



# HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA



Vol. 2, Nº 6/2001

## BUPROPION

Rausell Rausell V.J., Sanz Moreno J.A.  
Farmacéuticos de Atención Primaria de Murcia.

La dependencia al tabaco es la principal causa de morbi mortalidad prevenible en el mundo desarrollado. Es el principal factor de riesgo de las enfermedades crónicas más prevalentes en nuestro medio (enfermedad cardiovascular y cáncer).

La terapia farmacológica disponible hasta ahora para dejar de fumar era la sustitución con nicotina (chicles, parches, sprays). El bupropion es un antidepresivo no relacionado estructuralmente con antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ni con los IMAO. Es un inhibidor muy débil de la recaptación neuronal de noradrenalina, serotonina y dopamina y no inhibe la monoaminooxidasa<sup>1</sup>.

El bupropion, conjuntamente con apoyo motivacional, está indicado para ayudar a dejar de fumar en pacientes con dependencia a la nicotina<sup>2</sup>. Su mecanismo de acción como ayuda para dejar de fumar se desconoce, pero se supone que está mediada por mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos<sup>3</sup>.

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse cuando el paciente todavía fuma, requiriéndose aproximadamente una semana de tratamiento para alcanzar el nivel de estado estacionario en sangre<sup>4</sup>. El paciente debe fijar un día dentro de la segunda semana en el que dejará de fumar. Los pacientes deberán ser tratados durante 7 a 9 semanas y el tratamiento se suspenderá si no se observa efecto alguno a las 7 semanas<sup>2</sup>.

La pauta de administración diaria que se recomienda en adultos es de 150 mg durante seis días, pudiendo aumentarse esa dosis a partir del séptimo día a 300 mg repartidos en 2 tomas de 150 mg, debiendo transcurrir como mínimo 8 horas entre dosis sucesivas. La dosis única máxima no debe exceder de 150 mg y la dosis diaria total máxima no debe exceder de 300 mg

*Niños, adolescentes:* no recomendado en menores de 18 años.

*Ancianos:* administrar con precaución, pueden ser más sensibles. La dosis recomendada es de 150 mg al día.

*Insuficiencia hepática:* precaución, aumenta la variabilidad farmacocinética en insuficiencia leve a moderada, la dosis recomendada es de 150 mg una vez al día.

*Insuficiencia renal:* precaución, 150 mg una vez al día.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia del bupropion como ayuda para dejar de fumar se ha establecido en estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos. Se incluyó a pacientes  $\geq 18$  años, fumadores de  $\geq 15$  cigarrillos al día, sin alteraciones depresivas y motivados para dejar de fumar. Durante el tratamiento recibieron apoyo psicológico (motivación individualizada cada semana) y llamadas telefónicas de refuerzo durante todo el estudio. El seguimiento de los pacientes fue de 12 meses.

*Bupropion frente a placebo<sup>5</sup>:* la prevalencia puntual de pacientes que abandonó el tabaco (porcentaje de pacientes que no fumaron en los 7 días previos a la evaluación), confirmados por medida de monóxido de carbono en sangre, fue superior para bupropion 150 mg ( $p=0,02$ ) y 300 mg ( $p=0,01$ ).

*Comparación de bupropion sólo o asociado a parches de nicotina frente a placebo<sup>6</sup>:* bupropion fue significativamente superior a placebo y parches de nicotina, tanto en prevalencia puntual de abstinencia como en abstinencia continua a los 12 meses y no hubo diferencias significativas con la asociación de bupropion + parches de nicotina. Hubo más abandonos de tratamiento por efectos adversos en el grupo del bupropion que los grupos placebo y parches de nicotina.

**Efectos sobre la ganancia de peso:** la ganancia de peso fue menor en los pacientes tratados con bupropion. Pero al finalizar el tratamiento este efecto no se mantiene.

### SEGURIDAD<sup>2,4,7</sup>

En abril de 2001, el *Committee on the Safety of Medicines* del Reino Unido emitió una nota informativa sobre las notificaciones de reacciones adversas: 4.986, de las que 35 fueron mortales. La *Agencia Española del Medicamento* también emitió una nota señalando que la seguridad del medicamento está siendo controlada por los países europeos de forma coordinada y animaba a cumplir las recomendaciones establecidas en la ficha técnica.

Respecto a los casos de muerte en el Reino Unido, la mayor parte de los pacientes presentaba causas alternativas que explicarían el fallecimiento, y el medicamento no contribuyó a la misma. Pero en algunos casos sí era posible la participación del fármaco, siendo pacientes que presentaban una clara contraindicación, al uso del medicamento.

Según las evaluaciones de las diversas agencias europeas del medicamento, por el momento no se ha detectado un cambio en la relación beneficio/riesgo y sigue considerándose favorable para las condiciones de uso autorizadas. Pero *es importante respetar la indicación, contraindicaciones del medicamento y dosis recomendadas, y siempre bajo un estrecho control médico.*

**Contraindicaciones:** 1) Hipersensibilidad al bupropion. 2) Trastorno convulsivo actual o pasado. 3) Diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa. 4) Cirrosis hepática. 5) Antecedentes de trastorno bipolar. 6) Tratamiento actual o en los 14 días previos con IMAO. Además en Mayo de 2001 se añadieron estas contraindicaciones: 7) pacientes con tumor en el Sistema Nervioso Central y 8) pacientes en proceso de deshabituación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas.

