

J. W. Jefferson¹
L. Agüera-Ortiz²
J. M. Menchón Magriñá³

Bupropión: farmacología e interacciones

¹ University of Wisconsin
School of Medicine and Public Health
Wisconsin (USA)

² Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario 12 de Octubre
Universidad Complutense
Madrid

³ Servicio de Psiquiatría
Hospital de Bellvitge
Universidad de Barcelona
Barcelona

Bupropión es una aminocetona monocíclica introducida en España para el tratamiento de la depresión en la formulación XR/XL de liberación modificada que permite su administración en una única toma diaria. Se metaboliza en su principal metabolito activo, el hidroxibupropión (OH-BUP) por el citocromo P450 2B6 (CYP2B6), teniendo una vida media de eliminación de alrededor de 20 h. Es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la dopamina, con un efecto sobre el transportador de serotonina prácticamente nulo. Presenta una baja (12-35%), pero persistente ocupación del transportador estriatal de dopamina. No tiene efectos clínicamente significativos sobre los receptores histaminérgicos, muscarínicos, alfa-adrenérgicos o dopaminérgicos. Las interacciones principales están relacionadas con la inhibición o inducción del CYP2B6, responsable del metabolismo del bupropión, o la inhibición del CYP2D6 por el bupropión. Se aconseja un uso cuidadoso conjuntamente con fármacos que disminuyan el umbral convulsivo. Está contraindicado durante la supresión brusca de alcohol o sedantes y durante el tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa. El presente artículo responde a preguntas frecuentes que se plantean durante el uso clínico del bupropión, especialmente en situaciones clínicas especiales o durante el tratamiento con otros fármacos habituales. Estas situaciones incluyen, entre otras, uso conjunto de fármacos anticonvulsivantes, antipsicóticos en depresión psicótica, corticosteroides, antidiabéticos, otros antidepresivos como venlafaxina, anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, disulfiram, alcohol o drogas de abuso y vareniclina.

Palabras clave:

Bupropión. Mecanismo de acción. Farmacología. Interacciones.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(Suppl. 1):11-15

Bupropion: pharmacology and interactions

Bupropion is a monocyclic aminoketone introduced into Spain for the treatment of depression with the ex-

tended release (XL) formulation that makes it possible to administer it in a single daily dose. It is metabolized in its principal active metabolite, the hydroxybupropion (OH-BUP) by the cytochrome P450 2B6 (CYP2B6), with a mean elimination half life of about 20 h. It is a norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor with an almost null effect on the serotonin transporter. It has low (12%-35%) but persistent occupancy of the striatal dopamine transporter. It has no clinically significant effects on the histaminergic, muscarinic, alpha-adrenergic or dopaminergic receptors. Its principal interactions are related with inhibition or induction of CYP2B6, responsible for the bupropion metabolism, or inhibition of CYP2D6 by bupropion. It should be used carefully together with drugs that decrease the seizure threshold. This is contraindicated during sudden suppression of alcohol or sedatives and during treatment with monoaminooxidase inhibitors. The present paper answers frequent questions posed during the clinical use of bupropion, especially under special clinical situations or during treatment with other common drugs. These situations include, among others, combined use of anti-seizure drugs, antipsychotics in psychotic depression, corticosteroids, antidiabetics, other antidepressants such as venlafaxin, oral contraceptives, hormone replacement hormone therapy, disulfiram, alcohol or abuse drugs and varenicline.

Key words:

Bupropion. Action mechanism. Pharmacology. Interactions.

FUNDAMENTOS

El bupropión, que inicialmente fue denominado anfebutamona, se introdujo en Estados Unidos en el año 1989 en una formulación de liberación inmediata (*immediate release*, IR), la cual requería una dosificación repartida en tres tomas al día. En 1996 se presentó una formulación de liberación sostenida (*sustained release*, SR) que permitía su administración dos veces al día y en 2003 la formulación final denominada de liberación modificada XR, la cual permitía una única dosis diaria. La eficacia antidepresiva de este compuesto se ha establecido en numerosos estudios¹.

Correspondencia:

Luis F. Agüera
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Doce de Octubre
Avda. de Córdoba, s/m
28041 Madrid
Correo electrónico: laguera@intersep.org

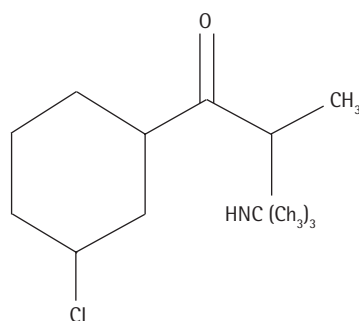


Figura 1 Bupropión. Aminocetona monocíclica. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina.

del 82-88% y se observa una cinética lineal a lo largo del rango de dosificación².

