

## **BUPROPION**

### *ELONTRIL<sup>?</sup> (GlaxoSmithKline)*

#### **DEPRESIÓN**

La **depresión** es el ejemplo más representativo de los denominados **trastornos afectivos**, que se caracterizan por la alteración del estado de ánimo del paciente, que puede estar reducido (ánimo depresivo) o elevado (euforia propia de los cuadros maníacos).

Los **trastornos depresivos** constituyen el grupo más importante de los trastornos afectivos, cuyos dos principales tipos son la depresión mayor o común y la distimia, y donde también se incluyen los **trastornos bipolares**, donde se combinan en diversa proporción fases depresivas con fases de euforia desbordada.

La **depresión mayor o depresión común** es el trastorno afectivo más frecuente, siendo más prevalente en la mujer que en el hombre (2:1). Con respecto a la edad, se puede presentar un episodio depresivo en cualquier momento de la vida, pero, según los estudios epidemiológicos, la edad media de comienzo se sitúa próxima a los 30 años, siendo similar en los dos sexos. El trastorno depresivo es entre 1,5 y 3 veces más frecuente en familiares directos de pacientes con depresión que en la población general.

El curso de la depresión es variable. En general, tienden a repetirse periódicamente durante toda la vida del paciente, siendo lo más habitual la aparición de episodios múltiples. Algunos pacientes presentan episodios aislados, separados por muchos años, mientras que en otros pacientes la depresión puede llegar a ser crónica.

El intervalo de bienestar entre episodios disminuye a medida que aumenta el número de episodios. Además, el aumento de episodios es un factor de riesgo de que se produzca otro nuevo episodio. En conclusión, la depresión mayor, si no se trata de forma adecuada, tiende a cronicarse.

La **distimia o trastorno distímico** es un trastorno crónico que persiste al menos durante dos años y en el que aparece un estado de ánimo depresivo, durante la mayoría de los días, que no alcanza un grado de severidad como para cumplir los criterios diagnósticos de un trastorno depresivo mayor. Gran parte de estos pacientes corresponden a lo que clásicamente se denominaba “neurosis depresiva”. La distimia suele tener un inicio temprano (en la infancia o la adolescencia) e insidioso (de desarrollo lento) y un curso crónico.

En cuanto a las tasas de prevalencia de la depresión varían entre el 5-10% a un mes, estimándose que más de 23 millones de personas sufren depresión en la Unión Europea, aunque tratándose de una enfermedad frecuentemente infradiagnosticada, la cifra real sea probablemente mucho mayor.

En España, los datos muestran una prevalencia ponderada del 6,9%, aunque si solo se consideran los síntomas depresivos recogidos en forma de cuestionarios, la frecuencia de los denominados “casos depresivos” es mucho mayor, oscilando entre el 15-36%. No obstante, en el supuesto más conservador (5%), la depresión afectaría a más de dos millones de españoles.

La OMS ha confirmado que la depresión es la primera causa de discapacidad en el mundo actual y supone un 27% de todos los casos de discapacidad generados por cualquier afección. Afecta a la calidad de vida del paciente de forma más intensa que otras patologías crónicas y supone una utilización de los servicios de salud en Atención Primaria tres veces superior a la media del resto de pacientes. En España, las depresiones constituyen más del 30% de las urgencias psiquiátricas y están detrás del 25% de todos los ingresos hospitalarios por trastornos mentales, lo que supone más de un millón y medio de estancias hospitalarias anuales.

La “hipótesis catecolaminérgica” fue la primera que se postuló como etiología de la depresión, sugiriendo que se debía a un descenso de los niveles de noradrenalina en la hendidura intersináptica. A principios de la década de 1970, se postuló la “teoría serotoninérgica” de la depresión, en oposición a la anterior, basada en un déficit de serotonina a nivel intersináptico en determinadas regiones cerebrales.

Algunos autores intentaron, posteriormente, conciliar ambas hipótesis, de forma que distintos componentes del “síndrome depresivo” serían debidos a la disminución de una determinada amina biológica. De esta forma, el enlentecimiento motriz típico de la depresión sería achacable al déficit noradrenérgico y la afectación del estado de ánimo a la disminución de la serotonina.

El desarrollo de nuevos agentes antidepresivos, sobre todo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), confirmaría la veracidad, aunque no en exclusiva, de estas hipótesis integradoras, que se fundamentarían en un modelo de “desregulación”, en el que no estaría implicada una sola vía de neurotransmisores, sino una alteración de varias, incluyendo la noradrenérgica, la serotoninérgica y la dopaminérgica.

Las teorías más recientes postulan que estos sistemas desregulados son una manifestación secundaria de ciertas anomalías en el funcionalismo de las cascadas bioquímicas intraneuronales y que los antidepresivos actuarían a modo de “conectores de un interruptor” que, modificando la tasa de monoaminas en la hendidura sináptica, contrarrestarían las anomalías mencionadas. Básicamente, la terapéutica farmacológica de la depresión mayor consta de las siguientes fases de tratamiento:

