

Cartas al editor

Combinación de venlafaxina y clomipramina

F. Benazzi

División de Psiquiatría, Hospital Público "Morgagni", Forlì, Italia

Se combinó venlafaxina con clomipramina en dos pacientes: mientras que el primero presentó efectos secundarios graves que indicaban una interacción metabólica, el segundo no presentó efectos secundarios ni interacción metabólica entre ambos medicamentos.

Un hombre de 24 años sufría una historia de 6 años de trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno depresivo mayor recurrente. Fue tratado con clomipramina (300 mg/día) durante tres meses, con una mejoría moderada. Tenía dificultades sexuales y efectos anticolinérgicos de gravedad moderada: disuria, sequedad de boca y estreñimiento. Se redujo la clomipramina a 150 mg/día y se aumentó con sertralina (50 mg/día), y después con citalopram (20 mg/día). El paciente no mejoró más, pero los efectos anticolinérgicos fueron leves y tolerables. La clomipramina (150 mg/día) se aumentó después con venlafaxina (300 mg/día) durante dos meses. El cuadro clínico se mantuvo estable, pero el paciente sufrió efectos secundarios anticolinérgicos más graves que con la monoterapia de 300 mg/día de clomipramina (disuria, sequedad de boca y estreñimiento). Además, se desarrolló temblor de las manos. Se interrumpió la venlafaxina y se mantuvo la clomipramina (75 mg/día). Durante las dos semanas siguientes, los efectos secundarios anticolinérgicos mejoraron significativamente.

Una mujer de 70 años sufría una depresión psicótica y un lupus eritematoso sistémico (LES). El LES había causado dificultad renal leve, y durante muchos meses fue tratado con 4 mg/día de metilprednisolona, 200 mg/día de hidroxiclороquina y 500 mg/día de ticlopidina. Después de muchos ensayos psicofarmacológicos, la depresión psicótica mejoró finalmente con una combinación de 225 mg/día de venlafaxina, 125 mg/día de clomipramina, 0,5 mg/día de alprazolam, 400 mg/día de valproato y 0,3 mg/día de haloperidol.

Después de dos meses con esta combinación sin efectos secundarios, el nivel de clomipramina más desmetilclomipramina en el suero (evaluado a las 7,30 am con un ensayo inmune polarizado fluorescente) resultó ser 167 ng/ml. Se interrumpió entonces la venlafaxina en una semana, mientras que se mantenían en las mismas dosis los otros fármacos psicoactivos. Ocho días después de la interrupción de la venlafaxina, el nivel de clomipramina más desmetilclomipramina en el suero (evaluado de nuevo a las 7,30 am) resultó ser 179 ng/ml.

Los efectos secundarios anticolinérgicos comunicados por el primer paciente fueron más graves con la combinación de clomipramina (150 mg/día) y venlafaxina (300 mg/día) que con 300 mg/día de clomipramina sola. Ya que la venlafaxina tiene efectos anticolinérgicos insignificantes (Baldessarini, 1996), el empeoramiento de estos efectos con la adición de venlafaxina a la clomipramina podría haber resultado de una interacción metabólica (pero no se dispuso del nivel de clomipramina en el suero).

En el segundo paciente, los niveles de clomipramina en el suero no cambiaron al añadir o retirar la venlafaxina. La clomipramina tiene múltiples vías metabólicas (citocromos P450 1A2, 2C, 2D6, 3A4) (Nemeroff *et al*, 1996; Ereshefsky, 1996). Si la venlafaxina hubiera inhibido metabólicamente a la clomipramina, el nivel de ésta hubiera caído después de la interrupción de la venlafaxina, porque la venlafaxina y su metabolito activo no estaban presentes durante la segunda evaluación del nivel de clomipramina, debido a su breves semividas de eliminación (Physicians' Desk Reference 1996; Preskorn, 1993). Estudios *in vitro* han mostrado que la venlafaxina tiene efectos inhibitorios de bajos a mínimos sobre el metabolismo de los sustratos de los citocromos P450 1A2, 2C, 2D6 y 3A (Nemeroff *et al*, 1996; Preskorn, 1996). Algunos estudios *in vivo* han mostrado un débil efecto inhibitorio sobre el P450 2D6, y ningún efecto sobre el P450 3A (Ereshefsky, 1996). En tres informes clínicos recientes, la combinación de venlafaxina con otros fármacos psicoactivos se asoció con efectos secundarios graves, lo que indica una inhibición significativa del metabolismo de estos fármacos por la venlafaxina (Benazzi, 1997; Benazzi, enviado para su publicación,

