

Indicaciones terapéuticas de los inhibidores de la MAO

S. Cervera Enguix

*Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra. Pamplona.*

Desde las primeras descripciones de Selikoff (1952) y Bloch (1954) acerca de las propiedades antidepressivas de los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) son muchos los trabajos que ofrecen resultados positivos con estas sustancias en el tratamiento de la enfermedad depresiva. La iproniácida fue el primer IMAO que se utilizó como antidepressivo; posteriormente, fue desechada a causa de sus efectos hepatotóxicos importantes.

En la década de los 60, debido a que se llegó a comprobar que estas sustancias producían graves reacciones hipertensivas cuando se ingerían en unión de alimentos o bebidas ricas en tiramina, declinó extraordinariamente su prescripción tanto en los Estados Unidos como en la mayoría de los países de Europa. También se observaron importantes interacciones entre los IMAO y otros fármacos, particularmente con los narcóticos y con agentes hipoglucemiantes.

Con la llegada de los antidepressivos tricíclicos (ADT), los IMAO fueron relegados a una segunda línea de tratamiento, hasta el punto que sólo una pequeña minoría de clínicos utilizaban estos fármacos para tratar a sus pacientes. Por este motivo fueron en aquella época muy escasas las publicaciones en apoyo de su eficacia terapéutica.

Sin embargo, en la década de los 70 el empleo de los IMAO en los distintos países experimentó diversas tendencias (Tyre, 1976) a pesar de haberse descubierto el mecanismo subyacente a las crisis hipertensivas—efecto tiramina— y el modo de evitarlas. En Suecia, por ejemplo, su empleo fue muy escaso, mientras que en Gran Bretaña se prescribieron de modo frecuente (Paykel, 1985). En los Estados Unidos se administraron varios IMAO (isocarboxácida, fenelcina, tranilcipromina), mientras que en Alemania sólo estaba permitida la tranilcipromina. En esta época varios estudios mostraron que la fenelcina era eficaz en pacientes deprimidos y fue claramente una alternativa terapéutica viable para los psiquiatras.

Los IMAO tradicionales son productos no-selectivos, es decir, inhiben ambas formas de monoamino oxidasa (A y B), y son irreversibles, o sea, sus efectos persisten hasta alrededor de dos semanas después de la última dosis. Desde la década de los años 70 se vienen desarrollando investigaciones encaminadas al descubrimiento de nuevos tipos de IMAO, con dos grandes ventajas sobre los compuestos tradicionales. Primero, mayor especificidad; por ejemplo, desde que se conoce la existencia de dos tipos de monoamino oxidasa, A y B, la primera relacionada con noradrenalina y serotonina, y la segunda con dopamina, se puede concebir con los IMAO tipo A serán los más resolutivos para la depresión y, contrariamente, los de tipo B estarían más directamente implicados con los trastornos relacionados con el sistema dopaminérgico (parkinsonismo). Actualmente ya se conoce que la eficacia antidepressiva de los IMAO está relacionada con la inhibición de MAO-A (Larsen, 1988; Robinson y Kurtz, 1987). Segundo, esta nueva generación de IMAO es reversible, es decir no inducen crisis hipertensivas y otras potenciales interacciones peligrosas con medicamentos o alimentos (Versiani et al. 1989).

Las principales indicaciones clínicas de los IMAO son las siguientes:

Depresiones endógenas: La prescripción de los inhibidores de la monoamino oxidasa desde su introducción en el tratamiento de los trastornos depresivos ha seguido varias fases. Mientras que de un modo general se les consideraba como un eficaz antidepressivo, inicialmente se estimó que eran menos efectivos que los antidepressivos tricíclicos en las depresiones endógenas. Greenblat et al. (1964) y Raskin et al. (1974), por ejemplo, señalan la no existencia de diferencias entre el efecto antidepressivo de fenelcina y placebo en estudios con 281 y 323 pacientes depresivos. Un estudio del British Medical Research Council (1965) en 296 pacientes con depresión endógena, mostró superioridad terapéutica

para el electrochoque o 200 mg. de imipramina que para 60 mg. de fenelcina. Estos estudios pueden ser criticados por el hecho de que, con 60 mg. como dosis máxima de fenelcina para los tres estudios, supone una dosificación del fármaco relativamente baja.