- **Fase aguda:** tratamiento de los síntomas del episodio de depresión mayor.
- **Fase de continuación:** el tratamiento debe continuarse hasta la recuperación del episodio (6-9 meses), después de la remisión de los síntomas. Esto se debe a que los síntomas pueden desaparecer antes de la resolución total del episodio depresivo. Si se interrumpe el tratamiento demasiado pronto tras la remisión de los síntomas, es probable que un 35-50% de los pacientes tengan una recaída a las 4-6 semanas.
- **Fase de mantenimiento o de prevención de recaídas:** una vez concluida la fase de continuación, la probabilidad de que vuelva a aparecer la enfermedad antes de 2 años es del 50%. El periodo de esta fase es variable en función de si se trata de un episodio único o si ya ha habido episodios previos:
  - En caso de episodio único habría que mantener el tratamiento al menos 6 meses después de la recuperación. Mantener el tratamiento como mínimo un año reduce el riesgo de un nuevo episodio en un 50%. A partir de entonces, se puede retirar gradualmente el tratamiento, revisando al paciente cada mes o mes y medio durante un tiempo mínimo de seis meses.
  - Si existen episodios depresivos previos y, sobre todo, si alguno de ellos se ha producido en los últimos 5 años, debe considerarse un tratamiento de mantenimiento de larga duración o indefinido, principalmente en los pacientes con alto riesgo de recaídas y teniendo en cuenta que los episodios se hacen más graves con las recurrencias.

La gama actualmente disponible de agentes antidepresivos se agrupa de la forma siguiente:

- *Inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) con acción antagonista sobre diversos receptores (adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos o histaminérgicos).* Este grupo incluye toda una serie de antidepresivos químicamente derivados de anillos orgánicos tricíclicos, por lo que generalmente se denominan *antidepresivos tricíclicos* (ADT).
- *Inhibidores de la monoamino-oxidasa.* Solo está disponible en España un inhibidor irreversible de las dos formas funcionales de la enzima (MAO-A y MAO-B) que es la tranilcipromina. Otro miembro de este grupo es la moclobemida, que se diferencia de los anteriores por inhibir de forma reversible y selectiva la MAO-A.

- *Antagonistas de los receptores  $\alpha_2$  presinápticos*. Mianserina y su análogo piridínico, la mirtazapina, son los únicos componentes de este grupo.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA)*. Aunque dentro de este grupo se puedan incluir la maprotilina y la viloxazina, sus perfiles receptoriales permitirían incluirlos en el primer grupo comentado, dejando como inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (NA) a la reboxetina y duloxetina.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*. Desde la introducción en España de la fluvoxamina, se han añadido fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram (así como su estereoisómero activo, el escitalopram).
- *Inhibidores no selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)*. A este grupo pertenecen venlafaxina.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina*. El bupropión constituye el único representante de este grupo.
- *Antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e inhibidores débiles de la captación de serotonina (SARI)*. Este grupo está formado por la trazodona, la etoperidona y la nefazodona. Su inclusión en este grupo se debe a su manifiesto efecto antagonista sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> y probablemente 5-HT<sub>2C</sub>, aunque también poseen una débil actividad inhibitoria de la recaptación de 5-HT.

El principal efecto psicotrópico de estos agentes es su capacidad para **recuperar el estado de ánimo** (humor) del paciente deprimido (efecto normalizador), aunque este efecto no se ponga de manifiesto de forma inmediata. De hecho, los ADT, al contrario que los IMAO, no pueden ser considerados como estimulantes, ya que su administración de forma aguda no provoca euforia ni estimulación psíquica, sino que, por contra, induce el sueño, producen cansancio, torpeza e inseguridad en bipedestación; si la medicación se toma durante algunos días más, el individuo presenta dificultad de concentración y de pensamiento.

En el paciente deprimido, estos efectos iniciales van desapareciendo para, al cabo de dos a cuatro semanas, dejar paso al efecto antidepressivo. Tras este periodo de latencia, empieza a ceder la depresión, mejorando el estado de ánimo paulatinamente, así como los trastornos del sueño y del apetito, al igual que las ideas de culpa y suicidio. Además del efecto esencial antidepressivo, estos fármacos pueden presentar una actividad asociada sobre síntomas no específicos de la depresión, como son la ansiedad y la inhibición psicomotora.

Estas propiedades **ansiolíticas** o desinhibidoras de la motricidad se manifiestan, a veces, desde los primeros días del tratamiento y pueden provocar una mejoría de la sintomatología predominante, que es independiente de la actividad antidepressiva. La desinhibición de la motricidad, antes que la recuperación del estado de ánimo, puede ser un importante factor de riesgo en pacientes depresivos con ideas suicidas. El efecto sedante que presentan algunos antidepressivos es achacable, básicamente, al bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  centrales e histaminérgicos H<sub>1</sub>.

Las acciones **vegetativas** que exhiben ciertos antidepressivos (ADT, ISRS y algunos modernos antidepressivos), así como los efectos **cardiovasculares**, son achacables a su capacidad para bloquear receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y colinérgicos, así como el transportador de noradrenalina. Estas acciones se traducen en efectos secundarios, como sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, ortostatismos, taquicardias reflejas, etc.

Aunque los IMAO carecen de afinidad por estos receptores, también pueden ocasionar efectos parecidos, sin que se conozca perfectamente su mecanismo. La hipotensión ortostática puede ser achacable a la inhibición de la captación de NA o a la estimulación de receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  centrales.

