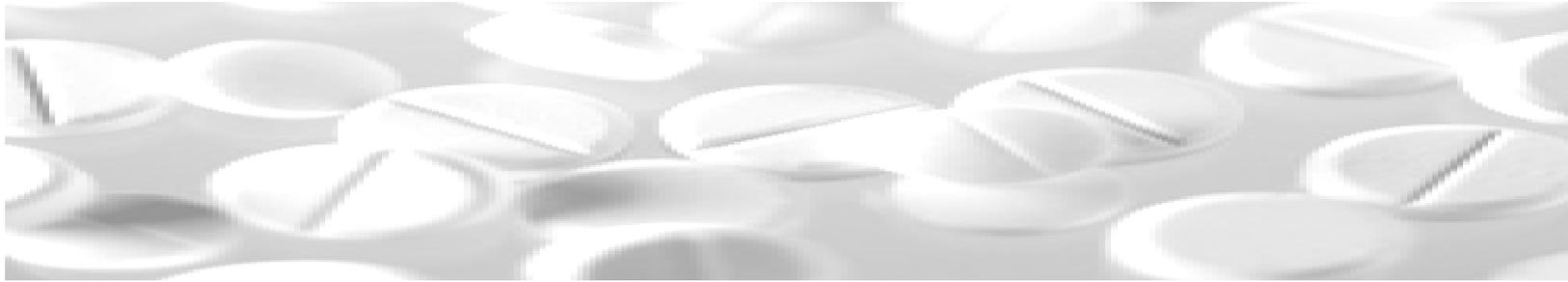
Shiffman et al (2000) Psychopharmacology 148: 33-40

- 91 fumadores: **3 días de abstinencia** en investigación cerrada bajo tutela
- Efectos significativos del bupropión en:
  - Depresión
  - Dificultad de concentración
  - Irritabilidad
- No efectos en:
  - Craving (craving escaso con placebo)
  - Ansiedad
  - Inquietud
  - Hambre

## Síndrome de abstinencia

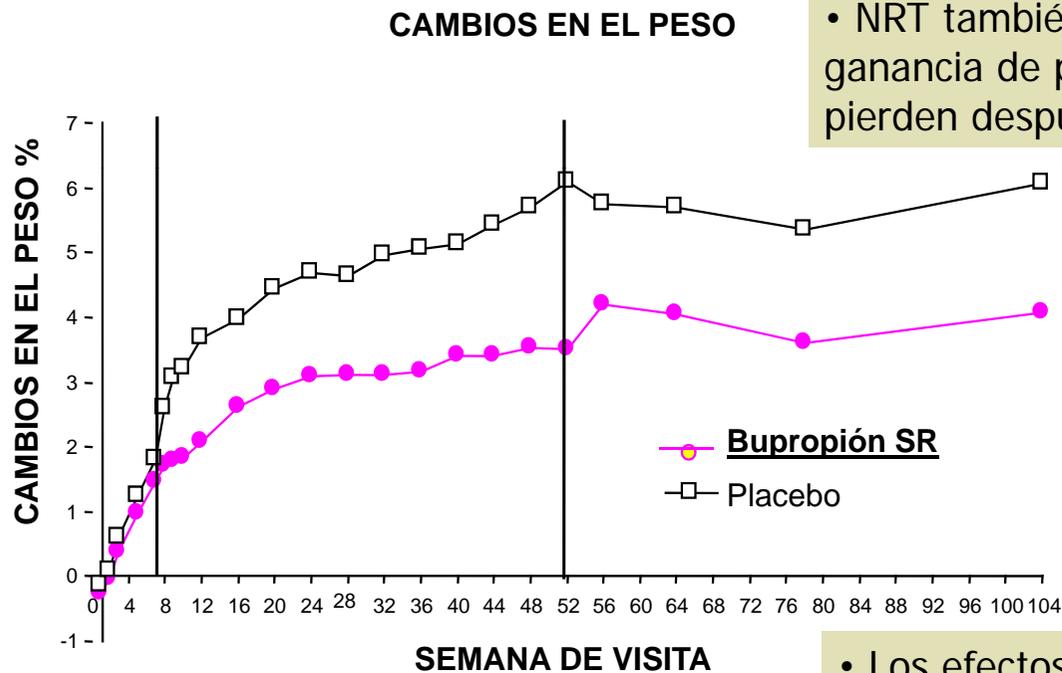


Jorenby et al (1999) NEJM 340: 685-91



¿Ayuda el bupropión a controlar a largo plazo la ganancia de peso postcesación?

