

El moclobemide en el tratamiento de la depresión. Estudio piloto

Gerhard Heinze*
Armando Sánchez**

Summary

Moclobemide is an antidepressant of the new generation of inhibitors of monoaminooxidase, with different pharmacological properties; it is a selective and reversible MAO inhibitor, with no hepatotoxicity nor cardiovascular effects.

An open pilot study was carried out in 10 female patients having a diagnosis of depression according to the parameters of the International Classification of Mental Diseases of the World Health Organization (ICD-9).

This study was made for the purpose of investigating indications, action profile, tolerance and classification of moclobemide in relation to other antidepressants. The degree of severity of the symptoms of depression was evaluated by applying the Hamilton Scale for Depression (24 items).

Different laboratory tests were carried out before, during and at the end of the study. The different vegetative functions of the patients were also evaluated. Only those patients who obtained a basal score of at least 20 points in the Hamilton Scale were admitted.

Patients who fulfilled the admission parameters began with a 7 days placebo period, and subsequently were hospitalized during the first 10 days of active treatment in order to observe the initial pharmacologic action, as well as the tolerance of the studied drug.

The initial dosage, in all cases, was 100 mgs of moclobemide twice a day. This dose was increased by means of a flexible schedule according to the clinical response of the patient.

The study lasted five weeks, and patients were evaluated by means of the Hamilton Scale on the third and seventh day, and later weekly till the end of the five weeks period.

Results show that this new drug has an initial antidepressive action during the first 10 days of treatment, and that the maximum antidepressive action was generally obtained after 14 days of treatment, when more than 70% reduction was obtained in the score of the Hamilton Scale.

Parameters in the Hamilton Scale favorably influenced by the drug were: depressive mood, psychomotor retard, work/activity and psychic anxiety.

As for the collateral effects, no significant changes were observed at a cardiovascular level. Some patients showed slight fatigue and gastrointestinal problems for a short while. In general, all the reported secondary effects disappeared spontaneously without administering other drugs.

We found that moclobemide has an important antidepressant action in the cases included in this pilot study, and was well tolerated by all patients.

Resumen

El moclobemide es un antidepresivo que pertenece a la nueva generación de los inhibidores de la monoaminooxidasa,

* División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan 14370, México, D.F.

** Médico del Servicio de Psiquiatría del Hospital General de la Secretaría de Salud.

con propiedades farmacológicas diferentes, es un inhibidor selectivo y reversible de la MAO, y carece de hepatotoxicidad y efectos cardiovasculares.

Se llevó a cabo un estudio piloto abierto en 10 pacientes del sexo femenino con el diagnóstico de depresión, de acuerdo con los parámetros de la Clasificación Internacional de las Enfermedades Mentales de la Organización Mundial de la Salud (ICD-9).

El presente estudio tiene como objetivo investigar la indicación, perfil de acción, tolerancia y clasificación del moclobemide en relación con otros antidepresivos. El grado de severidad de los síntomas depresivos fue evaluado mediante la aplicación de la escala de Hamilton para la depresión (24 reactivos).

Se llevaron a cabo diferentes pruebas de laboratorio antes, durante y al terminar el estudio, y también se evaluaron las diferentes funciones vegetativas de los pacientes. Sólo se admitieron aquellos pacientes que alcanzaron una puntuación basal de cuando menos 20 puntos en la escala de Hamilton.

Los pacientes que reunieron los parámetros de admisión, pasaron por un periodo de placebo de 7 días y posteriormente fueron internados durante los 10 primeros días del tratamiento activo con el objeto de conocer la acción farmacológica inicial, así como la tolerancia del medicamento en estudio.

La dosis inicial en todos los casos fue de 200 mg. de moclobemide repartido en 2 tomas. Esta dosis fue incrementada mediante un esquema flexible de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

El estudio tuvo una duración de 5 semanas, y el paciente fue evaluado mediante la escala de Hamilton los días 3 y 7; después semanalmente hasta completar el tiempo total de 5 semanas.

Los resultados demuestran que este nuevo fármaco tiene una acción antidepresiva inicial durante los primeros 10 días del tratamiento y que la acción antidepresiva máxima se obtuvo, en general, a partir de los 14 días del tratamiento en adelante, al obtenerse una reducción mayor del 70% en la puntuación de la escala de Hamilton.

