

¿En los pacientes con trastorno depresivo mayor, la monoamino-oxidasa plaquetaria es discriminador biológico de subtipos de depresión y predictor de respuesta a tratamiento?

Ana Luisa Sosa*
Gerardo Heinze*
Carlos Berlanga*
Julia Moreno*

Summary

Platelet monoamine oxidase (MAO) activity was quantified in 101 major depression drug free patients (82 females and 19 males). Correlation was measured with independent variables such as: sex, age, with or without melancholia, unique or recurrent episodes, evolution time, basal Hamilton and treatment response to four different treatment groups (imipramine, adinazolam, moclobemide and imipramine, plus S-adenosil-menthionine [SAM]).

There wasn't any significative correlation with any of the studied variables. In conclusion, in this study the platelet MAO activity does not support a biochemical discrimination among depressive subtypes, and it wasn't a prediction factor for treatment response. Findings are discussed with respect to the conflicting results reported in previous studies of MAO activity in patients with depressive disorders.

Resumen

Se determinó la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) plaquetaria en un grupo de 101 pacientes (82 mujeres y 19 hombres), libres de tratamiento, con el diagnóstico de depresión mayor, y se correlacionó con: sexo, edad, subtipo de depresión (con o sin melancolía, episodio único o recurrente), tiempo de evolución, Hamilton basal y respuesta a 4 diferentes grupos de tratamiento (imipramina, adinazolam, moclobemide, e imipramina más SAM).

Ninguna de las correlaciones mostró diferencia significativa. Por lo que, en el presente estudio la actividad de la MAO plaquetaria no apoya una discriminación bioquímica entre diferentes subtipos de depresión, ni se comportó como un predictor de la respuesta a tratamiento. Se discuten los hallazgos en relación con los resultados contradictorios reportados en estudios previos de la actividad de la MAO plaquetaria en pacientes con trastornos depresivos.

* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D. F.

Colaboraron en este estudio: Martha Ontiveros, Guadalupe Junco, Enrique Chávez, Ramón Esnaurizar, Héctor Sentíes.

Introducción

Es bien sabido que la depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente (23), y son muchos los pacientes que adolecen de este mal. En algunos casos, el diagnóstico es sencillo y el tratamiento exitoso; no así en otros, en los que aún los clínicos experimentados tienen serias dificultades para diagnosticarlos y tratarlos.

Lo anterior ha estimulado el surgimiento de cuestionamientos continuos que han seguido nutriendo al conocimiento en este campo. En este ambiente emerge la teoría monoaminérgica de la depresión (25), en la que se involucran alteraciones a nivel del sistema monoaminérgico como explicación fisiopatológica de los trastornos afectivos. En un principio se relacionó de manera predominante con los neurotransmisores de dicho sistema y, posteriormente, al considerar que el efecto terapéutico de los antidepresivos no es inmediato, se prestó particular atención a sus efectos crónicos, entre los cuales el hallazgo más constante ha sido la regulación hacia abajo de los receptores beta adrenérgicos (3, 6, 26).

Debido a su lógica limitación a un acceso directo al sistema nervioso central, y ante la necesidad de estudiarla, han surgido modelos sustitutos. Por un lado, el modelo animal, en el cual es posible realizar experimentos que de otra manera sería imposible practicar y que, sin ignorar sus limitaciones, son traspolados al ser humano. Una segunda alternativa, son los modelos periféricos en los que se obtienen productos extraneuronales como modelo de investigación (10, 20).

Dentro de este último grupo se ubican las plaquetas, que hoy en día son motivo de gran interés para los investigadores, pues además de ser de fácil acceso, parecen compartir características con las neuronas del SNC, entre ellas: los sitios de unión a diversos neurotransmisores y el comportamiento de sus membranas

(10, 20, 31). Para el presente estudio, su característica de mayor interés es la de que contienen a la enzima monoaminoxidasa (MAO), la cual es hasta la fecha la enzima monoaminérgica más estudiada (8, 19).