# Peso ganado: todos los sujetos (Martin Jarvis)



- NRT también tiene efectos en la ganancia de peso, los cuales se pierden después de dejarlo

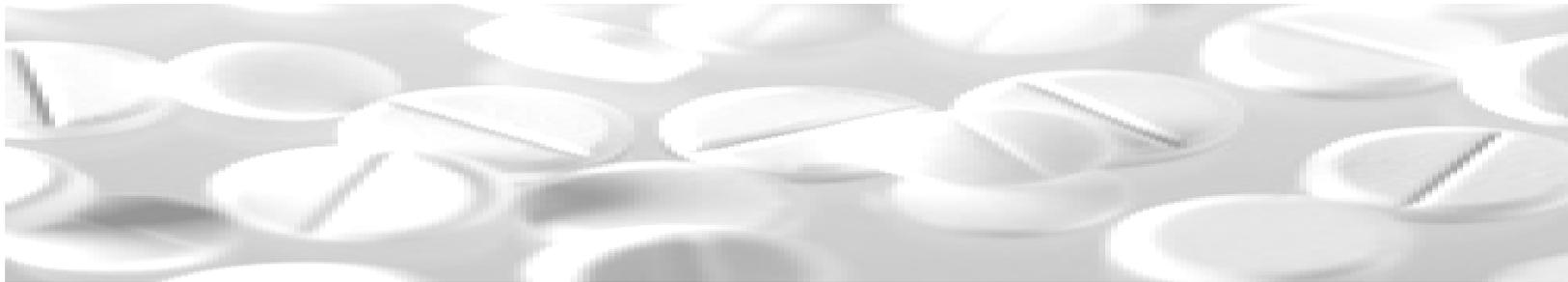
$P < 0.05$  Semana 8 hasta mes 24

- Los efectos del **bupropión** en la **reducción del peso** ganado se mantuvieron **1 año posterior** a la retirada del fármaco

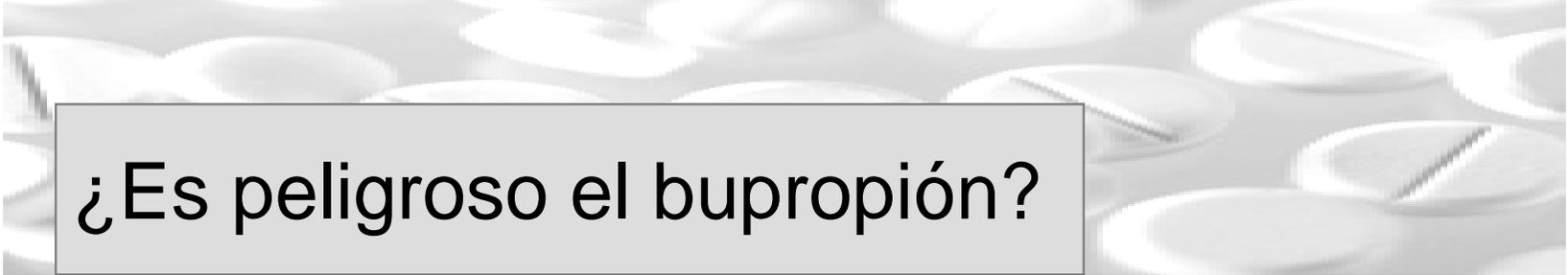


## Peso ganado: todos los sujetos

- A los 18 meses las personas tratadas con **bupropión** tuvieron un **incremento de peso de 2,5 kg menor que los tratados con placebo**
- Fue mayor la reducción del incremento ponderal para **mujeres** que para hombres
- ¿Creíble?

