

Eficacia y seguridad de la administración de tratamiento no nicotínico en la deshabituación tabáquica: a propósito del manejo terapéutico del bupropión

A. Pérez Trullén, I. Herrero* y M.L. Clemente**

Jefe de Sección. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Profesor asociado de Medicina-Unizar.

*Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. **Centro de Atención Primaria Perpetuo Socorro-Huesca.

Introducción

En el momento actual el uso de antidepresivos en el tratamiento del tabaquismo ha adquirido protagonismo, debido a que en 1990 tanto Glass¹ como Covery et al² demostraron que los fumadores sufrían con más frecuencia episodios de depresión que los no fumadores. A ello se añadió que en 1991 Hall et al³ detectaron que durante el proceso de cese del tabaquismo un 35% de casos padecían un cuadro depresivo, una de las posibles causas de recaídas. Entre las posibles explicaciones de la aparición de depresión estaría la disminución de las concentraciones de nicotina en sangre, las cuales reducen la liberación de aminas simpaticomínéticas (dopamina, noradrenalina, serotonina, etc.) en los circuitos de recompensa cerebral, que conducen a la aparición de sintomatología depresiva en estos sujetos, y esto desencadenaría la recaída⁴.

Concepto

El hidrocloruro de bupropión o anfebutamona es un psicofármaco tipo antidepresivo perteneciente al grupo de los antidepresivos de segunda generación (aminocinetona) con estructura monocíclica. Es un fármaco activo sobre el sistema nervioso central (SNC), con efectos noradrenérgicos y actividad dopaminérgica, considerándose un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina, sin interferir la recaptación de serotonina. En consecuencia, sus concentraciones aumentan en las sinapsis neuronales del núcleo *accumbens* y *locus ceruleus*⁵.

Evolución histórica

La actividad farmacológica del bupropión es conocida desde 1986. Fue registrado en EE.UU. como psicofármaco de tipo antidepresivo en 1989, sentándose con posterioridad la indicación para el tratamiento de deshabituación tabáquica. Así, en 1992 Ferry et al⁶ proponen su utilización, tras comunicar los resultados preliminares de su eficacia en un estudio realizado en pacientes

del Pettis Memorial Veterans Administration Medical Center de California en tratamiento con bupropión para su depresión, donde se observó que dejaban espontáneamente de fumar. Para su estudio eligieron a 42 varones fumadores, de los que a 14 (33,3%) se les administró bupropión de acción rápida, a dosis de 300 mg día durante tres meses, con sólo dos recidivas tanto a los tres meses (fin del tratamiento) como a los 6 meses. Ante estos resultados y tras varios ensayos clínicos a doble ciego, en 1994 Ferry y Burchette^{7,8} analizan a 190 fumadores sin depresión, a los que durante 12 semanas se les administraba bien placebo o bupropión a dosis de 300 mg/día y se les sometía a psicoterapia conductual. El índice de abstinencia a las 4 semanas de tratamiento en el grupo placebo fue del 24%, y en el de bupropión, del 40%; al finalizar el tratamiento a las 12 semanas era del 21 y el 28%, respectivamente. En 1996 Ferry y Schopper⁹ llevan a cabo el primer estudio comparativo de abstinencia de bupropión con respecto a tratamiento sustitutivo con nicotina (TSN), encontrando mejores resultados. También es de destacar que la forma de administración ha cambiado; inicialmente el fármaco era de liberación inmediata, y en la actualidad se utiliza de liberación sostenida, con lo que se evita el pico de concentración plasmática, mejorando así el perfil de seguridad del fármaco.

No fue hasta 1997 cuando la Food and Drug Administration (FDA) autorizó el empleo del bupropión y su comercialización en la deshabituación tabáquica, aunque se disponía de experiencia previa del fármaco como tal, al haberse utilizado desde 1988 como psicofármaco antidepresivo. Estudios posteriores, como el de Hurt et al¹⁰ de 1997, en que se valoraba la dosis (respuesta, y el de Jorenby et al¹¹ de 1999, que lo comparaba con otras sustancias, han consolidado su utilidad.

En diciembre de 1999 se acepta en la Unión Europea, siendo Holanda el primer país en hacerlo, para posteriormente, y por el procedimiento "reconocimiento mutuo", aprobarlo la mayoría, hecho que sucedió en España en julio de 2000.

Finalmente es de destacar que el bupropión representa el primer tratamiento farmacológico no nicotínico autorizado directamente en la dependencia del tabaquismo. Está comercializado en 51 países y ha sido administrado a más de 31 millones de personas en todo el mundo, de las cuales alrededor de 9 millones lo han

Correspondencia: Dr. A. Pérez Trullén.

Jefe de Sección. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

empleado para dejar de fumar. Así, según la Agencia Española del Medicamento, en colaboración con el resto de agencias europeas, se estima que hasta diciembre de 2001 en España han consumido este producto alrededor de 100.000 pacientes^{12,13}.

Farmacocinética

El bupropión es un psicofármaco de tipo antidepresivo, perteneciente al grupo de los antidepresivos de segunda generación (aminocinetona) con estructura monocíclica.

La formulación química es hidrocloreuro de 1-(3 clorfenil)-2 (1,1-dimetil) amino-1-propanona. Cabe destacar que, tras determinaciones realizadas, el bupropión de liberación prolongada o sostenida es bioequivalente a la formulación de liberación inmediata o rápida.

La absorción del bupropión parece ser rápida y completa tras la administración del fármaco por vía oral, no interfiriéndose de forma significativa la absorción con la toma de alimentos. Inmediatamente es transformado en sus metabolitos, lo que justifica que la disponibilidad sea reducida, estimada en animales en el 5-20% y siendo en humanos inferior al 50%^{14,15}.

El tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima de bupropión (tmáx), oscila entre 1 y 2 h desde la administración del fármaco y 3 h si es de liberación sostenida, cuya cinética es lineal y dependiente de la dosis utilizada¹⁶. Así, la máxima concentración plasmática se consigue a las 3 h de iniciar el tratamiento oral con 150 mg de bupropión (Cmáx: 140 µg/l), produciendo un incremento del 11% de la concentración máxima y del 17% del AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en el tiempo)¹⁷.

La distribución es amplia, como indica su volumen de distribución, 1,4 a 3,2 l/kg, superior al contenido de agua corporal total¹⁶. Esto sucede a pesar de que el fármaco circula en plasma unido a la albúmina en una proporción del 75-85%, con concentraciones plasmáticas de aproximadamente 239 mg/l^{18,19}. Presenta elevada difusión en el líquido cefalorraquídeo (LCR), habiéndose descrito una relación entre las concentraciones LCR/plasma de 0,45²⁰. También atraviesa la barrera placentaria y es detectable en la leche materna; así, las concentraciones de bupropión y sus metabolitos son mayores en la leche materna con respecto a las plasmáticas de la madre, entre 1,25 y 1,5 veces superiores, por lo que se recomienda que no se administre mientras dure la lactancia materna activa²¹.