En informes anteriores se ha señalado que la actividad de la MAO plaquetaria se incrementa con la edad (7, 28); es más elevada en las mujeres (18); tiende a ser estable y, probablemente, está bajo control genético (15, 22). La MAO plaquetaria ha sido motivo de estudio en diversos trastornos psiquiátricos y se ha propuesto como marcador de rasgo para diferentes tipos de personalidad y de trastornos mentales (15, 11, 14).

En el rubro de los trastornos depresivos, se han realizado diversos estudios que proponen a la MAO plaquetaria como un marcador biológico diferenciador de los subtipos de depresión (9, 21, 24), y como un factor predictivo de respuesta a los antidepresivos (13). Los resultados no son aún concluyentes.

En un estudio previo, encontramos diferencias significativas que mostraron una mayor actividad enzimática en las mujeres que en los hombres, y en los pacientes con episodio depresivo mayor sin melancolía, que en aquellos con melancolía. El estudio de la MAO, se lleva a cabo dentro del campo de la psiquiatría biológica, ávida de encontrar marcadores biológicos de rasgo y de estado, así como datos que permitan apoyar el diagnóstico y proponer clasificaciones de diferentes subtipos clínicos y neurobioquímicos, en este caso, de depresión. Otra búsqueda no menos entusiasta es la de predictores biológicos de respuesta a tratamientos antidepresivos, con la finalidad de optimizar la elección de fármacos y, con ello, la eficacia terapéutica (13).

El objetivo del presente estudio es determinar si la actividad de la monoaminoxidasa plaquetaria en este grupo de pacientes, es un factor discriminatorio de los subtipos de depresión, y si tiene un valor predictivo de la respuesta a cuatro diferentes antidepresivos: imipramina, adinazolam, moclobemide e imipramina (+SAM), a las dos semanas de tratamiento.

Material y método

Los pacientes que participaron en este estudio provenían de la consulta externa del Instituto Mexicano de Psiquiatría y correspondían a sujetos que cursaban con un episodio depresivo mayor; habían sido previamente seleccionados en el periodo 1987-1990, para participar en cuatro diferentes ensayos clínicos, cuyos criterios comunes de inclusión, además de reunir los criterios de depresión mayor del DSM-III (1), fueron: 1) tener entre 18 y 65 años de edad; 2) no presentar trastornos médicos o neurológicos evidentes; 3) no estar embarazadas; 4) tener un puntaje mínimo de 17 en la escala de depresión de Hamilton (EDH) (12); 5) tener un mínimo de 7 días sin recibir psicofármacos u otras drogas que pudieran alterar la determinación de la monoaminoxidasa y 6) haber firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

Se eliminó a los pacientes con riesgo suicida elevado y abuso actual de alcohol o drogas, con padecimientos hepáticos, renales o somáticos severos, así como a las pacientes embarazadas y a los respondedores a placebo. Se consideraron evaluables para este estudio, aquellos pacientes que, además de reunir los criterios de inclusión previamente señalados, habían dado la siguiente información: sexo, edad, subtipificación del episodio depresivo mayor (con base en el diagnóstico que habían dado), o por medio de la información extraída del expediente para clasificar el episodio depresivo mayor en: episodio único o recurrente (con o sin melancolía), tiempo de evolución del episodio actual, el tratamiento recibido, las calificaciones de Hamilton basal y a las dos semanas de tratamiento, y tener la determinación de la actividad de la MAO plaquetaria basal.

Procedimiento de laboratorio

Entre las 8 y las 11 am. Se les extrajeron 40 ml de sangre venosa en un tubo de plástico que contenía 2.8 ml de citrato sódico (4%) y .2 ml de heparina (5000/ml), y se procedió el mismo día al aislamiento y purificación de las plaquetas, las cuales fueron almacenadas hasta el momento de la determinación enzimática. El personal de laboratorio que procesó las muestras fue ciego a los diagnósticos.

