

INHIBIDORES REVERSIBLES DE LA MONOAMINO- OXIDASA-A EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION*

*Por ADOLFO DE LA CUBA***

RESUMEN

Se hace una breve revisión sobre aspectos históricos, farmacológicos y clínicos de los nuevos inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa tipo A, con énfasis en moclobemida. Se discute puntos controversiales como la posible especificidad de moclobemida en distimias.

SUMMARY

We briefly review historical, pharmacological and clinical aspects of monoamine oxidase- a reversible inhibitors, focusing on moclobemide. We discuss some controversial issues, like supposed specific action of moclobemide on dysthymia.

PALABRAS - CLAVE: Depresión, distimia, inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa-a, moclobemida.

KEY - WORDS: Depression, dysthymia, monoamine oxidase-a selective reversible inhibitors, moclobemide.

INTRODUCCION

En 1938, ZELLER denominó monoaminoxidasa (MAO) a la enzima encargada de metabolizar gran parte de

las aminas biógenas.¹⁴ La historia de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), comienza en 1951, cuando isoniacida e iproniacida eran estudiadas como agentes antituberculosos. Un año después, se descubre que la iproniacida producía euforia en los pacientes tuberculosos, lo que se asoció a su efecto inhibidor de la MAO (la isoniacida, por el contrario, no producía inhibición de la

* Presentado en la Sesión de la Sociedad Peruana de Psiquiatría Biológica del 24 de julio de 1993.

** Servicio de Psiquiatría, Hospital Nacional Guillermo Almenara. Departamento de Psiquiatría, UNMSM.

MAO ni euforia). En 1957 sale al mercado la iproniacida (Marsilid [®] promocionándose como *psychic energizer* o *happy pills*. En 1959 aparecen nuevos IMAO: fenelcina, nalamida, isocarboxazida, feniprazina. En ese mismo año WEST y DALLY describen la "depresión atípica" -caracterizada por ansiedad, temblor, fatiga, empeoramiento por la tarde, síntomas histéricos y fóbicos- que respondía bien al tratamiento con fenelcina.¹⁹ La tranilcipromina se comercializa en 1961.

Poco tiempo después de su aparición empiezan los problemas para estos productos (y para los pacientes en tratamiento). En 1960 retiran la iproniacida del mercado norteamericano por su efecto hepatotóxico. En 1963, BLACKWELL describe por primera vez el "efecto queso" (12 pacientes en tratamiento con IMAO tuvieron graves crisis de hipertensión arterial, 8 de ellos habían comido queso cheddar, uno había consumido anfetaminas); esto llevó a descubrir que la tiramina de dieta -al desplazar a las aminas biógenas de sus vesículas- y los compuestos simpaticomiméticos, producían severa vasoconstricción al estar inhibida la MAO encargada de metabolizarlos. Finalmente, en 1965, el informe del *British Research Medical Council* concluyó que el efecto de la fenelcina, al compararla con la imipramina y la terapia electroconvulsiva, era igual al del placebo.

El efecto terapéutico puesto en duda, las severas restricciones en la dieta y la disponibilidad de los antidepressivos tricíclicos aparecidos a fines de los años 50, hicieron declinar notablemente el uso de los IMAO. En los años 70, sin embargo, los IMAO se revaloran. Se describe que la dosis terapéutica de fenelcina

era de 60 a 90 mg/día y no de 45 mg/día como se había venido utilizando. ROBINSON (1973) encuentra que la fenelcina es superior al placebo en depresiones no endógenas.¹⁸ LIEBOWITZ y KLEIN (1979) describen la "disforia histeroide", un tipo especial de depresión asociada a trastornos de personalidad cuyo tratamiento específico sería fenelcina.¹⁰ VALLEJO *et al.* (1987), encuentran que la fenelcina tendría una respuesta terapéutica superior a la imipramina en distimias.²⁰

A pesar de todo, su uso continuó siendo restringido por la necesidad de retirar de la dieta numerosos alimentos y bebidas ricos en tiramina y el temor de interacción con compuestos simpaticomiméticos.

¿QUE ES UN RIMA?

En 1988, JOHNSTON describe dos tipos de MAO: A y B. La MAO A metaboliza la serotonina y noradrenalina, y la MAO B la feniletilamina. La dopamina y tiramina son metabolizadas por la MAO A y por la B.¹⁷

Los IMAO clásicos o de primera generación, ya descritos, se unen tanto a la MAO A como a la MAO B. Esta unión es muy fuerte, de modo que la enzima queda inutilizada. El efecto inhibidor dura el tiempo necesario para sintetizar nuevamente la enzima (unas 2 semanas). Por lo tanto, no son selectivos e irreversibles. Los IMAO de segunda generación son irreversibles pero selectivos, actuando preferentemente sobre la MAO A (clorgilina) o la MAO B (selegilina).

