

BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

Edita: Comisión de
Farmacia e
Terapéutica.



Volumen III. Número 4.

Xerencia de
Atención Primaria
de Ourense.

BUPROPIÓN

Grupo terapéutico: N07A2A. Deshabitantes del tabaco.

Nombre comercial:

Zyntabac ® (Laboratorios Glaxo Wellcome), Quomen ® (Lab. Dr. Esteve).

Presentaciones:

150 mg, 60 comprimidos de liberación prolongada (12.774 ptas.).

Indicaciones autorizadas:

Conjuntamente con el apoyo motivacional, está indicado para ayudar a dejar de fumar en pacientes con dependencia a la nicotina.

Características de prescripción y dispensación:

Con receta médica. No está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

► El **bupropión** es un antidepresivo, que fue autorizado por la FDA en diciembre de 1985, pero que fue retirado del mercado debido a la detección de cuadros convulsivos relacionados con el medicamento. Se reintrodujo en 1989 como agente antidepresivo, y en marzo de 1997 recibió la aprobación para su uso en tratamientos de deshabituación tabáquica. Actualmente ha sido autorizada su comercialización en España como deshabitante del tabaco. Actúa como inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina), con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y no inhibe la acción de ninguna monoaminoxidasa. Aunque se desconoce el mecanismo por el cual el bupropión facilita la deshabituación tabáquica, se piensa que el incremento de noradrenalina provocaría una amortiguación de los síntomas asociados a la abstinencia nicotínica, mientras que el aumento de dopamina provocaría un mecanismo de "recompensa", reduciendo con ello las necesidades de nicotina y, consecuentemente, el deseo de fumar.

Farmacocinética

- Su absorción no está totalmente determinada, aunque parece que se absorbe al menos un 87 por ciento, y que no se ve afectada por la ingesta de alimentos.
- Se distribuye ampliamente, presentando una unión a proteínas plasmáticas de un 84%.

- Se metaboliza en el hígado, dando lugar a 3 metabolitos activos.
- Se elimina, metabolizado en su mayor parte, por la orina (10%) y las heces (87%).
- Su vida media y la de sus metabolitos es de 22-37 horas.

Posología

- ▶ La dosis inicial es de 150 mg/día, durante tres días, seguida de 150 mg dos veces al día.
- ▶ En ancianos, pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y pacientes con insuficiencia renal, la dosis recomendada es de 150 mg una vez al día.
- ▶ Deben transcurrir al menos 8 horas entre dosis sucesivas.
- ▶ La duración del tratamiento será de 7-9 semanas.
- ▶ El tratamiento debe ser interrumpido si no se observa efecto alguno a las 7 semanas.
- ▶ Dado que el inicio de la actividad del bupropión requiere entre 1 y 2 semanas, es precisa su administración durante ese tiempo antes del día del abandono definitivo del tabaco.

Interacciones

- ▶ Dado que fumar está relacionado con un aumento de la actividad del enzima CYP1A2, tras dejar de fumar, puede disminuir el aclaramiento de medicamentos metabolizados por este enzima (Teofilina, tacrina y clozapina).
- ▶ Bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, son inhibidores de la ruta CYP2D6, por lo que la terapia concomitante con medicamentos metabolizados por esta isoenzima, con índices terapéuticos estrechos, incluyendo ciertos antidepresivos (desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (risperidona, tioridazina), beta-bloqueantes (metoprolol) y antiarrítmicos del tipo C1 (propafenona, flecainida) deberá iniciarse en el margen más bajo del intervalo de dosis del medicamento concomitante.
- ▶ Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo (hidroxibupropión), principalmente por el citocromo P450 2B6 (CYP2B6). Por consiguiente, deberá tenerse precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos que afectan a esta isoenzima (orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida).
- ▶ Como bupropión se metaboliza ampliamente, se aconseja tener precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos que inducen (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), o inhiben (cimetidina) el metabolismo, pues pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.
- ▶ La administración de bupropión a pacientes que reciben levodopa concurrentemente deberá realizarse con precaución, ya que puede haber una mayor incidencia de efectos indeseables.

