

H. Croft¹
Á. L. Montejo²
J. Salazar-Fraile³

Bupropión: tolerancia y seguridad

¹ San Antonio Psychiatric Research Center
San Antonio, Texas (Estados Unidos)
² Facultad de Medicina
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

³ Centro de Salud Mental de Paterna
Valencia
CIBER en Salud Mental
Instituto Carlos III
Madrid

El bupropión es un antidepresivo con efectos sobre la noradrenalina y la dopamina. Su perfil de efectos secundarios es muy favorable e incluye la baja probabilidad de somnolencia, disfunción sexual o ganancia de peso. Para la selección de un antidepresivo concreto deben considerarse los efectos secundarios del fármaco y el modo en que afectarán al estilo de vida del paciente; por su perfil de ausencia de efectos secundarios sobre la función sexual y el peso, el bupropión es un candidato ideal para pacientes donde se tengan que considerar estos parámetros. Además, bupropión presenta un perfil de seguridad bien establecido y cuando se administra en la indicación autorizada puede en algunos casos presentar beneficios terapéuticos adicionales.

Palabras clave:

Antidepresivos. Bupropión. Disfunción sexual. Tolerancia. Seguridad.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(Suppl. 1):16-21

Bupropion: tolerability and safety

Bupropion is an antidepressant thought to work through effects on norepinephrine and dopamine. Favourable aspects of its side-effect profile include low likelihood of somnolence, sexual dysfunction and weight gain. To select a particular antidepressant, side-effects of the drug and their impact on patients' style of life must be considered. Therefore Bupropion is an ideal option for patients in which sexual dysfunction and weight gain are to be considered. Furthermore, Bupropion has a well established safety profile and when used as directed in the label may in some cases has additional therapeutic benefits.

Key words:

Antidepressant. Bupropion. Sexual dysfunction. Tolerability. Safety.

INTRODUCCIÓN

La tolerancia y la seguridad del bupropión se ha demostrado tanto en ensayos clínicos como por la experiencia adquirida desde la comercialización. Se calcula que un total de 15 millones de pacientes con depresión han recibido el fármaco en todo el mundo. Desarrollado originalmente como un antidepresivo único, posee un perfil de tolerabilidad que lo hace especialmente atractivo para muchos pacientes con depresión y se caracteriza por su baja repercusión en el incremento de peso, la función sexual y la sedación.

Las guías de la American Psychiatric Association (APA) recomiendan que para la mayoría de los pacientes las medicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) sean consideradas igual de eficaces¹. Aunque algunos estudios aislados muestran la superioridad de unos fármacos sobre otros con un mecanismo de acción diferenciado (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] frente a inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y noradrenalina [IRSNA], etc.), la evidencia actual sugiere que resulta difícil predecir la superioridad de unos fármacos sobre otros en un paciente concreto. Así pues, entre otros factores, la selección de un antidepresivo específico debe realizarse en base a otros factores como la tolerancia esperada según los efectos secundarios para un estilo de vida específico y expectativas del paciente tanto a largo como a corto plazo.

Para que la medicación sea lo más eficiente posible debe ser tomada adecuadamente. Además, después de producirse la remisión, para prevenir el riesgo de recaída deberá prolongarse su administración al menos durante 6-12 meses (o más en algunos casos) en la fase de tratamiento conocida como fase de mantenimiento². En estudios clínicos se ha observado que aproximadamente el 60% de los pacientes abandonan el tratamiento a los 3 meses de iniciar un nuevo tratamiento³. La causa más frecuentemente citada de interrupción prematura, durante la fase de mantenimiento del tratamiento, son los efectos secundarios⁴. En una encuesta a pacientes no cumplidores del tratamiento, Ashton⁵ describió que entre las cinco razones principales de no adherencia o interrupción prematura figuraban: ganancia de peso, dis-

Correspondencia:

José Salazar
Centro de Salud Mental de Paterna
Plaza del Clot de Joan, s/n
46980 Paterna (Valencia)
Correo electrónico: jsalazar@wanadoo.es

función sexual y sedación. Así pues, los efectos secundarios de la medicación pueden interferir con la capacidad del paciente para conseguir la remisión durante la fase inicial del tratamiento, pero además pueden provocar que los pacientes lo interrumpan prematuramente tras sentirse mejor, incrementando con ello el riesgo de recaída.