El metabolismo del bupropión es muy amplio y se realiza a nivel hepático en el hepatocito. El fármaco sufre la hidroxilación y reducción del grupo carbonilo y se transforma en varios metabolitos, aunque los más importantes y activos son hidroxibupropión (HB), treohidrobupropión (TB) y eritrohidrobupropión (EB). La actividad farmacológica del HB es similar a la del bupropión, aunque el TB presenta la mitad de la actividad del compuesto original. Por otro lado, tanto el HB como el TB son detectables en plasma tras la administración de dosis única, mientras que el EB sólo es detectable tras la administración de dosis múltiple^{22,23}. Se-

gún Goodale et al²⁴, los estudios realizados *in vitro* en cromosomas hepáticos humanos han demostrado que la conversión del bupropión en su metabolito activo, hidroxibupropión, está catalizada por las isoenzimas que utilizan la vía del citocromo P450, básicamente por la isoenzima CYP2B6, aunque también se encuentran implicadas la 1A2, 2A6, 2E1, 3A4 y 2C9^{18,25}; mientras que la degradación de este metabolito podría estar mediada por la isoenzima CYP2D6²⁶. Con respecto a la catalización-formación del metabolito treohidroxibupropión, ésta sucede mediante la carbonil-reductasa y no por ninguna isoenzima CYP²⁴.

Como se ha mencionado, el bupropión es metabolizado principalmente a nivel hepático, por lo que la farmacocinética del producto podría ser diferente en fumadores y no fumadores. Sin embargo, Hsyu et al¹⁸ no detectan en adultos estas diferencias ni con relación al hábito tabáquico ni tampoco en cuanto al sexo (aunque la vida media del bupropión es un 15% más prolongada en las mujeres). Posteriores estudios como el de Stewart et al²⁷ en adolescentes tampoco detectan modificaciones de la farmacocinética del bupropión (a dosis única) ni de sus metabolitos en relación con el hábito tabáquico. Aunque sí las detectan al analizarlo con respecto al sexo: las chicas presentan importantes modificaciones metabólicas del bupropión y del HB con respecto a los chicos. Es de destacar la repercusión de estas diferencias sobre la aplicación de pautas terapéuticas con bupropión en adolescentes, aunque todavía no ha sido aclarada.

El bupropión desaparece del plasma de una forma bifásica. En las primeras 6 h postadministración la concentración plasmática se reduce en un 30%, mientras que la semivida de eliminación terminal es con dosis única de 14 h (8-24 h) y, tras dosis múltiples, de 21 h (8-39 h)¹⁶. Los metabolitos tienen una semivida de eliminación superior a la del bupropión: para el HB, entre 15 y 24 h; para el EB, entre 22 y 43 h, y para el TB entre 9 y 27 h^{15,20}.

La eliminación del fármaco se realiza a través de su metabolismo. Así, el bupropión y sus metabolitos sufren una posterior biotransformación y conjugación para formar el ácido metaclorohipúrico, principal metabolito urinario. Según Findlay et al¹⁹ menos del 0,6% del bupropión se excreta sin modificar en la orina ($\leq 0,6\%$ de una dosis oral de 200 mg), la cantidad restante se elimina en forma de metabolitos, especialmente por la orina, y en menor proporción, por las heces. La administración de una dosis única por vía oral a voluntarios sanos permitió comprobar que el 84% del fármaco administrado y/o de sus metabolitos se recogió en la orina y el 9% restante en las heces durante las 72 h siguientes a su administración²³.

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto de acción del bupropión en el tratamiento del tabaquismo se desconoce. No obstante, existen varias teorías que intentan explicar su efectividad en dicho tratamiento.

Se conoce que tanto el bupropión como su principal metabolito, el hidroxibupropión, están relacionados con el sistema monoaminérgico, principalmente con las ca-

tecolaminas noradrenalina y dopamina, inhibiendo la absorción o recaptación neuronal selectiva de noradrenalina y dopamina, incrementando los valores de dichas sustancias en las sinapsis neuronales del núcleo *accumbens* y del *locus ceruleus*²⁸, con escaso o mínimo efecto serotoninérgico por una menor proporción de serotonina en los núcleos dorsales del rafe. Sus actividades noradrenérgicas o dopaminérgicas podrían ser las responsables de su eficacia en el cese tabáquico. En general se acepta que la actividad noradrenérgica afecta a áreas del cerebro que tienen que ver con las propiedades de refuerzo de adicción a drogas, y la actividad noradrenérgica afecta al síndrome de abstinencia nicotínica (SAN)²⁸.

Además, se ha demostrado que el bupropión interacciona con los receptores nicotínicos neuronales y con la nicotina, bloqueando varios de sus efectos farmacológicos y comportándose como un antagonista de ésta, lo que refuerza su eficacia en el tratamiento de la deshabituación tabáquica^{29,30}.

Efectos dopaminérgicos

El bupropión incrementa los valores de dopamina en el espacio intersináptico extracelular del núcleo *accumbens*, no por aumento de su liberación, sino mediante la inhibición de la recaptación y el incremento de la expresión de ARNm para el transporte de la dopamina^{31,32}. Asimismo modifica las características de los receptores D2 de la dopamina a través de su intervención sobre la regulación dinámica del propio neurotransmisor, específicamente induciendo un incremento en su densidad, pero sin modificar la densidad de los receptores D1^{33,34}. Todo ello favorece la actividad dopaminérgica cerebral.

El bupropión es capaz de incrementar las concentraciones tanto de dopamina como de su metabolito, el 3-metoxitiramina (3MT), en diferentes regiones o zonas del SNC^{35,36}. Los valores de dopamina aumentan de manera dependiente de la dosis, lo mismo que los del ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético o ácido homovanílico (HVA), mientras que los efectos sobre las concentraciones del ácido 3-4-hidroxifenilacético (DOPAC) son mínimos^{37,38}. Además el bupropión es capaz de reducir las descargas neuronales (*firing*) en las áreas neuronales dopaminérgicas A9 (*pars compacta* de la sustancia negra) y A10 (área tegmental ventral) del diencefalo, efecto este que puede contribuir a controlar las propiedades adictivas de la nicotina a través del sistema dopaminérgico. Dichas acciones se realizan de forma dependiente de la dosis^{28,39}.

Nomikos et al³⁵ evaluaron los efectos del tratamiento crónico y agudo con bupropión sobre las concentraciones de dopamina en el núcleo *accumbens* en ratas, observando con ambos incrementos de la dopamina extracelular. El tratamiento crónico se asoció con un pico de incremento de las concentraciones de dopamina extracelular en el núcleo *accumbens* en comparación con el tratamiento agudo.

El bupropión, según una de las teorías, actúa de un modo indirecto, al evitar una importante ganancia de peso; en caso contrario esta característica podría comportar una mayor posibilidad de cuadro de depresión en determinados pacientes y, en consecuencia, una mayor

probabilidad de volver a fumar⁴⁰. Otra teoría se basa en el hecho de que los fumadores tienen una probabilidad superior de tener una historia de depresión mayor que los no fumadores³, pudiendo actuar la nicotina como un antidepresivo en dichos pacientes¹, dado que la nicotina activa el SNC liberando noradrenalina⁴¹, dopamina⁴² y serotonina en el cerebro, acción similar a la de los antidepresivos, del mismo modo que es capaz de reducir la monoaminoxidasa B, efecto que podría tener consecuencias antidepresivas⁴³. En el estudio de Hurt et al¹⁰ no se observaron efectos del bupropión sobre la depresión, medido mediante el Beck Depression Inventory. El bupropión, al inhibir la recaptación de dopamina, podría ser capaz de normalizar o equilibrar las concentraciones de dopamina previamente disminuidas en el SAN.