La inhibición inespecífica de la recaptación de noradrenalina y serotonina constituyen el cuerpo de acción antidepressiva de los ADT. Este efecto es variable entre los diversos agentes, en lo que a potencia y selectividad se refiere. En líneas generales, se considera que las aminas

terciarias (imipramina, clomipramina, amitriptilina) son inhibidores más potentes de la captación de 5-HT, mientras que las aminas secundarias (desipramina, nortriptilina) resultan más activas inhibiendo la captación de NA. Sin embargo, los estudios realizados *in vivo* indican que los metabolitos de las aminas terciarias inhiben también la captación de NA, por lo que no pueden considerarse como inhibidores selectivos de la captación de 5-HT.

Los ISRS potenciarían de forma directa la neurotransmisión serotoninérgica, al bloquear el transportador presináptico de 5-HT, mientras que en el caso de la reboxetina, su mecanismo íntimo de acción pasa por la potenciación de la neurotransmisión noradrenérgica, gracias a su capacidad de inhibir de modo selectivo la recaptación de NA. Por su parte, la venlafaxina es una sustancia dotada de capacidad inhibitoria de ambos sistemas de recaptación.

El incremento de monoaminas observado en la hendidura sináptica tras la administración de mirtazapina es debido al bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  presinápticos, que incrementa la neurotransmisión noradrenérgica (autorreceptores) y serotoninérgica (heterorreceptores) a nivel central.

Con respecto a los IMAO hay que apuntar que las descargas neuronales serotoninérgicas del rafe disminuyen bajo tratamiento agudo con IMAO-A, aunque este efecto se recupera hasta la normalidad, aproximadamente después de tres semanas de tratamiento. Este hecho se acompaña de una disminución de la sensibilidad de los autorreceptores serotoninérgicos, que permite la recuperación funcional de la neurona serotoninérgica. El efecto neto obtenido es una potenciación de la neurotransmisión serotoninérgica consecuente a una mayor actividad presináptica, que es capaz de solapar la disminución de sensibilidad observada en receptores 5-HT postsinápticos.

La experiencia clínica demuestra que la mejoría clínica obtenida con estos fármacos aparece de forma gradual y, en general, no se observa hasta la primera o segunda semana después de iniciado el tratamiento antidepresivo. Por ello, se postula la posibilidad de que el incremento en las concentraciones sinápticas de 5-HT y/o NA provoque en el sistema nervioso central cambios bioquímicos secundarios o terciarios que contrarrestarían las anomalías bioquímicas responsables de los trastornos depresivos.

En relación a este aspecto, algunos autores consideran que en los pacientes depresivos existe una actividad excesiva de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y/o serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, la cual es reducida o regulada a la baja (*down regulation*) por el tratamiento antidepresivo. En este sentido, es conocido el efecto regulador a la baja de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos por parte de los ADT, como la amitriptilina y la clomipramina, e incluso por los IMAO. Sin embargo, en relación con los ISRS, se ha podido comprobar que no todos ejercen esta acción farmacológica, descrita en el caso de la fluvoxamina, la fluoxetina y la paroxetina, y ausente en el caso de la sertralina y el citalopram.

Pero, además de la regulación a la baja de los receptores antes indicados, en algunos estudios experimentales se ha demostrado que los antidepresivos producen una desensibilización de los autorreceptores dopaminérgicos, una disminución de la densidad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ -presinápticos y una desensibilización del sistema *adenilatociclasa* acoplado a los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, los cuales podrían también contribuir a su actividad antidepresiva.

Todos los cambios adaptativos reseñados no se producen inmediatamente, de ahí el retraso en la aparición de la mejoría clínica. Las hipótesis últimamente reseñadas nos han permitido aunar toda una serie de resultados obtenidos tanto a nivel experimental como clínico. En este sentido, se ha demostrado que todos los antidepresivos y la electroconvulsivoterapia aumentan la neurotransmisión serotoninérgica en el SNC, a nivel de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>; los ADT y el electrochoque por aumentar la sensibilidad de estos receptores y los IMAO y los ISRS por desensibilización de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> presinápticos, lo que facilita la liberación de 5-HT y, por ende, su interacción con los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos.

**Tabla 1. Acciones farmacodinámicas de los antidepresivos: efectos terapéuticos y adversos**

Acción farmacodinámica	Efectos terapéuticos	Efectos adversos	Fármacos antidepresivos
Inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT)	Antidepresivo	Náuseas, nerviosismo, insomnio, disfunción sexual	ADT, ISRS, Venlafaxina
Inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA)	Antidepresivo	Taquicardia, hipertensión, temblores, disfunción sexual	ADT, venlafaxina, reboxetina
Agonismo 5-HT <sub>1A</sub> presináptico	Antidepresivo		ADT, IMAO, ISRS
Agonismo 5-HT <sub>1D</sub>		Cefalea, migraña	ISRS
Agonismo 5-HT <sub>2</sub>	Antidepresivo, antiobsesivo, antibulímico, anorexígeno	Insomnio, ansiedad, disfunción sexual, agitación, acatisia, disminución del apetito, aumento de la motilidad intestinal, náuseas, diarrea	ISRS
Desensibilización de receptores 5-HT <sub>1A</sub> presináptico	Antidepresivo		ADT, ISRS, venlafaxina
Bloqueo 5-HT <sub>2</sub>	Antidepresivo, mejora de la función sexual	Hipotensión	ADT, mirtazapina
Bloqueo 5-HT <sub>3</sub>	Antiemético		Mirtazapina
M		Visión borrosa, sequedad de boca, retención urinaria, taquicardia, trastornos de la memoria	ADT, mirtazapina
Bloqueo H <sub>1</sub>		Sedación, somnolencia, aumento de peso, mareos, hipotensión	ADT, mirtazapina
Bloqueo ? <sub>1</sub>		Hipotensión ortostática, vértigo, taquicardia refleja, sedación	ADT
Bloqueo ? <sub>2</sub>	Antidepresivo	Priapismo	ADT
Desregulación a la baja de receptores ?	Antidepresivo		ADT, ISRS, venlafaxina, reboxetina
Inhibición de la MAO	Antidepresivo	Hepatotoxicidad, hipertensión, cefalea, irritabilidad, trastornos sexuales, edemas, insomnio	IMAO

