

ACTUALIZACION POR TEMAS

El uso combinado de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO. Una reevaluación

Dr. Carlos Berlanga*

Summary

The use of drug combinations in those depressed patients who fail to respond to individual treatments, is a therapeutic tool that is being frequently used at present. Within these combinations, the association of tricyclic antidepressants (TCAs) and MAO inhibitors (MAOIs) has been reported to be both highly toxic and highly effective. The first reports of severe adverse reactions that appeared as secondary to the combination led the drug companies and the medical authorities in several countries, to advise of the hazards of using both drugs simultaneously. Nevertheless, at the same time, reports began to appear mentioning the safe use of the combination in a great number of patients, mainly in those resistant to previous treatments.

This controversy gave place to various reviews of the issue that concluded that the severe and in some cases mortal reactions attributable to the combination could be explained by the inadequate use of the drugs or for its use in suicidal attempts, and suggested that this treatment modality was safe when used with appropriate guidelines such as: 1) using only oral administration, 2) giving them in separate dosification, 3) starting with low doses, 4) starting both drugs simultaneously, 5) keeping the diet restrictions recommended in the MAOIs treatment, and 6) not using any other drug that may interact with the MAOIs.

The animal studies have some limitations because the findings can hardly be compared to those appearing in the human clinical situation. In general the reactions studied are different, and the dosification and routes of administration are not the same. However it has been found, as already found in humans, that the administration of TCA several days after the MAOI was started, leads to more severe reactions than when the inverse order is followed.

The clinical studies published until now have little uniformity in the presentation of their findings. In general, the open clinical trials use patients refractory to previous treatments, and they are the most important proof that the combination is useful mainly in this kind of patients. The controlled trials confirm that the combination is safe when certain guidelines are followed, however, with the exception of one study, they are carried out in patients not necessarily resistant to previous treatments, so they are not useful for confirming the efficacy of the treatment in those patients in whom its use is justified: the resistant-depressed. Overall, the clinical studies confirm that the secondary effects of the combination are not greater than those found when two drugs are given separately. Most of them report that the combined treatment is more effective in those depressed patients with atypical features such as diurnal hypersomnia, hyperphagia, diurnal variations and anxiety and/or phobic symptoms.

In this paper the most important clinical studies of the combination are reviewed. It is emphasized that the treatment is safe only when used with precise indications and when some

cautions are taken. It is important to mention that there is a need for more studies, mainly with resistant-depressed patients, but due to the difficulties that this represents, even case reports and open trials deserve to be mentioned.

Resumen

La combinación de psicofármacos en aquellos pacientes deprimidos que no responden a los tratamientos individuales es un recurso terapéutico que se utiliza cada vez con mayor frecuencia. Entre estas combinaciones sobresale el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos (ADTC) con inhibidores de la MAO (IMAOS). La asociación de estos dos fármacos ha generado controversia. Los primeros reportes de reacciones adversas severas, y en muchos casos fatales, que aparecieron inicialmente cuando se asociaban los dos fármacos, bien sea inadvertidamente o con fines suicidas, dieron lugar a que tanto las compañías farmacéuticas como las autoridades médicas en diversos países, advirtieran sobre el peligro de combinarlos y recomendaran dejar pasar algunos días antes de cambiar de uno a otro. Sin embargo, en forma simultánea empezaron a aparecer estudios que reportaban el uso de la combinación en un gran número de pacientes siendo su administración segura y, sobre todo, eficaz en aquellos pacientes en quienes los tratamientos previos no habían dado resultado.

Esta discrepancia dio lugar a que se hicieran revisiones exhaustivas sobre el tema. Estas han concluido que las reacciones severas y mortales atribuidas a la combinación, pueden ser explicadas por el uso inadvertido o inadecuado de los fármacos, o bien, por haberlos usado con fines suicidas, y sugieren que es una modalidad terapéutica segura y eficaz siempre y cuando esté bien indicada y se sigan ciertos lineamientos de administración, tales como: 1) utilizar exclusivamente la vía oral, 2) administrar los fármacos en dosis separadas, 3) iniciar con dosis bajas e ir incrementando gradualmente, 4) iniciar los dos fármacos simultáneamente, 5) seguir las restricciones dietéticas recomendadas para el tratamiento con IMAOS y 6) evitar en lo posible cualquier otro fármaco que pueda interactuar con el IMAO.