Efectos noradrenérgicos

El bupropión es también inhibidor de la recaptación selectiva de noradrenalina y, por tanto, incrementa sus valores en la hendidura sináptica, de la misma manera que hace con la dopamina⁴⁴. La posible participación de los mecanismos noradrenérgicos en la acción antitabaquismo del bupropión radica en el *locus coeruleus*, principal núcleo noradrenérgico en el SNC, del que se emiten proyecciones que van a innervar importantes estructuras, como el hipocampo, septo, hipotálamo, tálamo, cerebelo, neocórtex y amígdala. Algunas de estas estructuras se encuentran relacionadas con la fisiopatología y clínica de la dependencia y con el SAN, y van a ser el lugar de acción del bupropión.

Ferris y Cooper⁴⁵ demostraron que el hidroxibupropión, metabolito del bupropión, contribuye de forma significativa a los efectos sobre la acción noradrenérgica en el ser humano. Al evaluarlo Golden et al⁴⁶ observaron una reducción en el intercambio de noradrenalina de forma global sin alterar los valores plasmáticos, lo que hacía suponer que su actividad era noradrenérgica central. Esto fue corroborado experimentalmente por Shea y Wang⁴⁷, mediante un estudio electrofisiológico en ratas, observando una disminución de la activación de las neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. Se ha demostrado que el tratamiento crónico con bupropión disminuye o inhibe la expresión de la enzima tirosina-hidroxilasa en el *locus coeruleus*⁴⁸. Asimismo, en el tratamiento crónico el bupropión y el metabolito hidroxibupropión son capaces de producir una disminución de la densidad de los receptores betaadrenérgicos en áreas límbicas y corticales⁴⁹, y un incremento de los receptores noradrenérgicos de tipo alfa 1⁵⁰.

Por ello, el mecanismo de acción del bupropión, al contrarrestar los efectos de la nicotina, podría venir dado porque esta sustancia y su principal metabolito son capaces de inhibir selectivamente las descargas neuronales en el *locus coeruleus* sin afectar a las neuronas de tipo serotoninérgico presentes en el núcleo dorsal del rafe³⁹.

Efectos sobre los receptores nicotínicos

En 1999 Fryer y Lukas⁵¹, y un año más tarde Slemmer et al³⁰, publican sus estudios, en los que demost

ron que el bupropión puede actuar también como un antagonista funcional (no competitivo) de los receptores nicotínicos en el músculo y en los ganglios autónomos. Así, el bupropión bloquea con diferente potencia varios efectos farmacológicos de la nicotina como son la antinocicepción, los efectos motores, la hipotermia y los efectos convulsivos, entre otros. Esto indica que posee cierta selectividad por los receptores neuronales nicotínicos³⁰. También impide que la nicotina active los receptores neuronales nicotínicos de la acetilcolina (nAChRs) y, dentro de ellos, las subunidades $\alpha_3\beta_2$, $\alpha_4\beta_2$, α_7 , receptores responsables de los efectos psicoactivos y adictivos de la nicotina^{30,51}.

Posología

La pauta y dosificación de la administración de bupropión debe perfilarse, en cada caso, según los antecedentes personales patológicos y la existencia de posibles enfermedades concomitantes, aunque, según el estudio de Hurt et al¹⁰, es de 300 mg/día administrados en dos dosis de 150 mg, distanciadas entre 8 y 12 h, dado que fue con esta dosis con la que se obtuvieron mejores tasas de abstinencia con un menor aumento de peso.

En junio de 2001 se modifica la ficha técnica con el consentimiento en nuestro país de la Agencia Española del Medicamento^{12,13}. La pauta de administración diaria que se recomienda en adultos es de 150 mg durante los 6 primeros días, dosis que puede aumentarse a partir del séptimo día a 300 mg, repartidos en dos tomas de 150 mg, debiendo transcurrir como mínimo 8 h entre las dosis sucesivas. Se recomienda tomar la segunda dosis antes de las 17 h con el fin de disminuir la aparición de insomnio y en ningún caso debe excederse de esta dosis máxima (300 mg). Se fijará la fecha de dejar de fumar, en la segunda semana, continuando con la dosis del fármaco durante 7 a 9 semanas. Aunque para suspender el tratamiento con bupropión no es necesario reducir progresivamente la dosis, por haberse administrado durante poco tiempo, se aconseja, al igual que sucede con otros antidepresivos administrados durante mucho tiempo, reducir la dosis en los últimos días a la mitad para luego suspenderla.

La duración ideal del tratamiento todavía está por determinar, por lo que debemos tener en cuenta, por un lado, que tratamientos de más de 8 semanas con sustitutivos de la nicotina no parecen aumentar su eficacia⁵² y, por otro, que el bupropión utilizado como antidepresivo o como tratamiento del dolor crónico se prescribe durante meses. Por este motivo todavía se debe seguir investigando sobre la duración idónea de este tipo de tratamiento⁵. No obstante, Neumann et al⁵³ no encuentran diferencias entre la administración de bupropión durante 4 u 8 semanas, tras analizar los índices de abstinencia al cese del tratamiento a los tres y a los 6 meses del mismo. Por otra parte, Hays et al⁵⁴ detectan que el uso prolongado de 45 semanas tras el tratamiento convencional (58,8%, 461/784 casos) previene las recaídas, alargando el período en aparecer (67 frente a 156 días), con un índice de abstinencia a los 6 meses de finalizar

el estudio a doble ciego de bupropión con respecto a placebo del 55 frente al 44% ($p = 0,05$), y al año del 47 frente al 37% ($p = 0,034$), respectivamente, en ausencia de diferencias en el número y magnitud de los efectos secundarios.

Es recomendable que, conjuntamente con la administración de tratamiento farmacológico, se realicen sesiones de terapia psicológica individualizada de unos 15 min de duración por sesión y con una periodicidad semanal durante la fase de tratamiento, y cada mes a 6 meses en el período de seguimiento^{10,11,54}, o bien terapia de grupo semanal durante las 16 semanas, como se hizo en el estudio de Ferry y Burchette⁸.

Posología en situaciones especiales

Todo paciente susceptible de ser tratado con bupropión debe ser evaluado previamente para descartar posibles factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones u otra contraindicación. Es preciso la monitorización temporal de la presión arterial en aquellos pacientes a los que se les administra bupropión, y más si se les asocia TSN⁵⁵. Si a pesar de valorar el riesgo-beneficio se decide iniciar el tratamiento en un paciente con factores de riesgo identificados, tales como ser mayor de 65 años, padecer insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus tratada con hipoglucemiantes orales o insulina, uso de estimulantes o productos anorexígenos y consumo excesivo de alcohol, se recomienda no sobrepasar la dosis de 150 mg al día durante todo el período de tratamiento^{12,13} y llevar una vigilancia más intensa.

Eficacia terapéutica del bupropión

La guía inglesa de recomendaciones NICE (National Institute for Clinical Excellence)⁵⁶ reconoce que los fumadores que deseen abandonar el consumo de tabaco deben recibir el tratamiento farmacológico y apoyo psicológico necesarios, según las circunstancias y necesidades particulares de cada uno. Dicha actitud supone un gran avance en la lucha contra el tabaquismo, y en dicha guía se afirma que tanto el TSN como el bupropión son eficaces en el abandono del hábito tabáquico.