Los IMAO de tercera generación son los inhibidores reversibles y selectivos de la MAO tipo A. Para lograr el efecto antidepressivo es suficiente inhibir

la MAO A (encargada de metabolizar la serotonina y noradrenalina, principales aminas implicadas en la etiología de la depresión), quedando la MAO B libre para metabolizar la tiramina de la dieta. La unión a la MAO A es de corta duración (12 a 24 horas); pudiendo ser desplazado el inhibidor cuando hay exceso de tiramina. Por lo tanto, se minimizan las restricciones dietéticas y el peligro de crisis hipertensivas.^{2,6} RIMA, entonces, viene del inglés *Reversible Inhibitor of MAO A*. El término serviría, no sólo como abreviatura, sino también para evitar los temores asociados a la palabra IMAO.

El primer antidepresivo RIMA en ser lanzado a fines de los años 80 fue moclobemida (Aurix[®]). Posteriormente han aparecido brofaromina y toloxatone. El más reciente (actualmente en fase III) es bexloxtone. En lo que sigue de la revisión, nos referimos a moclobemida, único antidepresivo RIMA disponible en nuestro medio.

MOCLOBEMIDA

Descripción

La moclobemida es, por su estructura química, una benzamida, grupo al cual pertenece el sulpiride (Dogmatil[®]). Inicialmente fue sintetizada como hipolipidizante, efecto que no demostró tener. Se absorbe rápidamente por vía digestiva y tiene una biodisponibilidad alta (60% con la primera dosis y 80% con dosis repetidas). Su vida media de eliminación es de 1 a 2 horas con 1 dosis; y 2.5 - 3 horas con dosis repetidas (su intervalo de administración es de 12 horas).

Se metaboliza y excreta por vía hepática en 99.5% y 0.5% se elimina sin

metabolizar por la orina. Su metabolismo es extenso, con 18 metabolitos inactivos y uno con breve efecto inhibidor de la MAO A. No requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. En caso de cirrosis se debe reducir la dosis a la mitad o tercera parte e incrementar los intervalos.¹³

La dosis usual es de 300 a 600 mg/día en 2 tomas (después del desayuno y la cena). No es conveniente la ingesta antes de los alimentos por la inhibición de la MAO A intestinal. Tiene escaso efecto atropínico, no baja el umbral convulsivo;¹ no es hepatotóxico⁶ ni cardiotoxico²¹ y es seguro en sobredosis.^{8,12}

Se debe tener en cuenta que al combinar con opioides se puede producir toxicidad y que con cimetidina se duplica la potencia de moclobemida.⁷ Puede cambiarse de moclobemida a cualquier otro antidepresivo sin necesidad de período de *wash out*, el cual si puede ser necesario al cambiar de tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a moclobemida (en especial con clomipramina y fluoxetina). Aunque en un trabajo se describe la combinación de moclobemida con fluoxetina,⁷ el peligro de síndrome serotoninérgico hace tomar con reserva ese reporte.

En estudios comparativos, la moclobemida ha demostrado eficacia similar a amitriptilina,³ imipramina²² y clomipramina⁴ en depresión mayor, pero es mejor tolerada. WILLIAMS *et al.* reportan similar eficacia y tolerabilidad de moclobemida y fluoxetina en 122 pacientes con depresión mayor.²⁵ LECRUBIER & GUELFY encuentran que moclobemida tiene mejor tolerancia y similar eficacia que clomipramina en "depresiones endógenas y no endógenas".⁹

Controversias

Para casi todos los antidepresivos en el mercado encontramos bibliografía científica que respalda su efectividad tanto en el tratamiento de las depresiones mayores como en el de las distimias. ¿Son entonces todos ellos igualmente efectivos -variando únicamente su tolerabilidad- o existen ciertas características distintivas en algunos antidepresivos?

En el Congreso Mundial de Psiquiatría de Río de Janeiro, en junio de 1993, se realizó el simposio "RIMA, nuevos hallazgos". El Dr. AMREIN sugirió que los RIMA, al actuar sobre la MAO intraneuronal, mejorarían la depresión de un modo más fisiológico que los inhibidores de la recaptación que producen un bloqueo potente y repentino de la eliminación de monoaminas del espacio intersináptico. Que AMREIN (investigador del laboratorio fabricante de moclobemida) la defina como antidepresivo "más fisiológico" no debiera despertar sospechas de parcialidad, pues esta información vista desde otro ángulo colocaría a la moclobemida como un antidepresivo "menos potente".