El bupropión se metaboliza a un metabolito activo, hidroxi-bupropión (OH-BUP), a través del citocromo P450 isoenzima 2B6 (CYP2B6), mientras que contribuyen considerablemente menos otros CYP como 1A2, 2A6, 2C9, 2E1 y 3A4. El citocromo CYP2B6 es una enzima genéticamente polimorfa que, en parte, puede ser responsable de los diferentes niveles en sangre que se registran en distintos individuos que reciben la misma dosis de bupropión. Entre otros son metabolitos menores el treohidrobupropión y la eritrohidrobupropión. Las semividas de eliminación ($T_{1/2}$) de bupropión y OH-BUP se sitúan en alrededor de 20-21 h, mientras que los valores de los otros dos metabolitos se encuentran por encima de 30 h².

FARMACOCINÉTICA

Desde el punto de vista estructural el bupropión es una aminocetona monocíclica (fig. 1). Sus distintas formulaciones difieren en cuanto a aspectos farmacocinéticos como el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) que es de 2, 3 y 5 h en IR, SR y XR, respectivamente (fig. 2). Además, las concentraciones máximas o pico ($C_{m\acute{a}x}$) varían entre las formulaciones, produciéndose a dosis equivalentes los picos más bajos con bupropión de liberación modificada. El hecho de que la concentración plasmática a las 22:00 tras una dosis de 300 mg de XR administrada a las 8:00 sea inferior a la de 150 mg de SR administrada a las 8:00 y 16:00 sugiere que la tolerabilidad a la hora de ir a dormir de la primera es mejor, si bien todavía se trata de una especulación clínica. No se da ningún efecto clínicamente significativo de la alimentación en la absorción; la unión a proteínas es alrededor

MECANISMO DE ACCIÓN

Tal como ocurre con todos los antidepresivos, el verdadero mecanismo de acción del bupropión sigue siendo relativamente desconocido. Se hace referencia al mismo como un inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina, si bien se trata de un inhibidor relativamente débil con afinidades por los transportadores de noradrenalina y dopamina en rangos micromolares. Una serie de estudios realizados en animales apoyan efectos tanto sobre la noradrenalina como sobre la dopamina en el sistema nervioso central y en modelos animales de depresión los bloqueadores de noradrenalina o dopamina redujeron el efecto antidepresivo del bupropión³. Su efecto en el transportador de serotonina es despreciable, lo cual indica que la inhibición de la recaptación de serotonina no es esencial para la actividad antidepresiva. En los estudios de bu-

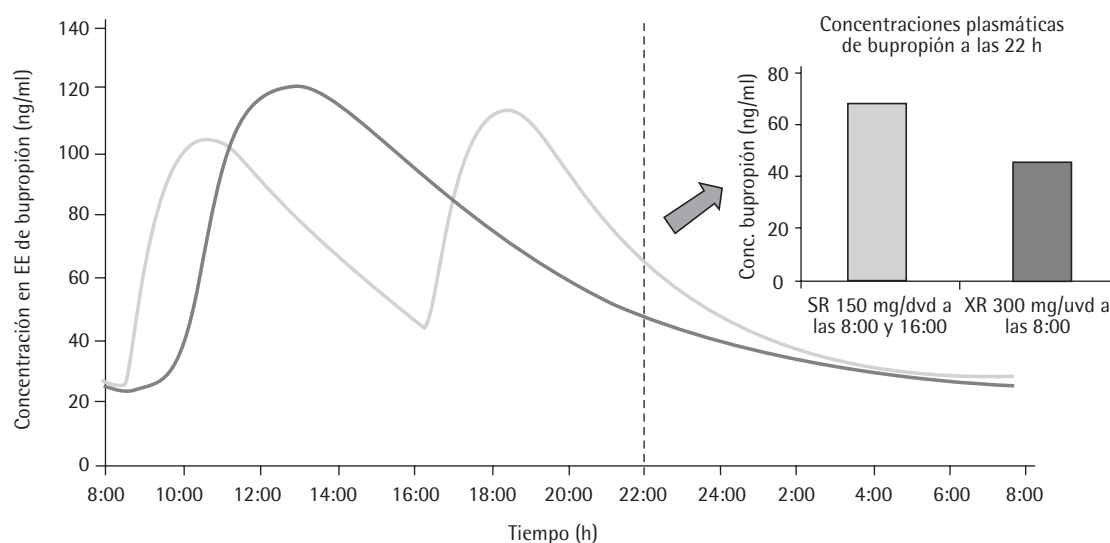


Figura 2 Concentraciones plasmáticas de bupropión a la hora de ir a dormir (estado de equilibrio). De un modelo farmacocinético de población utilizando los datos de un estudio aleatorizado, pivotal de bioequivalencia, realizado en 49 individuos sanos que recibieron Bupropión SR o Bupropión XR. Datos en archivo. GlaxoSmithKline. dvd: dos veces al día; uvd: una vez al día.