En la presente revisión se hace un resumen de los principales estudios aparecidos hasta la fecha sobre la combinación ADTC-MAO. Se enfatiza que la combinación es segura, pero que debe de contar con indicaciones precisas y bien definidas, y que si no se siguen los cuidados necesarios pueden aparecer reacciones severas que incluso pueden poner en peligro la vida del paciente. Se señala que es importante contar con más estudios al respecto, pero dadas las dificultades que existen para llevar a cabo estudios controlados con pacientes resistentes, los reportes de casos y estudios abiertos tienen una importancia similar.

Introducción

En la década de los sesenta empieza a aparecer en la literatura una serie abundante de reportes de casos de reacciones adversas severas y de muertes, en pacientes que habían recibido simultáneamente antidepresivos tricíclicos (ADTC) e inhibidores de la MAO (IMAOS).

*Investigador de la Clínica de Estudios Especiales del Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

Estos reportes llevaron a que tanto las autoridades médicas de diversos países como los laboratorios productores de los medicamentos, previnieran sobre el peligro de su uso simultáneo y recomendaran dejar pasar un cierto número de días cuando se cambiara de un medicamento a otro (21). Sin embargo, diversas revisiones exhaustivas sobre el tema (2, 8, 22) encontraron que las reacciones severas y en muchos casos fatales, que se habían reportado, se explicaban por el uso inadvertido o inadecuado de los medicamentos, o bien, por haberlos usado con fines claramente suicidas.

Por otra parte, encontraron que un buen número de casos anecdóticos y de estudios abiertos reportaban que la combinación era segura y de gran efectividad en pacientes que no habían respondido a tratamientos previos, siempre y cuando se siguieran ciertos cuidados y lineamientos de administración.

En esta revisión se presenta un resumen de los resultados de algunos de los principales estudios clínicos sobre el tema, se valora la utilidad de los estudios en animales, y se analiza en qué situaciones está justificada su utilización y cuál es la forma más adecuada de administración; se mencionan algunos aspectos sobre el manejo de las reacciones adversas, cuál es el estado actual del conocimiento sobre el tema y las líneas futuras de investigación.

Valor de los estudios en animales

Se han llevado a cabo diversos estudios en diferentes especies de animales para dilucidar la toxicidad que aparece al combinar ADTC con IMAOS. Sin embargo, estos estudios tienen una limitada aplicación cuando se intenta extrapolarlos a la situación clínica en humanos, por varias razones: en forma rutinaria se utiliza la vía parenteral de administración y dosis que exceden enormemente a las máximas recomendadas en humanos; otra dificultad se encuentra en la naturaleza de las respuestas estudiadas, las cuales son diferentes a las reacciones adversas reportadas en humanos, tales como la aparición de orgasmo espontáneo en perros (10), o la conducta de morder y vocalizar en las ratas (6). Por ejemplo, se ha encontrado que la administración subcutánea de diversos ADTC a dosis altas en la rata, produce un estado de agresividad cuando se le administra previamente algún IMAO por la misma vía, mientras que cuando solamente se le administran los ADTC a las mismas dosis, esta reacción no aparece (6). Sin embargo, este tipo de reacciones no se pueden comparar a las reacciones tóxicas encontradas en humanos. Resulta difícil comparar las diversas respuestas encontradas en estudios en animales con una situación clínica similar. La mayoría de los procedimientos difiere considerablemente de los tratamientos en humanos en dosis, duración y vía de administración. Ciertos hallazgos, sin embargo, parecen similares a los fenómenos que se encuentran en el humano. Por ejemplo, un estudio llevado a cabo en conejos (12) reporta que la amitriptilina y la trimipramina fueron menos tóxicas que la imipramina cuando se asociaron al IMAO. Otro trabajo similar en conejos (9) reporta que la administración del IMAO nialamida, seguida de imipramina,