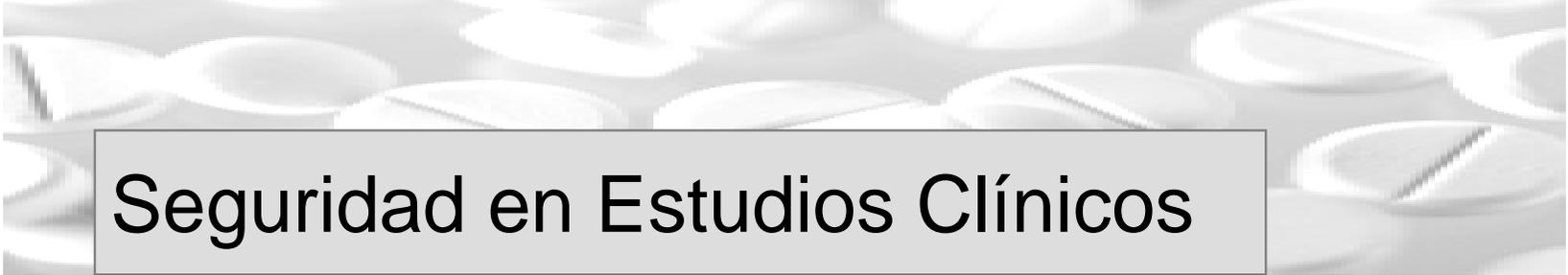


¿Es peligroso el  
bupropión?



## ¿Es peligroso el bupropión?

- Evidencia de estudios clínicos
- Evidencia desde vigilancia post-marketing
- Amplio acuerdo científico, “ensombrecido” por la **prensa amarilla**



## Seguridad en Estudios Clínicos

- Generalmente bien tolerado. Banco de datos con más de 30.000 pacientes
- **15 millones** de personas han recibido bupropión para combatir el tabaquismo; **40 millones en el total de indicaciones**. En la actualidad se utiliza en más de 60 países
- En el mundo **4,5 millones de personas han dejado de fumar** usando este producto
- En Europa, 3 millones de personas han usado bupropión, unas 760.000 han dejado de fumar
- El perfil de seguridad es el mismo que en 1989 cuando se usaba como antidepresivo (ejemplo de la nefazodona)

