

Efectos del bupropión sobre depresión, ansiedad y abstinencia a nicotina

Minerva Hernández-Lozano¹, Ana G. Gutiérrez-García^{1,2}, Carlos M. Contreras^{1,3}, Ma. Gabriela Alcántara-López¹

RESUMEN

Los trastornos de ansiedad y depresión tienen alta prevalencia a nivel mundial y notablemente ocurre comorbilidad entre trastornos afectivos y de ansiedad con el consumo de tabaco; en efecto, quienes padecen alteraciones del estado de ánimo son más propensos al tabaquismo. El bupropión es una aminocetona monocíclica (cloropropiofenona) químicamente relacionada con las feniletilaminas, con eficacia demostrada en modelos animales y clínicos como antidepresivo y ansiolítico y, produce menos efectos adversos que otros antidepresivos atípicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Además, el bupropión es un buen auxiliar en el manejo de la adicción a la nicotina y aunque se requieren más estudios, recién, se ha señalado su posible uso en el tratamiento del déficit de atención. En sus acciones antidepresivas, ansiolíticas y anti-tabaco parece participar la inhibición de la recaptura de dopamina y noradrenalina en neuronas corticales y algunas subcorticales que modulan las emociones. Sin embargo, puede participar en algunas acciones sobre el sistema serotoninérgico y en particular en una acción antagonista de los receptores colinérgicos nicotínicos. El objetivo de la presente revisión es analizar la farmacología del bupropión y sus principales estudios preclínicos y clínicos que han dado soporte a su uso como antidepresivo, ansiolítico y anti-tabaco.

Palabras clave: bupropión, dopamina, antidepresivo, ansiolítico.

Effects of bupropion on depression, anxiety and smoking cessation

ABSTRACT

Anxiety and affective disorders are the most common psychiatric illness throughout the world and noticeably, recent data reveals a strong correlation between the incidence of anxiety and depression with tobacco smoking. In fact, individuals with affective disorders are more likely to be tobacco smokers. Bupropion is a monocyclic aminoketone (chloropropiophenone) structurally associated to the phenylethylamine family. It exerts antidepressant and anxiolytic properties in preclinical and clinical studies and produces less side effects compared to atypical and selective serotonin reuptake inhibitors. In addition, bupropion is a good auxiliary when attempting to give up smoking and, although further studies are needed, it seems to have shown potential as a treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. Its antidepressant, anxiolytic and tobacco cessation actions may involve nonselective reuptake of dopamine and noradrenaline in cortical and some subcortical regions which modulate emotions. However, bupropion could also exert actions over serotonergic system and particularly as cholinergic nicotine receptor antagonist. The aim of this review is to approach the pharmacology of bupropion and a variety of preclinical and clinical research cases that support its use as an antidepressant, anxiolytic and anti-smoking drug.

Key words: bupropion, dopamine, antidepressant, anxiolytic.

Entre el 14 y 18% de la población general padece de depresión o ansiedad clínicamente significativas¹, aunque sólo alrededor del 9% acuden a consultar a médicos de atención primaria² y sólo son identificados correctamente alrededor del 7% de casos³. Se tiene evidencia de comorbilidad de trastornos de ansiedad y trastornos depresivos y a su vez, entre los trastornos afectivos y el tabaquismo⁴, en efecto, los síntomas de desórdenes afectivos y ansiedad son más frecuentes entre fumadores⁵ y, a su vez, el tabaquismo puede ser precipitado por la ansiedad, lo que puede dificultar la recuperación del estado de ánimo⁶. El tratamiento básico de los trastornos afectivos es con antidepresivos, en especial los de síntesis más recientes, los cuales además tienen acciones ansiolíticas⁷.

El bupropión es un antidepresivo atípico con algunas acciones de tipo ansiolítico en diversos modelos animales⁸⁻¹⁰. Está indicado principalmente, en casos de depresión que no responden al tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina o en pacientes que son intolerantes a ellos¹¹. De manera particular, este antidepresivo actúa principalmente a través de la inhibición de la recaptura de dopamina y en menor medida en la noradrenalina. Adicionalmente, antagoniza receptores a acetilcolina nicotínicos; por ello, se ha propuesto su uso clínico en el control del tabaquismo, aunque no se conoce el mecanismo preciso de acción⁴.

