

Evaluación y manejo de las depresiones resistentes con la combinación amitriptilina-isocarboxazida

JUAN RAMÓN DE LA FUENTE
CARLOS BERLANGA
HECTOR ORTEGA
CARLOS LEON

Se presentan datos preliminares acerca de la evaluación y el manejo farmacológico de 16 pacientes deprimidos resistentes, a otros tratamientos con la combinación de un antidepresivo tricíclico (amitriptilina) y un inhibidor de la monoaminooxidasa (isocarboxazida). Los resultados de la evaluación clínica y biológica se comparan con los obtenidos en otros 16 enfermos deprimidos no resistentes. Los pacientes resistentes se caracterizaron por presentar insomnio inicial, pérdida de interés, tendencia a somatizar y preocupación hipocóndrica. La excreción urinaria de 3-metoxi 4-hidroxi fenil etilen glicol (MHPG) se encontró elevada y mostró una buena respuesta a la combinación de fármacos. Los pacientes no resistentes presentaron síntomas neurovegetativos y sus niveles de MHPG urinarios fueron significativamente más bajos. El diseño del estudio no permite establecer conclusiones categóricas en cuanto a la de terapéutica. No obstante, la combinación parece segura, ya que no se observaron efectos indeseables graves.

CLAVES: Depresión, terapéutica, amitriptilina-isocarboxazida, MHPG urinaria.

A pesar de la eficacia terapéutica de los fármacos antidepresivos disponibles, existe un subgrupo de pacientes con trastornos afectivos que no responde satisfactoriamente a ellos.¹ Los llamados "pacientes deprimidos resistentes" no han sido definidos en

forma operativa. Algunos investigadores consideran resistentes a aquellos pacientes que no responden a los antidepresivos tricíclicos (ADT) o a los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO); en tanto que otros, incluyen a aquellos que tampoco responden a la terapia electroconvulsiva (TEC) o a la psicoterapia.²

Se ha sugerido que la resistencia al tratamiento de algunos pacientes deprimidos, debe distinguirse de aquella que es relativa y la que es absoluta.³ La primera se refiere a pacientes que no responden a un ensayo terapéutico adecuado en dosis y tiempo

Trabajo de ingreso del doctor Juan Ramón de la Fuente a la Academia Nacional de Medicina, presentado en sesión ordinaria del 5 de agosto de 1987.

Todos los autores: División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría.

con un antidepresivo convencional; la segunda, se refiere a pacientes con un síndrome depresivo crónico, de varios años de duración, que no han respondido a diversas intervenciones terapéuticas.

Calificar a un paciente deprimido como resistente al tratamiento no es sencillo. Muchos de ellos han consultado a diversos médicos, en varias instituciones, y no es fácil determinar si realmente estuvieron sujetos a un tratamiento adecuado. Y no es raro que los pacientes deprimidos vistos por no especialistas reciban dosis subterapéuticas de fármacos antidepresivos, o bien, que interrumpan el tratamiento precipitadamente. Ambas situaciones pueden simular un cuadro de resistencia terapéutica.⁴

Cuando un paciente deprimido informa que no ha mejorado a pesar de haber tomado antidepresivos, se le trata con medicamentos que no hayan sido prescritos previamente; si se sospecha que el tratamiento fue inadecuado, se puede repetir un medicamento previamente utilizado. La falta de respuesta terapéutica en estas condiciones, sugiere que efectivamente se trata de un paciente resistente.

Se ha propuesto en estos enfermos, combinar medicamentos antidepresivos con diferentes mecanismos de acción, que al actuar simultáneamente sean capaces de producir una mejor respuesta.⁵ Tal es el caso de la combinación de ADT con IMAO. Algunas publicaciones recientes sugieren que las complicaciones graves y ocasionalmente fatales debidas a esta combinación, podrían atribuirse a intentos de suicidio, al uso concomitante de otras sustancias psicotrópicas a la administración parenteral del ADT.^{6,7} En estos mismos trabajos se señala que observando ciertas precauciones, la combinación de ADT con IMAO puede no ser peligrosa, y en cambio, ser terapéuticamente efectiva. Lo anterior se apoya, tanto en estudios controlados,^{8,9} como no controlados.^{10,11} Solamente en uno de ellos se evaluó la eficacia de la combinación ADT + IMAO en pacientes resistentes a tratamientos farmacológicos convencionales, la cual resultó inferior a la TEC.⁹

Las depresiones resistentes, plantean dos preguntas fundamentales: 1) cómo definir operativamente a la entidad; 2) qué se le puede ofrecer, desde el punto de vista terapéutico, a los pacientes. El presente trabajo informa los resultados del estudio de un grupo de pacientes crónicamente deprimidos que fueron clasificados como resistentes, que participaron en un ensayo abierto en el que se combinó el uso de un ADT (amitriptilina) con un IMAO (isocarboxazida).