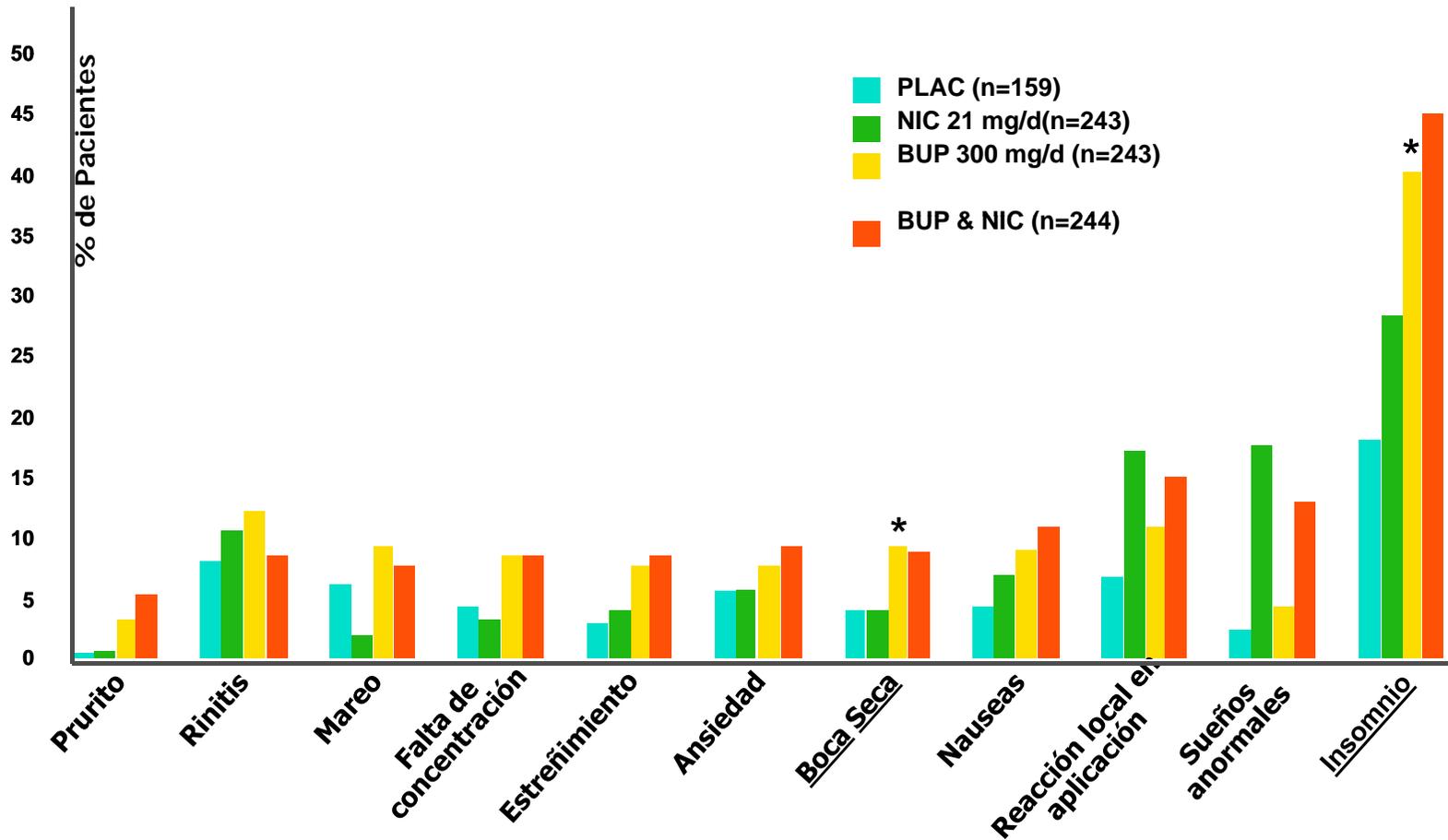


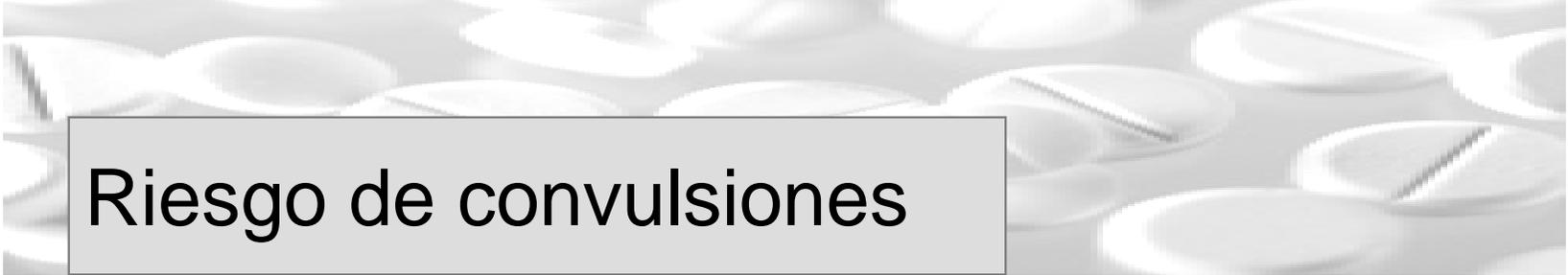
# Tolerancia

- Perfil de **tolerancia cardiovascular favorable**
- **Bajo potencial de abuso** y efectos de abstinencia inesperados
- Baja cifra de **efectos adversos leves**
- Efectos adversos más comunes: insomnio, sequedad de boca, dolor de cabeza
- Un 6-12% interrumpe el tratamiento por reacciones adversas