Aislamiento y purificación de las plaquetas

El aislamiento de las plaquetas se siguió con ligeras modificaciones, de acuerdo con la técnica descrita por Vargas y col. (29). La parte medular de este procedimiento es el empleo de un miembro de la familia de las prostaglandinas, la Prostaciclina o PGE, que es un inhibidor biológico (específico) del fenómeno de activación de la plaqueta.

La sangre colectada en las condiciones previamente señaladas se centrifugó a 900 rpm/15 min. para obtener el sobrenadante (SN) o plasma rico en plaquetas (PRP), el cual se cuantificó; a este PRP se le adicionaron 3 PGE/10 ml PRP, que se centrifugaron de nuevo a 600 rpm para eliminar los eritrocitos que no hubieran sido eliminados en la primera centrifugación. El SN de esta centrifugación se adicionó de nuevo con 15 PGE/10 ml PRP y se centrifugó a 2,100 rpm/10 min. para bajar el paquete de plaquetas (PP). Este PP se lavó dos veces con una solución de Tyrode-Albúmina, contenido en 15 de PGE, y se centrifugó a 1,600 rpm/10 min. El PP lavado se resuspendió finalmente en solución de Tyrode.

Determinación de la actividad basal e inhibida de la MAO

El método empleado aprovecha la técnica descrita por Krajl (16) para la medición de MAO en diversos tejidos (i.e. cerebro de rata, ganglios de gato, atrium del cobayo, etc.) utilizando un sustrato que una vez oxidado por la enzima, tiene fluorescencia.

En el presente trabajo se usó la Kinuramina, amina que es convertida al aldehído correspondiente por acción de la MAO. Este intermediario se cicliza a 4-hidroxiquinoleína (4OHQ) en un medio alcalino, que es una molécula fluorescente. Siguiendo la aparición de la 4OHQ en el medio de reacción por medio de un fluorómetro, podemos cuantificar la velocidad de la actividad de la enzima MAO. Se corren al paralelo los controles sin la enzima para descontar la descomposición espontánea de Kinuramina a 4OHQ. El coeficiente de variación interensayo fue de 6.61%, y el intraensayo fue de 5.6%.

Otras determinaciones

En cada una de las preparaciones de plaquetas se determinó la cantidad de proteína por el método de Lowry (17).

El análisis estadístico realizado para conocer la correlación entre las variables numéricas (edad, tiempo de evolución, Hamilton y actividad de la MAO plaquetaria) fue el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Para las comparaciones entre escalas nominales y ordinales (sexo, diagnóstico, tratamiento y respuesta a tratamiento), se hicieron comparaciones tipo *ex-post facto*, por medio de un análisis de varianza (ANOVA) simple, utilizándose el valor de la MAO como la variable dependiente.

Resultados

Un total de 101 pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión previamente señalados. Las características demográficas de la muestra, edad y sexo, aparecen en la tabla 1, en donde se observa un predominio franco del sexo femenino y una edad promedio de casi 39 años.

La distribución por grupos diagnósticos aparece en la tabla 2, en donde aparecen como mayoría los grupos de episodio depresivo mayor sin melancolía y el episodio único.

Otras variables clínicas que fueron consideradas, aparecen en la tabla 3 y se refieren al promedio del tiempo de evolución del padecimiento actual y del Hamilton basal. En la tabla 4 aparecen los cuatro tratamientos y su frecuencia, por grupo: 1) imipramina; 2) adinazolam; 3) moclobemide; 4) imipramina + SAM. Se eliminaron los pacientes tratados con placebo debido a que el tratamiento contra el cual se comparaba fue la imipramina; dicho grupo predominó sobre el resto.

En la tabla 5 aparece la distribución de la muestra total en relación con la respuesta al tratamiento, clasificado de acuerdo con Beck (4), en tres subgrupos (en esta ocasión, con base en el Hamilton obtenido a las 2 semanas de tratamiento) I. de 0 a 7: remisión total; II. de 8 a 15: remisión parcial y III. de 16 o más puntos: sin remisión.