GANANCIA DE PESO

La ganancia de peso, sobre todo la experimentada durante la fase de mantenimiento, es la causa más frecuente de interrupción prematura de la medicación antidepressiva. Aunque el mecanismo de acción no se conoce con precisión, se ha postulado la afinidad de estos fármacos sobre los receptores histamínicos o bien sobre los 5HT_{2c}⁶. Debido a la ausencia de efectos del bupropión XR sobre estos receptores sería poco probable que este fármaco causara incremento de peso. En un ensayo clínico de 8 semanas de duración, la media de reducción de peso fue aproximadamente 1,5 kg en el grupo tratado con bupropión⁷. Croft⁸ publicó un estudio de 1 año de duración en pacientes deprimidos en tratamiento con bupropión SR, obteniendo que no había diferencia estadísticamente significativa en el peso de los pacientes que recibieron bupropión SR o placebo al cabo de 52 semanas de tratamiento. Así pues, el bupropión no parece encontrarse asociado a una predisposición general de producir incremento de peso ni a corto ni a largo plazo. Por supuesto, el bupropión deberá utilizarse con precaución en pacientes que han experimentado pérdida de peso durante el transcurso de su depresión.

DISFUNCIÓN SEXUAL

Se ha demostrado que la disfunción sexual es un efecto secundario frecuente de los antidepressivos ISRS y los IRSN mediante estudios que muestran porcentajes entre el 40-70% de los pacientes tratados con estas medicaciones⁹⁻¹³. En la fase aguda del tratamiento de la depresión este efecto puede no ser especialmente problemático para muchos pacientes, pero cuando el paciente mejora respecto a sus síntomas depresivos, la aparición de los síntomas de disfunción sexual es, con frecuencia, causa de falta en el cumplimiento del tratamiento antidepressivo. En un metaanálisis realizado por Thase et al.¹⁴, el bupropión se relacionaba menos con disfunción orgásmica, trastorno de la excitación sexual y trastorno del deseo sexual al compararse con los ISRS. De hecho en esta base de datos el riesgo de disfunción sexual asociado al tratamiento con bupropión fue el mismo que el asociado a placebo. Clayton et al.¹⁵ publicaron los resultados de un estudio observacional que reclutó a 6.000 pacientes tratados por depresión con una amplia variedad de fármacos antidepressivos, resaltando entre los resultados que el bupropión se encontraba asociado con la menor incidencia de disfunción sexual entre todos los fármacos estudiados (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, mirtazapina y nefazodona). Para pacientes sin patología que

podiera causar disfunción sexual, el riesgo de desarrollarla fue entre 4-6 veces superior con los ISRS o con venlafaxina XR que con bupropión.

SEDACIÓN

La somnolencia y la sedación son síntomas frecuentes en los pacientes con trastorno depresivo mayor. En un estudio realizado por Tylee¹⁶ se apreció que más del 70% de los pacientes deprimidos se quejaban de fatiga. Debido a su mecanismo de acción sobre la noradrenalina y la dopamina no debería esperarse un incremento en la sensación de falta de energía, y de hecho puede apreciarse un incremento de energía, destacado en varios estudios. En los ensayos con bupropión la prevalencia de la somnolencia en pacientes en tratamiento con el fármaco fue igual a la de los pacientes tratados con placebo. En los primeros ensayos con bupropión comparativos con antidepressivos tricíclicos o trazodona se demostró que causaba menos sedación que el resto de los fármacos⁶. En estudios más recientes las tasas de somnolencia de los pacientes tratados con ISRS fueron más elevadas que las encontradas en los pacientes tratados con bupropión^{5,14}.

