

Uso de bupropión en la deshabituación tabáquica en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral

Enric Pedrol-Clotet, Elisabet Deig-Comerma, Mónica Ribell-Bachs, Immaculada Vidal-Castell, Pedro García-Rodríguez y Anna Soler

Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH. Hospital General de Granollers. Barcelona. España.

El tabaquismo es el factor de riesgo cardiovascular modificable más importante. El bupropión es el método de deshabituación tabáquica (DT) más eficaz, pero se metaboliza por el citocromo P-450 y podría provocar interacciones con los antirretrovirales.

Presentamos un estudio prospectivo de DT con bupropión en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral. Se incluyeron 21 pacientes. El 38% seguían sin fumar al año. No se encontraron interacciones clínicamente significativas. La DT con bupropión es efectiva y no ha provocado interacciones clínicamente significativas con los antirretrovirales.

Palabras clave: Bupropión. Deshabituación tabáquica. Antirretrovirales. Efectos secundarios. VIH.

Bupropion use for smoking cessation in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy

Smoking is the most important modifiable cardiovascular risk factor. Bupropion administration is an effective method to achieve smoking cessation (SC), but the drug is metabolized by the cytochrome P450 enzyme system and this might cause interactions with antiretroviral drugs. We present a prospective study of bupropion SC therapy in HIV-positive patients under antiretroviral treatment. A total of 21 patients were studied; 38% of them stopped smoking for more than one year. No clinically significant drug interactions were found. Bupropion SC therapy was effective in HIV-positive patients and did not cause significant clinical interactions with antiretroviral drugs.

Key words: Bupropion. Smoking cessation. Antiretroviral treatment. Adverse effects. HIV

Introducción

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha producido un cambio pronóstico en los pacientes infectados por el VIH, con una reducción considerable de la morbilidad y la mortalidad causada previamente por las infecciones oportunistas¹. Actualmente no existe un tratamiento curativo disponible y, por este motivo, los pacientes deben tomar la medicación a diario y con los conocimientos actuales, de por vida, por lo que existe la posibilidad de presentar efectos adversos secundarios a estos fármacos. Éstos, en algunos casos, pueden modificar, de forma considerable la calidad de vida de nuestros pacientes, sobre todo aquellos que provocan cambios morfológicos (lipodistrofia) y los de índole metabólica, ya que comportan una comorbilidad añadida y más terapias. Como resultado de estos efectos adversos se ha empezado a observar un incremento de la enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes².

De acuerdo con la American Heart Association, el tabaquismo es por sí mismo el mayor factor de riesgo alterable que contribuye a la morbilidad y mortalidad prematura, y es responsable de más de 400.000 muertes anuales en EE.UU.³. Por otro lado, los programas de deshabituación tabáquica se han descrito como los programas de intervención más beneficiosos⁴. A pesar de ello, el tabaquismo y los programas de deshabituación tabáquica siguen siendo de los más olvidados factores de riesgo cardiovascular que afectan a la población general y, por tanto, a los pacientes con el VIH, colectivo en el que alrededor del 60-80% de los mismos son fumadores^{5,6}.

Existen diferentes métodos aprobados de ayuda en la deshabituación tabáquica, pero el uso de bupropión es el que consigue los mayores porcentajes de éxito, el 30% al año⁷.

El bupropión es un antidepresivo que inhibe la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina, lo que ayuda a controlar el deseo de fumar y disminuye los síntomas de abstinencia. Sin embargo, presenta como inconveniente el riesgo de interacción con algunos antirretrovirales. La conversión de bupropión en su metabolito activo (hidroxibupropión) se lleva a cabo por diferentes isoenzimas del citocromo P-450, sobre todo CYP2B6 y CYP3A4. Esta es la misma vía metabólica usada por un número significativo de antirretrovirales. En este sentido, Hesse et al⁸ han descrito las interacciones *in vitro* entre bupropión y nelfinavir, ritonavir y efavirenz. De los efectos adversos, las convulsiones son las más temidas, su aparición depende de la

Correspondencia: Dr. E. Pedrol-Clotet.
Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH. Hospital General de Granollers.
Avda. Francesc Ribas, s/n. 08400 Granollers. Barcelona. España.
Correo electrónico: epedrol@fhag.es

Manuscrito recibido el 29-5-2005; aceptado el 7-12-2005.

dosis y se observan en el 0,1% de los casos en la dosis usual de bupropión⁹.