La Agency for Health Care Policy and Research (AHRQ) ha clasificado los fármacos empleados en el tratamiento de la deshabituación tabáquica en fármacos de primera línea (las diferentes formas de TSN comercializadas, además del antidepresivo bupropión) y fármacos de segunda línea (nortriptilina, clonidina y mecamilamina)⁵⁷. La elección de un fármaco de primera línea, cualquier forma de TSN o del TSN-bupropión, debe efectuarse sobre la base de la experiencia del médico en el manejo del fármaco elegido; en la contraindicación para el empleo de uno u otro; en las características psicofisiológicas del paciente (estado de depresión, incremento de peso, etc.), y finalmente en la preferencia y las experiencias previas que el paciente tenga⁵⁷. No existen en el momento actual circunstancias que favorezcan el empleo de TSN sobre el bupropión, o viceversa, salvo la existencia de contraindicación para el uso de

uno de ellos (evidencia B-NHS)⁵⁸. La AHRQ⁵⁷ recomienda el empleo del bupropión como fármaco de primera línea en la deshabituación tabáquica tras el trabajo de Jorenby et al¹¹, quienes encuentran mejores resultados con el empleo del bupropión en monoterapia o combinado con TSN-parche con respecto al uso de TSN-parche en monoterapia. Aunque en opinión de Silagy et al⁵⁹ y Hughes⁶⁰ los estudios son escasos e insuficientes para definir completamente su eficacia y su lugar en el tratamiento de la deshabituación, no existe una recomendación unánime para el uso combinado de TSN con TSN-bupropión (evidencia B-NHS)⁵⁸. Así, según el Cochrane Tobacco Addiction Group de la Cochrane Library⁵⁹, no hay todavía suficiente evidencia para recomendar los antidepresivos como terapia de primera línea en el tratamiento de la deshabituación tabáquica, respecto al tratamiento con nicotina; sin embargo, considera que debería tener un importante papel en los fumadores en quienes han fallado otros tratamientos.

La eficacia del bupropión como tratamiento coadyuvante del tabaquismo se ha estudiado en múltiples y diferentes ensayos clínicos.

Eficacia sobre la abstinencia tabáquica

Estudios que analizan la dosis respuesta. Los primeros estudios, como hemos mencionado, datan de 1992 y 1994, y fueron realizados por Ferry⁶⁻⁸. En 1997 Hurt et al¹⁰ realizan un ensayo controlado a doble ciego durante 7 semanas, con tratamiento mantenido con bupropión a diferentes dosis, en el que asignan 615 sujetos, fumadores mayores de 18 años y de consumo de más de 15 cigarrillos-día, al azar para recibir tratamiento con placebo o con una dosis de 100, 150 o 300 mg/día de bupropión. Generalmente el tratamiento lo iniciaban unos 7 días antes de la fecha fijada para dejar de fumar y lo mantenían durante 6 semanas más tras el cese, siendo además acompañado de psicoterapia conductual semanal mientras duraba el tratamiento y, posteriormente, a las 8, 12, 26 y 52 semanas. Las tasas de abstinencia puntual al año fueron significativamente mejores que las del grupo placebo (12,4%) para los grupos de 300 mg (23,1%) y de 150 mg (22,9%), no siéndolo el grupo de 100 mg (19,6%).

Estudios comparativos con otras sustancias. Aunque el primer estudio comparativo fue realizado por Ferry y Schopper⁹ en 1996, hay que destacar el de Jorenby et al¹¹ de 1999, que analiza a 893 fumadores, pero en este caso, además de bupropión, se estudiaba el efecto de los sustitutivos de nicotina en parche, bien en monoterapia o bien asociados, durante 9 semanas junto a la realización de psicoterapia conductual. Se dividió a los pacientes en 4 grupos; al primero se le administró placebo, al segundo TSN-parche (21 mg) en monoterapia, al tercero bupropión (300 mg día) y al cuatro conjuntamente TSN-parche más bupropión. Fueron seguidos a las 10, 12, 26 y 52 semanas del cese. Al año los pacientes con tratamiento activo presentaron mejores y significativos resultados (abstinencia puntual) con respecto a los del grupo placebo. Así, para el grupo placebo fue del 15,6%; para el de TSN-parche, del 16,4%; para bupropión, del 30,3%, y para TSN-parche más bupropión, del 35,5%.

Análisis del retratamiento. Muchos fumadores dejan de fumar pero recaen a pesar de la toma de tratamiento farmacológico, y lo intentan de nuevo bien con la misma terapia farmacológica o con otra diferente. Gonzales et al⁶¹ analizaron la utilidad del retratamiento con bupropión en un grupo de 450 fumadores tras recaída en un intento previo, con al menos dos semanas de tratamiento con bupropión y por causas ajenas a los efectos secundarios del fármaco. Estos autores observaron que al final del tratamiento con placebo el porcentaje de abstinencias era del 9% y, con bupropión, del 28%; a los 6 meses era del 2 y el 12%, respectivamente, concluyendo que se produjo un porcentaje de abstinencias con similar número y magnitud de efectos adversos.

Eficacia sobre las recaídas o recidivas

A pesar de los avances en el tratamiento del tabaquismo, aproximadamente un 70-80% de los ex fumadores recidivan en el plazo de 6 a 12 meses⁵². De ahí la importancia de conocer los factores que influyen en la recaída o recidiva para poder impedirlos y así mejorar esta tasa. Algunos autores proponen el empleo prolongado de bupropión como alternativa para disminuir el número de recaídas. Hays et al⁵⁴ analizan los resultados obtenidos en un principio en 784 fumadores tratados con bupropión (300 mg/día) durante 7 semanas, en los que el porcentaje de abstinencia al finalizar el tratamiento fue del 58,8% (461/784). Con este grupo de ex fumadores elaboraron un estudio con tratamiento prolongado durante 45 semanas más a doble ciego (placebo con respecto a bupropión) para valorar los índices de abstinencia y recidiva, y cuyos resultados se desglosan. Con respecto a la abstinencia a las 24 semanas fue del 44 respecto al 55% ($p = 0,05$), y a las 78 semanas, del 37,7 respecto al 47,7% ($p = 0,034$), respectivamente. El índice de recidivas fue a las 12 semanas del 41,9 respecto al 31,3% ($p = 0,023$) y, a las 24 semanas, del 57,7 respecto al 47,7% ($p = 0,037$), respectivamente, no existiendo diferencias en períodos posteriores; la latencia en recidivas fue de 65 respecto a 156 días ($p = 0,021$). Es decir, los autores encuentran que el tratamiento prolongado previene las recaídas durante el tiempo que dura el tratamiento con respecto al grupo placebo (156 respecto a 67 días) en ausencia de diferencias significativas en el número y magnitud de efectos secundarios. Igualmente Jamerson et al⁶² analizan el efecto de continuar administrando tratamiento en los pacientes que habían fracasado previamente durante el período convencional de tratamiento. Dichos autores observan al finalizar el estudio que en el grupo tratado con placebo había fracasado un 70%; con TSN, el 57%; con bupropión, un 47%, y en el grupo con tratamiento combinado TSN-bupropión, el 39%, unos 467 fumadores en total. A dichos pacientes se les continuó dando la misma medicación que recibían previamente durante 52 semanas más y se detectó que al año de finalizarlo el porcentaje de abstinencias era en el grupo placebo del 1%, en el de TSN del 2%, en el de bupropión del 10% y en el de TSN-bupropión combinados del 7%.