Investigaciones más recientes (Davidson et al., 1982; McGrath et al., 1986) indican que, si la dosis es suficientemente elevada, los inhibidores de la MAO más frecuentemente utilizados, fenelcina y tranilcipromina, son tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos en la depresión endógena. Además, Davidson et al. (1988) han comprobado también la eficacia de isocarboxácida en la depresión endógena y Robinson et al. (1987) que el inhibidor de la MAO-A corgilina, posee un efecto similar al de los tricíclicos en las depresiones severas. Esta última acción ha sido también comprobada por Murphy et al. (1981) en depresiones inhibidas.

Depresiones resistentes al tratamiento: Sin embargo, a pesar de la consideración que estos estudios merecen, en la práctica los antidepresivos tricíclicos han sido los fármacos de elección en la depresión endógena, y aquellos pacientes que no respondían a estos antidepresivos se trataban con inhibidores de la MAO (Nolen, 1984; Pare, 1985; Quitkin et al. 1979; Rafaelsen y Gjerris, 1986; White y Simpson, 1985; Zissok, 1985). Es decir, que el diagnóstico de depresión resistente al tratamiento constituye una indicación para el tratamiento con inhibidores de la MAO.

Depresiones atípicas: En los últimos 30 años, el término depresión atípica se ha utilizado para describir una amplia variedad de estados psicopatológicos. Mientras que el DSM-III describe la depresión atípica simplemente como un diagnóstico por exclusión en personas con síntomas depresivos que no pueden ser diagnosticadas de trastorno depresivo mayor o distímico o de un trastorno de adaptación, Liebowitz et al. (1981), han desarrollado una interesante y prometedora base para la definición de esta forma de depresión. Combinando los conceptos de West y Dally (1959), Ravaris et al. (1980) han desarrollado un criterio operativo para el diagnóstico de depresión atípica cuya característica principal es la persistencia del estado de ánimo depresivo durante el período de enfermedad, el sentimiento de ser constantemente incomprendido o rechazado por los demás, el aumento del apetito y el sueño prolongado.

West y Dally (1959) fueron los primeros en señalar que los inhibidores de la MAO eran más efectivos en el tratamiento de las depresiones «no endógenas» o «atípicas» que en las endógenas. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por numerosos autores (Davison et al., 1982; Liebowitz et al., 1984; Quitkin et al., 1988; Ravaris et al., 1980; Sargant, 1961).

Se puede afirmar que los inhibidores de la MAO son el tratamiento de elección para las depresiones atípicas. Aquellos pacientes con depresión atípica que presentan también ansiedad o crisis de pánico son susceptibles de responder favorablemente al tratamiento con inhibidores de la MAO (Pare, 1985; Tollefson, 1983). Nies y Robinson (1982)

Tabla 1.

**PERFIL DE SINTOMAS TIPICO DE PACIENTES
QUE RESPONDEN AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA MAO
(SEGUN NIES Y ROBINSON, 1982)**

<u>Características psicopatológicas</u>	<u>Síntomas vegetativos</u>
Agorafobia	Insomnio inicial
Episodios de pánico	Hipersomnia
Fobia social	Ganancia de peso
Hipocondría	Hiperfagia
Ideas obsesivas	Agotamiento
Irritabilidad	Pasividad
Baja modulación afectiva	Temblores
<u>Rasgos de personalidad</u>	<u>Factores anamnésticos</u>
Auto-culpabilidad	Abuso del alcohol o sedantes
Sensibilidad al rechazo	Tendencia al abuso de alcohol y drogas
Personalidad histriónica	Marcados efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos
Gestos suicidas	

han establecido un perfil de síntomas típicos para pacientes que se benefician del tratamiento con un inhibidor de la MAO (Tabla 1).

Otras indicaciones terapéuticas

En los últimos años se ha venido comprobando cada vez más que los inhibidores de la MAO constituyen un tipo de fármacos altamente eficaces en el tratamiento de las fobias y de los trastornos de pánico. Roth ya señaló la eficacia de los inhibidores de la MAO en el síndrome de despersonalización con ansiedad fóbica. Solyom et al. (1973) demostraron que fenelcina tenía mayor efecto terapéutico que el placebo en el tratamiento de la agorafobia y de la fobia social. La eficacia de los inhibidores de la MAO en las fobias también ha sido demostrada en estudios más recientes (Liebowitz et al. 1986; Versiani et al. 1988).