Historia e indicaciones clínicas

El bupropión fue sintetizado a partir de un anorexigénico (dietilpropión: anfebutamona) en 1974¹². Es una aminocetona monocíclica (cloropropiofenona) químicamente relacionada con las feniletilaminas¹³. Hacia 1979, Peck, et al, demostraron su perfil antidepresivo y en 1983 se encontró que es más potente que algunos antidepresivos tricíclicos para inhibir la recaptura de dopamina en preparaciones de sinaptosomas de cerebro de rata¹⁴. En 1985 fue aprobado por la FDA (USA) y los laboratorios Glaxo Smith Kline iniciaron su comercialización¹⁵, aunque al año siguiente se detuvo, por la observación de que en algunos pacientes bulímicos se desarrollaron convulsiones, lo que llevó a la modificación de la fórmula. Su venta se reanudó en 1989¹². En la actualidad, el bupropión está disponible en cuatro formulaciones orales bioequivalentes que contienen

una mezcla racémica de isómeros R y S de potencia similar como tabletas de las de liberación inmediata que pronto fueron remplazadas por las de liberación sostenida, prolongada y modificada^{4,16}. El régimen de tratamiento suele iniciar con 200 mg/día que aumenta a 300 mg/día (3 tabletas diarias) en un periodo mayor a tres días, aunque si se tiene baja respuesta al tratamiento la dosis aumenta hasta 450 mg/día. Gracias a las distintas formulaciones enfocadas a mejorar la absorción se ha llegado a una sola toma al día⁴, lo que proporciona una buena adherencia al tratamiento.

Accidentalmente, se observó que el bupropión disminuye los síntomas de la abstinencia al tabaco. Por ello, salieron al mercado otras presentaciones de bupropión como auxiliares en el tratamiento de la adicción media (más de 15 cigarros al día) a la nicotina¹⁷. El régimen recomendado inicia con dosis de 150 mg/día, el cual después de tres días aumenta a 300 mg/día. Una vez transcurridas dos semanas, cuando los pacientes disminuyen su necesidad de fumar y dejan el hábito, se recomienda continuar con el tratamiento entre 7 y 12 semanas. Ante la respuesta positiva se recomienda continuar con el bupropión hasta 6 meses más, antes de retirarlo por completo⁴.

Farmacocinética

El bupropión es convertido a 3 metabolitos activos (figura 1) al menos en el ser humano, ratón, cobayo y rata¹⁸, se trata del hidroxibupropión -formado a partir del 50% de bupropión, vía hidroxilación del grupo terbutilo- y los aminoalcoholes treohidroxibupropión y eritrohidroxibupropión generados por reducción del grupo carbonilo de aminocetona¹⁹. En el ser humano el bupropión es completamente absorbido y distribuido, siendo la citocromo P_{450 2B6} (CYP2B6) hepática, la principal isoenzima involucrada en la formación del hidroxibupropión, el metabolito más activo²⁰. En la rata, el bupropión (pero no sus metabolitos), se concentra en el tejido cerebral y por su naturaleza lipofílica se une a proteínas plasmáticas¹⁹; en esta especie, la farmacocinética del bupropión tiende a ser lineal en dosis comprendidas entre 50 y 200 mg en el modelo de dos compartimentos⁴ y su degradación en la rata ocurre por la ruptura de la cadena lateral¹⁹, previa oxidación a conjugados de glicina (ácido metaclorobenzoico, *m*-cloro hipúrico, glucuronatos o conjugados sulfatados de la cadena lateral), los cuales se excretan principalmente por la orina. En el ser humano la degradación del bupropión se realiza de manera similar, detectándose menos del 10% del fármaco puro en la orina o heces⁴. Otros parámetros farmacocinéticos del bupropión en el ser humano y la rata se muestran en tabla 1.

Recibido: 24 abril 2009. Aceptado: 12 mayo 2009.

¹Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología. Unidad Periférica Xalapa, UNAM-UV. Xalapa, Veracruz. ²Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz. ³Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. Correspondencia: Carlos M. Contreras. Laboratorio de Neurafarmacología, Unidad Periférica Xalapa, UNAM-UV. Xalapa, Veracruz, México. E-mail: ccontrerasuv.mx

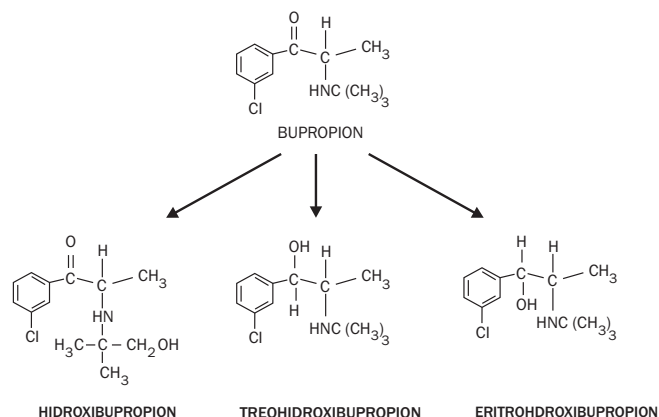


Figura 1. Estructura química del bupropión y sus metabolitos²⁰.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del bupropión en el ser humano y en la rata.