Efectos sobre los síntomas del síndrome de abstinencia nicotínica. Todos los fumadores, cuando dejan el consumo de tabaco, experimentan en mayor o menor grado síntomas que pertenecen al SAN. Dichos síntomas quedan amortiguados con el empleo de tratamientos farmacológicos apropiados. Jorenby et al¹¹ detectaron que los síntomas eran significativamente menores en los tratados con bupropión a dosis de 300 mg que en los que utilizaron placebo, y lo mismo sucedió con la monoterapia de TSN-parche o en el tratamiento combinado de TSN-bupropión.

Efectos sobre el peso corporal. El bupropión es efectivo en el tratamiento del tabaquismo, acompañándose además de una reducida ganancia de peso¹⁰. Este factor debe tenerse en cuenta en el proceso de deshabituación tabáquica, dado que son muchos los fumadores que no se atreven a dejar el tabaco por miedo a aumentar de peso, especialmente las mujeres⁶³. Asimismo, la ganancia de peso puede ser el desencadenante de una depresión que provoque la recaída^{2,40,64}. Según Westlund et al⁶⁵, el efecto del cese del tabaquismo con bupropión sobre el peso corporal es un incremento de 1,5 kg y, con placebo, de 1,8 kg. Del mismo modo se observa que la ganancia de peso es inversamente proporcional a la dosis de bupropión administrada (una ganancia de 2,9 kg en el grupo placebo, 2,3 kg en los grupos de 100 y de 150 mg, y 1,5 kg en el grupo de 300 mg)¹⁰. En el estudio de Jorenby et al¹¹ se detecta que con TSN se incrementa 1,6 kg y con bupropión 1,7 kg, siendo menor el incremento en el grupo de tratamiento combinado de TSN-bupropión con 1,1 kg.

La repercusión de prolongar el tratamiento durante 45 semanas con bupropión sobre el incremento de peso se ha estudiado ampliamente, destacando entre otros los trabajos de Rigotti et al⁶⁶, quienes observaron que los que recibieron tratamiento prolongado ganaban menos peso con respecto al placebo y que esta ganancia disminuyó progresivamente con el tiempo. Así, al finalizar el tratamiento la diferencia era de 4,1 kg; a los 18 meses, de 2,5 kg, y a los 24 meses, de 2,2 kg, destacando que era significativamente mayor la diferencia en las mujeres que en los varones. Hays et al⁵⁴ también analizaron las consecuencias del tratamiento prolongado sobre el peso corporal. A las 52 semanas fue de 5,6 respecto a 3,8 kg ($p = 0,002$) y a las 104 semanas de 5,4 respecto a 4,1 kg ($p = 0,016$). Destaca que los efectos sobre el peso corporal permanecen significativos tras un año del cese del tratamiento. Finalmente cabe reseñar la ausencia de diferencias en el número y magnitud de los efectos adversos durante el estudio y en períodos posteriores en los dos grupos analizados⁵⁴.

Efecto sobre las variables personales

En general se afirma que el sexo femenino se asocia con una menor tasa de abstinencia de tabaco y mayor número de recaídas, lo que es debido en parte a una mayor preocupación por la ganancia de peso al dejar de fumar y un mayor número de depresiones. Según Dale et al⁶⁷, no parece que el tratamiento con bupropión influya en la mujeres en ninguno de los aspectos antes

mencionados de manera suficientemente significativa para equipararse a la tasa de abstinencia de los varones, aunque el sexo masculino fue un factor predictivo de mayores tasas de abstinencia que en el femenino. Existe influencia étnica en la absorción y metabolismo de la nicotina como consecuencia de la activación de la enzima CYP2A6 según las diferentes etnias, con lo que puede afectar a la respuesta farmacológica. Esta afirmación fue realizada por Benowitz et al⁶⁸, quienes analizaron a 131 fumadores de diferentes etnias y observaron que los de raza china absorben menos nicotina y la metabolizan más lentamente (por una menor actividad de la enzima CYP2A6) que los latinos o los caucásicos, dato de interés para valorar la acción de la nicotina en el cese o en la recidiva, así como de los fármacos empleados para el mismo. Olapade et al⁶⁹ analizan a 106 fumadores (74 varones y 32 mujeres, de los cuales 63 eran de raza negra, 29 blancos y 14 de otras razas) en tratamiento con bupropión y observan mayor porcentaje de abstinencia en los varones, sin que existan diferencias significativas entre razas, con un 20% de abstinencias.

Efectos sobre el rendimiento clínico

De los estudios que analizan la relación coste-beneficio de la deshabituación tabáquica, incluido el bupropión, hay que destacar el de Nielsen y Fiore⁷⁰, quienes concluyen que el bupropión es el tratamiento con mejor relación coste-eficacia, como lo demuestran con el estudio en que el beneficio para una empresa durante el primer año después de dejar de fumar fue de 338 dólares por trabajador que intenta dejar de fumar con bupropión, comparado con 26 dólares para TSN-parche, 178 dólares para la combinación bupropión y TSN-parche, y 258 para el intento sin medicación.

Efectos sobre las implicaciones clínicas

En estudios previos en pacientes con depresión⁷¹ o con alcoholismo⁷² se habían comprobado unas tasas más elevadas de consumo de tabaco, mayor dependencia nicotínica y peores resultados en la deshabituación. Por este motivo Hayford et al⁷³ realizaron un estudio con fumadores que habían participado en uno previo de dosis-respuesta con bupropión, y que tenían antecedentes de depresión mayor y/o alcoholismo. Los autores señalan que la administración de bupropión es eficaz con independencia de que exista o no una historia previa de depresión o alcoholismo.

La relación del cese del tabaquismo en otras enfermedades psiconeurológicas fue constatado por Weiner et al⁷⁴, quienes analizaron el empleo de bupropión durante 12 semanas en 8 fumadores diagnosticados de esquizofrenia, concluyendo que este fármaco asociado a psicoterapia conductual puede ser útil en su deshabituación tabáquica.

El tabaco está relacionado en más del 80% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), su cese es el método más importante, sencillo y efectivo de intervención terapéutica para reducir el inicio y/o progresión de la esta enfermedad⁷⁵. Tashkin et

al⁷⁶ analizaron la eficacia y la seguridad del tratamiento convencional con bupropión en fumadores con EPOC de grado leve y moderado, y comprobaron que de forma global el porcentaje de abstinencia fue mayor en los casos de EPOC de grado leve que en los moderados. Globalmente, a los 6 meses dejaron de fumar un 16% de los pacientes tratados con bupropión, con respecto a un 9% con placebo. Al desglosarlo según el grado de EPOC, los casos leves tenían un mayor porcentaje de abstinencias que los moderados, siendo con bupropión del 29 respecto al 19% y con placebo del 18 frente al 7%, respectivamente. El número y magnitud de los efectos adversos de la administración del bupropión fueron similares en los dos grupos de EPOC.

Factores predictivos de éxito terapéutico con bupropión

Finalmente es importante incorporar los factores predictivos de éxito que influyen decisivamente a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento a administrar, la asociación o no de otra terapia farmacológica o psicoterápica, así como la duración e intensidad de esta última. Según Dale et al⁶⁷, el 70% de los fumadores tratados con bupropión que no fumaban al finalizar la segunda semana, independientemente de la dosis administrada, presentaron mayor porcentaje de abstinencia al finalizar la fase de medicación. Estos autores afirman asimismo que el bupropión de liberación sostenida o prolongada es eficaz en el tratamiento de fumadores. Entre los factores predictivos con mejores resultados tras el empleo de bupropión, independientemente de la dosis, figuraban la existencia de un bajo consumo de tabaco, ser varón, la duración de los intentos previos de abstinencia, breve (menos de 24 h) o prolongada (más de 4 semanas). Hayford et al⁷³ comunicaron que la ausencia de antecedentes de depresión mayor y de alcoholismo no eran factores predictivos de abstinencia del tabaco, mientras que el desarrollo de síntomas depresivos durante la fase de medicación era predictivo de un resultado peor.