Se han señalado otros mecanismos complementarios o coordinados con los anteriores, entre los que caben citar cambios adaptativos del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, fosforilación de los microtúbulos neuronales y reducción de los niveles cerebrales de interleucinas y prostaglandina E<sub>2</sub>.

Los IMAO, por su parte, son compuestos que inhiben de forma irreversible el sistema enzimático MAO. La inhibición se debe a la inactivación del coenzima FAD (flavin-adenosin dinucleótido) por el IMAO, tras su oxidación por la MAO. La inhibición máxima se alcanza en clínica a los pocos días de iniciado el tratamiento y se precisan de dos a tres semanas, una vez suspendido el tratamiento, para restaurar nuevamente la actividad enzimática.

Posiblemente, debido al carácter irreversible de la inhibición, es necesario sintetizar nuevamente la enzima, algo que no sucede con los más modernos inhibidores reversibles (RIMA). La inhibición de la enzima, tanto a nivel central como periférico, impide la desaminación oxidativa de diversas aminas biógenas, por lo que los IMAO modifican ostensiblemente los niveles de éstas y de sus metabolitos. Finalmente, los IMAO inhiben también los sistemas enzimáticos de oxidación contenidos en los microsomas hepáticos, por lo que alteran el metabolismo de un gran número de medicamentos.

El incremento de monoaminas en la hendidura sináptica inicia una serie de cambios neuroquímicos intracelulares que influyen de forma decisiva en el efecto terapéutico de los fármacos antidepresivos. Estos han permitido proponer la hipótesis de que estos agentes, tras incrementar la acción de las monoaminas, *primeros mensajeros*, sobre sus correspondientes re-

ceptores y, con independencia de la vía de transducción de *segundos mensajeros* puesta en marcha (AMPc, DAG, etc.), tendrían un punto de convergencia común en las *proteincinasas* (PKA, PKC, PKCaM), consideradas *terceros mensajeros*, que controlarían la expresión génica, mediante la fosforilización de factores de transcripción que podrían considerarse como *cuartos mensajeros*.

Según esta hipótesis, los ISRS, los ADT y los IRNA tendrían un mecanismo común intracelular, muy alejado de su punto de acción en la hendidura sináptica, que modularía, a través de modificaciones de la expresión génica, la síntesis de determinadas sustancias, como la proencefalina, neurotensina, BDNF o enzimas, como la *tirosina-hidroxilasa* que, en definitiva, van a provocar cambios de adaptación funcional, acciones tróficas, o remodelados sinápticos, tendentes a contrarrestar las posibles anomalías presentes en la depresión.

En la actualidad, los antidepresivos se utilizan con gran profusión en toda una serie de cuadros psiquiátricos y no psiquiátricos. Dentro de los primeros, los trastornos afectivos unipolares, particularmente la depresión mayor, constituye su indicación principal, no sólo como tratamiento curativo, sino también profiláctico, para evitar o distanciar la aparición de una nueva fase depresiva o disminuir su intensidad. En la depresión mayor resultan eficaces en el 70% de los pacientes, por lo que en el 30% restante es necesario cambiar el antidepresivo o recurrir a otras alternativas (electroconvulsivoterapia) o a tratamientos combinados.

Los ensayos clínicos realizados con los nuevos antidepresivos ponen de manifiesto, en general, que estos agentes suelen tener una eficacia similar a la de los ADT e ISRS, con los que se han comparado. Algunos ensayos aislados con mirtazapina y reboxetina indican que su inicio de acción podría ser algo más precoz que el observado con los ISRS. Asimismo, la reboxetina parece tener mayor eficacia en el subgrupo de pacientes con depresión más severa.

Por último, los IMAO se consideran hoy en día agentes de segunda elección, debido a sus efectos indeseables y a los resultados de algunos ensayos clínicos que confirmaron una menor eficacia de estos fármacos en la depresión mayor, cuando se compararon con ADT, lo que ha limitado de forma considerable su utilización terapéutica. No obstante, en aquellos casos de intolerancia o falta de respuesta a los ADT u otros antidepresivos, así como cuando la electroconvulsivoterapia es rechazada o no aconsejable, los IMAO pueden ser de gran ayuda.

## ACCIÓN Y MECANISMO

Bupropión es un fármaco antidepresivo. Su mecanismo de acción no ha sido establecido de forma precisa, aunque parece actuar como un inhibidor de la recaptación de presináptica de dopamina y de noradrenalina y, en mucha menor proporción, de la serotonina. Es dos veces más potente inhibiendo la recaptación de dopamina que la de noradrenalina, siendo considerablemente más selectivo hacia la recaptación extraneuronal de este neurotransmisor que otros agentes antidepresivos.