Humano ²⁹	RataHumano ^{18,*19}
Tabletas de liberación inmediata oral: 75 y 100 mg)	Dosis: 40 mg/kg (i.p.)
Cp max: 2 h	En plasma:
t _{1/2α} : 1.2-1.4 h	Cp max: 3.854 pg/ml
t _{1/2β} : (3: 10.7-13.8 h	* t _{1/2} : 0.95-2 h
t _{1/2} : eliminación: 10-24 h	t _{1/2β} : 0.83 h
Vdβ: 20-50 l/kg	(3: 0.84 h ⁻¹
Fase estacionaria: 8 días	β: 14.76 l/kg
	T max: 0.26 h
	AUC: 3.220 μgh/ml
Hidroxiobupropión, eritrobutropión y treobupropión se encuentran en concentraciones 10-100 mayores que el bupropión solo y su t _{1/2β} es aproximadamente del doble.	Cl: 12.411/ kggh
	En cerebro:
	Cpmax: 36.51 p.g/g
	t _{1/2β} : 0.79 h
	β: 0.88 h
	Tmax: 026h
	AUC: 30.13 μgh/ml

Farmacodinamia

A pesar de que el bupropión tiene un efecto clínico similar a los antidepresivos clásicos, no inhibe a la monoaminooxidasa (MAO), ni facilita la liberación de aminas biógenas desde la terminal nerviosa¹⁴. En cambio, incrementa las concentraciones extracelulares de dopamina en la corteza prefrontal²¹, hipotálamo, núcleo *accumbens*²² e hipocampo de la rata y en paralelo disminuye la concentración de prolactina²³, lo que llevó a proponer una acción dopaminérgica *pura*. Incluso, se propuso a la inhibición de la recaptura de dopamina, pero la ocupación de receptores dopaminérgicos aunque prolongada (24 hs), es baja (22 a 26%), un efecto muy distante de a la cocaína, cuya ocupación es alta y breve¹², lo cual objeta la relativa pureza de acciones dopaminérgicas. A su vez, sólo dos administraciones

de bupropión reducen con claridad la tasa de disparo neuronal del *locus coeruleus*, de manera dosis-dependiente, sin producir cambios en la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral²⁴, lo cual ilustra una acción presináptica noradrenérgica, aunque este efecto desaparece con el tratamiento durante 14 días²⁵, lo cual sugiere una desensibilización de receptores α₂-adrenérgicos²⁶, acción sobre los receptores pre y posinápticos común a diversas terapias antidepresivas²⁷. Además, un régimen agudo (dos dosis) incrementa hasta en un 40% la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal de la rata²⁴ que se mantiene cuando el régimen se prolonga durante 14 días²⁵, un efecto mediado quizás por la desensibilización de autoreceptores 5-HT_{1A}²⁶. Estos datos son relevantes si se toma en cuenta que las acciones clínicas de todos los antidepresivos conocidos se establecen sólo después de dos semanas de tratamiento²⁷. Por lo anterior, se considera que el bupropión es un antidepresivo atípico inhibidor de recaptura de la dopamina, noradrenalina y serotonina^{28,29}.

Bupropión en la depresión experimental

El bupropión se ha probado en diversos modelos animales de depresión, revierte la hipotermia inducida por reserpina y potencia la toxicidad de la yohimbina³⁰, de manera similar a otros antidepresivos. A dosis altas, agudas y subagudas, reduce la inmovilidad en el modelo de suspensión del rabo en el ratón³¹ y la inmovilidad en la prueba de nado forzado en ratas³², sin modificar la actividad locomotriz¹⁰, ni producir conductas estereotipadas³². Cuando se inyecta conjuntamente con fluoxetina en ratas, disminuye la inmovilidad de la prueba de nado forzado, a cambio de aumentar el trepado⁸, ilustrando sus acciones catecolaminérgicas^{14,32}. Este efecto anti-inmovilidad se ha asociado principalmente a su metabolito activo, hidroxibupropión⁴ y a sus acciones sobre los receptores D₁ y D₂, debido a que si se administra conjuntamente con un antagonista de los receptores D₁ (SCH 23390) o D₂ (sulpiride) se revierte su efecto³³.