Material y métodos

Se estudiaron 16 pacientes con diagnóstico de depresión mayor, según los criterios establecidos para investigación en psiquiatría,¹² considerados co-

mo resistentes a tratamientos previos en función de las siguientes características: 1) falta de respuesta por lo menos en dos intervenciones terapéuticas con ADT, IMAO, carbonato de litio o TEC; 2) las dosis y la duración de los tratamientos previos fueron adecuados de acuerdo con criterios posológicos establecidos;¹³ 3) falta de respuesta por lo menos a una intervención psicoterapéutica. Para estimar la intensidad de la depresión y poder evaluar los efectos de la combinación amitriptilina-isocarboxazida, los pacientes debieron tener una calificación menor a 18 en la escala de depresión de Hamilton (EDH).¹⁴

Una vez explicados los procedimientos de evaluación y tratamiento a los pacientes, se les proporcionaron por escrito las recomendaciones que debería observar durante el estudio, incluyendo restricciones dietéticas y medicamentosas indicados por el uso de los IMAO. Se obtuvo de cada uno de ellos el consentimiento informado previamente autorizado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Trece pacientes cumplieron los criterios de depresión mayor primaria, en tanto que los otros tres fueron clasificados como pacientes bipolares en fase depresiva. Siete fueron hombres y 9 mujeres, con una edad ($\bar{x} \pm DE$) de 51 ± 2 años.

El equipo comparativo lo conformaron 16 pacientes diagnosticados como deprimidos con base en los mismos criterios,¹² pero sin evidencia de resistencia. Esto se determinó en función de: 1) ser el primer episodio depresivo que habían tenido; o 2) en caso de haber sufrido episodios previos de depresión, haber respondido satisfactoriamente a cualquier forma de tratamiento. En este grupo, en 15 se estableció el diagnóstico de depresión mayor primaria y uno de trastorno bipolar en fase depresiva. Seis fueron hombres y diez mujeres, con una edad ($\bar{x} \pm DE$) de 38 ± 2 años.

A los pacientes que estaban tomando algún medicamento psicotrópico se les sometió a un período de "lavado farmacológico" de por lo menos dos semanas, tiempo establecido en ensayos clínicos con antidepresivos para eliminar efectos residuales del tratamiento previo. Cuando fue estrictamente necesario, se permitió el uso de 30 mg/día de oxacepam o de 0.25 mg/día de triazolam, o sea sustancias con una vida media muy corta. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen físico completo, estudios de laboratorio de rutina (biometría hemática, química sanguínea, análisis de orina) y electroencefalograma.

Los diagnósticos de depresión y de resistencia fueron establecidos en forma independiente por dos investigadores adiestrados; sólo se admitieron aquellos pacientes en los que hubo acuerdo diagnóstico entre ambos investigadores. Se entrevistó a los familiares de cada uno de los pacientes y, siempre

que fue posible, se obtuvieron los expedientes de las instituciones o de los médicos que los habían visto.

El tratamiento, para el grupo de pacientes resistentes, consistió en 10 mg de isocarboxazida en la mañana y 50 mg de amitriptilina en la noche durante la primera semana. Las dosis se incrementaron semanalmente en forma individual dependiendo de la tolerancia y la mejoría clínica, hasta un máximo de 50 mg de isocarboxazida (por las mañanas) y 250 mg de amitriptilina (por las noches). Los pacientes no resistentes fueron tratados con antidepresivos heterocíclicos en dosis que variaron entre 50 y 250 mg/día de imipramina o sus equivalentes.

Los pacientes fueron evaluados semanalmente durante seis semanas. En cada visita, se realizó un examen físico y psiquiátrico, se aplicó la EDH y se valoraron los efectos colaterales, de acuerdo con una lista utilizada en otros estudios con fármacos antidepresivos. Las evaluaciones fueron hechas por un investigador independientemente de otro, encargado de ajustar las dosis de los medicamentos y el cual desconocía, además, el tipo de depresión diagnosticada.