fue más tóxica que cuando la administración seguía un orden inverso. En general, los estudios en animales confirman que un ADTC administrado individualmente a una dosis alta, o bien un IMAO a dosis alta, producen menos efectos tóxicos que cuando se asocian los dos fármacos a esas mismas dosis. Sin embargo, lo que los estudios en animales no han podido responder, y que es lo que más interesa clínicamente, es si el aumento de toxicidad que resulta de la combinación de los dos medicamentos representa un peligro mayor que la simple adición de efectos secundarios que se observa en casi todas las combinaciones de medicamentos psicotrópicos.

Estudios no controlados

En diversos estudios clínicos abiertos se reporta el uso combinado de ADTC e IMAOS de diversos tipos. A pesar de que la mayoría de ellos son poco específicos en lo que toca a la forma en que se utilizan y a los resultados obtenidos, dan un panorama amplio sobre los efectos secundarios encontrados. Debido a que en muchos casos utilizaron pacientes resistentes a tratamientos previos, son la evidencia más congruente de la efectividad de este tratamiento en los pacientes refractarios. Uno de los primeros reportes publicados es el de Dally, en 1965 (3), quien reporta que 8 pacientes que no habían respondido a tratamientos previos con diversos antidepresivos y terapia electroconvulsiva (TEC), mejoraron notoriamente con la combinación de amitriptilina (150 mg/día) e iproniácida (50 a 100 mg/día) o isocarboxácida (20 a 30 mg/día). Al intentar suspender cualquiera de los dos medicamentos los pacientes recaían, lo que sugería que su respuesta era específica a la combinación. Las reacciones adversas encontradas no fueron más allá de un aumento de peso, incoordinación o hipotensión, las cuales se controlaron al ajustar la dosificación. A pesar de que este reporte inicial carece de información importante, marca el inicio de un tema que posteriormente será repetido por otros: la combinación puede mejorar a pacientes que no han respondido a otros tratamientos. En el mismo año, Gander (7) reportó el uso combinado de distintos tipos de IMAOS y ADTC en 157 pacientes externos, quienes tenían el antecedente de no haber respondido a los tratamientos antidepresivos. La combinación más utilizada fue la de amitriptilina (hasta 150 mg/día) con fenelcina (hasta 45 mg/día), con la cual el 65% de los pacientes presentó una mejoría sustancial. El autor niega haber encontrado efectos secundarios peligrosos y sólo resalta el aumento excesivo de peso en un número importante de pacientes. En 1971, Schuckit (17) hizo una revisión de 50 pacientes hospitalizados que fueron tratados principalmente con la combinación de isocarboxácida e imipramina, sin encontrar evidencia de efectos secundarios severos. Posteriormente reportó el tratamiento de 10 pacientes resistentes a quienes administró inicialmente amitriptilina en pequeñas cantidades y en dosis nocturna, agregando días después tranilcipromina en dosis progresivas. No reporta si la combinación mejoró realmente a los pacientes, pero sí enfatiza la ausencia de efectos secundarios peligrosos. En un estudio pros-

pectivo, Sethna (16) utilizó la combinación fenelcina-amitriptilina en 10 pacientes cuidadosamente seleccionados, con depresión de características atípicas, y resistentes a tratamientos previos. La administración de dos fármacos fue simultánea, iniciándose con 15 mg de fenelcina tres veces al día más 50 mg de amitriptilina por la noche; los resultados fueron satisfactorios en 9 pacientes y no se observaron efectos secundarios que se consideraran peligrosos. En conjunto, estos estudios, a pesar de sus limitaciones y de la carencia de uniformidad en la presentación de sus resultados, ponen de manifiesto que la combinación ADTC-IMAO es relativamente segura y, al parecer, efectiva cuando otros tratamientos han fallado.