Park-Wyllie et al¹⁰ han publicado un estudio, el único hasta el momento, retrospectivo del uso concomitante de bupropión con nelfinavir, ritonavir y/o efavirenz en un escaso número de pacientes. En el mismo, bupropión se había prescrito como antidepresivo y, en algún caso, para deshabituación tabáquica. La duración del tratamiento con bupropión era variable y no se observó un incremento de convulsiones; los autores no facilitan datos sobre el éxito de la deshabituación.

El objetivo del presente estudio fue averiguar el porcentaje de deshabituación tabáquica que se logra en pacientes con VIH+ en tratamiento antirretroviral con la administración de bupropión, así como conocer los efectos adversos que pudieran aparecer debidos a las interacciones que se producirían con su administración conjunta.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en un hospital comarcal que da cobertura sanitaria a aproximadamente 350.000 habitantes y donde se controlan 424 pacientes con VIH+, de los cuales el 74% son fumadores⁶. Se incluyeron aquellos pacientes que habían manifestado el deseo de dejar de fumar y se excluyeron los que:

- Fumaban menos de 10 cigarrillos al día.
- Pacientes de menos de 18 años.
- Peso menor a 45 kg.
- Uso previo de bupropión o preparados de nicotina para la deshabituación tabáquica en los 6 meses anteriores.
- Uso de fármacos antidepresivos o ansiolíticos la semana anterior.
- Depresión activa.
- Enfermedad cardíaca isquémica inestable.
- Diabetes mellitus o hipertensión arterial no controlada.
- Úlcera péptica activa.
- Antecedentes personales de epilepsia o convulsiones.
- Abuso de alcohol o adicción activa a drogas.
- Uso de metadona.
- Gestación.

Durante la visita basal se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y antropométricos, se pasaron los test de Richmond y Fageström (que estiman la motivación y dependencia tabáquica, respectivamente), se realizó un análisis sanguíneo y una radiografía torácica. Se acordaba la fecha para dejar de fumar y se prescribía bupropión por un período de 7 semanas, que se iniciaba con una dosis de 150 mg diarios durante 3 días y se continuaba con 300 mg/día (150 mg cada 12 h). El tratamiento con bupropión se iniciaba unos días antes de abandonar el hábito tabáquico.

Los pacientes se controlaron por un período de 12 meses con visitas en el hospital y telefónicas. Para estimar la abstinencia en cada visita se medía la concentración de CO exhalado, y se considera elevado si era superior de 10 ppm.

Resultados

Se incluyeron 21 pacientes; el 62% eran varones, con una edad media de $37,5 \pm 3,3$ años. El consumo tabáquico medio era de $32,3 \pm 13,3$ cigarrillos/día y las concentraciones basales de CO eran de 20 ppm.

La puntuación media de la escala de Richmond fue de 7 y la de Fageström de 8,3.

Los antirretrovirales usados eran: lopinavir/ritonavir en 3 pacientes, nelfinavir en 3, amprenavir/ritonavir en 1,

efavirenz en 5, nevirapina en 5, lamivudina en 15, zidovudina en 10, tenofovir en 6, abacavir en 6, didanosina en 6 y estavudina en 3. Es decir, 12 de los 21 pacientes incluidos recibían antirretrovirales (ritonavir, nelfinavir y efavirenz) en los que se han descrito interacciones con bupropión.