Los parámetros en la escala de Hamilton que fueron favorablemente influenciados por el fármaco fueron: humor depresivo, retardo psico-motor, trabajo/actividad y ansiedad psíquica.

En cuanto a los efectos colaterales, no se obtuvieron cambios significativos a nivel del sistema cardiovascular. Algunos pacientes presentaron moderada fatiga y trastornos gastrointestinales de corta duración. En general, todos los efectos secundarios reportados desaparecieron en forma espontánea y no hubo la necesidad de administrar otros medicamentos concomitantemente.

Como conclusión; podemos constatar que el moclobemide demuestra tener una acción antidepresiva importante en los casos tratados en este estudio piloto y fue bien tolerado en todos los pacientes.

Introducción

Desde su introducción, a fines de los años 50, los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) han sido fármacos de mucha controversia en cuanto a su utilidad

terapéutica dentro del campo de los estados afectivos. Después de haber tenido un corto periodo de vida, los IMAO han sido substituidos por la mayoría de los clínicos debido a los reportes en cuanto a su parcial toxicidad hepática así como al peligro de inducir crisis hipertensivas. Es un hecho bien conocido que durante la inhibición de la monoaminooxidasa (MAO), el metabolismo normal de la tiramina, amina presora contenida en diferentes tipos de alimentos y bebidas, se encuentra bloqueada, dando como resultado una importante respuesta presora.

Dentro de los múltiples fármacos con acción antidepresiva, los más utilizados continúan siendo los derivados tri y tetracíclicos que no suelen tener estos efectos colaterales (5).

No es de extrañar que durante los últimos años se haya dado nuevamente a los IMAO la oportunidad de poder demostrar su acción antidepresiva, por una parte, porque hasta el momento actual no contamos con el antidepresivo "ideal" que no tenga un tan prolongado tiempo de latencia para su efecto terapéutico (2-3 semanas), así como por los molestos efectos anticolinérgicos, que suelen representar un inconveniente para algunos pacientes y, en ocasiones, motivo para que el sujeto abandone la terapia farmacológica antidepresiva. También se encuentra bien documentado el hecho de que con los actuales antidepresivos tricíclicos se obtiene una buena respuesta clínica en aproximadamente sólo el 70% de los pacientes deprimidos, lo cual ha impulsado la continua búsqueda de antidepresivos más eficaces (2).

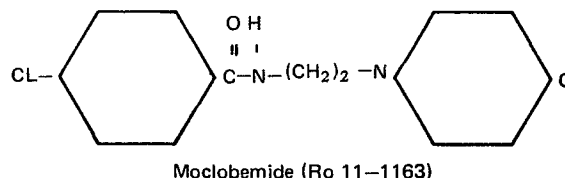
Con el resurgimiento relativamente reciente de los clásicos inhibidores de la monoaminooxidasa, especialmente la fenelcina, para el manejo de las crisis de angustia, también llamadas estados de pánico (8, 9), y los estados depresivos endógenos y atípicos (7), este grupo de fármacos ha vuelto a estar en la "mira científica" particularmente por parte de los psicofarmacólogos, de los bioquímicos, e incluso de los tan escépticos clínicos.

Además, durante los últimos ocho años, hemos entrado a la era de los IMAO selectivos, que constituyen la "nueva generación", por su mecanismo de acción y sus perfiles farmacológico y farmacocinético más específicos. Los IMAO selectivos tienen además una menor incidencia de efectos colaterales y, posiblemente, menor o ninguna interacción con alimentos ricos en tiramina (7).

El moclobemide (Fig. 1) es un nuevo inhibidor selectivo, preferentemente de la enzima MAO tipo A, encargada de catabolizar particularmente la norepinefrina y la serotonina. Este fármaco es un derivado benzamídico y no tiene semejanza, en cuanto a su estructura química, con los clásicos inhibidores de la MAO. Tiene la particularidad de ser un inhibidor reversible y de acción rápida (1).

El moclobemide muestra tener, en los estudios preclínicos, efectos cardiovasculares mínimos, y ausencia de hepatotoxicidad y de efectos anticolinérgicos en animales de experimentación. El moclobemide incrementa la sensibilidad a la tiramina intravenosa por un factor de solamente 2 a 3 y el aumento de la sensi-

FIGURA 1



bilidad a la tiramina oral parece estar en el mismo rango (6). Tales propiedades proporcionan a este nuevo fármaco ciertas ventajas en relación con los clásicos inhibidores de la MAO.

