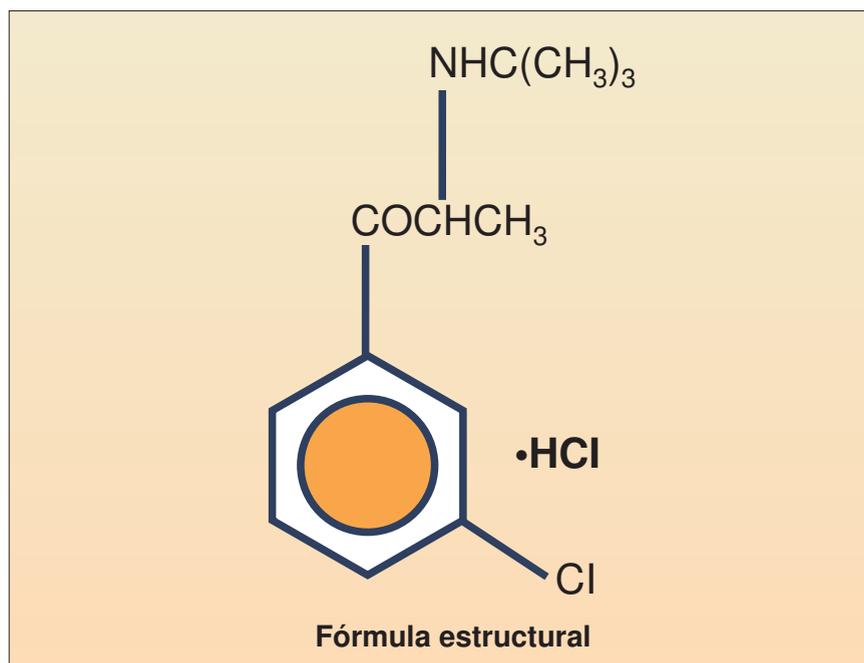


Bupropión

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



El tabaquismo representa un volumen importante en los costes sanitarios y sociales en España. Estos costes son casi once veces más elevados que los beneficios económicos que el tabaco produce.

Porque no se trata solamente de los gastos sanitarios ocasionados por las estancias hospitalarias provocadas por el tabaco, sino también la asistencia extrahospitalaria, el gasto de medicamentos, los gastos sociales, el absentismo laboral y los accidentes y las lesiones que padece la población fumadora. Bupropión es un nuevo fármaco eficaz y bien tolerado que potencia la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar.

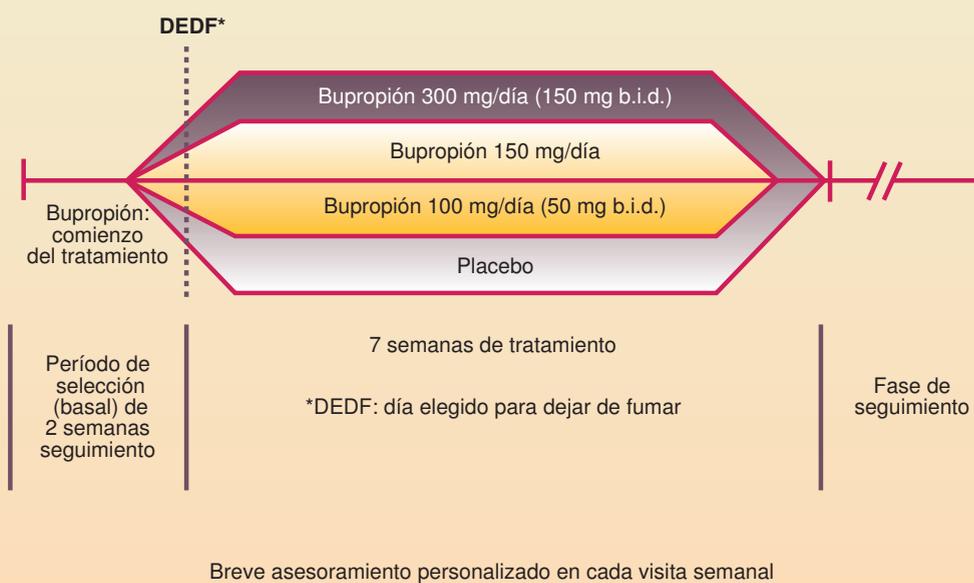
El hidrocloreto de bupropión es el primer producto no nicotínico que se emplea como coadyuvante del tratamiento para el abandono del hábito de fumar. Su estructura química no tiene ninguna similitud con la de la nicotina ni con la de cualquiera del resto de fármacos empleados en la actualidad para el tratamiento del tabaquismo.

Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud el mecanismo según el cual bupropión potencia la capacidad de los fumadores para abandonar el tabaco, pero se supone que está mediado por ciertos componentes dopaminérgicos y noradrenérgicos. Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de

catecolaminas (noradrenalina y dopamina) con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas (serotonina) y que no inhibe la acción de ninguna monoaminooxidasa. Diversos estudios demuestran que la exposición crónica a la acción de bupropión facilita que en el nucleus accumbens aumente la concentración de dopamina. Este aumento repentino de la produc-

Breve asesoramiento personalizado en cada visita semanal



Fuente: N Eng J Med 1997; 337: 1.195-1.202.

ción de dopamina es el principal componente de la vía de la «recompensa». Se desconoce qué significado clínico puede tener este hecho, pero es posible que el aumento de la cantidad de dopamina inducido por bupropión sea el que provoque que disminuya el deseo incontrolado de fumar que se deriva de la acción de la nicotina.

Farmacocinética

Bupropión es una mezcla racémica. Las características farmacocinéticas de cada uno de los enantiómeros no han sido estudiadas. Las propiedades farmacocinéticas de bupropión se ajustan a un modelo bifásico o bicompartimental: la fase terminal tiene una vida media de 21 horas mientras que la de distribución es de 3-4 horas.

Tras la administración de bupropión por vía oral a voluntarios sanos, la máxima concentración en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzó al cabo de 3 horas.

En un estudio efectuado con dosis únicas, junto a la administración de alimentos, la $C_{m\acute{a}x}$ de bupropión aumentó un 11% y el

grado de absorción creció un 17%. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la máxima concentración en plasma ($T_{m\acute{a}x}$) se incrementó en una hora. Los alimentos, en cambio, no influyeron sobre la velocidad y tasa de absorción de bupropión lo que indica que no ejerce ningún efecto clínico importante.

Tras la administración de bupropión por vía oral a voluntarios sanos, la máxima concentración en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzó al cabo de 3 horas

Bupropión se une a proteínas plasmáticas en un 84%, alcanzando concentraciones de hasta 200 $\mu\text{g/ml}$. El grado de fijación del metabolito hidroxibupropión a proteínas es similar a bupropión,

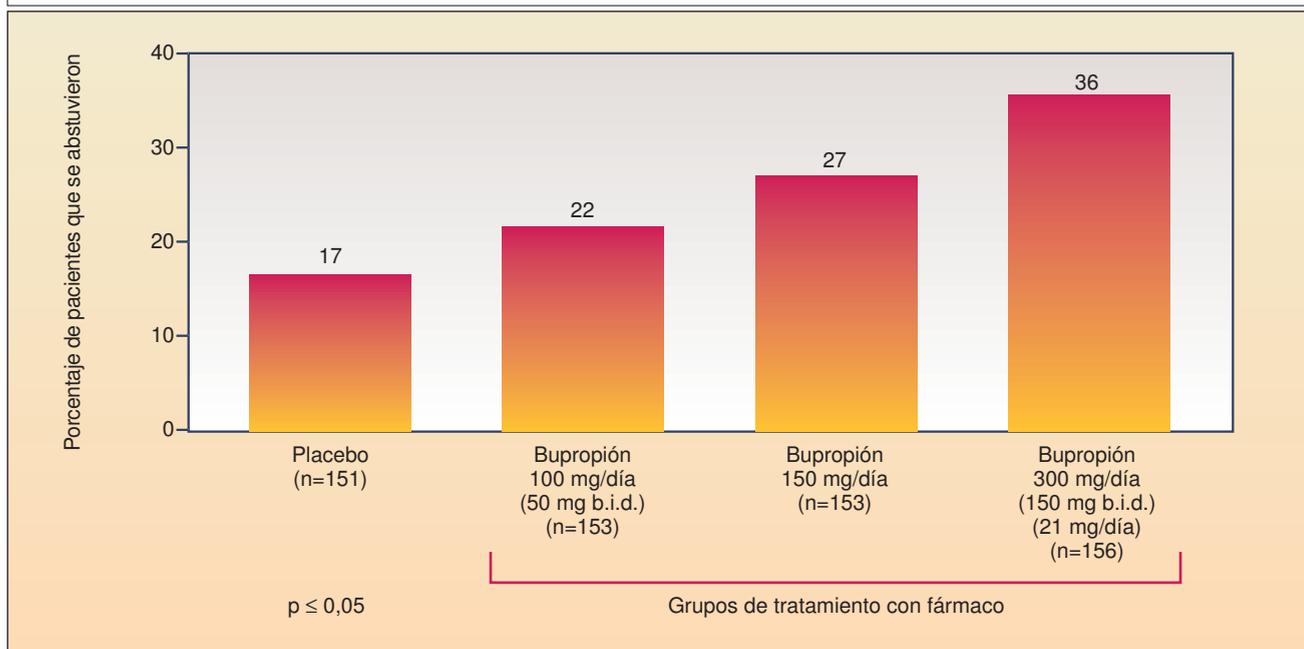
mientras que el del metabolito treohidrobupropión es aproximadamente la mitad del correspondiente a bupropión. El volumen de distribución calculado para una dosis única de 150 mg es de 1.950 l (20% CV).