En un estudio realizado en pacientes con cáncer y sus cuidadores se encontró que la adición de bupropión incrementó la sensación de energía en los pacientes deprimidos y también en los no deprimidos¹⁷.

EFFECTOS ADVERSOS

El bupropión posee una buena tolerancia. En estudios clínicos las tasas de abandono con bupropión XR son bajas (5%) y comparables a placebo, escitalopram y venlafaxina XR. Con las formulaciones de liberación prolongada de bupropión los efectos adversos más frecuentes son sequedad de boca, náuseas e insomnio¹⁸. En estudios con bupropión XR¹⁹, comparado con el escitalopram, mostró mayor incidencia de sequedad de boca (22 frente a 13%), estreñimiento (9 frente a 3%) e irritabilidad (5 frente a 1%), mientras que escitalopram mostró mayor incidencia de fatiga (14 frente a 4%) y somnolencia (8 frente a 3%) que el bupropión XR. En un estudio comparativo de bupropión XR con venlafaxina XR los efectos adversos más frecuentes con bupropión fueron nasofaringitis (10 frente a 5%), mientras que con venlafaxina fueron más frecuentes náuseas (26 frente a 15%), diarrea (10 frente a 5%), somnolencia (7 frente a 1%) y sedación (6 frente a 1%)²⁰.

En el estudio europeo comparativo con venlafaxina XR realizado con dosis de hasta 300 mg/día de bupropión XR, los acontecimientos adversos con una frecuencia superior a 1,5 veces la observada con placebo fueron sequedad de boca e insomnio en el grupo tratado con bupropión XR y náuseas, hiperhidrosis, fatiga e insomnio en el grupo tratado con venlafaxina²¹.

ANSIEDAD

La ansiedad es un acontecimiento adverso que se ha notificado en los ensayos clínicos con bupropión y se recoge en su ficha técnica. Asimismo, la ansiedad es un síntoma frecuente en el trastorno depresivo mayor en una proporción superior al 70%. Algunos estudios²²⁻²⁴ han mostrado una disminución en la ansiedad en pacientes con depresión mayor al ser tratados con bupropión SR o XR comparado con los ISRS o los IRSN. Si bien en sujetos con altos niveles de ansiedad (depresión ansiosa) puede existir una respuesta ansiolítica mayor a favor de los ISRS²⁵.

En un pequeño estudio llevado a cabo por Bystritsky et al.²⁶ el bupropión reveló la misma eficacia que el escitalopram en la reducción de los síntomas de pacientes no deprimidos con trastorno de ansiedad generalizada. Es importante resaltar que fue un estudio piloto que no ha sido replicado posteriormente y que el bupropión no ha sido aprobado en Estados Unidos ni en Europa para el tratamiento del trastorno por ansiedad generalizada o para otro tipo de trastornos de ansiedad.

SEGURIDAD

El bupropión presenta un perfil de seguridad bien establecido. Se ha venido utilizando de modo seguro en combinación con otros antidepresivos de nueva generación como los ISRS y IRSN, teniendo en consideración las interacciones del fármaco.

Un efecto adverso importante relacionado con el bupropión son las convulsiones. Aunque con la formulación de liberación inmediata bupropión IR la tasa de convulsiones notificada fue del 0,4% con dosis de 300-450 mg/día, con la preparación de liberación sostenida (SR) a dosis mayores de 300 mg/día la tasa de convulsiones es menor del 0,1%. La incidencia global de convulsiones en los ensayos clínicos llevados a cabo con la formulación de liberación modificada (XR) a dosis de hasta 450 mg/día ha sido aproximadamente un 0,1%. Es una proporción semejante a la notificada por los ISRS. Entre los factores que pueden incrementar el riesgo de convulsiones se encuentran la existencia de historia familiar previa de convulsiones, bulimia o anorexia (presente o pasada), historia de lesión craneoencefálica grave o el uso de medicación concomitante que pueda disminuir el umbral convulsivo, y en situaciones en las que el fármaco está contraindicado.