Factores que limitan su uso

La limitación clínica del empleo del bupropión en la deshabituación tabáquica está condicionada por una serie de factores, que seguidamente comentaremos.

Interacciones medicamentosas

Como consecuencia de la actividad de las isoenzimas CYP450 en el metabolismo hepático del bupropión, se producen interacciones farmacológicas⁷⁷.

Se ha descrito que la carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ciclofosfamida y orfenadrina inducen la isoenzima CYP2B6 e incrementan el metabolismo del bupropión, disminuyendo en consecuencia su eficacia clínica⁷⁸, mediante la interrupción de la transformación de bupropión a su metabolito hidroxibupropión. Por el contrario, la cimetidina podría inhibir el metabolismo del bupropión, incrementando el riesgo de aparición de

efectos adversos, que no se observan si se administra en dosis única, como proponen Corrigan et al⁷⁹. Asimismo, la administración de valproato sódico puede incrementar las concentraciones séricas de hidroxibupropión, por inhibir su degradación⁷⁸. Este mismo efecto se ha descrito tras la administración de fluoxetina, pudiendo favorecer la aparición de efectos adversos⁸⁰, y el ritonavir.

Por otra parte, el bupropión es un inhibidor de la isoenzima CYP2D6, su administración conjunta con fármacos metabolizados por esta isoenzima debe realizarse con precaución. Entre los fármacos metabolizados cabe destacar varios antidepresivos tricíclicos (desipramina, imipramina, nortriptilina, clomipramina y amitriptilina), antipsicóticos (risperidona, tioridazina, haloperidol y trazodona), inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina y paroxetina), venlafaxina, bloqueadores alfa (carvedilol, timolol y metoprolol), antiarrítmicos (flecainida y mexiletina) y codeína. Por ello cabe esperar un aumento de las concentraciones de dichos fármacos y, en consecuencia, una potencial mayor toxicidad cuando se administran conjuntamente con bupropión, aunque apenas se dispone de estudios específicos. Es de destacar el caso publicado por Shad y Preskorn⁸¹, quienes detectan una disminución significativa del aclaramiento y un incremento de los valores séricos de imipramina y de su metabolito desipramina.

La administración concomitante de bupropión con fármacos capaces de disminuir el umbral convulsivo supone un factor de riesgo para la aparición de convulsiones, por lo que deben administrarse con precaución. Entre estos medicamentos se encuentran determinados antidepresivos, antipsicóticos, teofilina, corticoides sistémicos, tramadol, antibióticos tipo quinolonas, antimaláricos, antihistamínicos con efecto sedante. Asimismo debe evitarse la interrupción brusca de los tratamientos con benzodiacepinas¹².

Los efectos tóxicos agudos del bupropión (agitación, cambios psicóticos y convulsiones) se incrementan por la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), por lo que está contraindicado su empleo concomitante. Igualmente la administración conjunta de bupropión con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson produce un incremento de la incidencia de los efectos adversos de esta última, lo que podría estar relacionado con las propiedades dopaminérgicas del bupropión⁸². Elko et al⁸³ publican que la coadministración de zolpidem con bupropión incrementa el riesgo de padecer alucinaciones.

Contraindicaciones o precauciones

La Agencia Española del Medicamento, en colaboración con el resto de agencias europeas, afirma que no ha detectado hasta ahora un cambio en la relación riesgo-beneficio del producto y se sigue considerando pues, si no existe contraindicaciones, favorable para las condiciones de uso autorizadas. Insiste en la importancia de respetar las indicaciones, precauciones- contraindicaciones del producto, así como la posología recomendada.

En la ficha técnica del producto¹² y en diversas publicaciones^{5,10,11} figuran entre las contraindicaciones la hi-

persensibilidad al producto, la hipertensión arterial sistémica incontrolada, los trastornos convulsivos actuales o previos, traumatismos craneoencefálicos (TCE) graves, diagnóstico actual o previo de trastornos de la alimentación (bulimia o anorexia nerviosa), alcoholismo grave, cirrosis hepática, diagnóstico actual o previo de enfermedad bipolar (maníaco-depresiva) y tratamiento concomitante con antidepresivos tipo IMAO. Últimamente se ha añadido la presencia de tumores en el SNC, o pacientes en proceso de deshabituación alcohólica o en retirada de benzodiacepinas. Tampoco se recomienda su empleo, en el momento actual, en fumadores de menos de 18 años, embarazadas y madres que estén dando lactancia activa⁵⁶.

Prohibición en deportistas

En el Boletín Oficial del Estado, a fecha 17 de octubre de 2001⁸⁴, se recoge una resolución del Consejo Superior de Deportes del 2 de octubre de ese año, en la cual se aprueba la nueva lista de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos, así como de los métodos no reglamentarios de dopaje en el deporte. El bupropión se incluye entre las "sustancias de la sección II.1.1 como estimulantes tipo B".

Posología inadecuada y tasas de abandono.

Resulta interesante conocer la tasa de abandonos del tratamiento para poder valorar la utilidad de esta forma de prescripción. Hurt¹⁰ et al, en su estudio sobre la dosis (respuesta, encuentran que en el grupo al que se administraba placebo el porcentaje de abandonos era del 43%, en tanto que en el que recibió bupropión a dosis de 100, 150 y 300 mg era del 35, el 36 y el 29%, respectivamente. Con el fin de valorarlo con respecto a otras terapias farmacológicas, se analizó el estudio comparativo realizado por Jorenby et al¹¹, resultando que en el grupo placebo el porcentaje de abandonos fue del 48,8%, en el de monoterapia de TSN del 35,7%, en el de bupropión a dosis de 300 mg del 31,1% y en el de combinación de bupropión-TSN del 28,6%.

Efectos secundarios o morbilidad y tasas de abandono

Un factor importante es la valoración de las recaídas, conocer la tasa de abandonos como consecuencia de los efectos adversos o secundarios.

En el estudio de Hurt et al¹⁰ se observaron 37/616 casos (6%) de abandono del tratamiento por efectos secundarios, cuya tasa en relación con la dosis fue del 15% en el grupo que recibió placebo, del 6% con 100 mg de bupropión, del 5% con 150 mg y del 8% con 300 mg; para Settle⁸⁵ la morbilidad por bupropión está relacionada con la dosis. Al compararlo con otros métodos farmacológicos Jorenby et al¹¹ encuentran que globalmente fue de 79/893 casos (8,8%), siendo el porcentaje del 3,8% en el grupo de placebo, del 6,6% en el grupo de TSN en monoterapia, del 11,9% en el grupo de bupropión a dosis de 300 mg y del 11,4% en el grupo de TSN-bupropión.

Los efectos que con mayor frecuencia se presentan tras la toma de bupropión son la cefalea (26%), insomnio (34,6–42,4%), rinitis (26%), boca seca (12,8–13,1%), ansiedad y mareos, riesgo de crisis convulsivas, reacciones alérgicas dermatológicas (3%) con prurito e incluso en algún caso erupción intensa^{5,10,11,56,86}. El efecto adverso más relevante asociado al tratamiento con bupropión es la posible aparición de convulsiones, que se presentan con una incidencia de aproximadamente uno de cada 1.000 pacientes tratados (0,1%) y en la mayoría de casos han sucedido en pacientes que presentaban uno o más factores de riesgo de desarrollo de episodio convulsivo⁵⁶.

