

Bupropión y depresión bipolar

Jose M. Crespo-Blanco¹
 Narcís Cardoner-Álvarez¹
 Victor Navarro-Odriozola²
 Gemma García-Parés³
 Josefina Pérez-Blanco⁴
 Manel Sánchez-Pérez⁵
 Carlos Roncero^{6,7}
 Grupo EUCB*

¹Servicio de Psiquiatría
 Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL
 CIBERSAM

²Programa Clínico Depresión
 Servicio de Psiquiatría
 Instituto Clínico de Neurociencias
 Hospital Clínic de Barcelona

³Programa Clínico Depresión
 Servicio de Psiquiatría

⁴Instituto Clínico de Neurociencias
 Hospital Clínic de Barcelona

⁵Unitat de Psiquiatria Geriàtrica
 Sagrat Cor, Serveis de Salut Mental
 Martorell. Barcelona

⁶Servicio de Psiquiatría-CAS Vall d'Hebron
 Hospital Universitario Vall d'Hebron
 Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB)

⁷Departamento de Psiquiatría
 Universidad Autónoma de Barcelona

INTRODUCCIÓN

La depresión bipolar es una entidad clínica compleja, heterogénea, grave y con elevadas tasas de morbilidad¹. El manejo específico de la depresión en el curso de un trastorno bipolar constituye un aspecto crucial del tratamiento de la enfermedad. Pese a esta trascendencia, el tratamiento farmacológico de este tipo de episodios constituye uno de los temas más controvertidos de la psiquiatría actual. Litio, lamotrigina, quetiapina, la terapia electroconvulsiva y los antidepresivos son las opciones terapéuticas más recomendadas en diferentes guías de práctica clínica, pero con diferentes niveles de evidencia².

ANTIDEPRESIVOS Y DEPRESIÓN BIPOLAR

Los antidepresivos destacan como un grupo farmacológico utilizado en el trastorno bipolar pero con datos contradictorios en cuanto a su eficacia y los diversos riesgos que conlleva y limitan su uso. Estos riesgos se relacionan con la aparición de virajes hipertímicos y la posible aceleración de ciclos³. Estas complicaciones se reducen cuando se administra asociado a un estabilizador, dato que aconseja prescribir siempre un estabilizador al indicar un fármaco antidepresivo en este grupo de pacientes. Prácticamente todos los antidepresivos se han relacionado con el fenómeno del viraje o

switch (aparición de un episodio maniaco, hipomaniaco o mixto durante el tratamiento agudo de la depresión bipolar). Las tasas estimadas varían ampliamente, aunque parecen ser superiores para los antidepresivos tricíclicos y menores para los inhibidores de la recaptación de serotonina y otros antidepresivos no heterocíclicos¹. Por todo ello los antidepresivos se deben utilizar con precaución en el trastorno bipolar y previa valoración de la relación riesgo-beneficio. Parece recomendable no utilizarlos en ausencia de estabilizador y con precauciones en poblaciones concretas como los cicladadores rápidos, en las fases mixtas o en pacientes con alta tasa de virajes previos inducidos por antidepresivos³. Estos aspectos controvertidos precisan un análisis más riguroso, ya que la depresión bipolar representa un aspecto crucial en la trascendencia de la enfermedad bipolar y requiere un abordaje incisivo, aunque siempre intentando no influir negativamente en el curso global del trastorno. Entre las diferentes alternativas antidepresivas disponibles, el bupropión representa una de ellas. Hasta hace poco tiempo no se apreciaban grandes diferencias en la eficacia global de los diferentes antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor. Sin embargo, la aplicación de técnicas de metanálisis al conjunto de datos procedentes de los diferentes ensayos clínicos comparativos ha hecho posible la búsqueda de diferencias más pequeñas en cuanto a poblaciones concretas o en síntomas específicos⁴. Desde esta perspectiva, a continuación revisamos los datos disponibles de bupropión en el tratamiento de la depresión bipolar.