Estudios controlados

Hasta el momento se han reportado 4 estudios clínicos controlados sobre el uso de la combinación, dos de los cuales siguen el diseño doble ciego. Davison (4) asignó aleatoriamente a 19 pacientes considerados como resistentes a tratamientos anteriores, a la combinación de fenelcina y amitriptilina o a TEC. Sus resultados muestran una mayor efectividad de la TEC, aunque se puede criticar la utilización de dosis bajas de medicamentos (45 y 100 mg/día, respectivamente). No reporta efectos secundarios importantes. White (20) publicó en 1980 un estudio piloto preliminar como preparación para un estudio doble ciego, en el que asignó aleatoriamente a un grupo de 30 pacientes deprimidos a tres posibilidades terapéuticas: amitriptilina (hasta 300 mg/día), tranilcipromina (hasta 40 mg/día) o la combinación de los dos a la mitad de las dosis. En el manejo combinado, los dos fármacos se iniciaron simultáneamente en dosis separadas y con incrementos semanales. Al final del estudio se encontró que los tres subgrupos de pacientes habían tenido una respuesta terapéutica equivalente, los efectos secundarios fueron muy similares y no causaron reacciones que requirieran la suspensión del tratamiento, o pusieran en peligro la vida de los pacientes.

El primer estudio con diseño doble ciego es el de Young (23), quien asignó a 135 pacientes deprimidos, no seleccionados precisamente por su resistencia anterior, a una de las cinco posibilidades terapéuticas siguientes durante un periodo de seis semanas:

- 1) fenelcina (dosis promedio, 45 mg/día);
- 2) isocarboxácida (32 mg/día);
- 3) trimipramina (106 mg/día);
- 4) fenelcina y trimipramina (44 y 102 mg/día);
- 5) isocarboxácida y trimipramina (30 y 96 mg/día).

Los resultados reportaron que la trimipramina fue más efectiva, sobre todo en comparación con los grupos combinados, y que los efectos secundarios no fueron diferentes en frecuencia ni en intensidad en ninguno de los grupos. Las conclusiones a las que se llegó son que la combinación no ofrece ninguna ventaja en comparación con los tratamientos individuales en los pacientes deprimidos no resistentes, y se vuelve a corroborar la seguridad de la asociación.

Razani (14) reportó en 1983 los resultados del estudio doble ciego que se desarrolló basándose en el estudio piloto de White, previamente mencionado (20). Se sortearon 60 pacientes con el diagnóstico de depresión de

acuerdo a los criterios del DSM-III, para que recibieran una de las tres siguientes posibilidades terapéuticas: 1) amitriptilina (hasta 300 mg/día); 2) tranilcipromina (hasta 40 mg/día); y 3) la combinación de amitriptilina (hasta 150 mg/día) con tranilcipromina (hasta 20 mg/día). La respuesta de los pacientes fue similar en los tres grupos; la combinación no provocó más efectos secundarios que los que aparecieron cuando se administran los medicamentos por separado y no se reportaron efectos severos, como crisis hipertensivas o hipertérmicas, en los pacientes que recibieron la combinación. Una vez más, este estudio confirma la seguridad del empleo combinado de ADTC e IMAOS, pero en estos pacientes no hubo evidencia de que esta modalidad terapéutica fuera superior en efectividad a los tratamientos a base de un solo fármaco.

Los estudios controlados confirman la seguridad del tratamiento combinado basándose en la ausencia de reacciones severas o peligrosas en un número considerable de pacientes. Los efectos secundarios de la combinación no sobrepasaron, en general, a los encontrados en los tratamientos a base de un solo fármaco. Solo uno de estos estudios utilizó a pacientes resistentes al tratamiento y los resultados fueron favorables a la TEC, contra la cual se comparó la combinación. Sin embargo, como se anotó previamente, la limitación de este trabajo consiste en haber utilizado dosis bajas de medicamentos, lo cual tal vez explique la pobre respuesta de los pacientes de este grupo. En general, estos estudios no contestan a la pregunta de si realmente la combinación es más efectiva en aquellos pacientes en quienes está indicada: los resistentes a tratamientos previos.