Por otro lado, el bupropión a dosis altas produce hiperactividad locomotriz de manera dosis-dependiente y lagrimeo, efectos mediados por el sistema dopaminérgico de la rata³⁴, ya que la destrucción de neuronas dopaminérgicas con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) impide la aparición de estas conductas³².

Bupropión en la depresión clínica

El régimen terapéutico de bupropión (300 a 600 mg por día) reduce después de tres semanas de tratamiento, el puntaje de la escala de depresión de Hamilton y escala clínica de impresiones globales³⁵, por lo que su perfil

antidepresivo resulta comparable a la fluoxetina, sertralina y doxepina^{9,36}. La cual tiene algunas ventajas respecto a otros antidepresivos, ya que normaliza el desempeño neurocognitivo³⁷, no interfiere con la actividad sexual⁴, causa menos somnolencia que el citalopram¹⁶ y no incrementa las concentraciones de ácido úrico o colesterol que se asocian al aumento de peso³⁸.

Con metodología de resonancia magnética funcional se ha demostrado que el bupropión produce activación neuronal en regiones cerebrales relacionadas con el proceso de atención, como son corteza prefrontal, giro frontal inferior y núcleo caudado derecho, y en paralelo disminuye la actividad de la amígdala³⁹. Esta observación proveniente de la imagenología y hace suponer que el bupropión, por un lado activa las redes neuronales participantes en funciones ejecutivas y, por el otro, atenúa las redes relacionadas con las emociones, lo que en conjunto puede ser asociado con la respuesta clínica positiva en depresión y que parece relacionarse con un efecto más marcado en la mejoría de la atención, memoria y reducción del abatimiento motriz en comparación con la venlafaxina y otros inhibidores de la recaptura de serotonina³⁷. Por ello, el bupropión está recomendado en pacientes que sufren de estados depresivos en los que existe predominio de síntomas neurocognitivos¹⁶.

Bupropión en la ansiedad experimental

En la rata, dosis menores a 20 mg/kg de bupropión, carecen de efecto en la prueba de laberinto en brazos elevados⁴⁰ y en la interacción social⁴. Por el contrario, dosis mayores a 40 mg/kg incrementan el número de entradas en los brazos abiertos, pero también la actividad locomotriz⁴⁰; también, las dosis altas disminuyen el número de veces en que las ratas asoman la cabeza en la prueba de tablero con hoyos e incrementan la duración del ataque en un modelo de agresión inducido por aislamiento en ratones que tienen tendencias agresivas³⁴. Estas observaciones podrían sugerir una acción ansiolítica, pero también una cierta acción como estimulante psicomotor^{21,34,41}. Aunque aún no se ha definido un mecanismo de acción relacionado con su efecto sobre la ansiedad³⁵, se ha especulado que estas acciones dosis-dependientes en forma de «U» se deben a dos poblaciones diferentes de receptores nicotínicos colinérgicos, los del *septum* lateral, un núcleo considerado sitio de acción de sustancias ansiolíticas y antidepresivas^{42,43} y del hipocampo dorsal, estructura relacionada con la memoria emocional, la interacción social y en el efecto ansiolítico de las benzodiacepinas⁴⁴. El tono colinérgico nicotínico en el *septum* lateral modula un efecto ansiogénico, mientras que en el hipocampo dorsal modula un efecto ansiolítico a través de la activación de heteroreceptores serotoninérgicos⁴⁵. Así, dosis bajas (0.1 - 0.5 mg/kg)

sistémicas o intraseptales (15 ng) de un antagonista nicotínico colinérgico como la mecamilamina ejerce efectos ansiolíticos en la prueba de laberinto en brazos elevados, así como en la de interacción social. Por el contrario, si las dosis se incrementan a más de 1 mg/kg vía sistémica ó 100 nM intraseptal, carecen de efecto en la prueba de laberinto en brazos elevados e incluso promueven un efecto ansiogénico en la prueba de interacción social⁴⁶. Considerando que el bupropión comparte el mismo mecanismo de acción que la mecamilamina, es probable que a dosis bajas actúe disminuyendo la concentración de acetilcolina en el *septum* lateral promoviendo un efecto ansiolítico o bien, que a dosis altas indirectamente favorezca la liberación de serotonina desde el hipocampo dorsal⁴⁵.

Bupropión en la ansiedad clínica

El bupropión es de utilidad en el tratamiento de la fobia social⁴⁷ y ansiedad generalizada^{9,48}, pero, los efectos más claros se han observado en fumadores que sufren de estrés postraumático⁴⁹. Algunos autores sugieren que el bupropión atenúa además algunos síntomas de abstinencia a la nicotina como depresión, irritabilidad y dificultad para concentrarse⁵⁰.