En un ensayo utilizando bupropión en pacientes tratados con parches de nicotina para el tabaquismo, se encontró un incremento de la incidencia de hipertensión asociada al tratamiento. De todos modos, en los ensayos clínicos en depresión, el bupropión no se ha asociado con el incremento de la presión arterial. De hecho, en un ensayo en voluntarios con hipertensión leve no tratada, el bupropión no se asoció con ningún incremento de la presión arterial. Sin embargo, en la

práctica clínica, la hipertensión (en algún caso grave que requirió tratamiento agudo) se ha notificado en pacientes en deshabitación tabáquica y con depresión en tratamiento con bupropión. Se han notificado tanto en pacientes con y sin hipertensión previa.

La psicosis y la despersonalización han sido notificadas en muy raras ocasiones en ensayos clínicos en una proporción menor del 0,1-1%. Doce notificaciones de casos de psicosis se han publicado con dosis entre 100-500 mg/día desde 1982-2007, resolviéndose todos con la interrupción del tratamiento^{27,28}. En el estudio STEP-BD cuando se comparó el bupropión con otros tratamientos no se encontró asociado con viraje maniaco o hipomaniaco²⁹.

La notificación de reacciones anafilácticas ha sido rara con el bupropión. Antes de prescribirlo debe indagarse sobre antecedentes de reacciones alérgicas al bupropión.

El bupropión no deberá ser utilizado por quienes ya estén tomándolo en otra formulación y presentación (p. ej., Zyntabac®/Quomen®) ya que aumenta el riesgo de efectos adversos, especialmente la aparición de convulsiones.

La seguridad de la utilización del bupropión en combinación con otros antidepresivos ha sido ampliamente demostrada en múltiples estudios³⁰⁻³², siendo ésta una práctica muy utilizada por los profesionales. Sin embargo, las interacciones del fármaco deben tenerse en cuenta siempre.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

La preocupación en los pacientes diabéticos con bupropión, de desarrollar hipoglucemia o descompensación electrolítica que pudiera reducir el umbral convulsivo debe llevar a la precaución. En los ensayos clínicos donde se ha permitido la participación de pacientes diabéticos no se ha podido demostrar el empeoramiento de la diabetes. Un estudio en 14 pacientes con diabetes y disfunción eréctil tratados con bupropión tampoco mostró un efecto sobre la diabetes³³. Se han producido algunas notificaciones de alteraciones de los niveles de glucosa en sangre, si bien como se especifica en la ficha técnica del fármaco estas son muy raras.

Respecto al uso de bupropión en pacientes con enfermedad de Parkinson, la información que se dispone es limitada. Existe un ensayo clínico³⁴ de 20 pacientes tratados con el bupropión añadido a una única medicación antiparkinsoniana. Aunque ninguno de los pacientes cumplió criterios de respuesta para la enfermedad de Parkinson se produjo una mejoría significativa en algunas escalas para la mitad de los pacientes. Algunos pacientes mejoraron en las puntuaciones de temblor, pero no mejoraron en la rigidez. De todos modos en este estudio no se manifestaron síntomas de empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, siendo los efectos adversos más frecuentes náuseas, vómitos, excitación, inquietud y

temblor postural. Un paciente manifestó alucinaciones y otro discinesia. Hay que tener en cuenta que bupropión puede causar temblor, falta de coordinación (muy raro) y parkinsonismo (muy raro) en pacientes sin enfermedad de Parkinson preexistente.