Indicaciones de la combinación

Los primeros reportes anecdóticos resaltaron la utilidad del uso combinado de estos fármacos en aquellos pacientes que padecían de una enfermedad depresiva crónica, y que no habían respondido adecuadamente a los tratamientos convencionales de fármacos por separado ni a la TEC. De los estudios controlados y no controlados, sólo unos cuantos aportan datos sobre el tipo de pacientes en quienes la combinación ADTC-IMAO resultó más efectiva, o por el contrario, menos útil. Si se toma en cuenta que los pacientes crónicamente deprimidos funcionan como sus propios controles para evaluar la respuesta a distintos fármacos, algunos de los estudios mencionados apoyan la evidencia de que la resistencia a los tratamientos es una indicación para el uso de la combinación. En uno de estos primeros reportes, Sargent (15) encontró que los pacientes que respondían favorablemente a la combinación, eran aquellos que presentaban "estados de tensión crónica", o bien, aquéllos catalogados como "fóbicos obsesivos", a diferencia de los "maniaco-depresivos recurrentes", quienes respondían pobremente. A pesar de la ambigüedad de los términos, los resultados sugieren una mejor respuesta en el espectro depresivo denominado como "atípico" o no endógeno. En forma parecida, Gander (7) reportó una mejor respuesta en los pacientes con ansiedad y síntomas somáticos, a diferencia de aquellos que mostraban una historia

manicodepresiva. De manera muy similar, Sethna (16) y Abdala (1) observaron una mejor respuesta en los pacientes con características clínicas tales como la presencia de síntomas somáticos, la naturaleza reactiva del cuadro, la presencia de síntomas fóbicos y ansiosos, así como la ausencia de insomnio terminal y la exacerbación matutina de los síntomas. En contraste, el estudio de Young (23) encontró una respuesta mejor a la combinación en los pacientes con características endógenas.

En general, con excepción del último estudio, los datos sobre las características clínicas de los pacientes que pudieran servir como elementos predictivos de respuesta al tratamiento combinado, se inclinan hacia el lado no endógeno del espectro depresivo. Por otra parte, es lógico pensar que en aquellos pacientes que no han respondido a tratamientos previos, esté justificado intentar la combinación; sin embargo, es difícil diseñar estudios en pacientes claramente catalogados como resistentes y someterlos a diversos tratamientos comparativos con el fin de determinar su efectividad. Es de esperarse que en estudios futuros se puedan definir más claramente las indicaciones de la combinación, o bien que se encuentren otras características no clínicas que puedan ser utilizadas como factores predictivos de la respuesta.

Lineamientos de administración

Basándose en la experiencia acumulada a través de los reportes de casos aislados y de los estudios clínicos, se puede enumerar una serie de normas y sugerencias de cómo administrar la combinación ADTC-IMAO de manera que sea más segura y se disminuyan las posibilidades de que aparezcan efectos indeseables.

Una de las primeras preguntas se refiere al tipo de medicamentos que es mejor usar. En la literatura, el ADTC que con mayor frecuencia se asocia a las reacciones severas es la imipramina, seguida de la clorimipramina. Esta asociación aumenta cuando se utiliza la vía parenteral. Los menos involucrados en reacciones tóxicas han sido la amitriptilina y la trimipramina. En cuanto a los IMAO, el más relacionado con reacciones adversas ha sido la tranilcipromina, y el menos involucrado, la isocarboxácida. Existe una mayor prevalencia de reacciones cuando posteriormente a la administración del IMAO se agrega un ADTC, mientras que cuando se dan en forma inversa o simultáneamente, las reacciones son raras.