*¿Se Imagina
lo interesante que
es para nosotros
todo lo que usted
puede Saber?*

Pues imagínese lo.

a; Benazzi, enviado para su publicación, b). La potencia inhibitoria metabólica *in vivo* de la venlafaxina queda por clarificar. La variación entre la respuesta del primer y del segundo paciente a la combinación de venlafaxina y clomipramina puede estar relacionada con varios factores: estado metabolizador, dosis de venlafaxina, fármacos asociados, edad, sexo y sensibilidad a los efectos secundarios. Una investigación MEDLINE no encontró informes similares.

BIBLIOGRAFIA

- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gillman A, eds. *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996; 399-459.
- Benazzi F. Urinary retention with venlafaxine - haloperidol combination. *Pharmacopsychiatry*, in press.
- Benazzi F. Venlafaxine - fluoxetine - nortriptyline interaction. Submitted for publication, a.
- Benazzi F. Anticholinergic toxic syndrome with venlafaxine - desipramine combination. Submitted for publication, b.
- Ereshefsky L. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (suppl 2): 37S-53S.
- Nemeroff CB, Lindsay De Vane C, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 11-20.
- Physician's Desk Reference, 50 edition. *Montvale, NJ: Medical Economics Company*, 1996: 2719-23.
- Preskorn SH. Pharmacokinetics of antidepressant: why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (suppl 9): 14-34.
- Preskorn SH. Reducing the risk of drug-drug interactions: a goal of rational drug development. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 1): 13-16.

Medición de la anhedonia: comentarios adicionales

G. Loas

Servicio Hospitalario-Universitario de Psiquiatría, Hospital Pinel, Amiens Francia

D'haenen (1996) presenta una revisión útil de los instrumentos desarrollados para medir la anhedonia

y sus propiedades psicométricas. Además, el autor utilizó el modelo de Rash para poner a prueba la homogeneidad y la transferibilidad de una traducción holandesa de la Escala de Capacidad de Placer de Fawcett Clark (FCPCS). Los resultados han mostrado que la escala original no se ajustaba al modelo, pero que una subescala de 14 elementos sí lo hacía. En esta carta al editor, nos gustaría en primer lugar presentar nuestro trabajo acerca del desarrollo de una escala breve extraída de la FCPCS y, en segundo lugar, citar algunas otras escalas de placer no citadas en la revisión de D'haenen.

Debido a que hemos encontrado una validez discriminante insuficiente de la versión francesa de la FCPCS (Loas *et al*, 1992), hemos desarrollado una versión abreviada de esa escala que contiene 12 elementos que evalúan sólo los rasgos sensoriales y físicos del placer (Loas *et al*, 1994). Hemos mostrado que la subescala tenía una validez y una fiabilidad satisfactorias (Loas y Boyer, 1995). Es interesante advertir que seis elementos de nuestra escala de 12 son comunes a la subescala de 14 elementos propuesta por D'haenen (1996).

Además, hay otras tres escalas de placer que tienen una validez y una fidelidad satisfactorias. En 1984, Dworkin y Saczynski describieron el desarrollo y la validación de tres escalas que evaluaban la capacidad hedónica. Una constaba de 33 elementos del Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI), la segunda constaba de 24 elementos del Inventario Psicológico de California (CPI), y la tercera combinaba 48 elementos de ambos inventarios. El alfa de Cronbach para la escala de capacidad hedónica del MMPI/CPI fue 0,89, 0,86 y 0,86 en tres grupos de sujetos normales (no graduados y gemelos), respectivamente. En un grupo de 44 gemelos las correlaciones entre la escala de capacidad hedónica del MMPI/CPI y las Escalas de Anhedonia de Chapman (Escala de Anhedonia Física y Escala de Anhedonia social) fueron $-0,37$ ($P < 0,05$) y $-0,57$ ($P < 0,001$), respectivamente. En 1989, Kazdin propuso la Escala de Placer para Niños para evaluar la anhedonia en niños en edad escolar. Este instrumento es una escala Likert de 3 puntos que contiene 39 elementos. En un grupo de 232 pacientes internos psiquiátricos infantiles el coeficiente alfa de Cronbach fue 0,96. El análisis factorial mos-