Tanto en hombres como en mujeres se han notificado casos de complicaciones hepáticas en pacientes que tomaban bupropión para el tratamiento de la depresión o para el tabaquismo⁸. Se recomienda no sobrepasar la dosis de 150 mg al día en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

En pacientes ancianos, se poseen datos de un estudio doble ciego de 10 semanas de duración realizado con 420 pacientes con depresión mayor, con edades comprendidas entre los 56-85 años (edad media: 71) tratados con 150-300 mg/día de bupropión frente a placebo. La proporción de pacientes que experimentaron reacciones adversas en ambos grupos y la tasa de abandonos fue similar en el grupo tratado con bupropión que con placebo, y la proporción de efectos adversos fue también similar, excepto para el estreñimiento (6 frente a 3%) y el insomnio (6 frente a 4%), más frecuente en los pacientes tratados con bupropión³⁵.

Comparado con otros antidepresivos, los registros de utilización en el embarazo muestran un riesgo de malformación durante el primer trimestre de gestación semejante al de los modernos antidepresivos, la mayor parte de ellos calificados por la Food and Drugs Administration (FDA) como categoría C³⁶, donde al no existir datos controlados en gestantes deben ser evitados a no ser que el beneficio supere los riesgos.

Aunque estudios con poblaciones pequeñas y el sentido común basado en el mecanismo de acción, sugieren que el bupropión podría ser útil para los pacientes con abuso de drogas, especialmente el abuso de estimulantes, no existen estudios amplios que sugieran su eficacia para este tipo de patología. Sin embargo, sus características farmacológicas lo convierten en un candidato ideal para el tratamiento de la depresión en esta población. Aunque su mecanismo de acción podría situar al bupropión dentro de los estimulantes, su vía de administración, su farmacodinámica lenta y su potencia débil por los receptores dopaminérgicos sugieren un bajo potencial de abuso. Newton et al.³⁷ encontraron que el bupropión produjo una reducción significativa de los efectos subjetivos de las anfetaminas y del ansia de consumo (*craving*), proporcionando con ello un fundamento para futuros estudios del bupropión en el tratamiento de la adicción o abuso de estimulantes.

DOSIFICACIÓN

Las instrucciones de dosificación sugieren que el bupropión XR debe iniciarse a dosis de 150 mg, con la opción de incrementar la dosis a 300 mg tras cuatro semanas. La experiencia en Estados Unidos ha demostrado que

el incremento de dosis el cuarto día puede ser demasiado rápido y puede llevar a síntomas descritos como nerviosismo y ansiedad. Estos síntomas desagradables son descritos por los pacientes como «sentirse inquieto o nervioso». Uno de los posibles efectos esperados del incremento de la dopamina es la «activación psicomotora». La experiencia de uno de los autores del presente artículo (Croft) es que esto es lo que en realidad se está describiendo y que puede reducirse incrementando la dosis más lentamente. Así pues, resulta recomendable que el escalado de dosis se realice desde 150 a 300 mg en un intervalo de tiempo de 4 semanas. Debe tenerse en cuenta que el inicio de acción del bupropión se produce al cabo de 14 días tras iniciar el tratamiento y el efecto antidepresivo eficaz no puede ser evidente hasta que no transcurran varias semanas de tratamiento.

Algunos pacientes se quejan de insomnio o empeoramiento en el inicio del sueño con el tratamiento con bupropión (como también se produce con los ISRS y lo IRSN). Las tasas de insomnio en los ensayos clínicos con bupropión (11-20%) son superiores al placebo (4-7%), pero iguales a las obtenidas en los pacientes tratados con ISRS (10-19%)³⁸. Datos similares ha publicado Thase en 2005 resultado del metaanálisis realizado, en donde las tasas de insomnio fueron del 17%, 16% y 7% para los pacientes en tratamiento con bupropión, ISRS y placebo, respectivamente¹⁴. Aunque no hay estudios basados en la evidencia o guías sobre el manejo del insomnio asociado al bupropión, algunos estudios en los que se ha añadido zolpidem o eszopiclona para este problema han demostrado la seguridad de esta estrategia³⁹. Existen indicios de que la adición de estos antagonistas GABA podría mejorar el efecto temprano de estos antidepresivos. Otros indicios sin evidencia clínica incluyen la adición de dosis bajas de benzodiazepinas (incluyendo clonazepam) o trazodona con un plan de interrupción de estos agentes tan pronto como sea posible.