Bupropión en estudios experimentales de la adicción a la nicotina

La nicotina incrementa la atención y mejora el desempeño en tareas repetitivas, al parecer por acciones sobre el sistema noradrenérgico, su efecto ansiolítico parece estar mediado por GABA y endorfinas, sus efectos hedónicos involucran la dopamina en el sistema mesolímbico⁵. La liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* depende de la activación de neuronas dopaminérgicas ubicadas en el área tegmental ventral, las cuales están bajo control inhibitorio del sistema GABAérgico, el cual a su vez, se regula por neuronas no dopaminérgicas, capaces de expresar receptores nicotínicos colinérgicos que pueden activarse con la nicotina. Así, el efecto neto de la nicotina es desensibilizar a los receptores nicotínicos colinérgicos del área tegmental ventral, lo que disminuye la influencia GABAérgica inhibitoria hacia neuronas dopaminérgicas, haciendo que se desinhiban y liberen más dopamina⁶. Cuando cesa el consumo de nicotina, se reanuda el tono inhibitorio GABAérgico y las concentraciones de dopamina se reducen, provocando anhedonia y otros síntomas de abstinencia.

En la rata, el bupropión tanto en un régimen agudo como crónico, disminuye la autoadministración de nicotina⁵¹ y algunos signos somáticos de la abstinencia, como el jadeo, retorcimiento, castaño de dientes, masticación, temblores, sacudidas y ptosis palpebral⁵², reproduciendo algunos síntomas humanos de la abstinencia a la nicotina⁶.

Aunque no se conoce con detalle el mecanismo de acción del bupropión implicado en la reducción de los síntomas del síndrome de abstinencia a la nicotina, parece involucrar la inhibición no competitiva de los receptores nicotínicos colinérgicos^{35,53}, lo que disminuye la influencia excitatoria colinérgica que activa al sistema GABAérgico, por lo que inicialmente produce un aumento de las concentraciones de dopamina⁶, reproduciendo algunas acciones de la nicotina. Sin embargo, a largo plazo, el bupropión disminuye gradualmente el número de transportadores de dopamina^{35,54} por lo que finalmente, la concentración de dopamina vuelve a niveles normales. Algunos otros autores sugieren que el bupropión además de incrementar la concentración de dopamina en el *núcleo accumbens*⁵³, actúa de manera similar en otras estructuras subcorticales como el tálamo dorsomedial para mediar además aspectos neurocognitivos que acompañan a la adicción por nicotina⁵⁵; sin embargo, se requieren más estudios al respecto.

Bupropión en el cese del tabaquismo

Cerca del 40 al 70% de los fumadores expresan su deseo de dejar de fumar; sin embargo, sólo un 6% lo logra¹⁷. La terapia de reemplazo de nicotina con parches facilita el dejar el hábito en comparación con el placebo, pero un gran porcentaje de ese grupo deja de fumar hasta los 6 a 12 meses⁴. Los tratamientos convencionales consisten de chicles o parches de nicotina, los que reducen el hábito de fumar hasta en un 2.6%. Conviene señalar que se trata de una terapia substitutiva, lo que puede explicar el hecho de que cerca del 80% de los fumadores que utilizan estas terapias reinciden¹⁷.

Los síntomas de desórdenes afectivos y ansiedad son más abundantes en personas que fuman⁵ e incluso, cuando se tiene un bajo estado de ánimo es más fácil caer en el tabaquismo y la recuperación es más difícil⁶. El bupropión es una de las pocas sustancias que se emplea como terapia para el tabaquismo, con un mecanismo de acción en el que no participa la nicotina, por lo que es un modelo más bien de reemplazo⁶. En estudios doble ciego, se ha determinado que el efecto del bupropión es semejante a los parches de nicotina¹⁷, aunque es menos eficiente que la vareniclina, un novedoso agente anti-tabaco que actúa como agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ ⁴. En todo caso, la principal indicación farmacéutica actual del bupropión debiera ser el uso como agente auxiliar en la abstinencia a nicotina y en segundo término para el tratamiento de casos de depresión aunada o no, al hábito de fumar.

Otros usos del bupropión

Algunos estudios clínicos han demostrado que el

tratamiento con bupropión promueve la pérdida de peso³⁸ por lo que se le ha considerado también como un auxiliar en el tratamiento de la obesidad⁴, aunque las investigaciones no son concluyentes, ya que en otros casos se han encontrado efectos opuestos⁵⁶.