<b>SISTEMA - ORGANOS</b>	<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
SNC y SNP	<b>Insomnio, temblor</b> , alt. concentración, cefalea, vértigos, tristeza, ansiedad, <b>“excitación conductual”</b>	> 1
	Confusión	> 0.1/1
	Crisis convulsivas, ACVA	> 0.01/0.1
PIEL	<b>Rush, prurito</b> , sudoración, urticaria	> 1
REACCIONES ALERGICAS	Reacciones de hipersensibilidad graves: angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico Artralgia, mialgia y fiebre en conjunto con rash cutáneo, eritema multiforme, Sd. Steven Johnson	> 0.01/ 0.1
SISTEMA CARDIOVASCULAR	Taquicardia, aumento de la presión sanguínea, enrojecimiento facial, ACVA, Vasodilatación, hipotensión ortostática, síncope	> 0.1/1 > 0.01/0.1
TRACTO GASTROINTESTINAL	<b>Boca seca</b> , náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento	> 1
DESORDENES METABOLICOS	Pérdida de apetito	> 0.1/1
REACCIONES GENERALES	Fiebre, Dolor pectoral, astenia	> 1 > 0.1/1
ORGANOS DE LOS SENTIDOS	Alteraciones del gusto Tinnitus, alteraciones visuales	> 1 > 0.1/1

## Estudio comparativo: Efectos adversos con frecuencia > 5% en algún grupo de tratamiento





## Riesgo de convulsiones

- Ausencia de crisis en los ensayos de abandono del tabaquismo
- Riesgo:
  - **similar a algunos ISRSs**
  - relacionado con **factores personales, situación clínica y medicaciones concurrentes**
  - **< 0.1%** para la dosis de 300 mg/d
  - **dosis-dependiente**: en tabaquismo no deberían prescribirse dosis superiores a 300 mg/d

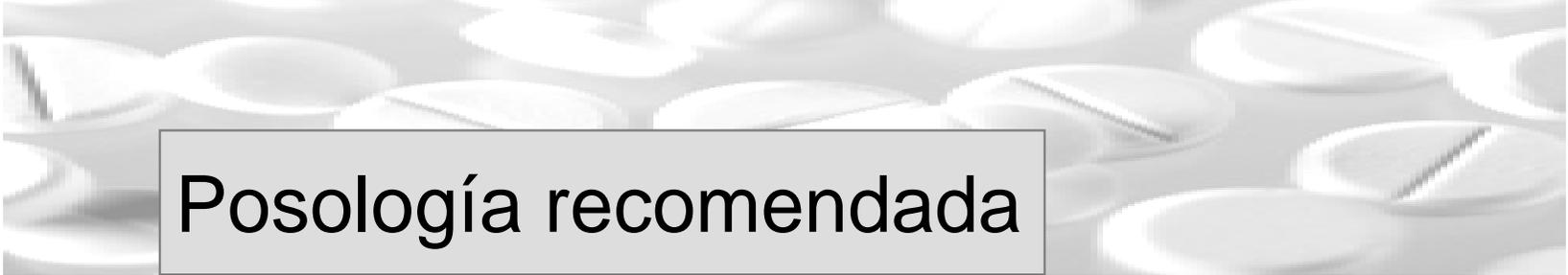
## Seguridad del Bupropión: Comunicaciones de la Carta Amarilla de UK

- 7.630 reacciones adversas sospechosas notificadas hasta el 24 de Julio de 2002
- 184 ataques
- 60 muertes
  - 70% Cardiovasculares
  - En 14 casos, los pacientes no estaban tomando la medicación en el momento de la muerte
- Más de 550.000 prescripciones

<http://www.mca.gov.uk/>

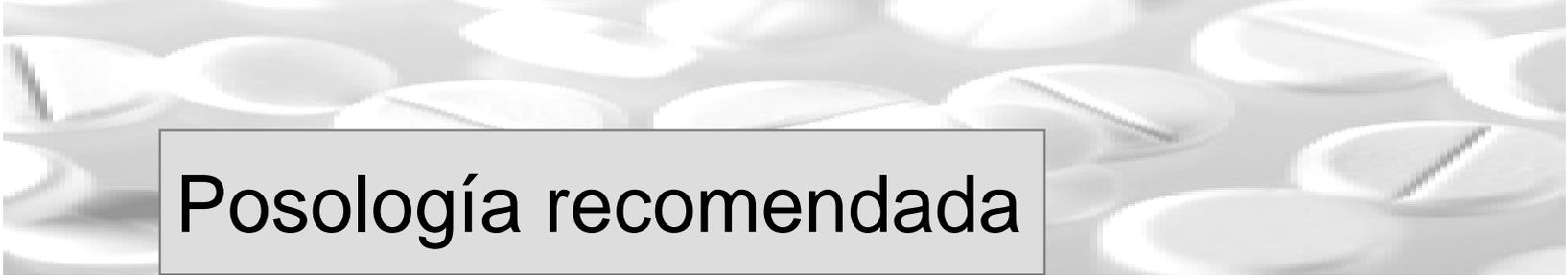
## Seguridad del Bupropión: Notificaciones de la Tarjeta Amarilla en España (finales 2001)