BUPROPIÓN Y DEPRESIÓN BIPOLAR

El bupropión presenta un mecanismo de acción no esclarecido por completo aunque parece estar relacionado con la capacidad de bloquear la recaptación de dopamina y noradrenalina y aumentar así la disponibilidad de estos neurotransmisores⁵. En otros apartados de este suplemento se han revisado las diferentes evidencias de la eficacia de bupropión

* Francisca Almansa, Carmen Barral, Milagrosa Blanca, Nagore Benito, Joan Cadevall, Horacio Casté, Nuria Custal, Anna Falcés, Eva Fontova, Juan Manuel Goicolea, Georgina González, Paul Ernesto González, Ana Herrero, Rafael Martín, Leticia Medeiros, Javier Merino, Laura Mora, Josep M^o Otín, Adolfo Pellejera, Rosa Pi, Cristina Pinet, Dolores Robles, Alejandro Rodríguez, Ferran Romaguera, Carme Romero, Carme Sarri, Joan Seguí, Sara Solé, Carmen Sotelo, Josep Tort, Marc Valenti.

Correspondencia:
 Narcís Cardoner Álvarez
 Servicio de Psiquiatría
 Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, CIBERSAM
 Feixa Llarga s/n
 08907
 Correo electrónico: ncardoner@bellvitgehospital.cat

en trastorno depresivo mayor y en otras situaciones clínicas. Los primeros datos de la posible eficacia de bupropión en trastorno bipolar se remontan a la década de los años 80⁶⁻⁸. Se trataba de observaciones iniciales en algunos estudios no controlados que sugerían un posible papel del fármaco en el manejo de los pacientes bipolares, especialmente a nivel de los síntomas depresivos. Posteriormente Sachs y cols.⁹, realizan un estudio doble ciego comparativo en quince pacientes bipolares tratados con bupropión (dosis media 385 mg) o desipramina (dosis media 140 mg) durante ocho semanas de tratamiento. Cinco pacientes en ambos grupos respondieron al tratamiento por lo que dichos pacientes seguían el tratamiento hasta llegar al año o presentar un viraje hipertímico. A los pacientes que no habían respondido al fármaco asignado se les ofreció un cambio a la medicación alternativa. Evaluando las tasas de viraje en el conjunto total de los pacientes tratados con bupropión (tratamiento inicial y cruzado) se observó un único cuadro de hipomanía/mania sin embargo este cambio de fase se constató en cinco de los diez pacientes tratados con desipramina. Por tanto y con todas las limitaciones metodológicas de este trabajo se sugerían tasas de eficacia semejantes en bupropión y desipramina pero un mayor riesgo de virajes para los pacientes tratados con desipramina.

Grossman y cols.¹⁰, realizan un doble ciego entre idazoxan (alfa antagonista selectivo) y bupropión durante 6 semanas en 16 pacientes con trastorno bipolar y síntomas depresivos con una puntuación igual o superior a 16 puntos en la escala de Hamilton de 17 ítems para la depresión. A los pacientes que tomaban idazoxan se ajustó la dosis a 240mg (o la máxima dosis tolerada) a lo largo de dos semanas. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en el análisis de la última observación llevada a cabo. Dos de los pacientes que tomaban bupropión se retiraron del estudio tras la tercera semana. Un paciente por una crisis convulsiva que requirió tratamiento específico y otro paciente por insomnio, náuseas y vómitos.

Posteriormente, McIntyre y cols.¹¹ realizan un estudio simple ciego durante 8 semanas en 36 pacientes con trastorno bipolar tipo I y II que tenían puntuaciones iguales o superiores a 16 en la escala de Hamilton de 17 ítems para la depresión. Los pacientes recibían tratamiento con bupropión o topiramato. Ambos fármacos se utilizan como terapia añadida a un estabilizador de ánimo que el paciente ya realizaba previamente. Las dosis medias de bupropión eran de 250 mg/día (intervalo entre 100 y 400 mg) y las de topiramato eran de 176 mg/día con un rango entre 50 y 300 mg. La medida principal de eficacia era la tasa de respuesta definida como una reducción igual o superior al 50% en las puntuaciones de las escalas utilizadas, concretamente la escala de Hamilton para la depresión de 17 ítems, la impresión clínica global y la escala de Young para la manía. Dos pacientes se retiraron del estudio por falta de eficacia y diez por efectos adversos (cuatro en el grupo de bupropión y seis en el total de los pacientes tratados con topiramato).