Eficacia clínica

En 4 ensayos clínicos, randomizados y controlados con placebo (**Ferry 1992, Ferry 1994, Hurt 1997, Jorenby 1999**), se demostró una eficacia estadísticamente superior de bupropión frente a placebo.

En uno de ellos (**Hurt 1997**) se compararon distintas dosis de bupropión (100, 150 y 300 mg al día) frente a placebo durante 7 semanas. Los porcentajes de abandono del tabaco a las 7 semanas fueron del 19% con placebo, 28,8% con 100 mg/día de bupropión, 38,6% con 150 mg/día, y 44,2% con 300 mg/día. Un año después, los porcentajes de abandono fueron del 12,4%, 19,6%, 22,9% y 23,1%, respectivamente. Al final del tratamiento (7 semanas), los pacientes tratados con placebo experimentaron un mayor aumento de peso (2,9 kg) que los tratados con bupropión (2,3 kg con 100 y 150 mg, y 1,5 kg con 300 mg).

En otro (**Jorenby 1999**), los pacientes fueron

tratados con placebo, parches de nicotina, bupropión, o bien, bupropión y parches de nicotina. La duración del tratamiento fue de 9 semanas con bupropión (150 mg/día los tres primeros días, y, después, 150 mg dos veces al día) o placebo, y de 8 semanas con parches de nicotina (21 mg/día de la 2ª a la 7ª semana; 14 mg/día durante la 8ª semana; y 7 mg/día durante la 9ª semana) o placebo.

Los índices de abstinencia al cabo de un año fueron de 15,6% con placebo, 16,4% con parches de nicotina, 30,3% con bupropión y 35,5% con bupropión y parches de nicotina.

Otro estudio (**Hays 2000**) evaluó la eficacia con bupropión en la prevención de recaídas, en personas que habían dejado de fumar tras 7 semanas de tratamiento con bupropión. Estos pacientes recibieron dosis de 300mg/día de bupropión durante 45 semanas; y no hubo diferencias significativas al año de finalizado el tratamiento.

Efectos adversos

Las reacciones adversas a veces se solapan con las propias de la retirada de la nicotina. Las más frecuentes son: insomnio (30-40%), sequedad de boca (10%), rinitis, cefalea y ansiedad. Con el uso de bupropión hay riesgo de aparición de con-

vulsiones, lo que parece estar relacionado con la presencia de factores de riesgo predisponentes. En el caso de pacientes con la dosis máxima recomendada (300 mg/día), la incidencia de convulsiones es, aproximadamente, de un 0,1% (1/1000).

Ferry 1992	No existe información sobre efectos adversos.
Ferry 1994	No existe información sobre efectos adversos.
Hurt 1997	37 pacientes abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos: 8 con placebo (5%), y 9 con bupropión 100 mg (6%), 7 con bupropión 150 mg (5%), y 13 con bupropión 300 mg (8%).
Jorenby 1999	79 pacientes abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos: 6 con placebo (3,8%), 16 con parches de nicotina (6,6%), 29 con bupropión (11,9%) y 28 con el tratamiento combinado (11,4%).
Hays 2000	41 pacientes abandonaron el tratamiento a causa de los efectos adversos: 17 con placebo y 24 con bupropión.

Contraindicaciones

- ▶ Hipersensibilidad al bupropión o a cualquiera de los excipientes.
- ▶ Pacientes con un trastorno convulsivo actual o pasado.
- ▶ Pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.
- ▶ Pacientes con cirrosis hepática grave.
- ▶ Pacientes con historia de trastorno bipolar (maníaco-depresivo).
- ▶ Uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Deberán transcurrir por lo menos 14 días entre la interrupción de la administración de IMAO irreversibles y el inicio del tratamiento con bupropión. En cuanto IMAO reversibles, el período depende de la semivida de eliminación plasmática del producto específico.
- ▶ Pacientes con historia de trastorno bipolar.
- ▶ No se recomienda su uso durante el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años, ya que no se ha evaluado su eficacia y seguridad en estos pacientes.