El bupropión se ha propuesto como candidato en el manejo del déficit de atención y trastornos de hiperactividad que no responden a terapias tradicionales con anfetaminas o metilfenidato o bien, que no toleran sus efectos adversos⁵⁷. Se ha encontrado que la administración diaria de bupropión durante al menos 8 semanas, promueve un incremento de la atención hasta en un 53%, un perfil similar al metilfenidato^{11,58}.

Por último, el uso del bupropión para el tratamiento del abuso de sustancias es controversial⁴ a pesar de que se han realizado estudios multicéntricos, aleatorizados comparados contra placebo y doble ciego.

Efectos adversos y sobredosificación

Los efectos adversos del bupropión ocurren en una baja proporción⁴, pero pueden ser molestos y riesgosos, ya que incluyen taquicardia, hipertensión, insomnio y agitación, temblores y algunos síntomas gastrointestinales. Al igual que otras terapias antidepresivas, el bupropión no debe emplearse en pacientes que padecen convulsiones, bulimia, anorexia, o aquellos que detienen bruscamente el consumo de alcohol, opiáceos o benzodiacepinas, ni los que están consumiendo antipsicóticos o antidepresivos inhibidores de la monoamino-oxidasa ya que precipita las crisis hipertensivas⁵⁹. También, su uso está limitado en pacientes con enfermedad coronaria⁶⁰. Y aun se han reportado reacciones de hipersensibilidad como el prurito, urticaria y/o angioedema, dada su alta afinidad por proteínas lo que puede formar complejos proteína-hapteno y desencadenar una respuesta inmunitaria, o a la inducción de una inmunoglobulina E específica (IgE) que activa a las células cebadas^{61,62}. Aunque de acuerdo a algunas investigaciones el bupropión puede usarse durante el embarazo⁶³, no se recomienda su consumo durante la gestación o lactancia, debido a que no están completos los estudios de teratogenicidad. Tampoco se recomienda en personas de la tercera edad, ya que aun no se han hecho ajustes a los parámetros farmacocinéticos para este sector de la población⁴.

A dosis muy altas, el bupropión causa disturbios perceptuales, alucinaciones, sueños vívidos, problemas de concentración, paranoia, confusión e incluso crisis convulsivas⁶⁴. Cuando se prescribe por tiempos largos también causa nódulos hiperplásicos hepáticos e incluso hipertrofia hepática^{13,14}.

CONCLUSIONES

Los estudios preclínicos y clínicos demuestran que el bupropión es un antidepresivo atípico cuyo mecanismo de acción principal se basa en inhibición de recaptura de dopamina y noradrenalina, aunque también hay evidencias que antagoniza receptores colinérgicos nicotínicos y puede actuar en menor medida sobre el sistema serotoninérgico. Hoy, su uso más amplio es como auxiliar para combatir el tabaquismo. Sin embargo, aún se requieren estudios que detallen el mecanismo de acción. Si bien los hallazgos sobre su posible efecto ansiolítico no son concluyentes, es claro que alivia algunos de los síntomas que acompañan a la abstinencia de la nicotina y quizá a otras sustancias de abuso. A pesar de que algunos estudios proponen que el bupropión puede ser de utilidad en el tratamiento del trastorno por déficit de atención, obesidad y adicción a drogas psicoestimulantes, dichas aplicaciones aún no han sido aprobadas en varios países. Se requiere por tanto realizar estudios clínicos a gran escala que permitan determinar si tales observaciones clínicas tienen soporte experimental.

Agradecimientos

Hernández-Lozano M y Alcántara-López MG recibieron becas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, México). Reg. 170667 y 197674 respectivamente. El trabajo fue parcialmente subvencionado por el CONACyT (CB-2006-1, 61741) y el Sistema Nacional de Investigadores (SNI, Exp. AGG: 32755 y CMC: 754).