TABLA 1
Características demográficas
N = 101

Sexo F/M	82/19
Edad	X 38.99 + 11.6 D.E.

TABLA 2
Subtipos diagnósticos del trastorno depresivo mayor (TDM)
N = 101

Diagnóstico	N
TDM C/M	31
TDM S/M	70
TOTAL	101
TDM U	67
TDM R	34
TOTAL	101

C/M = con melancolía, U = episodio único,
S/M = sin melancolía, R = episodio recurrente.

TABLA 3
Tiempo de evolución y severidad
N = 101

Variable	X	D.S.
Tiempo de evolución	14.66	+ 18.9 meses
Hamilton basal	25.93	+ 5.33

TABLA 4
Distribución por tratamiento
N = 101

Tratamiento	N
Imipramina	49
Adinazolam	21
Moclobemide	14
IMI + SAM	17
Total	101

TABLA 5
Respuesta a las 2 semanas de tratamiento
N = 101

Respuesta	N
Remisión total (EDH 0-7)	26
Remisión parcial (EDH 8-15)	38
No remisión	37
Total	101

El promedio de la actividad de la MAO plaquetaria para todo el grupo fue de 9.27 + 4.63.

Al analizar las correlaciones entre la actividad de la MAO plaquetaria y las variables numéricas indepen-

TABLA 6
Correlación MAO vs variables numéricas
(coeficiente de correlación lineal de Pearson)
N = 101

Variabes	Correlación
MAO - Edad	0.007 NS
MAO - T. evolución	0.016 NS
MAO - Hamilton	0.146 NS

TABLA 7
Comparaciones de MAO con variables
nominales y ordinales
(ANOVA simple)
N = 101

Variable independiente	Variable dependiente (X actividad de la MAO plaquetaria)
M SEXO F	7.46 + 3.96 NS 9.69 + 4.60 P < .07
DX	TDM U 9.22 + 4.33 NS
	TDM R 9.37 + 5.23 NS
	TDM C/M 9.10 + 4.91 NS
	TDM S/M 9.35 + 4.53 NS
RESPUESTA A TRATAMIENTO	RT 8.90 + 5.19 NS
	RP 9.07 + 3.64 NS
	NR 9.74 + 5.12 NS

RT = Respuesta remisión total
 RP = Respuesta remisión parcial
 NR = No remisión

dientes: edad, tiempo de evolución y Hamilton basal, no se observó ninguna correlación significativa (tabla 6). Lo mismo ocurrió al realizar el ANOVA simple de MAO versus sexo, diagnóstico y respuesta al tratamiento (tabla 7), en donde, a pesar de ser mayor la media de actividad de la MAO plaquetaria para el sexo femenino, que fue de 9.69 nmol/mg prot/h, y de

7.46 para el sexo masculino, la diferencia no fue estadísticamente significativa (P.07).

En la tabla 6 se concentran los resultados de la actividad de la MAO plaquetaria en relación con las variables analizadas.

Llama la atención observar un gradiente en las cifras de la actividad de la enzima, en relación con la respuesta al tratamiento, en donde pareciera haber una relación inversa en la que mientras mayor es la actividad de la MAO, es menor la respuesta al tratamiento (figura 1).

Tampoco se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa al cruzar: la actividad de la MAO, el tratamiento y la respuesta. Por último, al correlacionar el Hamilton versus melancolía y no melancolía, se encontró una diferencia significativa (P.05), con un Hamilton mayor de 27.55 + 5.53 para los cuadros con melancolía, y de 25.21.21 + 5.67 para los cuadros sin melancolía. Asimismo, se observó una mayor calificación de Hamilton basal en los pacientes sin remisión, con una media de 28.86 + 5.14 y una P. 01.