En todos los pacientes se colectó una muestra de orina 24 h antes de iniciar el tratamiento para medir los niveles de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) por cromatografía de gases, de acuerdo al método descrito previamente.¹⁵ Este metabolismo estima la actividad noradrenérgica central. Al final de la sexta semana, se repitió la medición de MHPG. Las colecciones de orina fueron validadas mediante la determinación de creatinina. Se realizó, además, una prueba de supresión suprarrenal mediante dexametasona (PSD) antes de iniciar el tratamiento, utilizando 1 mg de dexametasona por vía bucal a las 23:00 hrs, y colectando 10 cc de sangre venosa a las 08:00 y 16:00 hrs del día siguiente. Los niveles de cortisol se midieron por duplicado y usando un estuche comercial de radioinmunoensayo, cuya variabilidad ha sido descrita previamente.¹⁶ El criterio de "no supresión" se estableció en aquellos pacientes que exhibieron concentraciones $> 5 \mu\text{g/dl}$ en cualquiera de las dos determinaciones.

Para evaluar las diferencias en las variables clínicas y biológicas entre los dos grupos se utilizó la prueba "t" de Student para muestras independientes. Para evaluar los efectos del tratamiento en el grupo de pacientes resistentes se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía para medidas repetidas (modelo de efectos fijos), con corrección de New-Keuls para comparaciones múltiples. El nivel de probabilidad de significación fue de 0.05.

Resultados

Los pacientes resistentes eran de mayor edad que los no resistentes (51 ± 2 vs 38 ± 2 años, $p < 0.005$) y habían estado deprimidos durante más

tiempo (7 ± 2 vs 3 ± 1 años; $p < 0.005$). No obstante, las calificaciones en la EDH que mide la intensidad de la depresión, fueron muy similares para ambos grupos (30 ± 5 para los resistentes vs 29 ± 6 para los no resistentes; $p = \text{NS}$).

Por otro lado, el perfil clínico de cada grupo, derivado de la propia escala, refleja algunas diferencias (figura 1). Los pacientes resistentes mostraron una mayor tendencia a tener dificultad para conciliar el sueño (reactivo 4), mayor pérdida del interés en sus actividades, aficiones, o trabajo, (reactivo 7), más síntomas somáticos, sobre todo de tipo gastrointestinal (reactivo 12) y más manifestaciones hipocondríacas. (reactivo 15). En cambio, los pacientes no resistentes tuvieron mayor tendencia al insomnio terminal (reactivo 6) y una variación circádica de sus síntomas más acentuada (reactivo 18).

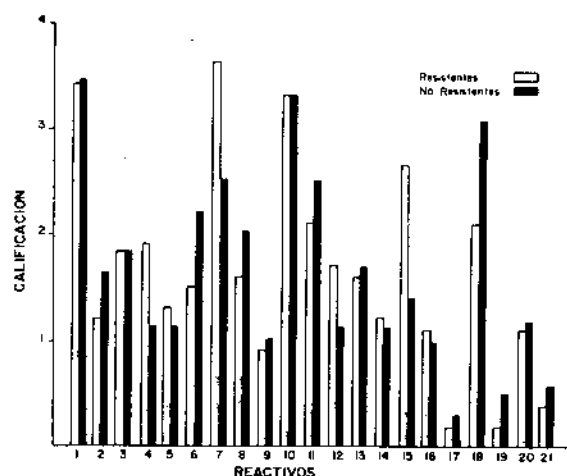


Figura 1. Perfil clínico de un grupo de pacientes deprimidos resistentes ($n = 16$) y no resistentes ($n = 16$), según la escala de depresión de Hamilton.

En cuanto a las características biológicas de ambos grupos, los pacientes resistentes mostraron niveles significativamente mayores de MHPG urinario, en comparación con el grupo de deprimidos no resistentes (2850 ± 197 vs $1784 \pm 102 \mu\text{g}/24 \text{ h}$; $p < 0.005$). Después de las seis semanas de tratamiento, el grupo de pacientes resistentes mostró una reducción significativa en sus niveles de MHPG urinario (2850 ± 197 vs $1265 \pm 186 \mu\text{g}/24 \text{ h}$; $p < 0.005$). En cambio, los pacientes no resistentes mostraron una tendencia a aumentar sus niveles basales (1784 ± 102 vs $2196 \pm 316 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), si bien la diferencia no fue significativa.