Se ha sugerido mantener las restricciones dietéticas que se recomiendan para el uso de IMAO; sin embargo, se ha encontrado que el ADTC protege del efecto presor de la tiramina, que se presenta cuando se ingieren bebidas o alimentos que contienen esta sustancia en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con IMAO (11, 13), lo cual sugiere que la dieta puede ser menos estricta. Esta opinión ha sido reforzada por las recientes revisiones sobre la dieta de pacientes que reciben IMAO, y que encuentran que no existen suficientes evidencias como para restringir por completo ciertas bebidas y alimentos (19). Deben mantenerse prohibidos todos aquellos medicamentos que puedan interactuar

principalmente con el IMAO, y producir reacciones adversas.

Se ha recomendado iniciar el tratamiento con dosis bajas de los dos medicamentos e ir aumentando paulatinamente, y administrar los dos fármacos por separado (de preferencia el ADTC por la noche), aunque se puede dar una dosis única de ADTC y una dosis fraccionada del IMAO a lo largo del día. Las recomendaciones principales para su administración se resumen en el cuadro No. 1.

CUADRO 1

FORMAS DE ADMINISTRACION

1. UTILIZAR EXCLUSIVAMENTE LA VIA ORAL.
2. ADMINISTRAR LOS FARMACOS POR SEPARADO.
3. INICIAR CON DOSIS BAJAS Y AUMENTAR PROGRESIVAMENTE.
4. INICIAR SIMULTANEAMENTE LOS DOS FARMACOS.
5. SEGUIR LAS RESTRICCIONES DIETETICAS DE IMAO.
6. EVITAR EL USO DE CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO QUE PUEDA INTERACTUAR CON EL IMAO.

Tratamiento de las reacciones adversas

Los reportes ofrecen pocos datos sobre la manera en que se manejaron las reacciones adversas, secundarias a la combinación de los fármacos. Los problemas leves que se presentaron con más frecuencia fueron la hipotensión ortostática y el aumento excesivo de peso, los cuales fueron controlados ajustando la dosificación. Algunos casos de hipotensión se trataron con metilfenidato. En nuestra propia experiencia nos hemos encontrado con tres casos de manía en pacientes bipolares en fase depresiva resistente, que recibieron la combinación isocarboxácida-amitriptilina (5). Uno de ellos fue controlado reduciendo la dosis, pero en los dos restantes se tuvo que suspender el tratamiento y recurrir al uso de neurólpticos.

En cuanto a las reacciones severas, se han reportado estados de agitación seguidos de coma, crisis hipertensivas e hipertérmicas, así como convulsiones. Las medidas terapéuticas recomendadas se pueden resumir en los siguientes puntos (cuadro 2): 1) Control de la temperatura por medios físicos; 2) administración de clorpromazina (50 a 100 mg) intramuscular si los medios físicos no son suficientes; 3) Anticonvulsivos, en particular barbitúricos por vía parenteral (Amobarbital 100 a 200 mg) en caso de crisis convulsivas; 4) Norepinefrina si existe estado de choque y 5) Traqueotomía o intubación con ventilación asistida en caso de insuficiencia respiratoria.

Finalmente, es importante recordar que muchas de las reacciones leves a la combinación ADTC-IMAO se controlan eficazmente sin necesidad de tomar medidas

CUADRO 2

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES SEVERAS

1. CONTROL DE TEMPERATURA POR MEDIOS FÍSICOS.
2. CLORPROMAZINA INTRAMUSCULAR (50 a 100 mg).
3. ANTICONVULSIVOS PARENTERALES (AMOBARBITAL).
4. NOREPINEFRINA.
5. ASISTENCIA VENTILATORIA.

especiales (21), y que las reacciones severas aparecen inmediatamente después o unas cuantas horas después de que aparecen los primeros síntomas, de tal manera que la aparición de síntomas de mediana intensidad no requiere de medidas profilácticas. Solamente se observará de cerca al paciente y se le suspenderán momentáneamente los fármacos.