Bupropión es sometido a un intenso metabolismo. Los metabolitos que ejercen actividad son los tres siguientes: hidroxibupropión y los isómeros aminoalcohólicos treohidrobupropión y eritrohidrobupropión, que se forman por la hidroxilación del grupo terbutil de bupropión o por la reducción del grupo carbonilo. La oxidación de la cadena lateral de bupropión da como resultado la formación de un conjugado de la glicina, derivado del ácido metaclorobenzoico, que es el principal metabolito excretado por la orina.

Tras la administración de una dosis única a distintas personas, la $C_{m\acute{a}x}$ de hidroxibupropión se alcanza al cabo de 6 horas. La $C_{m\acute{a}x}$ de este metabolito equivale a 10 veces la de bupropión en estado estable. En este estado, el área bajo la curva es 17 veces la de bupropión.

Tras la administración crónica de bupropión en dosis de 150 mg

Estudio dosis-respuesta. Índices de abstinencia continua durante 4 semanas



cada 12 horas durante 14 días, la media del aclaramiento total en estado estable fue de 160 l/h. La vida media de eliminación es aproximadamente de 21 horas. La vida media de los metabolitos determinada en un estudio en que se administraron varias dosis fue de 20 horas para hidroxibupropión, de 37 horas para treohidroxibu-

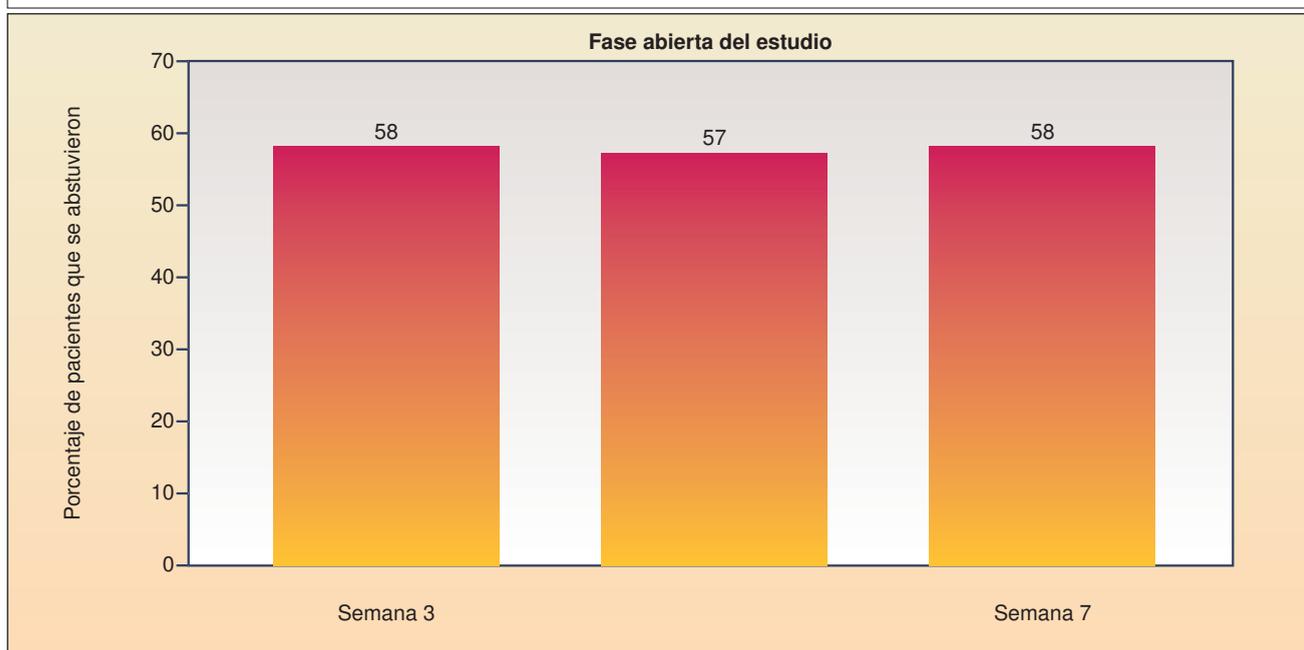
propión y de 33 horas para eritrohidroxibupropión.