También parece potenciar la actividad del Transportador Vesicular de Monoaminas de Tipo 2, implicado en el bombeo de dopamina, noradrenalina y serotonina desde el citosol al interior de las vesículas presinápticas en las neuronas, lo que podría facilitar el proceso de neurotransmisión, al incrementar los contenidos en neurotransmisores de dichas vesículas.

El bupropión, por sí mismo, es un débil inhibidor de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina, y de hecho la inhibición eficaz de la recaptación se produce con dosis más altas que las requeridas para producir sus efectos antidepresivos. En este sentido, el grado de ocupación del transportador de dopamina (DAT) por el bupropion y sus metabolitos en el cerebro humano oscila entre un 5% y un 35%. Para que la inhibición de la recaptación de dopamina constituyese un mecanismo relevante en la acción antidepresiva del fármaco sería necesario que esta ocupación fuese superior al 50%, tal y como sucede con los inhibidores de la recaptación de serotonina y el transportador de serotonina.

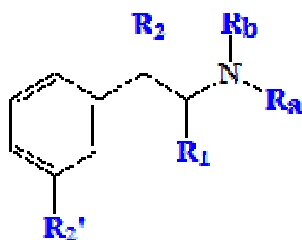
En estudios sobre animales, el bupropión ha mostrado que su capacidad inhibitoria de la recaptación de dopamina es 2,5 veces mayor que la de noradrenalina y 35 veces mayor que para serotonina. Por su parte, el principal metabolito fisiológico del bupropión, el hidroxibupropión, parece jugar un papel decisivo en la actividad antidepresiva del bupropión, fundamentalmente a través de efectos noradrenérgicos sobre diferentes estructuras, entre las que se incluyen el *locus ceruleus*. En este sentido, su capacidad inhibitoria sobre la recaptación de noradrenalina es 3 veces superior que sobre dopamina y 30 veces superior que sobre serotonina. Por otro lado, las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas parecen mediar de forma significativa en la acción farmacológica de los fármacos antidepresivos y, de hecho, la acción del bupropión sobre estas neuronas se ha relacionado con sus efectos sobre el comportamiento. En cualquier caso, la acción leve acción activadora dopaminérgica podría colaborar al efecto antidepresivo, pero sin llegar a ser su constituyente principal, amén de provocar una moderada activación del sistema nervioso central.

Aunque el hidroxibupropión tiene globalmente una menor afinidad que el bupropión sobre los transportadores de neurotransmisores, sin embargo las concentraciones que alcanza en el cerebro son más elevadas que las del propio bupropión. Tanto el bupropión como el hidroxibupropión tienden a acumularse en el cerebro, alcanzándose concentraciones hasta diez veces superiores a las plasmáticas.

Aunque su efecto sobre la recaptación de serotonina es mínimo, se ha comprobado que el bupropión es capaz de incrementar la excitabilidad de las neuronas serotoninérgicas, a través de mecanismos indirectos. Tiene efectos anticolinérgicos significativos, pero carece de efectos inhibidores de las MAO (*monoamino oxidasas*). Tampoco se ha relacionado el bupropión con una regulación a la baja (*downregulation*) de los receptores adrenérgicos, a diferencia de lo observado (especialmente para los receptores beta) con antidepresivos de tipo tricíclico (imipramina, etc) e IMAO (tranilcipromina).

El bupropión, administrado a pacientes con depresión es capaz de mejorar el estado de ánimo y actuar favorablemente sobre otros síntomas asociados. Su efecto antidepresivo tarda entre una y tres semanas en comenzar a manifestarse y puede requerir algún tiempo más para alcanzar el máximo efecto antidepresivo.

## ASPECTOS MOLECULARES



Derivado	R <sub>2</sub> '	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>
Anfetamina	-H	-H	-H	H-	-H
Amfepramona	-H	-O	-CH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Bupropion	-Cl	=O	-CH <sub>3</sub>	H-	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Metilfenidato	-H	-COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		-H

El bupropión es un antidepresivo estructuralmente relacionado con las anfetaminas y especial con la anfepramona, posiblemente el derivado anfetamínico con menor potencia neuroexcitadora. Sin embargo, a pesar de esta aparente relación estructural, el bupropión no puede ser considerado como un derivado anfetamínico y su perfil farmacológico es el de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de neurotransmisores.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del bupropión en pacientes con depresión mayor han sido adecuadamente contrastadas mediante ensayos clínicos controlados tanto con placebo como con comparadores activos.

Los criterios primarios de eficacia empleados en la mayor parte de los ensayos clínicos realizados han consistido en la variación media desde el inicio hasta el final del estudio en el *Test Psicométrico de Depresión de Hamilton (HAMD)*. Esta escala se elabora mediante una serie de cuestiones relativas a los síntomas y signos del paciente relacionados con la depresión, y valorados por un psiquiatra. Otro parámetro utilizado habitualmente es el tiempo medio transcurrido desde la resolución del cuadro y la recaída.

La escala de valoración de la depresión de Hamilton fue desarrollada inicialmente en 1960 y estaba constituida por 21 cuestiones (HAMD21), que podían ser puntuadas entre 0 y 2, o entre 0 y 4, según el tipo de cuestiones. En 1967, el propio autor propuso una reducción a 17 cuestiones (HAMD17), aunque actualmente se siguen utilizando ambas escalas. La puntuación registrada se suele interpretar como normalidad (7 o menos puntos), depresión leve o menor (8-14) y depresión mayor (15 o más puntos).