Siete pacientes resistentes (44%) y 8 no resistentes (50%) no tuvieron respuesta a la PSD. Sin embar-

go, no hubo diferencia en la proporción de pacientes con respuesta normal o anormal a la PSD entre ambos grupos, y no se encontró ninguna correlación entre la respuesta a la PSD y la excreción urinaria de MHPG en ninguno de los dos grupos.

Efectos del tratamiento

Doce de los 16 pacientes resistentes (75%) complementaron el ensayo terapéutico de seis semanas. De los cuatro pacientes que no lo terminaron, uno decidió voluntariamente salir del estudio al final de la cuarta semana por no haber sentido mejoría; otro desarrolló una tromboflebitis en la pierna derecha al final de la quinta semana y se decidió que debería salir del estudio, y los otros dos (ambos con trastorno bipolar), desarrollaron síntomas maniácos también hacia el final de la quinta semana.

Los cambios documentados a través de la EDH durante el ensayo terapéutico, mostraron un efecto significativo del tratamiento en los síntomas depresivos de los pacientes ($F = 38.9$; $p < 0.001$). Como puede observarse en el cuadro 1, el efecto del tratamiento fue significativo a partir de la primera semana; a excepción hecha de la diferencia que ocurrió entre la semana quinta y la sexta que no fue estadísticamente significativa, en todas las demás semanas hubo una disminución significativa en la calificación de la EDH en comparación a la obtenida en la semana previa. El promedio $\pm$ DE de las dosis diarias de los medicamentos fue de 30 ± 10 mg de isocarboxazida y de 125 ± 25 mg de amitriptilina; y durante la quinta semana (a partir de la cual ya no hubo cambios significativos) fue de 35 ± 5 mg de isocarboxazida y de 140 ± 40 mg de amitriptilina. Esta podría considerarse como la dosis óptima.

Seguendo los criterios sugeridos por Bech y col.¹⁷ para evaluar los cambios sintomáticos con la EDH, solamente dos de los 12 pacientes que complementaron el ensayo terapéutico (16.6%) puede considerarse que no respondieron favorablemente, por mantener calificaciones mayores a 16 al final del estudio.

En términos generales, no se observaron efectos colaterales importantes durante el ensayo. Los dos pacientes que desarrollaron síntomas maniácos durante la quinta semana y un tercero que los desarrolló en la séptima semana de tratamiento (post-ensayo), eran pacientes bipolares en fase depresiva y han sido descritos por separado.¹⁸ En el cuadro 2 se comparan los efectos colaterales que presentaron, con una intensidad de moderada a grave, los pacientes en tratamiento combinado con los que recibieron el tratamiento convencional. Como puede observarse, a excepción del aumento de peso que presentaron con mayor frecuencia los primeros, el

perfil de efectos indeseables es similar en ambos grupos.

Cuadro 1

Calificación basal y semanal en la escala de depresión de Hamilton (EDH) en pacientes deprimidos resistentes tratados con la combinación amitriptilina-isocarboxazida

Semana	N	E D H	
		Promedio	DE
0	12	29.0	5.3
1	12	25.2 ^a	5.4 ^a
2	12	21.8 ^a	6.5 ^b
3	12	19.7 ^a	6.6 ^b
4	12	16.6 ^a	7.4 ^b
5	12	13.1 ^a	6.6 ^b
6	12	11.5 ^a	4.8 ^{b++}

^a Significativamente diferente de la calificación basal ($p \leq 0.01$ y $+ p < 0.05$)

^b Significativamente diferente de la calificación de la semana previa ($p < 0.01$ y $+ p < 0.05$) excepto en ++ donde $p = NS$.

Cuadro 2

Incidencia de efectos colaterales durante las 6 semanas de tratamiento con antidepresivos

Tratamiento combinado Síntoma	Tratamiento convencional (n = 16)	Tratamiento convencional (n = 16)
Visión borrosa	4	3
Constipación	7	6
Resequedad de mucosas	6	9
Hipotensión ortostática	6	5
Sedación	3	2
Disfunción sexual	2	1
Diaforesis	2	2
Temblores distal	1	—
Retención urinaria	3	2
Aumento de peso	8	1
Total*	42	31

* Varios pacientes presentaron más de un efecto colateral, de ahí que el número de síntomas sea mayor que el número de pacientes (n).

Discusión

Este trabajo sugiere que existen datos tanto clínicos como de laboratorio que permiten identificar a los pacientes deprimidos que no van a responder al tratamiento convencional; y que la combinación de los fármacos empleados es segura y puede ser benéfica para estos pacientes.