Se llevó a cabo un estudio piloto abierto, con moclobemide, con el objeto de establecer su eficacia terapéutica y su tolerancia en pacientes con un síndrome depresivo mayor, y determinar la dosificación óptima del fármaco.

Metodología

La población estudiada estuvo formada por 10 pacientes del sexo femenino que presentaban un síndrome depresivo, diagnosticado de acuerdo con los parámetros de la Clasificación Internacional de las Enfermedades Mentales de la Organización Mundial de la Salud (ICD 9). Los diagnósticos se agruparon como Depresión Unipolar (296.1) en 9 casos y Depresión Involuntiva (296.1) en un caso. Las edades fluctuaron entre los 19-49 años (media 36.4).

En la Tabla I se mencionan las características fenomenológicas del estado depresivo de las 10 pacientes aceptadas en el estudio. Únicamente 3 pacientes presentaron episodios depresivos previos, los cuales fueron tratados con diferentes fármacos, incluyendo benzodiazepinas. La severidad de las manifestaciones clínicas del trastorno depresivo fue evaluada con la escala de Hamilton (3) para depresión (24 reactivos). Sólo fueron admitidas aquellas pacientes que alcanzaron una puntuación basal de por lo menos 20 puntos.

TABLA I
FENOMENOLOGIA DE LA DEPRESION

Fenomenología de los episodios depresivos	Número de casos
Depresión inhibida-ansiosa	3
Depresión ansiosa-agitada	3
Depresión ansiosa-hipocondriaca	2
Depresión ansiosa-inhibida	1
Depresión inhibida-asténica	1

Todos los sujetos de estudio tuvieron una evolución de su sintomatología depresiva de por lo menos un mes. Después de ser evaluadas y pasar por un periodo de placebo de 7 días, fueron internadas durante los diez primeros días del tratamiento activo con el objeto de vigilar estrechamente la acción farmacológica inicial, así como la tolerancia y la aparición de posibles efectos secundarios del fármaco. Durante el periodo de placebo, la sintomatología depresiva se agudizó en ocho de las diez pacientes y se mostró fluctuante en los dos casos restantes. Para evitar cualquier interacción alimenticia y evitar posibles crisis hipertensivas, todas las pacientes

recibieron una dieta baja en contenido de tiramina o sin ella. El estudio tuvo una duración de cinco semanas. La escala de Hamilton fue aplicada inicialmente los días tres y siete, y después semanalmente hasta completar las cinco semanas del estudio.

Dosis

Al terminar el periodo de placebo, todas las pacientes recibieron una dosis inicial de 4 tabletas de moclobemide (200 mg) repartidas en dos tomas (7:00 a.m. y 2:00 p.m.). La dosis fue incrementada directamente mediante un esquema flexible, de acuerdo con la respuesta clínica del sujeto. Las pacientes no recibieron ningún otro fármaco durante el periodo de cinco semanas de tratamiento.

En cada visita, además de la aplicación de la escala de Hamilton, se llevó a cabo la evaluación clínica global de las pacientes en comparación con su estado basal. A todos los sujetos que entraron al estudio se les tomaron los siguientes exámenes de laboratorio antes, durante y al término del mismo: biometría hemática, examen general de orina, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático, además de un electrocardiograma y un electroencefalograma. El peso, pulso y tensión arterial de cada paciente fueron registrados diariamente durante los primeros diez días y después semanalmente.

Resultados

Se observó una actividad antidepresiva en las 10 pacientes medicadas con este nuevo fármaco.

El inicio del efecto antidepresivo fue rápido: en algunos casos se observó al tercer día del tratamiento, en otros después del día 10 y, en promedio, alrededor del día 7 (Tabla II).

TABLA II
ACCION ANTIDEPRESIVA INICIAL Y MAXIMA

Variable	No. de casos	Promedio	Desviación estándar		
			Mínimo	Máximo	
Inicio	10	7.0	2.26	4.00	10.00
Máximo	10	19.20	4.16	10.00	24.00

La puntuación promedio de la escala de Hamilton para la depresión (24 reactivos), así como la evaluación clínica global del paciente y la dosificación, están representados en la Figura II.