Conclusiones

En ocasiones, la mezcla de dos o más sustancias farmacológicas tiene algunas desventajas y en algunos casos su utilización involucra un riesgo elevado. Por otra parte, el tratamiento puede complicarse, ya que si se presentan efectos tóxicos, es difícil identificar el medicamento responsable y se tiene que suspender todo el tratamiento, lo cual retarda y entorpece la mejoría del paciente. Además, la combinación de fármacos favorece la polifarmacia, lo que expone innecesariamente al paciente a la toxicidad, y a efectos colaterales importantes a largo plazo.

Tomando en cuenta lo anterior, la utilización simultánea de un ADTC con un IMAO debe considerarse como una posibilidad terapéutica con indicaciones muy claras y precisas. La seguridad de su utilización ha quedado demostrada siempre y cuando se sigan estrictamente ciertas normas de administración y se dé preferencia a algunos tipos de fármacos. Es necesario subrayar que su uso indiscriminado e inapropiado puede dar por resultado reacciones severas y, en algunos casos, fatales.

Basándose principalmente en los estudios abiertos, se considera que la utilización del tratamiento combinado está justificada en aquellos pacientes en quienes fallaron los tratamientos anteriores. La posibilidad de utilizar un tratamiento que puede resultar efectivo es un beneficio que sobrepasa al riesgo potencial que se pueda correr, sobre todo en aquellos pacientes en quienes se ha intentado todo. Sin embargo, el problema es saber

cuándo se debe considerar como resistente a un individuo. En la actualidad se cuenta con un gran número de medicamentos con efecto antidepressivo, muchos de los cuales, al parecer, poseen distintos mecanismos de acción; por lo tanto, se debe considerar que el paciente es resistente cuando se han agotado todas las posibilidades farmacológicas administradas por separado a dosis terapéuticas y durante un tiempo razonable sin obtener buenos resultados. También cuando la TEC resulta inefectiva en los casos en los que su uso se considera apropiado. Algunos pacientes resistentes responden cuando el tratamiento antidepressivo se combina con algún otro medicamento que pueda potencializar su efecto (18). Tal es el caso de la combinación de antidepressivos con hormonas tiroideas, L-triptofano, neurolépticos, metilfenidato, estrógenos, etc. Por lo tanto, la asociación ADTC-IMAO debe considerarse dentro de este grupo de combinaciones, quedando a juicio del médico determinar en qué momento se justifica su uso.

La mayoría de los estudios coincide en reportar que aquellos pacientes con características "atípicas" o no endógenas de depresión, tales como insomnio temprano, hiperfagia, hipersomnía diurna, prevalencia vespertina de síntomas y presencia de ansiedad y/o fobias, son los que suelen responder mejor a la combinación. Es posible, por lo tanto, que este perfil clínico pueda servir como factor predictivo de respuesta, y que aunado a una historia de fallas terapéuticas previas, sea la mejor indicación para utilizar el tratamiento combinado.

Por otra parte, es necesario considerar las posibles ventajas potenciales de la combinación, como sería el caso de aquellos pacientes que se benefician del efecto IMAO y a los que al mismo tiempo un ADTC por la noche les ayude a mejorar el sueño, o bien en aquellos casos en que la presencia del ADTC proteja al paciente del efecto presor de la tiramina, provocado por el IMAO, y disminuya el riesgo de crisis hipertensivas.

Es evidente que se requieren más estudios y mejores diseños que permitan comparar la efectividad de la combinación con otras posibilidades terapéuticas exclusivamente en pacientes resistentes; sin embargo, existen muchas limitaciones metodológicas para llevarlos a cabo, por lo que de acuerdo con otros autores (22), los estudios abiertos y los reportes de casos son importantes y merecen ser mencionados.

El tema es un ejemplo claro de lo que con frecuencia sucede en medicina: en repetidas ocasiones se utiliza un hallazgo terapéutico, posteriormente, por razones no bien determinadas, se le abandona e incluso se le proscribire, para que finalmente, después de una cuidadosa revaloración, vuelva a ser puesto en práctica.