Es interesante, que a pesar de que los enfermos resistentes hayan estado deprimidos por más tiempo, la intensidad de su depresión no sea mayor que la de los pacientes no resistentes. Esto puede inferirse por la similitud encontrada en las calificaciones de la EDH, que es el instrumento que permite precisamente, cuantificar la gravedad de estos cuadros. El insomnio terminal y la variación circófrica del ánimo deprimido, que se observaron más claramente en los pacientes no resistentes, son síntomas típicamente neurovegetativos, y tradicionalmente se han asociado a una buena respuesta a los ADT. En cambio, el insomnio inicial y la tendencia a somatizar y a desarrollar una preocupación hipocondríaca son síntomas que corresponden más a lo que antes se conocía como depresiones "neuróticas". A éstas se las consideraba, hasta hace poco tiempo, como no susceptibles de ser tratadas farmacológicamente.

Con estos datos no puede descartarse que esta diferencia clínicamente cualitativa esté relacionada con la diferencia de edades que hubo entre los grupos. Sin embargo, tampoco existen referencias en la literatura a que los síntomas depresivos cambien con la edad. En todo caso, un nuevo análisis con muestras de pacientes de edades similares puede resolver la duda.

En cambio, si puede descartarse que las diferencias encontradas en la excreción urinaria de MHPG entre los pacientes resistentes y los no resistentes estén en función de su edad.^{15,19} Una posible explicación es que en estos últimos exista un efecto, como se ha postulado, de deficiencia en la transmisión central de norepinefrina (NE), que se refleja en una menor concentración de uno de sus principales metabolitos (el MHPG). En las depresiones resistentes, este mecanismo de neurotransmisión central pudiera no estar afectado, lo cual, además, explicaría la falta de respuesta al tratamiento con ADT, ya que éstos actúan sobre todo, bloqueando la recaptura de NE en las terminaciones presinápticas.¹³

La inhibición de este mecanismo de recaptura se traduce en un aumento efectivo en la transmisión noradrenérgica y en cambios en la sensibilidad y posiblemente, el número de los receptores postsinápticos correspondientes. Los cambios observados en la excreción de MHPG después del tratamiento muestran que los ADT tienden a aumentar su concentración. Esto ha sido informado previamente por otros autores,²⁰ quienes además señalan que los IMAO tienden a disminuirla. Los obtenidos en esta

serie sugieren que cuando estos dos tipos de fármacos se combinan, prevalece el efecto del IMAO, por lo menos en lo que se refiere a la excreción de MHPG.

Schatzberg y col.¹⁹ han informado que pacientes con concentraciones altas de MHPG en orina son los que más probabilidades tienen de no responder al tratamiento con ADT, y de hecho, han sugerido que la cuantificación de este metabolito puede ser un predictor objetivo de la respuesta terapéutica. Los presentes datos, son compatibles con esta posibilidad, pero se requieren estudios con un diseño diferente para poder probarla.

Como se ha informado recientemente,²¹ la PSD no tiene suficiente especificidad para distinguir los diversos subtipos de enfermos deprimidos. Es interesante, sin embargo, que la falta de respuesta a esta prueba se haya observado en una proporción muy similar en ambos grupos; Sobre todo, porque refuerza la idea de que la falta de respuesta al tratamiento farmacológico convencional no es prueba suficiente para considerar a estos pacientes como "neuróticos", ya que comparten algunos cambios biológicos con los deprimidos "endógenos", aunque difieran en otros.

Los datos en relación a la posible eficacia terapéutica del tratamiento combinado (ADT + IMAO) en depresiones que no han respondido previamente a intensos terapéuticos individuales, tienen limitaciones por tratarse de un estudio abierto. El diseño así lo requirió, ya que se trataba de una combinación potencialmente peligrosa y con la cual se tiene poca experiencia. Sin embargo, casi todos los pacientes (10/12) que terminaron el estudio mejoraron sustancialmente. Algunos de ellos habían estado enfermos por más de diez años con un alto grado de incapacidad, y habían sido tratadas con diversos medicamentos, TEC, y psicoterapia, sin resultados.

Es importante hacer hincapié en que los efectos colaterales encontrados, en ningún caso, fueron graves. Incluso los brotes maniácos que presentaron los pacientes bipolares fueron rápidamente controlados y su evolución fue satisfactoria.¹⁸ Las condiciones de seguridad observadas en el presente estudio se deben al acatamiento de lineamientos adecuados.^{20,22} Lo anterior permitirá hacer los ensayos prospectivos debidamente controlados que contesten en forma definitiva las cuestiones en relación a la eficacia de este tratamiento.