propión en voluntarios sanos se ha observado una ocupación baja (12-35%) aunque persistente (durante un período de 24 h) del transportador estriatal de dopamina^{4,5} a diferencia de la cocaína, cuya ocupación es elevada, pero breve³. A un nivel más especulativo, los indicios de que el bupropión incrementa la función del transportador-2 de la monoamina vesicular (TMAV-2), el cual transporta las monoaminas a las vesículas de almacenamiento neuronal, sugiere una posible contribución a la actividad antidepresiva^{3,6}. Finalmente, el bupropión no posee efectos clínicamente significativos en los receptores histaminérgicos, muscarínicos, alfa-adrenérgicos o dopaminérgicos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido al potencial aumento de riesgo de crisis convulsivas se indica precaución al utilizar el bupropión con fármacos que reducen el umbral de las crisis (antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas, antihistamínicos con efecto sedante, antidiabéticos, estimulantes o productos anorexígenos). Está contraindicado durante la interrupción brusca de alcohol o sedantes (incluso las benzodiazepinas). También está contraindicado el uso con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), ya que a partir de estudios en animales se ha observado un aumento de la toxicidad del bupropión en presencia de la fenelzina.

Las interacciones farmacocinéticas clave con el bupropión implican tanto la inhibición como la inducción de CYP2B6, que es la principal enzima responsable del metabolismo del bupropión o la inhibición de CYP2D6 producida por bupropión². Los ejemplos de inhibidores de CYP2B6 incluyen ciclofosfamida, orfenadrina, ritonavir, clopidogrel, ticlopidina, diazepam, clonazepam y algunos ISRS (en particular, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina). Los inductores de CYP2B6 incluyen carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, hiperforina (hipérico) y ritonavir (un inhibidor a corto plazo, pero inductor a largo plazo). La significación clínica de las interacciones de CYP2B6 puede no ser evidente debido a que tanto el bupropión como su hidroximetabolito son activos. Por ejemplo, la inhibición incrementará los niveles de bupropión y reducirá el nivel del metabolito, mientras que la inducción provocará justo lo contrario, en ambos casos la actividad total quedará potencialmente inalterada.

En cuanto a la inhibición de CYP2D6, el bupropión posee una potencia similar a la de fluoxetina y paroxetina. En un estudio en voluntarios sanos, 150 mg de bupropión SR/dos veces al día (d.v.d) incrementó cinco veces el área bajo la curva (AUC) de desipramina, un sustrato de CYP2D6, y dos veces la $T_{1/2}$.

La terapia concomitante con fármacos con índices terapéuticos estrechos metabolizados predominantemente por la CYP2D6 (ciertos antidepresivos (ATC, ISRS), antipsicóticos, betabloqueantes y antiarrítmicos de la clase C1) debe realizarse con precaución iniciándose a dosis bajas de ambos fármacos. Igualmente debe tenerse precauciones en pacientes que reci-

ben bupropión junto con levodopa ya que datos clínicos limitados señalan mayor incidencia de reacciones adversas.

Aunque los datos clínicos no han identificado la existencia de una interacción farmacocinética entre bupropión y el uso de alcohol, en alguna ocasión se han notificado acontecimientos adversos neuropsiquiátricos o de una disminución de la tolerancia al alcohol en pacientes que beben alcohol durante el tratamiento con bupropión. Durante el tratamiento, el consumo de alcohol deberá evitarse o reducirse al mínimo. Asimismo se recomienda precaución en el uso concomitante de bupropión y parches transdérmicos de nicotina ya que se puede provocar elevaciones de la presión arterial⁷.

Las siguientes preguntas fueron formuladas a los autores, especialmente al Prof. Jefferson, durante la reunión «US Experience» celebrada en Madrid en abril de 2008 y reflejan las opiniones de los mismos al respecto.

¿Existen interacciones del bupropión con anticonvulsivos?

No existen contraindicaciones en cuanto a este tipo de combinaciones, pero no debemos olvidar que la carbamazepina y el fenobarbital reducen los niveles séricos de bupropión (e incrementan el nivel de hidroxibupropión). Por otro lado, el valproato no mostró efectos en el nivel de bupropión, pero incrementó la concentración del hidroximetabolito⁸.