- 158 comunicaciones
- El 17% cumplían criterios de gravedad de CEE
- 2 muertes, 12 urgencias hospitalarias, 9 ingresos
  - reacciones cutáneas 68
  - trastornos psiquiátricos 68
  - alteraciones neurológicas 50
  - sintomatología general 37
  - alteraciones gastrointestinales 23



## Posología recomendada

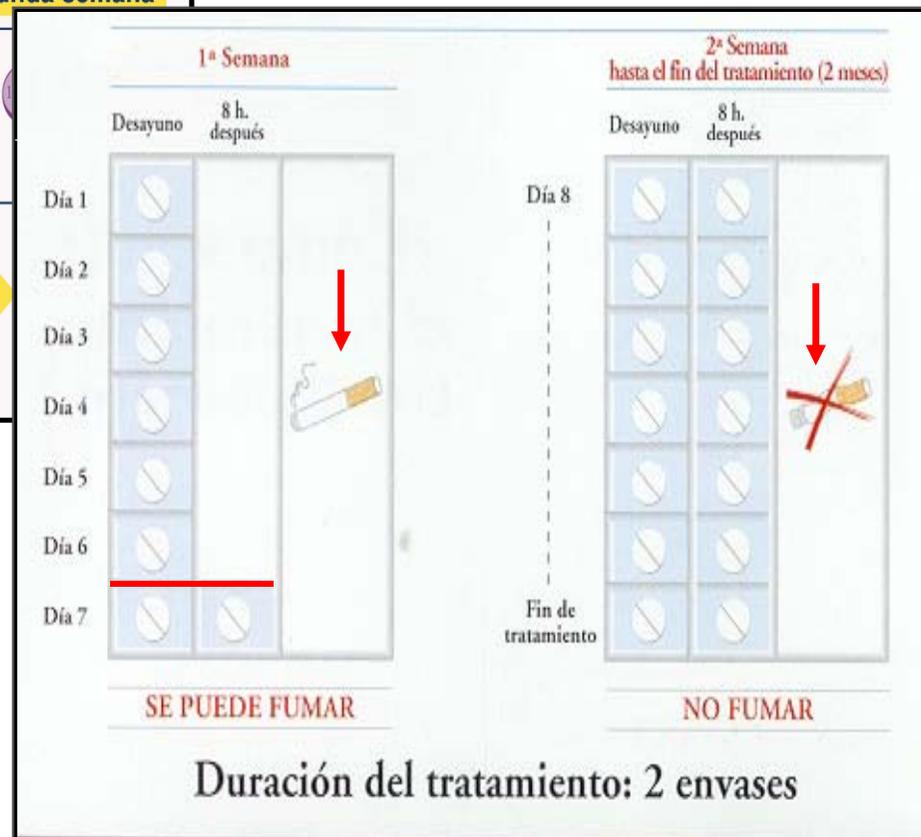
- Comienzo admón Bupropión: 7-14 días antes día D
  - 150 mg cada mañana los primeros 6 días
  - Para la mayoría de los pacientes, valorar la dosis máxima de 300 mg/d
  - La segunda dosis, cuanto antes MEJOR (al menos, 8 h entre dosis)



## Posología recomendada

- Bupropión es un tratamiento para conseguir abstinencia continua
- Prescripción inicial de 3-4 semanas, que debe abarcar “al menos” **2 meses de duración**
- “Es **importante completar todo el tratamiento** debido a la posibilidad de éxito tardío”