Los **efectos adversos** más habituales (>1 por 100) son: fiebre, alteraciones gastrointestinales (sequedad de boca, náuseas, vómitos), alteraciones del SNC (agitación, insomnio, depresión, cefalea, temblor), alteraciones cutáneas/hipersensibilidad (rash, prurito, urticaria), alteraciones del gusto. No habituales (>1/1.000 y <1/100) dolor torácico, astenia, taquicardia, aumento de la presión arterial (a veces grave), confusión, anorexia, tinnitus. Raros (>1/10.000 y <1/1.000): convulsiones, vasodilatación, hipotensión postural, síncope, reacciones de hipersensibilidad más graves incluyendo angioedema, disnea/broncoespasmo y shock anafiláctico, artralgia, mialgia, eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson.

La incidencia de *convulsiones* es de aproximadamente 1 de cada 1.000 pacientes tratados. La mayoría de los casos descritos hasta la fecha han ocurrido en pacientes que presentaban uno o más factores de riesgo para el desarrollo de un episodio convulsivo. No debe excederse la dosis diaria recomendada (300 mg), ya que la incidencia de convulsiones aumenta la dosis. **Factores de riesgo** que predisponen a la aparición de convulsiones (además de los señalados en las contraindicaciones): 1) Administración concomitante de otros medicamentos que disminuyen el umbral de convulsiones (antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos con efecto sedante). 2) Historia de traumatismo craneal. 3) Diabetes tratada con hipoglucemiantes o insulina. 4) Uso de estimulantes o productos anorexígenos.

## INTERACCIONES<sup>2,3,4</sup>

Fumar aumenta el metabolismo de muchos fármacos vía inducción enzimática, al dejar de fumar se puede alterar la farmacocinética y respuesta a fármacos que el paciente esté tomando (ej. teofilina, tacrina, clozapina).

Puede interactuar con fármacos que inducen su metabolismo (ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) o lo inhiben (ej. cimetidina). El bupropion se metaboliza principalmente a través del citocromo P-450, isoenzima CYP2B6, por lo que habrá que tener precaución cuando se administre junto a fármacos que afectan a esta

isoenzima (ej. orfenadrina, ciclofosfamida, ifosfamida). El bupropion inhibe la isoenzima CYP2D6, con lo que puede aumentar los niveles de los fármacos con índices terapéuticos estrechos que se metabolizan por esta vía como ciertos antidepresivos (ej. desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (ej. risperidona, tioridazina), beta-bloqueantes (ej. metoprolol) y antiarrítmicos del grupo IC (ej. propafenona, flecaínida). Los IMAO y levodopa aumentan la toxicidad del bupropion.

## CONCLUSIONES

Bupropion se ha mostrado eficaz como ayuda para dejar de fumar en pacientes muy motivados junto a consejo antibaíquico. Los estudios que han evaluado su eficacia se han realizado sobre una población muy seleccionada y probablemente no se obtengan las mismas proporciones de abandono de tabaco en la población general.

No hay evidencias definitivas en el sentido de que el bupropion sea superior a los parches de nicotina. La elección de uno u otro debería basarse en el perfil de efectos adversos, interacciones y preferencia de los pacientes.

En cuanto a su seguridad, la relación beneficio/riesgo es favorable, pero el medicamento puede ocasionar efectos adversos graves, por lo que se han de respetar las dosis recomendadas y las contraindicaciones.

## PRESENTACIONES

**Quomen®** (Laboratorio Esteve)  
**Zyntabac®** (Laboratorio Galxo Wellcome S.A.)  
150 mg, 60 comprimidos Retard.  
Precio. 12.744 pts.  
Dispensación con receta médica.  
No financiado por el Sistema Nacional de Salud.

## COSTE DE TRATAMIENTOS COMPLETO

Bupropion comp.	25.488 ptas.
Nicotina parches	22.924-23.164 ptas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Metha NB. The chemistry of bupropion. J Clin Psychiatry 1983; 44: 56-59.
2. Ficha Técnica de Bupropion: **Zyntabac®**. Laboratorio Glaxo Wellcome, S.A. Mayo 2001.
3. Anónimo. Bupropion to aid smoking cessation, Drug Ther Bull 2000. 38(10):73-5.
4. Bupropion Hydrochloride. Mosby's GenRx®, 11<sup>th</sup> ed. 2001.
5. Hurt Rd, Sachs DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Eng J Med 1997; 337: 1195-202.
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Eng J Med 1999; 340: 685-91.
7. Panorama Actual Med 2001; 25(242):321-326.

Comité de redacción: Víctor Rausell Rausell, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, Juan Antonio Sanz Moreno.  
Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Dirección Territorial de Murcia. INSALUD.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia (farmac@gapmu01.insalud.es), Cartagena (farmac@gapct02.insalud.es) y Lorca (farmac@gapl03.insalud.es).