REFERENCIAS

1. ABDALA E N: Asociación de antidepressivos tricíclicos e IMAO en las depresiones. *Acta Psiquiatr Psicol América Latina* 21: 52-55, 1975.
2. ANANTH J, LUCKINS D: A review of combined tricyclic-MAOI Therapy. *Compr Psychiatry* 18: 221-230, 1977.
3. DALLY P J: Combining the antidepressant drugs (correspondence). *Br Med J* 1: 384, 1965.
4. DAVISON J, MCLEOD M, LAW YONE B: A comparison of electro convulsive treatment and combi-

- ned phenelzine amitriptyline in refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 35: 639-641, 1978.
5. DE LA FUENTE J R, BERLANGA C, LEON-ANDRADE C: MAOIs and tricyclic induced mania in three bipolar resistant patients. (Aceptado para su publicación en *The Journal of Clinical Psychiatry*).
 6. FOG R: Rage reactions produced in rats by a combination of thymoleptics and monoamine oxidase inhibitors. *Pharmacol Res Commun* 1: 79-83, 1969.
 7. GANDER D R: Combining the antidepressant drugs. *Br Med J* 1: 521, 1965.
 8. GOLDBERG R S, THORNTON W E: Combined tricyclic-MAOI therapy for refractory depression. A review with guidelines for appropriate usage *J Clin Pharmacol* 18: 143-147, 1978.
 9. GUILTMANT P, RUCQUOY G: Dangers of a too rapid substitution of imipramine for an inhibitor of monoamine oxidase and of the nialamide-ionazid-barbiturate combination at high doses in psychiatric therapy. *Acta Neurol Belg* 67: 159-171, 1967.
 10. HIMWICH W A, PETERSON J C: Effect of the combined administration of imipramine and a monoamine oxidase inhibitor. *Am J Psychiatry* 117: 928-929, 1961.
 11. KLEIN NS, COOPER T B, SUCKOW RF: Protection of patients on MAOIs against hypertensive crisis. *J Clin Psychopharmacol* 1: 410-411, 1981.
 12. LOVELESS AH, MAXWELL DR: A comparison of the effects of imipramine trimipramine and some other drugs in rabbits treated with monoamine oxidase inhibitor. *Br J Pharmacol* 25: 258-270, 1965.
 13. PARE CMB, KLINE N, HALLSTROM C: Will amitriptyline prevent the "cheese" reaction of monoamine-oxidase inhibitors? *Lancet* 2: 183-186, 1982.
 14. RAZANI J, WHITE KL, WHITE J: The safety and efficacy of combined amitriptyline and tranylcypromine antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 40: 657-661, 1983.
 15. SARGANT W, WALTERS CJS, WRIGHT N: New treatment of some chronic tension states. *Br Med J* 1: 322-324, 1966.
 16. SETHNA E: A study of refractory cases of depressive illness and their response to combined antidepressant treatment. *Br J Psychiatry* 124: 265-272, 1974.
 17. SCHUCKIT M, ROBINS E, FEIGHNER J: Tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 24: 509-514, 1971.
 18. STEIN SL, MENDELS J: Drug combinations in the treatment of refractory depression: A review. *J Clin Psychiatry* 42: 368-373, 1981.
 19. SULLIVAN EA, SHULMAN KI: Diet and monoamine oxidase inhibitors: A re-examination. *Can J Psychiatry* 20: 707-711, 1984.
 20. WHITE K, PISTOLE T, BOYD JL: Combined monoamine oxidase inhibitor-tricyclic antidepressant treatment: a pilot study. *Am J Psychiatry* 137: 1422-1425, 1980.
 21. WHITE K, SIMPSON G: Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: A reevaluation. *J Clin Psychopharmacol* 1: 264-282, 1981.
 22. WHITE K, SIMPSON G: The combined use of MAOIs and tricyclics. *J Clin Psychiatry* 45: 67-69, 1984.
 23. YOUNG JPR, LADER MH, HUGHES WC: Controlled trial of trimipramine, monoamine oxidase inhibitors and combined treatment in depressed outpatients. *Br Med J* 4: 1315-1317, 1979.