Entre los efectos adversos con menor frecuencia de presentación cabe destacar la reacción de enfermedad del suero (1-4%)⁸⁶, la aparición de depresión mayor en un 1,1 a un 2,7% de casos⁸⁷. Hurt et al¹⁰ constatan en su estudio un caso de aparición de irritabilidad extrema y agitación tras dejar de fumar. Los efectos secundarios tanto cardiovasculares (taquicardia sinusal) como sexuales son infrecuentes y generalmente están asociados a una sobredosificación^{88,89}.

Es de interés reseñar la afirmación de Ahluwalin et al⁹⁰, quienes destacan, a partir de los datos obtenidos en más de 6.000.000 millones de fumadores que han consumido bupropión, que su empleo de forma convencional tiene escaso poder de dependencia o abuso.

Recaídas

Es importante conocer qué factores están implicados en las recaídas de los fumadores para poder prevenirlos. Con esta finalidad Durcan et al⁹¹ estudian a 438 fumadores, de los cuales 244 (55,7%) presentaron recaídas. En el grupo que recibió placebo hubo 128/244 casos (52,5%), siendo las causas por orden de frecuencia el *craving* (49,2%), el estrés (48,4%), el contacto con otros fumadores (44,5%), encontrarse en situaciones en que antes fumaba (29,7%) y la frustración (26,6%), mientras que en el grupo que recibió tratamiento convencional con bupropión el número de recaídas fue de 116/244 (47,5%), siendo las causas, por orden de frecuencia, el contacto con otros fumadores (44,8%), el estrés (41,4%), encontrarse en situaciones en que antes fumaba (26,7%), la frustración (23,3%), ira o cólera (23,3%), y la existencia de *craving* (22,4%), cifra significativamente inferior a la aparecida en el grupo tratado con placebo.

Mortalidad

El Sistema Español de Farmacovigilancia no tiene registrado en su base de datos, a fecha de diciembre de 2001, ningún caso de muerte atribuible al medicamento. Con respecto a los fallecimientos comunicados en otros países, la mayor parte de los pacientes presentaba causas alternativas que podrían explicar la defunción, y en otros casos existía una contraindicación a su empleo¹³, como sucede en el estudio de Hurt et al¹⁰, en el que se constata un caso de muerte súbita en un paciente con miocardiopatía e hipertensión arterial sistémica previa.

BIBLIOGRAFÍA

- Glass RM. Blue mood, blackened lungs: depression and smoking. *JAMA* 1990;264:1583-4.
- Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 1990;31:350-4.
- Hall SM, Muñoz R, Reus V. Smoking cessation, depression and dysphoria. *NIDA Res Monogr* 1991;105:312-3.
- Eysenck HJ. The causes and effects of smoking. London: Temple Smith, 1980.
- Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59:1007-26.
- Ferry LH, Robbins AS, Scariati PD, Masterson A, Abbey DE, Burchette RJ. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride [abstract]. *Circulation* 1992;86:1-671.
- Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers [abstract]. *J Addict Dis* 1994;13:249.
- Ferry LH, Burchette RJ. Evaluation of bupropion versus placebo for treatment of nicotine dependence. *Actas de 147th Annual Meeting of the Washington, DC: American Psychiatric Association*, 1994; p. 199-200.
- Ferry LH, Schopper V. Bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation in an open clinical trial [abstract]. *J Invest Med* 1996;44:120.
- Hurt RD, Sach DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nide M, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
- Ficha técnica del producto bupropión. Laboratorio GSK y Esteve.
- Ministerio de Sanidad y Consumo: Agencia Española del Medicamento. Bupropión: cambios en la información de seguridad del producto. Madrid, 2001/04 del 30 mayo de 2001. Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/princip.htm>.
- Laizure SC, DeVane CL, Stewart JT, Dommissie CS, Lai AA. Pharmacokinetics of bupropion and its major basic metabolites in normal subjects after a single dose. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:586-9.
- Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single and multiple dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol* 1995;35:876-84.
- Lai AA, Schroeder DH. Clinical pharmacokinetics of bupropion: a review. *J Clin Psychiatry* 1983;44:82-4.
- AHFS (American Hospital Formulary Service). 1999.
- Hsyu PH, Singh A, Giargiari TD, et al. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 1997;37:737-43.
- Findlay JWA, Van Wyck Feet J, Smith PG, et al. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21:127-35.
- Golden RN, DeVane CL, Laizure SC, Rudorfer MV, Sherer MA, Potter WZ. Bupropion in depression: II. The role of metabolites in clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:145-9.
- Briggs GG, Samson JH, Ambrose PJ, et al. Excretion of bupropion in breast milk. *Ann Pharmacother* 1993;27:431-3.
- Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999;19:467-89.
- Schroeder DH. Metabolism and kinetics of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44:79-81.
- Goodale E, Ascher J, Batey S. Cytocrome P450 metabolism of bupropion (abstract). 7th ISSX. 1996; 10:371.
- Ekins S, Bravi G, Ring BJ, Gillespie TA, Gillespie JS, Vandenbranden M, et al. Three dimensional quantitative structure activity relationship analyses of substrates for CYP2B6. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:21-9.
- Pollock BG, Sweet RA, Kirshner M, Reynolds CF. Bupropion plasma levels and CYP2D6. *Ther Drug Monit* 1996;18:581-5.
- Stewart JJ, Berkel HJ, Parish RC, Simar MR, et al. Single-dose pharmacokinetics of bupropion in adolescents: effects of smoking status and gender. *J Clin Pharmacol* 2001;41:770-8.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
- Benowitz NL, Peng MW. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000;13:265-85.
- Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:321-7.
- Eshleman AJ, Henningsen RA, Neve KA, Janowsky A. Release of dopamine via the human transporter. *Mol Pharmacol* 1994;45:312-6.
- Petrie EC, Veith RC, Szot P. Bupropion and desipramine increase dopamine transporter mRNA expression in the ventral tegmental area/substantia nigra of rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:845-56.
- Vassout A, Bruinink A, Krauss J, Waldmeier P, Bischoff S. Regulation of dopamine receptors by bupropion: comparison with antidepressants and CNS stimulants. *J Recept Res* 1993;13:341-54.
- Cheetham SC, Kettle CJ, Martin KF, Heal DJ. D1 receptor binding in rat striatum: modification by various D1 and D2 antagonists, but not by sibutramine hydrochloride, antidepressants or treatments which enhance central dopaminergic function. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;102:35-46.
- Nomikos GG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Effects of chronic bupropion on interstitial concentrations of dopamine in rat nucleus accumbens and striatum. *Neuropsychopharmacology* 1992;7:7-14.
- Brown EE, Damsma G, Cumming P, Fibiger HC. Interstitial 3-methoxytyramine reflects striatal dopamine release: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1991;57:701-7.
- Nomikos GG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. Acute effects of bupropion on extracellular dopamine concentrations in rats striatum and nucleus accumbens studied by *in vivo* microdialysis. *Neuropsychopharmacology* 1989;2:273-9.
- Gazzara RA, Andersen SL. The effects of bupropion in vivo in the neostriatum of 5 day old and adult rats. *Brain Res Dev* 1997;100:139-42.
- Cooper BR, Wang CM, Cox RF, Norton R, Shea V, Ferris RM. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:133-41.
- Lief HI. Bupropion treatment of depression to assist smoking cessation. [carta]. *Am J Psychiatry* 1996;153:442.
- Wise RA. Brain neuronal systems mediating reward processes. En: Smith JE, Lanc JD, editors. *Neurobiology of opiate reward mechanisms*. New York: Elsevier Biomedical Press, 1983; p. 405-38.
- Clarke PB. Nicotine dependence-mechanisms and therapeutic strategies. *Biochem Soc Symp* 1993;59:83-95.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-6.
- Ferris RM, Barret R, Cooper BR. Studies of bupropion's mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1983;44:74-8.
- Ferris RM, Cooper BR. Mechanism of antidepressant activity of bupropion. *J Clin Psychiatry Monogr* 1993;11:2-14.
- Golden RN, Rudorfer MV, Sherer MA, et al. Bupropion in depression. I. Biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:139-43.
- Shea VK, Wang CM. Bupropion inhibits the firing rates of noradrenergic but not serotonergic neurons [abstract]. *Soc Neurosci Abstr* 1985;11:185.
- Nestler EJ, McMahon A, Sabban EL, Tallman JF, Duman RS. Chronic antidepressant administration decreases the expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7522-6.
- Perumal AS, Smith TM, Suckow RF, Cooper TB. Down regulation of beta-receptors by bupropion and its major metabolite in mouse brain. *Neuropharmacology* 1986;25:1323-6.
- Klimek V, Nowak G, Czyrak A. Central effects of repeated treatment with bupropion. *Pol J Pharmacol Pharm* 1985;37:243-52.
- Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:88-92.
- Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. *JAMA* 1994;271:1940-7.
- Neumann JK, Peebles B, East J, Ellis AR. Nicotine reduction: effectiveness of bupropion. *Br J Psychiatry* 2000;177:87-8.
- Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *An Intern Med* 2001;135:423-33.