Las cuestiones se refieren a los siguientes aspectos (HAMD17):

1. Estado de ánimo deprimido, tristeza (melancolía), desesperanza, desamparo, etc.
2. Sentimiento de culpa
3. Suicidio
4. Insomnio precoz (al acostarse)
5. Insomnio intermedio
6. Insomnio tardío
7. Trabajo y actividades cotidianas
8. Inhibición psicomotriz (lentitud de pensamiento y palabra, capacidad de concentración, disminución de la actividad motora, etc)
9. Agitación psicomotriz
10. Agitación psíquica
11. Ansiedad somática (sequedad de boca, diarrea, hiperventilación, suspiros, transpiración, cefalea, etc).
12. Síntomas somáticos gastrointestinales
13. Síntomas somáticos generales
14. Síntomas genitales (disminución de la libido, alteraciones menstruales, etc)
15. Hipocondría
16. Pérdida de peso
17. Perspicacia (grado de percepción del problema)

Como criterios secundarios se utilizan frecuentemente la tasa de **respondedores** (porcentaje de pacientes tratados que experimentan una reducción de al menos un 50% en la escala HAMD17 o en otra escala similar) y la tasa de **remisiones** (porcentaje de pacientes con puntuación final de 7 o menos en dicha escala, o de 5 en la QIDS-SR-16).

También se hacen valoraciones en diferentes subescalas de la HAMD17, como la de *Core* (ítems 1, 2, 3, 7 y 8), la de *Maier* (1, 2, 7, 8, 9 y 10), la de *Ansiedad/Somatización* (10, 11, 12, 13, 15 y 17), la de *Retardo/Somatización* (1, 7, 8 y 14) o la de *Insomnio* (4, 5 y 6).

También se han empleado otras escalas, tales como la *Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)*, el *Inventario Rápido Autorreportado de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR-16)*, la de *Ansiedad y Depresión Hospitalarias (HAD)*, las de *Impresión Global Clínica (GCI)*, la de *Evaluación Global del Paciente (PGI)* o el *Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción*.

Finalmente, en diversos ensayos clínicos enfocados hacia la valoración de los efectos del tratamiento sobre la actividad sexual de los pacientes, se han empleado varias escalas, como la *SexFX* (escala de efectos sexuales), la *IRSE-F* (escala de funcionamiento y deseo sexual, valorada por el investigador).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doblemente ciego (Thase, 2006) se comparó bupropión (BU: 300-450 mg/d) con venlafaxina (VE: 150-225 mg/d) en un conjunto de 348 pacientes con depresión mayor, a lo largo de 12 semanas.

Los resultados mostraron similares variaciones medias en la escala HDRS-17, aunque las tasas de remisión fueron significativamente mayores con bupropión (46%) que con venlafaxina (33%). Por su parte, bupropión no afectó a la actividad sexual de aquellos pacientes que previamente mantenían una actividad normal, mientras que la venlafaxina la empeoró, siendo las diferencias significativas a partir de la segunda semana de tratamiento.

En otros dos estudios metodológicamente idénticos, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo (Clayton, 2006), se comparó bupropión (BU: 300-450 mg/d) con escitalopram (ES: 10-20 mg/d) sobre un total de 559 pacientes (276+273) a lo largo de 8 semanas.

Los resultados indicaron una mejor respuesta de ES sobre los valores medios de HDRS-17 que el placebo, mientras que BU no fue superior en términos estadísticos al placebo. No obstante, la variación media fue similar con BU y ES, así como las correspondientes tasas de remisiones, los porcentajes de pacientes que mejoraron y los cambios medios en las puntuaciones de las escalas CGI y HAD.

Por su parte, BU fue significativamente mejor que ES en cuanto a la incidencia de disfunción orgásmica (BU: 13-16%; ES: 29-32%; Placebo: 8-11%) y empeoramiento de la función sexual (BU: 18-22%; ES: 27-34%; Placebo: 14-16%).

En otro estudio multicéntrico y aleatorizado (Rush, 2006) se comparó durante 14 semanas al bupropión (BU: máximo de 400 mg/d) con sertralina (SE: máximo de 200 mg/d) y venlafaxina (VE: máximo de 375 mg/d), sobre 727 pacientes que habían manifestados ser resistentes o intolerantes a un antidepresivo ISRS (citalopram).

Los resultados mostraron unas tasas de remisión con BU del 21,3% (HDRS-16) y 25,5% (QIDS-SR-16), del 17,6/26,6% con SE y de 24,8/25,0% con VE. En cuanto a las tasas de pacientes respondedores, fueron del 26,1% con BU, 26,7% con SE y 28,2% con VE.

En otro estudio aleatorizado y doblemente ciego (Kennedy, 2006) se comparó bupropión (BU: 150-300 mg/d) frente a paroxetina (PA: 20-40 mg/d), 141 pacientes a lo largo de 8 semanas, con el fin de valorar su actividad antidepresiva y los efectos sobre la actividad sexual de los pacientes<sup>1</sup>. Los resultados no mostraron ninguna diferencia en cuanto a la eficacia antidepresiva, así como en la actividad sexual de las mujeres, mientras que BU tampoco afectó a la actividad sexual de los pacientes varones, pero sí lo hizo PA.