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR)*. 4ª. Edición. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000; 371.
2. Lloyd K, Jenkins R. Chronic depression and anxiety in primary care: approaches to liaison. *APT* 1995;1:192-8.
3. Ani C, Bazargan M, Hindman D, Bell D, Farooq MA, Akhanjee L, et al. Depression symptomatology and diagnosis: discordance between patients and physicians in primary care settings. *BMJ Fam Pract* 2008;9:1.
4. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent, *CNS Drug Rev* 2006;12(3-4):178-07.
5. Mykletun A, Overland S, Aaro LE, Liabo HM, Steward R. Smoking in relation to anxiety and depression: evidence from a large population survey: The HUNT study. *Eur Psychiatry* 2008;23(2): 77-84.
6. Mansvelder HD, Fagen ZM, Chang B, Mitchum R, McGehee DS. Bupropion inhibits the cellular effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Biochem Pharmacol* 2007;74(8):1283-91.
7. Gale C, Davidson O. Generalized anxiety disorder. *BJM* 2007; 334(7593):579-81.
8. Réneric JP, Lucki I. Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test. *Psychopharmacol (Berl)* 1998;136(2):190-7.
9. Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, Donahue RM, Bolden-Watson C, Houser TL, et al. Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients? *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10):776-81.
10. David DJP, Renard CE, Jolliet P, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effects in various mice strains in the forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;166(4):373-82.
11. 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. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(4):159-66.
12. Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurother* 2008;8(5):715-22.
13. Sigma-Aldrich. *Bupropion Hydrochloride (B102)*. Material safety data sheet. Versión 1.3. Saint Louis MO. Sigma-Aldrich, 2006.
14. Ferris RM, Cooper BR. Studies of bupropion's mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1993; 44(5 Pt 2):74-8.
15. Musso DL, Mehta NB, Soroko FE, Ferris RM, Hollingsworth EB, Kenney BT. Synthesis and evaluations of the antidepressant activity of the enantiomers of bupropion. *Chirality* 1993;5(7):495-500.
16. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008; 68(7):653-89.
17. 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.
18. Suckow RF, Smith TM, Perumal AS, Cooper TB. Pharmacokinetics of bupropion and metabolites in plasma and brain of rats, mice and guinea pigs. *Drug Metab Dispos* 1986;14(6):692-7.
19. Schroeder DH. Metabolism and kinetics of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983;44 (5 Pt 2):79-81.
20. Hesse LM, Venkatakrishnan K, Court MH, von Moltke LL, Duan SX, Shader RI, et al. CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(10):1176-83.
21. Nomikos GG, Damsma G, Wenkstern D, Fibiger HC. (1989). Acute effects of bupropion on extracellular dopamine concentrations in rat striatum and nucleus accumbens studied by in vivo microdialysis. *Neuropsychopharmacology* 1989;2(4):273-9.
22. Li SX, Perry KW, Wong DT. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology* 2002;42(2):181-90.
23. Stern WC, Rogers J, Fang V, Meltzer H. Influence of bupropion HCL (Wellbatrin), a novel antidepressant, on plasma levels of prolactin and growth hormone in man and rat. *Life Sci* 1979;25 (20):1717-24.
24. Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155(1):52-7.
25. Ghanbari R, El Mansari M, Blier P. Electrophysiological effects of the co-administration of escitalopram and bupropion on rat serotonin and norepinephrine neurons. *J Psychopharmacol* 2008; 21. En prensa.
26. El Mansari M, Ghanbari R, Janssen S, Blier P. Sustained administration of bupropion alters the neuronal activity of serotonin, norepinephrine but not dopamine neurons in the rat brain. *Neuropharmacology* 2008;55(7):1191-98.
27. Detke MJ, Johnson J, Lucki I. Acute and chronic antidepressant drug treatment in the rat forced swimming test model of depression. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997;5(2):107-12.
28. 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. *Prim Care Companion J Clin*