# Pautas de tratamiento





## Interacciones farmacológicas

- La formación del hidroxibupropión está catalizada por el isoenzima CYP2B6; la degradación por CYP2D6
- **Bupropión inhibe CYP2D6**, la cual es responsable del **metabolismo de algunas drogas psicoactivas**



# Interacciones farmacológicas

- Inductores de CYP2B6: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína (> metabolismo, < eficacia)
- Cimetidina (< metabolismo, > toxicidad)
- Inhibidores de CYP2D6: ác. valproico, fluoxetina, ritonavir (< metabolismo OH-bupropión, > toxicidad)
- Inhibidores de la MAO (> toxicidad aguda bupropión)
- Disminuyen umbral convulsivo (> riesgo convulsiones): antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, teofilina, quinolonas, anti-H1 que producen sedación, Alcohol (abstinencia etanol & BZD; no alcoholismo)



# Interacciones farmacológicas

- Levodopa (> efectos dopaminérgicos)
- Zolpidem (> riesgo alucinaciones)
- Sustratos de CYP2D6: (< metabolismo, > toxicidad)
  - - IMAOs A (reversibles e irreversibles)
  - - Antidepresivos tricíclicos
  - - Antidepresivos ISRS
  - - Beta-bloqueantes
  - - Antiarrítmicos
  - - Antipsicóticos
  - - Tramadol, codeína, dextrometorfano
  - - Ritonavir



## Situaciones especiales

- Insuficiencia renal y/o hepática
- Cardiópatas
- Ancianos y menores de 18 años
- Embarazo
- Anticonceptivos???
- Bajo peso (< 45 kg)
- Diabéticos tratados (con insulina o hipoglucemiantes)
- Historia traumatismo craneal



# Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a bupropión o a cualquiera de los componentes de los comprimidos
- H<sup>a</sup> actual o previa de crisis convulsivas
- H<sup>a</sup> actual o previa de anorexia nerviosa o bulimia
- Cirrosis hepática grave
- Antecedentes de trastorno bipolar
- Uso concomitante con IMAOs
- Tumor conocido en SNC
- Abstinencia a alcohol o benzodiazepinas

## Motivos recaídas con bupropión

<u>Razones para la recaída</u>	<b>BUP %</b>	<b>PLAC %</b>
Para reducir/controlar el stress	41	48
Estar con otros fumadores	45	45
<u>Porque el craving me desbordó</u>	<u>22</u>	<u>49 *</u>
Ante situación en la cual fumaba	27	30
Para reducir/controlar la frustración	23	27
Para reducir/controlar la colera	23	22
Porque estaba bebiendo alcohol	22	20
Porque estaba deprimido	14	16
Porque perdí la motivación	10	11
Porque estaba intranquilo	8	9
No lo saben	10	7

*Durcan et al (2000)*



## ¿Cuándo decidirse por bupropión?

- Ningún criterio inequívoco de indicación frente a la TSN
- En ausencia de contraindicaciones, valorarlo si:
  - Dependencia nicotínica
  - Antecedentes psiquiátricos previos
  - Contraindicación TSN
  - Fracaso previo de otras terapias
  - **Preferencias del paciente**



## CONCLUSIONES

- Bupropión es **primera línea** de tratamiento
- “Primer comprimido **sin nicotina** que actúa sobre los *componentes biológicos* de la adicción a la nicotina”
- Fármaco de **prescripción (con receta médica)** que ayuda a dejar de fumar a pacientes **motivados** para dejarlo. Es preciso ser cuidadosos en la prescripción, pero no es un producto peligroso
- Significativamente **más eficaz que placebo** y tanto como la terapia sustitutiva con nicotina



## CONCLUSIONES

- Reduce significativamente los síntomas de abstinencia y el craving (igual o menos que TSN)
- Su mecanismo de acción debe ser más estudiado
- No hay evidencia de que su acción antidepresiva sea su mejor contribución
- Efecto **provechoso en la ganancia de peso**
- **Bien tolerado, buena adherencia**
- **Indicado en todo tipo de fumadores**