Con el fin de establecer el comportamiento diferencial del bupropión con respecto a otros antidepresivos en relación a subtipos de depresión, así como en relación al género y a la edad, se llevaron a cabo dos meta-análisis de un total de 16 estudios clínicos aleatorizados y doblemente ciegos, algunos de ellos controlados adicionalmente con placebo.

En el primero de ellos (Papakostas, 2006), se analizaron estadísticamente los resultados obtenidos en 6 ensayos clínicos, incluyendo a 1.317 pacientes, en los que se había comparado bupropión con antidepresivos de tipo ISRS, específicamente en la resolución de la somnolencia y la fatiga asociadas al cuadro depresivo. En este sentido, BU produjo mejores resultados en la resolución de la hipersomnia y de la fatiga que los ISRS y el placebo. La presencia de hipersomnia residual afectó al 20,5% de los tratados con BU y al 32,1% con ISRS, mientras que la fatiga residual estuvo presente en el 19,5% (BU) y 30,2% (ISRS).

En el segundo de estos estudios (Papakostas, 2007) se valoraron los resultados obtenidos en 10 ensayos clínicos, totalizando 2.122 pacientes (943 hombres y 1.179 mujeres), con el fin de determinar la potencial interacción existente entre el tratamiento y el género y la edad de los pacientes.

---

<sup>1</sup> En este estudio, las mujeres incluidas presentaban de partida valores de funcionamiento sexual peores que los varones.

Los resultados no indicaron efectos selectivos sobre ninguna de las 64 combinaciones analizadas, valorando los valores medios de HDRS-17 y diferentes subclases (melancolía, ansiedad, somatización, insomnio). La única excepción la constituyó el mayor porcentaje de mujeres tratadas con ISRS que experimentaron una reducción igual o superior al 50% en la subclase de somatización (58,8% ISRS vs. 63,9% BU). Las tasas de eficacia clínica sobre síntomas ansioso-somáticos o insomnio, o en según la edad (menores de 40 años, 40-55 y mayores de 55) y género, no mostraron diferencias significativas.

Otra comparación entre bupropión (BU) y antidepresivos ISRS (fluoxetina, sertralina o paroxetina) se llevó a cabo en otro meta-análisis (Thase, 2005), realizado sobre un conjunto de 7 estudios de 8 semanas de duración, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo (solo en 4), totalizando 1.875 pacientes. Los resultados mostraron tasas de respuesta y remisión del 62% y 47% (BU), y del 63% y 47% (ISRS). Globalmente, el tratamiento antidepresivos (BU o ISRS) mostró una significativa superioridad sobre el placebo, cuyas tasas globales de respuesta y remisión fueron del 51% y 36%, respectivamente.

Finalmente, en otro meta-análisis (Gartlehner, 2005), confeccionado con 20 estudios clínicos aleatorizados y doblemente ciegos, se analizaron las tasas de discontinuación del tratamiento en pacientes ambulatorios tratados con antidepresivos ISRS y otros de 2ª generación, incluyendo bupropión. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en dichas tasas de abandono, tanto globales (por cualquier motivo), como por efectos adversos o por falta de eficacia.

El perfil toxicológico del bupropión es superponible con el de los antidepresivos modernos, aunque con alguna peculiaridad. En general, los efectos adversos son relativamente frecuentes pero mayoritariamente leves y transitorios.

Los efectos adversos que se manifiestan con mayor frecuencia (>10%) son insomnio, cefalea, sequedad de boca, náuseas y vómitos. Con algo menos de frecuencia (<10% y >1%) se han descrito agitación, ansiedad, anorexia, reacciones de hipersensibilidad (urticaria, erupciones cutáneas, etc), temblor, mareos, disgeusia (alteración del gusto), alteraciones visuales (diplopia, etc), acúfenos, rubor, dolor abdominal, estreñimiento, sudación, fiebre, dolor torácico, as-tenia y aumento de la presión arterial, que puede ser eventualmente elevada.

Es importante indicar que el bupropión ha sido asociado con la aparición de cuadros convulsivos. Concretamente, se estima que un 0,1% de los pacientes tratados con dosis de 450 mg/d presentan convulsiones, mayoritariamente generalizadas de tipo tónico-clónico.

## **ASPECTOS INNOVADORES**

Bupropión es un fármaco antidepresivo cuyo mecanismo de acción no ha sido establecido de forma precisa, aunque parece actuar como un inhibidor de la recaptación de presináptica de dopamina y de noradrenalina y, en mucha menor proporción, de la serotonina. También parece potenciar la actividad del Transportador Vesicular de Monoaminas de Tipo 2, implicado en el bombeo de dopamina, noradrenalina y serotonina desde el citosol al interior de las vesículas presinápticas en las neuronas, lo que podría facilitar el proceso de neurotransmisión, al incrementar los contenidos en neurotransmisores de dichas vesículas.

Su eficacia antidepresiva ha quedado confirmada en ensayos clínicos controlados tanto con placebo como con diversos comparadores activos, como antidepresivos ISRS y otros antidepresivos de segunda generación, frente a los ha demostrado su no inferioridad.

Es eficaz también en la prevención de las recaídas estacionales de los cuadros depresivos y ha demostrado un cierto grado de eficacia en cuadros de resistencia o intolerancia a los ISRS, en la misma línea mostrada por otros antidepresivos modernos.