También las crisis de pánico se benefician por el tratamiento con inhibidores de la MAO, según lo demostró Ballenger et al. (1979). Posteriormente Sheehan et al. (1984) empleando fenelcina o Versiani (1986) con tranilcipromina.

Otras indicaciones señaladas por distintos autores muestran su eficacia en estados de dolor crónico asociados a síndromes depresivos (Ballenger et al., 1981; Davidson y Raft, 1985), en los trastornos obsesivos (Ballenger et al., 1983), en la neurosis traumática (Hogben y Cornfield, 1983) en el tratamiento del niño hiperquinético (Zametkin et al., 1985) y en los trastornos de la alimentación, en especial la bulimia nerviosa.

BIBLIOGRAFIA

1. BALLENGER, J.; SHEEHAN, D., y JACOBSEN, G. «Antidepressant treatment of severe phobic anxiety. Read before the Annual Meeting of the American Psychiatric Association». Toronto, May 4, 1977.
2. BLOCH, R. G.; DOONIEF, A. S., y BUCHBERG, A. S. et al. «The clinical effect of isoniazid and iproniazol in the treatment of pulmonary tuberculosis». *Ann. Intern. Med.* 1954. 40: 881-900.
3. BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL. «Clinical trial of treatment of depressive illness». *Br. Med. J.*, 1965. 1: 881-886.
4. DAVIDSON, J. R.; GILLER, E. L., y ZISOOK, S. et al. «An efficacy study of isocarboxazid and placebo and placebo in depressions and its relationship to depressive nosology». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988. 45: 120-127.
5. DAVIDSON, J. T., y RAFT, D. «Monoamine oxidase inhibitors in chronic pain». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1985. 42: 635-636.
6. DAVIDSON, J. T.; MILLER, R. M., y TURNBULL, C. D. et al. «Atypical depression». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982. 39: 527-534.
7. GREENBLATT, M.; GROSSER, F. H., y WECHSELER, H. «Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy». *Am. J. Psychiatry*, 1964. 120: 935-943.
8. HOGBEN, G. L., y CORNFIELD, G. B. «Treatment of traumatic war neurosis with phenelzine». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1981. 38: 440-445.
9. JENICKE, M. A.; SURMAN, O. S., y CASSEM, N. H. et al. «Monoamine oxidase inhibitors in obsessive compulsive disorders». *J. Clin. Psychiatry*, 1983. 44: 131-132.
10. KLEIN, D. F.; GITTELMAN, R.; QUITKIN, R., y RFKIN, A. «Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders». Williams and Wildins, Baltimore-London, 1981.
11. LARSEN, J. K.; HOLM, P., y MIKKELSEN, P. L. «Moclobemide and clomipramine in the treatment of depression». *Acta Psychiatr. Scand.* 1988. 70: 254-260.
12. LIEBOWITZ, M. R.; FYER, A. J., y GORMAN J. M. «Phenelzine in social phobia». *J. Clin. Psychopharmacol.* 1986. 6: 93-97.
13. LIEBOWITZ, M. R.; QUITKIN, F. M., y STEWART, J. W. et al. «Phenelzine versus imipramine in atypical depression». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984. 41: 669-677.
14. McGRATH, P. J.; STEWART, J. W., y HARRISON, E. et al. «Phenelzine treatment of melancholia». *J. Clin. Psychiatry*, 1986. 47: 420-422.
15. MUYPHY, D. L. «Clinical, genetic, hormonal and drug influences on the activity of human platelet monoamine oxidase». In: Monoamine Oxidase and its Inhibition, Ciba Foundation Symposium 39, Amsterdam: North Holland, Elsevier Excerpta Media, 1981.
16. NIES, A., y ROBINSON M. D. «Monoamine oxidase inhibitors». In: Paykel, E. S.: Handbook of Affective Disorders, Churchill Livingstone-Edinburgh, 1982.
17. NOLEN, W. «Effects of oxaprotiline, fluvoxamine, sleep deprivation, 5-HTP and tranylcypromine in resistant depression». Abstract, 14th CINP Congress, Florence, 1984.
18. PARE, C. M. B. «The present status of monoamine oxidase inhibitors». *Br. J. Psychiatry*, 1985. 146: 576-584.