¿Se podría dividir el terreno de las depresiones en: bloqueadores de la recaptación para depresiones mayores y RIMA para las depresiones menores? No parece ser tan sencillo. En el simposio antes mencionado, E. PAYKEL (Cambridge) presentó los resultados de varios trabajos a gran escala que demostraban la efectividad de moclobemida en depresiones mayores. Igualmente, R. PRIEST (Londres) mencionó que moclobemida era eficaz en todos los tipos de depresión.

Al parecer, la moclobemida pretende heredar la especificidad de los anti-

guos IMAO sobre el amplio campo donde se agrupan las distimias, depresiones menores, depresiones ansiosas, depresiones atípicas; agregando además una buena tolerabilidad y eficacia en depresiones mayores. Su supuesto efecto "más fisiológico", la ubicaría como una buena elección en depresiones bipolares. Por otro lado, los ISRS pretenden algo inverso. Su eficacia en las depresiones mayores está ampliamente documentada y para MONTGOMERY es incluso superior a la de los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, las depresiones menores constituyen un mercado potencial demasiado grande como para ser abandonado.

En otro simposio del Congreso Mundial: "Innovaciones terapéuticas en desórdenes depresivos"; A. PANDE (investigador del laboratorio productor de fluoxetina) habló de las depresiones atípicas. Presentó evidencia de la efectividad de fluoxetina comparable a la de fenelcina. Mencionó además, que siendo la hipersomnia y la hiperfagia síntomas comunes en este grupo de depresiones, los ISRS por su efecto activante y anorexígeno se convertirían en medicamentos de elección. La paroxetina, por su parte, tuvo un simposio en el que se presentó como "específica para la depresión asociada con ansiedad".

La especificidad de ciertos antidepresivos en determinados tipos de depresión sigue siendo un tema controversial. Se requieren más investigaciones para determinar si la moclobemida y los RIMA en general, tienen en distimias, un efecto terapéutico superior al de otros antidepresivos.

Moclobemida y funciones cognoscitivas

Como es conocido, el efecto anticolinérgico o atropínico de los anti-

depresivos tricíclicos dificulta -aunque no contraindica- su uso en ancianos. El menor efecto atropínico es una característica compartida por los llamados anti-depresivos heterocíclicos (bicíclicos, tetracíclicos, atípicos), los ISRS y los RIMA.

La moclobemida, en voluntarios sanos, disminuye el deterioro en la memoria y concentración causado por la escopolamina,^{23,24} además no potencia -incluso antagoniza- el efecto del alcohol sobre el sistema nervioso central.¹⁵

Por lo tanto, se presenta como una opción interesante para las depresiones en ancianos, sobre todo en la depresión asociada a demencia.⁵

Otros posibles usos

Volviendo al Congreso Mundial de Psiquiatría de Río de Janeiro, mencionaremos el simposio "Avances internacionales en el tratamiento de la fobia social" donde se reportó la efectividad de moclobemida, aunque compartiendo el éxito con fenelcina, bromacepan, clonazepan y tranilcipromina. Se ha usado también en niños, en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, con resultados favorables.¹⁶

Finalmente, queda por demostrar su utilidad en los trastornos de pánico, obsesivo compulsivo, de estrés post-traumático y de personalidad limítrofe.

ZUSAMMENFASSUNG

Man hatte eine Untersuchung der Literatur nach den hystorischen, pharmakologischen und klinischen Aspekten der neuen RIMA's Medikamente gemacht. Man behauptet, dass es verschiedene Kontroversen über Spezifizität der Moklobemiden bei Distimien gäbe.

BIBLIOGRAFIA

1. AMREIN, R., ALLEN, S.R., VRANESIC, D., *et al.* (1988): "Antidepressants drug therapy: associated risks" *J. Neural. Transm. Suppl.* 26: 73-86.- 2. AMREIN, R., HETZEL, W., STABL, M. *et al.* (1993): "RIMA a new concept in the treatment of depression with moclobemide". *Int. Clin. Psychopharmacol.* 7: 123-132.- 3. BAKISH, D., BRADWEIN, N., NAIR, N. *et al.* (1992): "A comparison of moclobemide, amitryptiline and placebo in depression: a Canadian multicentre study". *Psychopharmacol. Suppl.* 106: 98-101.- 4. CIVEIRA, J., CARVERA, S., GINER, J. *et al.* (1990): "Moclobemide versus clomipramine in the treatment of depression: a multicentre trial in