Es el primer representante del grupo de los *inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y dopamina*, aunque esto debe ser considerado siempre con cierta reserva dado que los sistemas neuronales que utilizan noradrenalina, dopamina o serotonina tienen interaccio-

nes recíprocas que virtualmente imposible actuar sobre un elemento neuronal específico sin afectar a los restantes, a través de efectos en cascada.

Su perfil toxicológico no es muy diferente del de los antidepresivos ISRS y similares, siendo los efectos adversos que se manifiestan con mayor frecuencia insomnio, cefalea, sequedad de boca, náuseas y vómitos, así como elevaciones de la tensión arterial, eventualmente graves.

Es importante indicar, no obstante, que el bupropión se asocia a una menor incidencia de trastornos sexuales (anorgasmia, etc) que los ISRS y algunos otros (venlafaxina), aunque no se dispone de estadios directamente comparativos con otros antidepresivos modernos al respecto. En cualquier caso, presenta similares tasas de abandono del tratamiento que la mayoría, ya sea por efectos adversos o por falta de eficacia clínica.

Presenta un perfil de interacciones complejo, debido que se trata de un inhibidor de la isoforma CYP2D6 del citocromo P450, responsable del metabolismo hepático de numerosos medicamentos. Asimismo, el bupropión es metabolizado mediante la isoforma CYP2B6, lo cual facilita la posibilidad de interacción con medicamentos inhibidores o inductores de ella.

Se trata de un fármaco con un margen terapéutico más bien estrecho, que ha sido asociado con la aparición de cuadros convulsivos. Concretamente, se estima que un 0,1% de los pacientes tratados con dosis de 450 mg/d presentan convulsiones, mayoritariamente generalizadas de tipo tónico-clónico. Con dosis de 900 mg (el doble del máximo oficialmente autorizado), el riesgo se multiplica por cinco. De hecho, este fue el motivo por el que fue retirado en 1985 de Estados Unidos<sup>2</sup>.

Por otro lado, los múltiples ensayos clínicos controlados no han conseguido establecer cuál es la dosis óptima de bupropión en el tratamiento de la depresión. Ciertamente, esto mismo le sucede a no pocos antidepresivos, incluso a alguno más veterano. En cualquier caso, la sugerencia es mantener la dosis lo más alejada posible del máximo recomendado, a fin de reducir el riesgo de convulsiones.

En el contexto del actual arsenal de medicamentos antidepresivos, el bupropión no parece aportar nada significativo, especialmente si se considera que su balance beneficio-riesgo no es precisamente de los mejores del grupo. Con todo, puede plantearse como una alternativa más a considerar en pacientes en los que otros tratamientos antidepresivos se relacionen con disfunción sexual, aumento de peso o una marcada somnolencia.

## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Especialidad	Laboratorio	Año
Bupropion	Zyntabac <sup>3</sup>	GlaxoSmithKline	2000

## COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Dosis diarias y coste	Bupropión	Fluoxetina	Escitalopram	Sertralina	Venlafaxina	Paroxetina
DDD <sup>4</sup> (mg, oral)	300 <sup>5</sup>	20	10	50	100	20
Coste DDD (€)	1,65	0,21	0,85	0,36	0,91	0,72
Coste anual (€)	603,22	78,41	311,94	130,31	333,61	264,23

<sup>2</sup> El bupropión fue autorizado como antidepresivo por la *Food & Drug Administration* (FDA) en diciembre de 1985. Sin embargo, fue retirado del mercado en 1986 debido a la detección de cuadros convulsivos relacionados con el medicamento. El fármaco fue reintroducido en julio de 1989, limitando su posología a un máximo de 450 mg/día y en marzo de 1997 recibió la aprobación para su uso en los tratamientos de deshabituación tabáquica (España lo hizo en 2000).

<sup>3</sup> La indicación autorizada para este medicamento fue el de tratamiento de deshabituación del tabaquismo.

<sup>4</sup> Dosis Diaria Definida, según la OMS.

<sup>5</sup> Esta DDD corresponde al bupropión utilizado en el tratamiento de deshabituación tabáquica. Por el momento, no se ha asignado ninguna DDD para su uso específico como antidepresivo; sin embargo, se ha indicado la dosis de 300 mg diaria como la más habitualmente utilizada en la mayoría de ensayos clínicos y ser la dosis diaria intermedia entre la dosis inicial (150 mg) y la máxima recomendada (450 mg).

## VALORACIÓN

<b>BUPROPION</b>	
<b>ELONTRIL (GlaxoSmithKline)</b>	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> Tratamiento de episodios de depresión mayor	
<b>VALORACIÓN GLOBAL:</b> SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.	?

### BIBLIOGRAFÍA

- **Clayton AH.** Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(4):457-66.
- **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(5): 736-46.
- **Foley KF, DeSanty KP, Kast RE.** Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother.* 2006; 6(9): 1249-65.
- **Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS, et al.** Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005; 20(2): 59-69.
- **Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, et al.** Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry.* 2006; 51(4): 234-42.
- **Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, 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(4): 226-9.
- **Papakostas GI, Nutt DJ, 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): 1350-5.
- **Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al; STAR\*D Study Team.** Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006; 354(12): 1231-42.
- **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; 26(5): 482-8.
- **Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, 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.
- **Tremblay P, Blier P.** Catecholaminergic strategies for the treatment of major depression. *Curr Drug Targets.* 2006; 7(2): 149-58.