¿El tratamiento con un anticonvulsivo reduce el riesgo de convulsiones de dosis elevadas de bupropión?

En teoría la respuesta es afirmativa, pero no disponemos de investigaciones clínicas que apoyen o rechacen esta hipótesis. En ratones que recibieron una dosis extremadamente elevada de bupropión intraperitoneal (139,5 mg/kg), el clonazepam proporcionó la mejor protección frente a convulsiones, la gabapentina mostró un efecto protector dependiente de la dosis, mientras que no se produjo protección o ésta fue reducida con carbamazepina, lamotrigina, tiagabina, topiramato o valproato⁹. Este estudio no se centró en la cuestión de si un anticonvulsivo protegería frente al riesgo raro de convulsiones que tiene una dosis terapéutica elevada de bupropión.

En una depresión psicótica mayor, ¿cuál es el antipsicótico recomendado para asociar con el bupropión?

Si bien no existen recomendaciones específicas, el bupropión no debe combinarse con clozapina debido a que el riesgo de crisis convulsivas de la clozapina administrada sola asciende al 3,5%. Cuando se examinó el riesgo de crisis con antipsicóticos en los ensayos de fase II-III se obtu-

vieron los siguientes porcentajes: olanzapina, 0,9%; quetiapina, 0,8%; ziprasidona, 0,4%; aripiprazol, 0,4%, y risperidona, 0,3%¹⁰. Se desconoce si cualquiera de éstos podría causar problemas en caso de utilizarse en combinación con el bupropión, pero el riesgo aparentemente no es elevado. A través de la inhibición de CYP2D6, el bupropión incrementó las concentraciones de risperidona y de tioridazina tanto en plasma como en el cerebro de ratones y de forma inesperada también aumentó las concentraciones de 9-OH risperidona, el metabolito activo¹¹.

¿Está contraindicada la administración de corticosteroides en caso de que se produzca un exantema con bupropión?

Si bien cabe pensar que los esteroides sistémicos podrían reducir el umbral de crisis convulsivas, esto no significaría una contraindicación del tratamiento de un exantema inducido por bupropión en caso de que se hiciera necesario un esteroide sistémico. No obstante, primero debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con bupropión y de instaurar un tratamiento con antihistamínicos. Asimismo cabe recordar que los esteroides sistémicos pueden presentar efectos secundarios psiquiátricos.

¿Qué ocurre con el uso de bupropión en pacientes diabéticos deprimidos?

En un estudio de diseño abierto realizado en 93 pacientes deprimidos con diabetes tipo 2 y tratados con bupropión XR al final de la fase aguda de 10 semanas había mejorado el estado de ánimo y habían disminuido el índice de masa corporal, la masa adiposa total y la HbA1c. La fase de mantenimiento de 6 meses mostró que una mejoría sostenida del estado de ánimo predecía un mejor control de la glucemia¹².

No se dieron indicios de una interacción farmacocinética entre bupropión y fármacos hipoglucemiantes orales¹³, si bien como se indica en la Ficha Técnica del fármaco los agentes antidiabéticos pueden disminuir el umbral convulsivo.

¿Está equilibrada la afinidad de unión de los transportadores de dopamina y noradrenalina en la dosis inicial?

No se dispone de estudios de dosis/unión por afinidad, pero se presume una afinidad relativamente equilibrada³. No debemos olvidar que los estudios de afinidad realizados con dosis equimolares *in vitro* pueden no reflejar las condiciones *in vivo*, observándose diferencias considerables en las concentraciones en sangre y el sistema nervioso central de fármaco y metabolito.

¿Se precisan ajustes de dosis cuando se combina bupropión con venlafaxina?

La venlafaxina se metaboliza a *O*-desmetilvenlafaxina, su metabolito activo, a través de CYP2D6. Dado que tanto la sustancia madre como el metabolito son activos, la inhibición de CYP2D6 con bupropión puede no provocar un efecto importante en la actividad global. Un estudio sobre la combinación de bupropión con venlafaxina o con un ISRS (paroxetina o fluoxetina) en pacientes que notificaban disfunción sexual tras 6 semanas de monoterapia, al añadir 150 mg/ día de bupropión SR durante 8 semanas, no se observaron cambios farmacocinéticos en los niveles de ISRS pero sí incrementos significativos en los niveles plasmáticos de venlafaxina y disminución en los de *O*-desmetilvenlafaxina¹⁴. No es probable que la venlafaxina tenga efectos farmacocinéticos en el metabolismo del bupropión. Como pueden darse interacciones farmacodinámicas, siempre es necesario efectuar una valoración clínica en cuanto a la dosificación.