Precauciones

- ▶ Se administrará bupropión con extrema precaución a pacientes con una o más condiciones que predisponen a un umbral de convulsiones más bajo, tales como:
 - ▶ Historia de traumatismo craneal.
 - ▶ Tumor en el sistema nervioso central.
 - ▶ Administración concomitante de otros medicamentos de los que se conoce que disminuyen el umbral de convulsiones (antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos).
- ▶ Además, deberá tenerse precaución en aquellas circunstancias clínicas relacionadas con un mayor riesgo de convulsiones, como: uso abusivo de alcohol, interrupción repentina de la administración de alcohol y benzodiazepinas, diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina y uso de estimulantes o productos anorexígenos.
- ▶ En el caso de terapia combinada con parches de nicotina, debido a la potencial aparición de elevaciones de la presión arterial.
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, insuficiencia renal y ancianos.

Conclusiones

- El bupropión ha demostrado ser relativamente eficaz en el abandono del hábito tabáquico en personas sanas, con índices que oscilan entre el 23%-30% al cabo de un año, si bien hay que tener en cuenta que el placebo lo fue en un 12%-15%.
- Es necesario demostrar si esta eficacia, obtenida en voluntarios sanos altamente motivados y seguidos intensivamente, puede alcanzarse en la práctica clínica real.
- No existen evidencias suficientes para recomendar bupropión en vez de parches de nicotina, ni viceversa. La elección debe hacerse en función de las preferencias del paciente, coste, disponibilidad y perfil de efectos adversos. El bupropión podría ser una alternativa en pacientes en los que ha fracasado la terapia con parches de nicotina.
- El riesgo de convulsiones está relacionado con la dosis, si bien a dosis de hasta la máxima recomendada (300 mg/día) la incidencia de convulsiones es, aproximadamente, de un 0,1%. Sin embargo, el insomnio, un efecto secundario frecuente, aparece al pasar de 150 a 300 mg al día.
- La terapia combinada de bupropión + parches de nicotina produjo tasas de abstinencia ligeramente mayores, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- El efecto que el bupropión tiene sobre la ganancia de peso parece limitado al tiempo durante el cual se utiliza el medicamento. Su efecto a largo plazo no ha sido determinado.
- La duración del tratamiento con bupropión es de 7-9 semanas; no obstante, la duración óptima del tratamiento no se ha determinado.



ibliografía

LIBROS
GUÍAS
MANUALES

- Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA et al.: A comparison of sustained-release bupropión and placebo for smoking cessation. N Engl J Med 1997; 337: 1.195-1.202.
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al: A controlled trial of sustained-release bupropión, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340: 685-691.
- McAfee T, France E: Sustained-release bupropión smoking cessation (Correspondence). N Engl J Med 1998; 338: 619-620.
- Hughes JR: Smoking cessation (Correspondence). N Engl J Med 1999; 341: 610-611.
- Bupropión y deshabituación del tabaquismo. Panorama actual del medicamento. 2000; 24 (236): 671-679.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T: Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
- Ficha técnica de bupropión: Zyntabac ® Glaxo Wellcome; julio 2000. Quomen ® Lab. Esteve; noviembre 2000.

Autores: Julio Rodríguez, Rosa Fernández, José Iglesias, M^a Auxiliadora Carnero, Teresa Moreira, Pilar Quintero y Francisco Pascual. El Boletín de Información Farmacoterapéutica es una publicación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Xerencia de Atención Primaria de Ourense. **Unidad de Farmacia de Atención Primaria:** Julio Rguez Garrido. **Facultativos de Atención Primaria:** Andrés García Mata, Gabriel Díaz Grávalos, Rubén Vilaríño Méndez y Gerardo Rodríguez Dguez. **Servicios de Atención Especializada:** Juan Varela Correa, Pilar Rodríguez Rodríguez, Ángeles Castillo, José Luis Jiménez Martínez y Miguel Gelabert Camarasa. **Xerencia de Atención Primaria:** Luis Á. Prieto Robisco y M^a Dolores López Martínez. Toda la correspondencia y sugerencias se dirigirán a la Dirección Asistencial de Atención Primaria de Ourense. Avda. de Zamora, 13-3º. Teléf.: 988 386 424. Fax: 988 386 451.