Discusión

En la bibliografía especializada se hace evidente la búsqueda de marcadores biológicos que nos permitan identificar a los sujetos vulnerables a desarrollar determinado tipo de psicopatología (marcador de rasgo), o que apoyen el diagnóstico de un episodio actual (marcador de estado), así como discriminadores biológicos que nos faciliten elegir, dentro del hoy extenso menú de antidepresivos, el más adecuado para cada subtipo de trastorno depresivo, y así detectar a aquellos pacientes que respondan o no a los diferentes tratamientos. Por momentos estas expectativas parecen ser fantasiosas, pero en otras ocasiones, debido a circunstancias favorables, parecieran ser metas alcanzables.

El presente estudio se suma a la lista de reportes negativos. Sin embargo, debido a una serie de elemen-

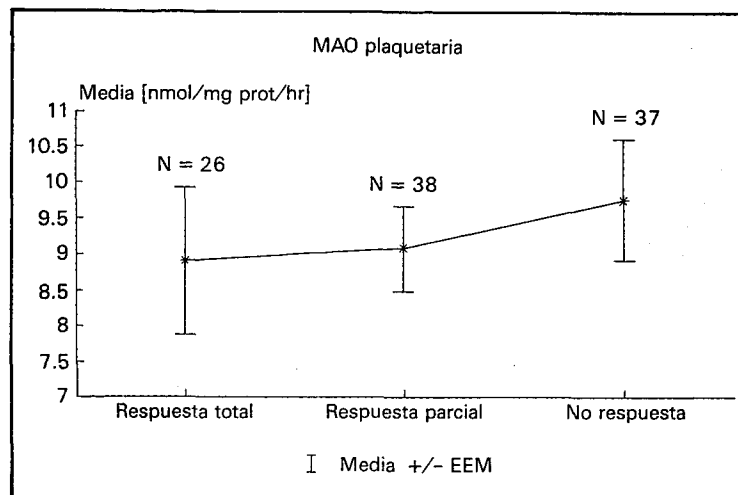


Figura 1. Actividad de la MAO plaquetaria en pacientes deprimidos vs. respuesta a tratamiento.

tos que se presentarán en este apartado, no es posible desprender, de estos resultados, una conclusión definitiva en la materia.

No hay duda de que la MAO es un integrante importante del metabolismo monoaminérgico neuronal, y la plaqueta pareciera ser un modelo periférico adecuado debido a una serie de características previamente señaladas. Sin embargo, también existen reportes de discordancia a este respecto (32). Mientras sigan existiendo argumentos a favor de la validez de su uso como un modelo de estudio, se justifica el agotar al máximo los beneficios inherentes a trabajar a través de una ventana al SNC, dada la inaccesibilidad directa al mismo, teniendo, desde luego, prudencia al interpretar y traspolar los hallazgos.

En cuanto a los procedimientos empleados para el aislamiento de las plaquetas y la determinación de la actividad de la MAO, es necesario tener presente que en las variaciones de los ensayos puede haber diversas fuentes de error. Para citar un ejemplo, hoy sabemos que pueden variar los resultados debido a las condiciones y número de las centrifugaciones (2), de donde se desprende la necesidad de estandarizar las técnicas comunes para los investigadores en este campo, y así poder hacer un metaanálisis de los reportes publicados.

Otro punto también importante, es la dificultad para controlar diversas variables que sabemos afectan la actividad de la MAO, por ejemplo, la menstruación (5). Es necesario identificar dichos factores e intentar controlarlos al realizar este tipo de estudios.

Pareciera ocioso el señalar la importancia de la confiabilidad diagnóstica, al tratar de interpretar estudios de diversos autores. En este punto es indispensable hacer un uso adecuado de glosarios o instrumentos diagnósticos, para garantizar una adecuada selección de pacientes y poder establecer comparaciones y comunicación.

En este estudio no logramos reproducir los reportado previamente (27), en donde encontramos, al

igual que otros autores (30), una diferencia significativa entre el trastorno depresivo mayor con y sin melancolía. Se observó dicha diferencia con una actividad de la MAO plaquetaria mayor para el grupo sin melancolía, pero sin alcanzar significancia estadística.