19. PAYKEL, E. S. «Classification of depressed patients: A cluster analysis derived grouping». *Br. J. Psychiatry*, 1971. 188: 275-288.
20. QUITKIN, F. M.; RIFKIN, A., y KLEIN, D. F. «Monoamine oxidase inhibitors: A review of antidepressant effectiveness». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1979. 36: 749-760.
21. QUITKIN, F. M.; STEWART, J. W., y McGRATH, P. J. et al. «Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: Defining syndrome boundaries of selective MAOI responders». *Am. J. Psychiatry*, 1988. 145: 306-311.
22. RAFAELSEN, O. J., y GJERRIS, A. «MAO-inhibitors revisited II: Clinical implications». In: Pichot, P.; Berner, R.; Wolf, K. Thau, eds.: Psychiatry-The State of Art, 1986, Volume II: 115-120.
23. RAFT, D.; DAVIDSON, J. R. T., y WASID, J. et al. «Relationship to phenelzine and MAO inhibition in clinical trial of phenelzine, amitriptyline and placebo». *Neuropsychobiology*, 1981. 7: 122-126.
24. RASKIN, A.; SCHULTERBRANDT, J. G., y REATING, N. et al. «Depression subtypes and response to phenelzine, diazepam and placebo». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1974. 30: 66-75.
25. RAVARIS, C. L.; NIES, A., y ROBINSON, D. S. et al. «A multiple-dose controlled study of phenelzine in depression-anxiety states». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980. 33: 347-350.
26. ROBINSON, D. S.; NIES, A., y RAVARIS, L. et al. «Clinical pharmacology of phenelzine». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978. 35: 629-635.
27. ROHT, M. «Phobic anxiety depersonalization syndrome». *Proc. R. Soc. Med.*, 1959. 52: 587-595.
28. SELIKOFF, J. J.; ROBITZEK, E. H., y DRUSTEIN, G. G. «Toxicity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the chemotherapy of human tuberculosis». *Q. Bull. Sea View Hospital*, 1952. 13: 17.
29. SHEEHAN, D. V. «Delineation of anxiety and phobic disorders responsive to MAO-inhibitors: Implications for classification». *J. Clin. Psychiatry*, 1984. 45: 29-36.
30. SOLYOM, L.; HESELTINE, G. F. D., y McCLURE, D. J. et al. «Behavior therapy versus drug therapy in treatment of phobic neurosis». *Can. Psychiatry Assoc. J.*, 1973. 18: 25-32.
31. TOLLEFSON, F. D. «Monoamine oxidase inhibitors: A review». *J. Clin. Psychiatry*, 1983. 44: 280-288.
32. TYRER, P. «Towards rational therapy with monoamine oxidase inhibitors». *Br. J. Psychiatry*, 1976. 128: 354-360.
33. VERSIANI, M.; NARDI, A. E.; MUNDIM, F. D., y ALVES, A. B. «Moclobemide, imipramine and placebo in the treatment of major depression, DSM III». *J. Neural Transm.*, 1989. Suppl. 28: 65-67.
34. VERSIANI, M.; MUNDIM, F. D., y NARDI, A. E. et al. «Tranylcypromine in social phobias». *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988. 8: 279-283.
35. VERSIANI, M.; GENTIL, V., y GUZ, J. et al. «Data about 508 cases of panic disorder and responses to treatment with alprazolam, clomipramine, imipramine and tranylcypromine». In: Shagass, C. et al., eds.: Biological Psychiatry. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986. 687-689.
36. WEST, E. D., y DALLY, P. J. «Effects of iproniazid on depressed syndromes». *Br. Med. J.*, 1959. 1: 1.491-1.497.
37. WHITE, D., y SIMPSON, G. «Should the use of MAO inhibitors be abandoned?». *Integr. Psychiatry*, 1985. 3: 34-35.
38. ZAMETKIN, A.; RAPOPORT, J. L., y MURPHY, D. L. et al. «Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors». *Arch. Gen. Psychiatry*, 1985. 42: 240-251.
39. ZISOOK, S.; BRAFF, D. L., y CLICK, M. A. «Monoamine oxidase inhibitors in the treatment of atypical depression». *J. Clin. Psychopharmacol.* 1985. 5: 131-137.