¿Existen interacciones del bupropión con anticonceptivos orales?

Bupropión no parece inhibir ni inducir el metabolismo de los anticonceptivos orales. En un pequeño estudio cruzado ($n = 12$) un anticonceptivo oral tuvo un efecto inhibitor modesto sobre el CYP2B6, con el consiguiente descenso del AUC de hidroxibupropión en un 31%. La significación clínica de ello no se ha esclarecido¹⁵.

¿Existen interacciones entre bupropión y el tratamiento hormonal sustitutivo?

En el mismo estudio¹⁵ la sustitución hormonal con 2 mg de estradiol/200 µg de levonorgestrel inhibió considerablemente el enzima CYP2B6, incrementó el AUC de bupropión en un 6,6% y redujo la concentración de hidroxibupropión en un 47%. También en este caso se desconocen las implicaciones clínicas de este tipo de interacción.

¿Qué ocurre con el uso de bupropión en drogadictos deprimidos?

No se dispone de estudios definitivos. Existen algunos indicios de que el alcohol induce el enzima CYP2B6, lo cual podría tener un efecto en la hidroxilación del bupropión¹⁶. Cabe recordar que el bupropión está contraindicado durante la interrupción brusca de alcohol o sedantes. Se están realizando ensayos con bupropión como posible tratamiento del abuso del consumo de metanfetamina, si bien todavía no se dispone de los resultados (www.clinicaltrials.gov).

¿Bupropión interactúa con disulfiram?

El disulfiram inhibe primariamente CYP2E1, el cual desempeña un papel menor en el metabolismo del bupropión, de forma que no cabe esperar interacción.

¿Existen interacciones entre bupropión y vareniclina?

Actualmente se está estudiando la combinación de bupropión y vareniclina para dejar de fumar (www.clinicaltrials.gov). Como la vareniclina no presenta efectos en las enzimas CYP y se metaboliza mínimamente, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas con el bupropión¹⁷.

¿Existen interacciones entre bupropión y los inhibidores de la agregación plaquetaria (ticlopidina, clopidogrel)?

Estos fármacos son inhibidores de la isoenzima CYP2B6 y puede dar lugar a incrementos en los niveles plasmáticos de bupropión y niveles más bajos de su metabolito activo hidroxibupropión. Las consecuencias clínicas de la interacción y los cambios consecuentes en el cociente bupropión/hidroxibupropión, se desconocen en la actualidad¹⁸.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a GSK S.A. la financiación para la realización de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2008;8:715-22.
2. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* 2005;27:1685-95.
3. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006;6:1249-65.
4. Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology* 2002;163:102-5.
5. Learned-Coughlin SM, Bergström M, Savitcheva I. *In vivo* activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2003; 54:800-5.
6. Rau KS, Birdsall E, Hanson JE. Bupropion increases striatal vesicular monoamine transport. *Neuropharmacology* 2005;49: 820-30.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: Ministerio de Sanidad y Consumo. Ficha Técnica de Elontril. Madrid: Marzo de 2007. Disponible en: <http://sinaem4.aged.es/con-saem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68615&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
8. Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH. Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:327-33.
9. Tutka P, Mróz T, Klucha K. Bupropion-induced convulsions: Pre-clinical evaluation of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2005;64: 13-22.
10. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-54.
11. Wang J-S, DeVane CL, Gibson BB. Population pharmacokinetic analysis of drug-drug interactions among risperidone, bupropion, and sertraline in CF1 mice. *Psychopharmacology* 2006; 183:490-9.
12. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS. Factors influencing glycaemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007;30:459-66.
13. DeVane CL, Markowitz JS. Psychoactive drug interactions with pharmacotherapy for diabetes. *Psychopharmacol Bull* 2002;36: 40-52.
14. Kennedy SH, McF Cann SM, Masellis M, McIntyre RS, Raskin J, McKay G, et al. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine, or fluoxetine: a preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:181-6.
15. Palovaara S, Pelkonen O, Uusitalo J. Inhibition of cytochrome P450 2B6 activity by hormone replacement therapy and oral contraceptive as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:326-33.
16. Hesse LM, He P, Krishnaswamy S. Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 2004;14:225-38.
17. Keating GM, Siddiqui AA. Varenicline: a review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs* 2006;20:9 45-60.
18. Turpeinen M, Tolonen A, Uusitalo J, Jalonen J, Pelkonen O, Laine K. Effect of clopidogrel and ticlopidine on cytochrome P450 2B6 activity as measured by bupropion hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(6):553-9.