Más recientemente G. Sachs y cols.¹², a través del Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), realizan un doble ciego aleatorizado y controlado con placebo durante 26 semanas en 366 pacientes con depresión bipolar. El objetivo del estudio era determinar la efectividad de añadir un tratamiento antidepresivo a un fármaco estabilizador del ánimo en trastorno bipolar. Después de que los pacientes estuvieran estabilizados con un estabilizador de ánimo (cualquier fármaco antimaniaco aprobado por la FDA) fueron asignados a bupropión (dosis media de 300 mg), paroxetina (dosis media de 30 mg) o placebo como tratamiento coadyuvante. Tras realizar diferentes análisis no se observaron diferencias significativas en la variable principal del estudio que se definió como la tasa de recuperación duradera que implicaba un estado de eutimia mantenido durante más de 8 semanas consecutivas entre los diferentes grupos de tratamiento. Las diferentes medidas de eficacia utilizadas no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con bupropión o con paroxetina. Otro dato del estudio sugería que el riesgo de viraje hipertímico era similar al placebo para ambos grupos de fármacos. La tasa de acontecimientos adversos, incluyendo cambio a manía, y el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento era similar entre los pacientes que recibían antidepresivos como estrategia coadyuvante y los que no lo recibieron. Más recientemente Nierenberg constata resultados favorables al añadir bupropión a bajas dosis al tratamiento estabilizador en depresión bipolar resistente al tratamiento¹³. Otros datos de la literatura han sugerido la aparición de virajes hipertímicos en pacientes depresivos tratados con bupropión¹⁴.

Las características farmacocinéticas, la tolerabilidad y el perfil de interacciones farmacológicas no presentan grandes limitaciones al uso de bupropión¹⁵. En relación al tratamiento del trastorno bipolar, la carbamazepina y el fenobarbital reducen los niveles séricos de bupropión mientras que valproato incrementa la concentración del hidroximetabolito.

CONCLUSIONES

Bupropión es una opción terapéutica a considerar en el manejo de la depresión bipolar en el conjunto de distintas alternativas con diferentes grados de recomendación. Hemos visto diferentes datos que sugieren su posible utilidad en depresión bipolar, tanto en trastorno bipolar tipo I como en tipo II. Los datos de eficacia se centran en su eficacia como tratamiento añadido al tratamiento estabilizador habitual. Parece evidente recomendar dosis iniciales de 150 mg con un control estrecho de la posible aparición de cambios de fase. En las situaciones de ausencia de respuesta a esta dosis y con buena tolerabilidad se puede optimizar la dosis hasta 300 mg/día. Bupropión presenta un perfil favorable de efectos secundarios, sobre todo a nivel de incremento de peso y disfunción sexual. También se puede considerar

en depresión bipolar y situaciones comórbidas, en las que haya mostrado eficacia como por ejemplo el trastorno por hiperactividad y déficit de atención. En resumen bupropión es un antidepresivo que ha de ser considerado un posible tratamiento coadyuvante de la depresión bipolar como uno de los antidepresivos de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz PJ. Bipolar Disorder: a focus on depresión. *N Engl J Med.* 2011;364(16):1581-2.
2. Nivoli AM, Colom F, Murru A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affective Disorder.* 2011;129(1-3):14-26.
3. Crespo JM, Colom F. Tratamiento de los trastornos bipolares. En Vallejo J, Leal C (editores). *Tratado de Psiquiatría*, 2 Edición. Barcelona: Ars Medica, 2010 pp 1390-406.
4. Papakostas GI, Bousoño M, Martín Carrasco M. Eficacia comparada de los antidepresivos actuales: el papel de bupropion. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37(suppl 1):3-10.
5. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanisms of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:395-40.
6. Shosin B. Bupropion's prophylactic efficacy in bipolar affective illness. *J Clin Psychiatry.* 1983;44(5):163-9.
7. Haykal RF, Akiskal HS. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry.* 1990;51:450-5.
8. Wright G, Galloway L, Kim J, et al. Bupropion in the long term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry.* 1985;46:22-5.
9. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:391-3.
10. Grossman F, Potter WZ, Brown EA, et al. A double blind study comparing idazoxan and bupropion in bipolar depressed patients. *J Affect Disord.* 1999;56: 237-43.
11. McIntyre RS, Mancini DA, McCann SM et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for depressive phase of bipolar disorder. A preliminary single blind study. *Bipolar Disord.* 2002;4:207-13.
12. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1711-22.
13. Nierenberg AA. Low dose buspirone, melatonin and low dose bupropion added to mood stabilizers for severe treatment resistant bipolar depression. *Psychother Psychosom.* 2009;78(6):391-3.
14. Aggarwal A, Sharma RC. Bupropion induced mania and hypomania: a report of two cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2011;23(2):51-2.
15. Jefferson J, Aguera L, Menchón JM. Bupropión, farmacología e interacciones. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(suppl 1):11-5.