Por último, al evaluar los resultados en relación con el valor predictivo de la MAO en la respuesta al tratamiento, es necesario considerar que en las variables analizadas, el tiempo de evolución considerado para comparar la severidad determinada por la escala de depresión de Hamilton (EDH) basal y a las 2 semanas, pudiera ser un periodo demasiado corto para considerar la respuesta al tratamiento, pues es precisamente a las 2 semanas cuando se empieza a observar la respuesta terapéutica. Sin embargo, también se ha propuesto que son pocos los pacientes que sin presentar respuesta alguna a las dos semanas, obtienen posteriormente la remisión de sus síntomas.

También sería discutible la clasificación empleada en este estudio para evaluar la respuesta al tratamiento, de acuerdo con los criterios de Beck, y no en relación con el porcentaje de mejoría con respecto al Hamilton basal. Sin embargo, en este caso consideramos que el punto de corte es importante para diferenciar casos y no casos, y la clasificación seleccionada parte de esta consideración.

En conclusión, son diversas las variables que pudieran originar errores en los resultados del presente estudio, tales como el procedimiento técnico empleado para la determinación de la actividad de la MAO plaquetaria, las variables no controladas de los pacientes, que pudiera afectar su actividad enzimática y los criterios adoptados de su respuesta al tratamiento. Se requiere considerar todo lo anterior para interpretar los resultados reportados.

Agradecemos al Ingeniero José Cortés, su asesoría estadística.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *DSM-III Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. 3er. ed. APA Press, Washington, D.C., 1980.
2. ARORA RC, SAHAI S, MELTZER HY: Correlation between MAO activity in blood platelets obtained by single and multiple centrifugations. *Psychiatry Res*, 8:147-151, 1983.
3. BANERJEE SP, KUNG LS, RIGGI SJ, CHANDA SK: Development of beta adrenergic receptor subsensitivity by antidepressants. *Nature*, 268:455-456, 1977.
4. BECH P, ALLOMP P, REISHY N, GROM LF: Assessment of symptoms change from improvement curves on the Hamilton depression scale in trivals with antidepressants. *Psychopharmacol*, 84:276, 1984.
5. BELMAKER RH, MURPHY DL, WYATT RJ, LORIA JX: Human platelet monoamine oxidase changes during the menstrual cycle. *Arch Gen Psych*, 31:553-556, 1974.
6. BERGSTROM DA, KELLAR KJ: Effect of electroconvulsive shock on aminergic receptor binding sites in rat brain. *Nature*, 278:464-466, 1979.
7. BRIDGE TP, SOLDÓ BJ, PHELPS BH, WISE CD, FRANKAK MJ, WYATT RJ: Platelet monoamine oxidase activity: Demographic characteristics contributes to enzyme activity variability. *J Gerontol*, 40:23-28, 1985.
8. CAMPBELL IC: Blood platelets and psychiatry. *Br J Psychiatry*, 128:78-80, 1981.
9. DAVIDSON JRT, McLEOD MN, TURNBULL CD, WHITE HL, FEUER EJ: Platelet monoamine oxidase activity and the classification of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 37:771-773, 1980.
10. ELLIOT JM: Platelet receptor binding studies in affective disorders. *J of Affective Dis*, 6:219-239, 1984.
11. GOLD MS, PEARSALL HR: Platelet and trait markers. En: MS Gold, Pottash ALC (Eds). *Diagnostic and Laboratory Testing in Psychiatry. Clinical Issues in Psychiatry*. Plenum Medical Book Company, Nueva York y Londres, 87-98, 1986.
12. HAMILTON N: A rating scale for depression. *J of Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 35:56-62, 1960.