Tras la administración por vía oral de 200 mg de bupropión marcado, el 87% de la dosis radiactiva se recuperó en orina y el 10% en heces. Sólo el 0,5% de bupropión se excretó inalterado.

Se han estudiado los efectos que ejerce el consumo de cigarrillos

sobre las propiedades farmacocinéticas de bupropión en 34 voluntarios sanos de ambos sexos. A 17 fumadores crónicos y a 17 no fumadores se les administró una sola dosis oral de 150 mg de bupropión. No hubo diferencias significativas entre unos y otros en cuanto se refiere a la $C_{máx}$, la vida media, el $T_{máx}$, el área bajo la curva

Estudio de prevención de las recaídas. Índices de abstinencia en determinados períodos de tiempo



y el aclaramiento de bupropión y de sus principales metabolitos.

Eficacia clínica

Para determinar la eficacia clínica de bupropión como coadyuvante para dejar de fumar se han realizado tres estudios doble ciego (enmascarado) y controlados con placebo, en los que participaron 2.292 adultos fumadores de cigarrillos y que no padecían depresión. La administración de bupropión se realizó conjuntamente con la prestación de asesoramiento, ayuda y apoyo destinados a que los pacientes abandonasen el hábito de fumar y a evitar que reincidiesen, basado en el programa del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. denominado «Cómo ayudar a sus pacientes a dejar de fumar».

La evaluación hecha por el Banco Mundial sobre los costes económicos indirectos de la morbilidad y mortalidad prematuras atribuibles al tabaco pone de manifiesto que estos costes son casi 11 veces más elevados que los beneficios que produce

Los resultados obtenidos en cuanto a eficacia pusieron de manifiesto que cuanto mayor era la dosis administrada, mayor era el porcentaje de pacientes que abandonaron el tabaco durante las 4 semanas comprendidas entre la 4 y la 7. El tratamiento con dosis de 150 y 300 mg/día (150 mg dos veces al día) de bupropión resultó estadísticamente mucho más eficaz que el placebo.

De los pacientes que abandonaron el tabaco de forma continua desde el inicio hasta el final del tratamiento,

la ganancia media de peso que experimentaron fue de: 2,9, 2,3, 2,3 y 1,5 kg en los grupos que recibieron placebo, 100, 150 y 300 mg de bupropión, respectivamente. La ganancia de peso fue menor a medida que aumentó la dosis de bupropión y al final del período de tratamiento ésta fue significativamente más baja con la dosis de 300 mg en comparación con placebo.

Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos que fueron experimentados una o más veces por al menos el 10% de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento, fueron los siguientes: dolor de cabeza, insomnio, rinitis, sequedad de boca y ansiedad.

Aquellos que se produjeron con mayor frecuencia fueron sequedad de boca e insomnio.

En general, bupropión fue bien tolerado y sólo el 8% de los pacientes tratados con bupropión y el 5% de los tratados con placebo debieron interrumpir el tratamiento. No se ha registrado ningún fenómeno de abstinencia tras la retirada del tratamiento.

Conclusión

El consumo de tabaco representa un volumen importante en los gastos sanitarios y sociales de nuestro país. La evaluación hecha por el Banco Mundial sobre los costes económicos indirectos de la morbilidad y mortalidad prematuras atribuibles al tabaco pone de manifiesto que estos costes son casi 11 veces más elevados que los beneficios que produce. A los gastos sanitarios ocasionados por las estancias hospitalarias debe añadirse los producidos por la asistencia extrahospitalaria, el gasto de medicamentos, los gastos sociales, el absentismo laboral, los accidentes y las lesiones que padece la población fumadora.

Para abandonar el hábito del tabaco, bupropión es un fármaco eficaz y bien tolerado que potencia la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar. □