AGRADECIMIENTOS

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

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Washington: APA, 2002.
2. Kupfer DJ. Long term treatment of depression. J Clinical Psychiatry 1991;52(Suppl.):28-34.
3. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. Am J Psychiatry 2006;163:1821-5.
4. Nurnberg HG, Thompson PM, Hensley PL. Antidepressant medication change in a clinical treatment setting: a comparison of the effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 1999;60:574-9.
5. Ashton A, Jamerson B, Weinstein W, Wagoner CA. Clin Ther Res 2005;66:2.

6. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCL: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *J Clin Psychiatry Care Compan* 2005;7:106-13.
7. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, Ascher JA, Bolden-Watson C, Donahue RM, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:753-61.
8. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, et al. Effect on body weight of bupropion SR in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Therapeutics* 2002;24:662-72.
9. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl. 5):13-6.
10. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated to different antidepressant agents. A prospective and multicentric study in 1022 patients. *J Clin Psychiatry* 2001;(Suppl. 3)62:10-21.
11. Clayton A, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (Suppl. 6):33-7.
12. Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of Psychotropic Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PSRexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther* 2008;34:227-39.
13. Montejo AL, García M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA. Propiedades psicométricas del Cuestionario de Disfunción Sexual Secundaria a Psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:141-50.
14. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with Bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005;66:974-81.
15. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63:357-66.
16. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:139-51.
17. Moss EL, Simpson JS, Pelletier G, Forsyth P. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006;15:259-67.
18. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68: 653-89.
19. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2006;67:736-46.
20. Thase MG, Clayton AH, Haight BR, et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.
21. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee M, et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol*. 2008 Jul 17 [Epub ahead of print].
22. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *J Clin Psychiatry Care Compan* 2004;6:159-66.
23. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, Donahue RM, Houser TL, Bolden-Watson C, et al. Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder patients treated with bupropion SR or sertraline. *Neuropsychopharmacology* 2002;25:131-13.
24. Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:134-40. Epub 2007 Jul 12.
25. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1287-92.
26. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD, Vapnik T. A pilot trial of bupropion XL versus escitalopram in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2008;41:46-51.
27. Howard WT, Warnock JK. Bupropion induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:2017-8.
28. Charuvastra A, Yaeger D. Tactile hallucinations associated with therapeutic doses of bupropion in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2006;26:218-20.
29. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, et al. Self reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1472-9.
30. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion ST augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:27-30.
31. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA. Sequenced alternatives to relieve depression (STAR*D). *Control Clin Trials* 2004;25:229-42.
32. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication augmentation after the failure of SSRI for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.
33. Rowland DL, Myers L, Culver A, Davidson JM. Bupropion and sexual function: a placebo-controlled prospective study on diabetic men with ED. *J Clin Psychopharmacology* 1997;17:350-7.
34. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:1092-4.
35. Hewett K, Chrzanowski W, Yokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD, Wightman DS, O'Leary MC, Millen LS, Leon MC, Briggs MA, Krishen A, Modell YG. Double-blind placebo-controlled evaluation of bupropion XR in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacology* 2008 (in press).
36. Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16: 474-84.

37. Newton TF, Roache JD, De La Garza R, Fong T, Wallace CL, Li SH, et al. Bupropion reduces methamphetamine-induced subjective effects and cue-induced Craving. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1537-44.
38. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1052-60. Epub 2006 Apr 3.
39. Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, Krystal A, Lonnberg PD, Rosenberg R, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:668-76.