De los 21 pacientes iniciales, se excluyó 1, 2 semanas antes del inicio del tratamiento con bupropión por depresión activa (recibía tratamiento antirretroviral con abacavir, zidovudina y lamivudina en forma de Trizivir[®]), y 2 se perdieron durante el seguimiento (que recibían tratamiento antirretroviral con zidovudina y lamivudina en forma de Combivir[®] y nevirapina). Finalizaron el año de seguimiento 18 pacientes (81%). En este grupo las tasas de deshabituación fueron: el 70% a los 3 meses, el 57% a los 6 meses y el 38% habían dejado de fumar al año de seguimiento.

Los efectos adversos que se produjeron fueron: 6 pacientes presentaron insomnio; 5, polifagia; 4, irritabilidad, y 1 paciente presentó dolor abdominal, debilidad y acúfenos, respectivamente. Todos ellos fueron considerados de grado I y no obligaron al abandono del bupropión ni del tratamiento antirretroviral.

La carga viral del VIH basal no presentó cambios significativos ni a la cuarta semana de tratamiento con bupropión ni en la octava, una semana después de haberlo terminado.

Discusión

Los pacientes con el VIH+ presentan, por lo menos, el mismo riesgo cardiovascular que la población general² y, al igual que en la misma, debe enfatizarse el cese del hábito tabáquico, ya que representa el mayor factor de riesgo cardiovascular modificable en estos pacientes³. Todo esto, juntamente con los efectos adversos debidos al tratamiento antirretroviral (dislipemia y resistencia a la insulina) puede contribuir a la aparición de eventos cardiovasculares en edades más precoces que en la población general. Por este motivo, debemos tomar medidas preventivas y las más rentables son las que promueven la deshabituación tabáquica⁴. Existen diferentes métodos para ayudar a dejar de fumar, pero el bupropión ha mostrado ser el más efectivo para la deshabituación tabáquica en la población general⁷. En este estudio piloto, las tasas de deshabituación logradas han sido similares a las obtenidas en otros colectivos y no se han observado interacciones clínicamente importantes que hayan obligado a la retirada de ninguno de los fármacos. Esto demuestra que el uso concomitante de bupropión con la terapia antirretroviral es posible. Sin embargo, se recomienda una estrecha vigilancia, ya que el reducido número de pacientes y la elevada variabilidad interindividual en el metabolismo no permiten descartar una posible interacción.

Agradecimientos

Al Dr. Ferrán Cavallé por la revisión crítica del manuscrito.

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.

2. Sklar P, Masur H. HIV infection and Cardiovascular Disease- Is There Really a Link? *N Engl J Med*. 2003;349:2065-7.
3. Ockene IS, Millar NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96:3243.
4. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Domínguez-Rojas V, Del Rey Calero J. How much benefit could be obtained from cardiovascular disease intervention programs? *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1992;40:313-22.
5. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from DAD study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
6. Ribell M, Martínez E, Deig E, Soler A, Pedrol E. Lipodystrophy, lipid and carbohydrate metabolism disorders in patients with HIV infection. Influence of antiretroviral treatment. *Nutrition and Metabolic disorders in HIV infection*. 2002;1:23-9.
7. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A Controlled Trial of Sustained-Release Bupropion, a Nicotine Patch, or Both for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 1999;340:685-91.
8. Hesse LM, Von Moltke LL, Shader RI, Greenblatt DJ. Ritonavir, Efavirenz and Nelfinavir Inhibit CYP2B6 Activity in Vitro: Potential Drug Interactions with Bupropion. *Drug Metab Dispos*. 2001;29:100-2.
9. Van Wyck Fleet J, Manberg PJ, Miller LL, Harto-Truax N, Sato T, Fleck RJ, et al. Overview of clinically significant adverse reactions to bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1983;44:191-6.
10. Park-Wyllie L, Antoniou T. Concurrent use of bupropion with CYP2B6 inhibitors, nelfinavir, ritonavir and efavirenz: a case series. *AIDS*. 2003;17:628-40.