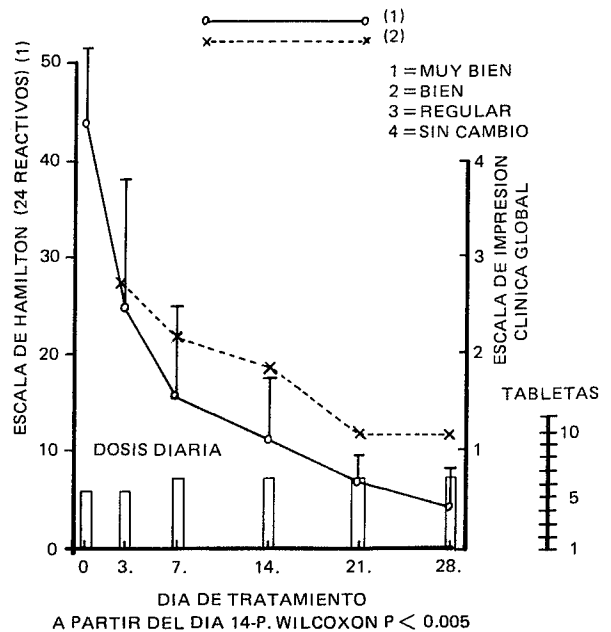
Se observa una importante reducción de la puntuación promedio (63.6 a 24.9) al tercer día del tratamiento.

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$ - Prueba de Wilcoxon) del día 14 del tratamiento en adelante, al obtenerse una reducción mayor del 70% en la puntuación de la escala de Hamilton. (Figura II).

Acción del moclobemide sobre reactivos aislados de la escala de Hamilton

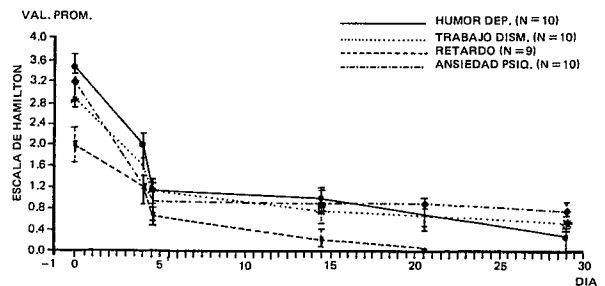
En cuanto a reactivos aislados de la escala de Hamil-

FIGURA II
VALORES PROMEDIO DE LA ESCALA DE HAMILTON (24 REACTIVOS) (1)
VALORES PROMEDIO DE LA 'IMPRESION CLINICA GLOBAL' (2)



ton, se puede constatar en la Figura III que el moclobemide tuvo una rápida influencia sobre los mismos: humor depresivo, retardo psicomotor, trabajo/actividad y ansiedad psíquica, mientras que otros reactivos (hipocondriasis, conciencia de enfermedad, despersonalización y paranoia) no sufrieron cambios notables durante la administración del fármaco.

FIGURA III
ACCION DEL MOCLOBEMIDE SOBRE 4 REACTIVOS



En relación con la reducción favorable en la puntuación total de la escala de Hamilton, los síntomas individuales también mostraron, en general, una respuesta benéfica y rápida.

Los parámetros cardiovasculares no mostraron cambios significativos. Las cifras sistólicas de la tensión arterial disminuyeron levemente al tercer día del tratamiento pero volvieron a estabilizarse en los días siguientes.

Efectos colaterales

El moclobemide fue, en general, bien tolerado a las dosis utilizadas. No se presentaron efectos secundarios

serios ni tampoco signos de hepatotoxicidad. Algunas pacientes presentaron moderada fatiga y trastornos gastrointestinales como náusea pasajera (Tabla III).

TABLA III
EFECTOS SECUNDARIOS CON MOCLOBEMIDE

Síntomas	Número	Leve	Moderados	Severo
Fatiga	3	2	1	—
Náusea	3	1	2	—
Síntomas gástricos	1	1	—	—
Temblores fino	1	1	—	—
Cefalea	2	—	2	—
Diarrea	1	—	1	—

En la mayoría de los casos, los efectos colaterales se presentaron durante los primeros días del tratamiento y tuvieron una corta duración (1-3 días). Las pacientes con cefalea tenía una historia previa de ya haberla padecido. Todos los efectos secundarios reportados fueron autolimitantes y no requerían de medicación concomitante.

Una paciente intentó suicidarse tomando 19 tabletas de moclobemide (950 mg) sin presentar mayores problemas desde el punto de vista clínico, y sus valores hepáticos siempre se mantuvieron dentro de la normalidad. Este caso fue publicado por separado (4).