En suma, la información obtenida en este trabajo sugiere: 1) los enfermos deprimidos resistentes al tratamiento convencional pueden ser identificados tanto clínicamente como químicamente; 2) no necesariamente están más deprimidos que los no resistentes; y 3) la combinación amitriptilina-isocarboxazida es segura y aparentemente benéfica.

REFERENCIAS

1. KLEIN, D.F.; GUITELMAN, R.; QUITKIN, F.: *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders: adults and children*. 2 ed. Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1980.
2. ANANTH, J.; RUSKIN, R.: *Treatment of intractable depression*. Int. Pharmacopsychiatry, 1974; 9:218.
3. HEIMANN, H.: *Therapy-resistant depressions: Symptoms and syndromes*. Pharmacopsych., 1974; 7:139.
4. LYDIARD, R.B.: *Tricyclic-resistant depression: treatment resistance or inadequate treatment?* J. Clin. Psych., 1985; 46:412.
5. STERN, S.L.; MENDELS, J.: *Drug combinations in the treatment of refractory depression: A review*. J. Clin. Psych., 1981; 42:368.
6. LADER, M.: *Combined use of tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors*. J. Clin. Psych. 1983; 44: 20.
7. WHITE, K.; SIMPSON, G.: *The combined use of MAOIs and tricyclics*. J. Clin. Psych. 1984; 45: 65.
8. RAZANI, J.; WHITE, J.: *The safety and efficacy of combined amitriptyline and tranylcipromine antidepressant treatment*. Ach. Gen. Psych. 1983; 40:657.
9. DAVISON, J.; McLEOD, M.; LAW-YONE, B.: *A comparison of electroconvulsive treatment and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression*. Arch. Gen. Psych. 1978; 35: 639.
10. SARGANT, W.: *Safety of combined antidepressant drugs*. Br. Med. J., 1971; 1:555.
11. WINSTON, F.: *Combined antidepressant therapy*. Br. Med. J., 1971; 118:301.
12. SPITZER, R.L.; ENDICOTT, J.; ROBINS, E.: *Research Diagnostic criteria*. En: Biometrics research, Nueva York State Psychiatric Institute. 1978.
13. DE LA FUENTE, J.R.: *Psicofármacos en medicina interna. I. Antidepresivos*. Rev. Invest. Clin. (Mex), 1983; 35: 247.
14. HAMILTON, M.: *Development of a rating scale for primary depressive illness*. Br. J. Soc. Clin. Psychol. 1967; 6: 278.
15. NAVARRO, L.M.; MORENO, J.; VALVERDE, C.; DE LA FUENTE, J.R.: *Cuantificación urinaria de 3-metoxi-4-hidroxi-feniletilenglicol en sujetos sanos*. Rev. Invest. Clin. (Méx), 1983; 35:149.
16. DE LA FUENTE, J.R.; SEPULVEDA-AMOR, J.: *Does ethnicity effects DST results?* Am. J. Psych., 1986, 143:275.
17. BECH, P.; ALLOMP, P.; REISBY, N.; GRAM, L.F.: *Assessment of symptoms change from improvement curves on the Hamilton Depression Scale in trials with antidepressants*. Psychopharmacol., 1984; 84:276.
18. DE LA FUENTE, J.R.; BERLANGA, C.; LEON-ANDRADE, C.: *Mania induced by tricyclic-MAOI combination therapy in bipolar treatment-resistant disorder: case reports*. J. Clin. Psych., 1986; 47:40.
19. SCHATZBERG A.; ROSENBAUM, A.: *Studies on MHPG levels as predictors of antidepressant response*. McLean Hosp. J. 1981; 2:138.
20. JAVAID, J. I.; RUBINSTEIN, J.; DAVIS, J.M.: *Effects of pharmacological agents on MHPG*. En: Mass, J.W., ed. MHPG: basic mechanism and psychopathology. Nueva York, Academic Press, 1983. Pag. 45.
21. DE LA FUENTE, J.R.; ORTEGA, H.: *La prueba de supresión con dexametasona en psiquiatría*. Salud Mental, 1987; 10:231.
22. BERLANGA, C.: *El uso combinado de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO: Una reevaluación*. Salud Mental, 1985; 8:29.