PÉREZ A, ET AL. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO NO NICOTÍNICO EN LA DESHABITUACIÓN TABÁQUICA: A PROPÓSITO DEL MANEJO TERAPÉUTICO DEL BUPROPIÓN

55. Prochazka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000;117:169S-175S.
56. National Institute for Clinical Excellence Technology Appraisal Guidance, n.º 39. Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. 2002.
57. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research, 2000. Publication n.º 2000-0032.
58. West R, Mc Neill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;55:987-99.
59. Sylagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane Library*. Issue 3, Oxford: Up date Software, 2000.
60. Hughes JR. Smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;341:610-1.
61. Gonzales DH, Nides MA, Ferry L, Kustra RP, Jamerson BD, et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:438-44.
62. Jamerson BD, Nides M, Jorembly DE, Donahue R, Garret P, Johnston JA, et al. Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy and placebo. *Clin Ther* 2001;23:744-52.
63. Klesges RC, Somes GW, Pascale R, et al. Knowledge and beliefs regarding the consequences of cigarette smoking and their relationships regarding to smoking status in a biracial sample. *Health Psychol* 1988;7:387-401.
64. Shiffman S. Relapse following smoking cessation: a situational analysis. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:71-86.
65. Westlund RE, Jamerson B, Glover E, Davis K. Bupropion hydrochloride sustained release tablets (BUP SR) is associated with reduced weight gain during quitting smoking: aggregated analyses of BUP SR vs placebo in quitters and nonquitters. *Actas de 11th World Conference on Tobacco or Health*; 2000, agosto 6-11; Chicabo.
66. Rigotti NA, Thorndike AN, Durcan MJ, White JD, et al. Smokers taking bupropion gain less weight after smoking cessation: a gender-related effect. *J Gen Intern Med* 2000;15(Suppl1):93.
67. Dale LC, Glover ED, Sachs DPS, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Bupropion for smoking cessation: predictors of successful outcome. *Chest* 2001;119:1357-64.
68. Benowitz N, Herrera B, Jacob P, Pérez-Stable EJ. Slower metabolism and reduced in take of nicotine from cigarette smoking in chinese-americans. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:108-15.
69. Olopade CO, Colah JJ, Wilken L, Kustra RP, et al. An open trial of bupropion SR as an aid to smoking cessation treatment in adult cigarette smokers receiving Medicaid. *Actas de 6th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*; 2000, febrero 18(20. Arlington, VA. Arlington, VA: Soc Res Nicotine Tob, 2000; 20.
70. Nielsen K, Fiore MC. Cost-benefit analysis of sustained-release bupropion, nicotine patch, or both for smoking cessation. *Prev Med* 2000;30:209-16.
71. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-9.
72. Hurt RD, Dale LC, Offord KP. Nicotine patch therapy for smoking cessation in recovering alcoholics. *Addiction* 1995;90:1641-6.
73. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatric* 1999;174:173-8.
74. Weiner E, Ball MP, Summerfelt A, Gold J, Buchanan RW. Effects of sustained-release bupropion and supportive group therapy on cigarette consumption in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:635-7.
75. Panwels RA, Buist S, Calverley P, Jenkins Ch, Hurd SS. Gold strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
76. Tashkin DP, Kanner RE, Bailey WC, Buist SAP, Anderson P, Nides MA. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a double-blind, placebo controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
77. Jefferson JW. Drug interactions –friends or foe? *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):37-47.
78. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, Pazzaglia PJ, et al. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:327-33.
79. Corrigan B, Hsyu PH, Kustra R. A randomized, crossover study to evaluate the pharmacokinetic effect of cimetidine on wellbutrin (bupropion-HCl) sustained release in healthy subjects (abstract). *Pharm Res* 1997;14:S560.
80. Preskorn SH. Should bupropion dosage be adjusted upon therapeutic drug monitoring? *Psychopharmacol* 1991;27:637-43.
81. Shad MU, Preskorn SH. A possible bupropion and imipramine interaction. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:118-9.
82. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:1092-4.
83. Elko CJ, Burgess JL, Robertson WO. Zolpidem-associated hallucinations and serotonin reuptake inhibition: a possible interaction. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:195-203.
84. Resolución del Consejo Superior de Deportes. *Boletín Oficial del Estado (BOE)* del 17 de octubre de 2001, n.º 249, p. 38161.
85. Settle EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):32-6.
86. Tripathi A, Greenberger PA. Bupropion hydrochloride induced serum sickness-like reaction. *Ann Allergy asthma immunol* 1999;83:165-6.
87. Patten ChA, Rummans TA, Croghan IT, Hurt RD, Hays JT. Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60:436-41.
88. Dale LC, Ebbert JO, Hays JT, Hurt RD. Treatment of nicotine dependence. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1311-6.
89. Shrier M, Díaz J, Tsarouhas N. Cardiotoxicity associated with bupropion overdose. *Ann Emerg Med* 2000;35:100.
90. Ahluwalia JS, Winter PD, Tucker VL. Summary of safety profile of bupropion HCl (Zyban) [póster]. *Society for Research on Nicotine and Tobacco*; 1999; noviembre 25(26; London.
91. Durcan MJ, Deener G, White JD, Sherrill C, Gonzales D, Sachs DPL, et al. Factors associated with relapse: lessons from a bupropion SR relapse prevention trial. *Actas de 11th World Conference on Tobacco or Health*; 2000, agosto 6(11; Chicago.