- Psychiatry* 2005;7(3):106-13.
29. Findlay WA, Van Wyck Fleet J, Smith PG, Butz RF, Hinton ML, et al. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21 (2):127-35.
 30. Martin P, Massol J, Colin JN, Lacomblez L, Puech AJ. Antidepressant profile of bupropion and three metabolites in mice. *Pharmacopsychiatry* 1990;23(4):187- 94.
 31. Ripoll N, David DJ, Dailly E, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant like-effects in various mice strains in the tail suspension test. *Behav Brain Res* 2003; 143(2):193-200.
 32. Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215(1):127-34.
 33. Yamada J, Sugimoto Y, Yamada S. Involvement of dopamine receptors in the anti-immobility effect of dopamine re-uptake inhibitors in the forced swimming test. *Eur J Pharmacol* 2004;504(3):207-11.
 34. Redolat R, Gómez MC, Vicens P, Carrasco MC. Bupropion effects on aggressiveness and anxiety in OF1 male mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177(4):418-27.
 35. Tomarken AJ, Dichter GS, Freyd C, Addington S, Shelton RC. Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression. *J Affect Disord* 2004;78(3):235-41.
 36. Feighner JP, Gardner EA, Johnston JA, Batey SR, Khayrallah MA, Ascher JA, et al. Double-blind comparison of bupropion and fluoxetine in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1991;52(8): 329-35.
 37. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. *Med GenMed* 2007; 31:9(1):22.
 38. Anderson JM, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 2002;10(7):633-41.
 39. Robertson B, Wang L, Diaz MT, Aiello M, Gersing K, Beyer J, et al. Effect of bupropion extended release on negative emotion processing in major depressive disorder: a pilot functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2): 261-7.
 40. Carrasco MC, Vicens P, Vidal J, Redolat R. Effects of acute administration of bupropion on behavior in the elevated plus-maze test by NMRI mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(7):1135-41.
 41. Nielsen JA, Shannon NJ, Bero L, Moore KE. Effects of acute and chronic bupropion on locomotor activity and dopaminergic neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24(4):795-99.
 42. Contreras CM, Alcalá-Herrera V, Marván ML. Action of antidepressant on the septal nuclei of the rat. *Physiol Behav* 1989;46(5):793-98.
 43. Treit D, Pesold C, Rotzinger S. Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validate models of rat anxiety. *Behav Neurosci* 1993;107(5):779-85.
 44. Yadin E, Thomas E, Grishkat HL, Strickland CE. The role of the lateral septum in anxiolysis. *Physiol Behav* 1993;53(6):1077-83.
 45. File SE, Cheeta S, Kenny PJ. Neurobiological mechanisms by which nicotine mediates different types of anxiety. *Eur J Pharmacol* 2000;393(1-3):231-6.
 46. Zarrindast MR, Homayoun H, Babaie A, Etmiani A, Gharib B. Involvement of adrenergic and cholinergic systems in nicotine-induced angiogenesis in mice. *Eur J Pharmacol* 2000;407(1-2):145-58.
 47. Emmanuel NP, Lydiard RB, Ballenger JC. Treatment of social phobia with bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(4):276-7.
 48. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD, Vapnik T. A pilot controlled trial of bupropion XL vs escitalopram in generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2008;41(1):46-51.
 49. Hertzberg MA, Moore SD, Feldman ME, Beckham JC. A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):94-8.
 50. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA, et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148(1):33-40.
 51. Rauhut AS, Neugebauer N, Dwoskin LP, Bardo MT. Effect of bupropion on nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacol (Berl)* 2003;169(1):1-9.
 52. Malin DH, Lake JR, Smith TD, Khambati HN, Meyers-Paal RL, Montellano AL, et al. Bupropion attenuates nicotine abstinence syndrome in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184(3-4):494-503.
 53. Paterson, NE. Behavioural and pharmacological mechanism of bupropion' s anti-smoking effects: recent preclinical and clinical insights. *Eur J Pharmacol*, 2009;603(1-3):1-11.
 54. Miller DK, Sumithran SP, Dwoskin LP. Bupropion inhibits nicotine-evoked [(3)H]overflow from rat striatal slices preloaded with [(3)H]dopamine and from rat hippocampal slices preloaded with [(3)H] norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302(3):1113-22.
 55. Sampablo-Lauro, Carreras JM, Lores L, Quesada M, Coll F, Sánchez-Agudo L. Smoking cessation and bupropion: anxiety and depression as predictors of therapeutic efficacy. *Arch Bronconeumol* 2002;38(8):351-5.
 56. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002;10(10): 1049-56.
 57. Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, Brown KM, Bostic JQ, Wiley L. Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Chil Adolesc Psychiatry* 2001;40(3):307-14.
 58. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, et al. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):282-8.
 59. Glaxo Smith Kline. Información del producto *Wellbutrin SR* ® (*Bupropion hydrochloride*) tabletas de liberación sostenida. Grenville: Glaxo Smith Kline Research Triangle Park, 2007.
 60. Jepsen F, Matthews J, Andrews FJ. Sustained release bupropion overdose: an important cause of prolonged symptoms after an overdose. *Emerg Med J* 2005;20(6):560-1.
 61. Moreno-Caballero B, Castro-Barrio M, Blanco Andrés C. Aquagenic pruritus due to use of bupropion. *Aten Primaria* 2002;30(10):662-3.
 62. Bait CR, Lynch CN, Isbister GK. Bupropion poisoning: a case series. *Med J Aust* 2003;178(2):61-3.
 63. Chan B, Einarson A, Koren G. Effectiveness of bupropion for smoking during pregnancy. *J Addic Dis* 2005;24(2):19-23.
 64. Kolber M, Spooner GR, Szafran O. Adverse events with Zyban (bupropion). *CMAJ* 2003;169(2):103-4.