Spain". *Acta Psychiat. Scand. Suppl.* 360: 54-56.
5. CHAN PALAY, V. (1992): "Depression and senile dementia of the Alzheimer type: a role for moclobemide". *Psychopharmacol. Suppl.* 106: 137-139.- 6. DA PRADA, M., KETTLER, R., BURKARD, W.P. *et al.* (1990): "Some basic aspects of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A". *Acta Psychiat. Scand. Suppl.* 360: 7-12.- 7. DINGEMANSE, J. (1993): "An update of recent moclobemide interaction data". *Int. Clin. Psychopharmacol.* 7: 167-180.- 8. HETZEL, W. (1992): "Safety of moclobemide taken in overdose for attempted suicide". *Psychopharmacol. Suppl.* 106: 127-129.- 9. LECRUBIER, Y. & GUELF, J.D. (1990): "Efficacy

- of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A in various forms of depression". *Acta Psychiat. Scand. Suppl. 360*: 18-23.- 10. LIEBOWITZ, M. & KLEIN, D.F. (1981): "Interrelationship of hysteroid dysphoria and borderline personality disorder". (Symposium on borderline personality disorder). *The Psychiat. Clin. North America. 4*: 67-87.- 11. MONTGOMERY, S.A. (1993): "New psychotropic drugs for the acute treatment of depressive disorders". En: *International Review of Psychiatry*. Vol I. American Psychiatric Press. Washington DC., Londres, pp 139-160.- 12. MYRENFORS, P.G., ERIKSSON, T., SANDSTEDT, C.S. *et al.* (1993): "Moclobemide overdose". *J. Int. Med. 233*:113-115.- 13. STOECKEL, K., PFEFEN, J.P., MAYERSOHN, M. *et al.* (1990): "Absorption and disposition of moclobemide in patients with advanced age or reduced liver or kidney function". *Acta Psychiat. Scand. Suppl. 360*: 94-97.- 14. TCHIMINO, C. & OJEDA, C. (1992): "Aspectos farmacológicos y clínicos del uso de moclobemida". *Rev. Chilena de Neuro-Psiquiatría. 30*: 23-34.- 15. TILLER, J.W.G. (1990): "Antidepressants, alcohol and psychomotor performance". *Acta Psychiat. Scand. Suppl. 360*: 13-17.- 16. TROTT, G.E., FRIESE, H.J., MENDEL, M. *et al.* (1992): "Use of moclobemide in children with attention deficit hyperactivity disorder". *Psycho-pharmacol. Suppl. 106*: 134-136.- 17. UCHA UDABE, R. & TRABALLI, C.A. (1987): "Introducción general a la moclobemida, inhibidor de la MAO, en el tratamiento de la depresión". XV Congreso Latinoamericano de Psiquiatría, Simposio Satélite, 26 nov. 1987, Buenos Aires.- 18. VALLEJO, J. (1990): "Tratamientos biológicos de las depresiones". En: "*Trastornos afectivos; ansiedad y depresión*". J. Vallejo & C. Gastó (Eds), Editorial Salvat, Barcelona, pp. 377-404.- 19. VALLEJO, J. (1990): "Depresión atípica" *op. cit.*, pp. 283-296.- 20. VALLEJO, J., GASTO, C., CATALAN, R. *et al.* (1987): "Double blind of imipramine versus phenelzine in melancholias and dysthymic disorders". *Brit. J. Psychiat. 151*: 639-642.- 21. VERSIANI, M., NARDI, E., FIGUEIRA, I.L.V. *et al.* (1990): "Tolerability of moclobemide, a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A compared with other antidepressants and placebo". *Acta Psychiat. Scand. Suppl. 360*: 24-28.- 22. VERSIANI, M., NARDI, A.E., MUNDIM, F.D. *et al.* (1989): "Moclobemide, imipramine and placebo in the treatment of major depression (DSM III)". *J. Neural. Transm. Suppl. 28*: 65-75.- 23. WESNES, K., ANAND, R. & LORSCHIED, T. (1990): "Potencial of moclobemide to improve cerebral insufficiency identified using a scopolamine model of aging and dementia". *Acta Psychiat. Scand. Suppl. 360*: 71-72.- 24. WESNES, K.A., SIMPSON, P.M., CHRISTMAS, L. *et al.* (1989): "The effects of moclobemide on cognition". *J. Neural Transm. Suppl. 28*:91-102.- 25. WILLIAMS, R., EDWARDS, R.A., NEWBURN, G.M. *et al.* (1993): "A double-blind comparison of moclobemide and fluoxetine in the treatment of depressive disorders". *Int. Clin. Psychopharmacol. 7*: 155-158.