13. JOYCE PR, PAYKEL S: Predictors of drug response in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46:89-99, 1989;
14. KLINTEBERG BAF, SCHALLING D, EDMAN G, ASBERG M: Personality correlates of platelet monoamine oxidase (MAO) activity in female and male subjects. *Neuropsychobiology*, 18:89-96, 1987.
15. KNORRING L VON, ORELAND L, KNORRING A-L VON: Personality traits and psychopathology related to platelet MAO activity. *Biol Psychiatry*, 530-532, 1985.
16. KRAJL M: A rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol*, 14:1683-1685, 1965.
17. LOWRY OH, ROSENBOUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193:265-271, 1951.
18. MURPHY DL, WRIGHT C, BUCHSBAUM M, NICHOLS A, COSTA JL, WYATT RJ: Platelet and plasma amine oxidase activity in 680 normals: Sex and age differences and stability over time. *Biochem Med*, 16:254-265, 1976.
19. ORELAND L, SHASKAN EG: Monoamine oxidase activity as a biological marker. *TIPS*, 239-241, 1983.
20. PLETSCHER A: Platelets as models for monoaminergic neurons. *Essays Neurochem Neuropharm*, 3:49-101, 1978.
21. POIRIER MF, LOO H, MITRANI N, BENKELFAT C, ASKIENAZY S, LE FUR G: Platelet MAO activity in clinical subtypes of depression and DST suppression. *Acta Psychiatr Scand*, 75:456-463, 1987.
22. POWLER CJ, TIPTON KF, MAC KAY AVP, YOUNDIM MBH: Human platelet monoamine oxidase. A useful enzyme in the study of psychiatric disorders? *Neuroscience*, 17:1557-1594, 1982.
23. ROBINS LN, HELZER JE, WEISSMAN MM, ORVASCHEL H, GRUENBERG E, BURKE JA, REIGER DA: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three cities. *Arch Gen Psychiatry*, 41:949-958, 1984.
24. SAMSON JA, GUDEMAN JE, SCHATZBERG AF, KIZUKA PP, ORSULAK PJ, COLE JO, SCHILDKRAUT JJ: Toward a biochemical classification of depressive disorders-VIII. Platelet monoamine oxidase activity in subtypes of depression. *J Psychiatr Res*, 19:547-555, 1985.
25. SCHILDKRAUT JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122:509-522, 1965.
26. SELLINGER-BARNETTE MM, MENDELS J, FRAZER A: The effect of psychoactive drugs on betaadrenergic receptor binding sites in rat brain. *Neuropharmacology*, 19:447-454, 1986.
27. SOSA AL, HEINZE G, BERLANGA C, MORENO J, ONTIVEROS M, JUNCO G, CHAVEZ E: Actividad de la monoamina oxidasa plaquetaria en pacientes con y sin melancolía. *Salud Mental*, 3:1-5, 1989.
28. SUZUKI O, YAGI K: Multiple forms of monoamine oxidase in the human cerebral cortex at different ages. En: A Vernadakis, E Giacobini, G Filagamo (Eds.), *Maturation of Neurotransmission*. Karger Basel Publishers, Suiza, 100-107, 1978.
29. VARGAS JR, RADOMSKI M, MONCADA S: The use of prostacyclin in the separation from plasma and washing of human platelets. *Prostaglandins*, 23:929-945, 1982.
30. WHITE K, SHIN J, FONG TL, YOUNG H, GELFAND R, BOYD J, SIMPSON G, SLOANE RB: Elevated platelet monoamine oxidase activity in patients with nonendogenous depression. *Am J Psychiatry*, 137:1257-1259, 1980.
31. WOOD K, COPPEN A: Platelet transport and receptor sites in depressive illness. En: S.D. Iversen (ed). *Psychopharmacology Recent Advances and Future Prospects*. A British Association for Psychopharmacology. Monograph, No. 61. Oxford Medical Publications, Oxford, 21-23, 1985.
32. YOUNG WF Jr, LAWS ER Jr, SHARBROUGH FW, WEINSHILBOUM RM: Human monoamine oxidase. Lack of brain and platelet correlation. *Arch Gen Psychiatry*. 43:604-609, 1986.