Discusión y conclusiones

Se llevó a cabo un estudio piloto en 10 pacientes del sexo femenino que padecían un síndrome depresivo endógeno con un tiempo de evolución mayor de cuatro semanas.

La administración de 4-6 tabletas (200-300 mg) de moclobemide mostró tener una evidente acción antidepresiva en los sujetos estudiados. El inicio de la acción antidepresiva se pudo constatar en todos los casos alrededor del día 7, aunque el efecto antidepresivo máximo y estadísticamente significativo se presentó después de las primeras dos semanas del tratamiento. En algunos casos se presentó una remisión completa de la sintoma-

tología con una recuperación total y sin efectos colaterales de importancia clínica.

Aparte de su acción antidepresiva, el moclobemide mostró tener influencia favorable sobre otros reactivos de la escala de Hamilton, como alteración del sueño, disminución del apetito y otros.

No se presentaron importantes cambios en los parámetros cardiovasculares, especialmente hipotensión ortostática.

En general, el moclobemide fue bien tolerado por todas las pacientes y los efectos colaterales reportados fueron leves y de breve duración. Las pruebas de laboratorio practicadas se mantuvieron dentro de las cifras normales, lo cual puede ser un buen índice de la buena tolerancia al nuevo antidepresivo, en contraste con los IMAO no selectivos.

Es necesario llevar a cabo estudios bajo el método doble ciego y controlados, para confirmar los resultados de este estudio piloto. Hasta ahora podemos afirmar que el moclobemide tiene una acción antidepresiva que se inicia durante los primeros diez días del tratamiento. Sin embargo, la remisión tan rápida de los síntomas puede deberse al "efecto placebo", especialmente en nuestro estudio, en el que las pacientes se hospitalizaron durante los primeros diez días del tratamiento, ya que la hospitalización por sí sola puede inducir una mejoría del paciente.

El antidepresivo "ideal" para el clínico podría ser aquel inhibidor selectivo de la MAO que no tenga una interacción tiramínica importante y que, además, pueda tener cierta acción bloqueadora de la recaptación de noradrenalina y posiblemente de la 5-hidroxitriptamina. Tal vez la inhibición reversible de la enzima MAO podría ser una de las atracciones para continuar la investigación clínica de este nuevo fármaco con aparente acción antidepresiva. En cuanto a su espectro de acción, falta por determinar la eficacia de este antidepresivo en los diferentes subtipos de la depresión. También es necesario aclarar si este nuevo inhibidor selectivo de la MAO nos podrá ofrecer una ventaja terapéutica sobre los fármacos no-selectivos.

BIBLIOGRAFIA

- DAPRADA M, KETTLER R, KELLER HH, HAEFELY WE: Neurochemical effects in vitro and in vivo of the antidepressant Ro 11-1163, a specific and short-acting MAO-A inhibitor. *Mod. Probl Pharmacopsychiatry*, 19: 233-245, 1983.
- BIGGS JT: Clinical pharmacology and toxicology of antidepressants. *Hosp Prac.* febrero 79-84, 1978.
- HAMILTON MA: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56, 1960.
- HEINZE G, SANCHEZ A: Overdose with moclobemide. *J. Clin Psychiatry* 47 (8), 438, 1986.
- KLEIN DF, DAVIS JM: Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders. Baltimore Williams and Wilkins Co., 1969.
- KORN A, EICHLER HG, GASICS, RAFFESBERG W: Moclobemide, a new MAO-A inhibitor, does not provoke a "cheese reaction" after ingestion of tyramine containing meals: Amine oxidase: A Cambridge Workshop, *J. Pharm. and Pharmacol.* 36, Suppl. noviembre 1984, 64W.
- QUITKIN F, RIFKIN A, KLEIN DF: Monoamine Oxidase Inhibitors. *Arch. Gen. Psychiatry* 36: 749-760, 1979.
- McGRATH PJ, STEWART JW, HARRISON W, WAGER S, QUITKIN FM: Phenelzine treatment of melancholia. *J Clin Psychiatry* 47 (8), 420-422, 1986.
- SCHATZBERG AF: Evaluation and Treatment of the Refractory Depressed Patient. En: *Clinical Psychopharmacology*. Bernestein JG ed. 77-92, 2a. Edición. John Wright, PSG Inc., 1984.