

VALORACIÓN ABIERTA DE LA ACEPTACIÓN, EFICACIA Y TOLERANCIA DE LA VENLAFAXINA EN PACIENTES AMBULATORIOS DEPRIMIDOS

OPEN STUDY ON ACCEPTABILITY, EFFICACY AND TOLERANCE OF VENLAFAXINE IN DEPRESSIVE OUT PATIENTS

*Ricardo José Toro, Jaime Vengoechea, César González, y el
grupo colombiano para investigación de la venlafaxina.*

Objetivo: estudio de Fase IV para valorar la aceptación clínica de la venlafaxina en pacientes ambulatorios y obtener información sobre la valoración subjetiva de los pacientes relacionada con su sintomatología depresiva. Métodos: se reclutaron 235 pacientes ambulatorios mayores de 18 años, que cumplieran con los criterios de inclusión y presentaban diferentes grados de depresión, valorados de acuerdo a la escala de Hamilton para depresión (HAM-D) y porta Impresión Clínica Global, durante 6 semanas de tratamiento con venlafaxina. Resultados: el puntaje de la escala de depresión de Hamilton bajó en forma sostenida desde la primera visita, comenzando con un promedio de 28.9 y finalizando con 7.1 en la quinta visita. La mejoría clínica global fue especialmente notoria en la segunda y tercera semanas, siendo estadísticamente significativa la recuperación de la enfermedad. Tampoco hubo diferencias significativas en las variaciones de los signos vitales entre las visitas 1 a 5. Los efectos colaterales más frecuentes fueron: náuseas, mareo y sequedad bucal, los cuales disminuyeron durante el curso del tratamiento. Conclusión: la venlafaxina, en una dosis promedio de 75 mg (con una variación entre 37.5 y 225 mg diarios), tuvo efectos antidepresivos estadísticamente significativos en pacientes ambulatorios, con una tolerancia aceptable.

Palabras clave: Trastornos depresivos; agentes antidepresivos.

Objectives: phase IV study undertaken to evaluate efficacy and safety of venlafaxine in depressed outpatients and to gather information on subjective evaluation of symptoms of depression. Methods: 235 depressed outpatients were enrolled in the study. They were older than 18, met the inclusion and exclusion criteria, and the severity of their depression ranged from mild to severe, according to scores obtained with the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) through 6 weeks of therapy. A Clinical Global Impression was also obtained. Results: Hamilton Depression Scale scores sustainedly decreased after first clinical visit, starting with an average of 28.9 and ending with 7.1 on visit number 5. Global clinical improvement was especially notable at second and third weeks of treatment, being recovery of the condition statistically significant. Vital signs did not change significantly during the trial. Most frequent side-effect were: nausea, dizziness and dry mouth. Side-effects decreased in incidence and severity with duration of treatment. Conclusion: Venlafaxine showed antidepressive efficacy in outpatients, with an average dose of 75 mg daily (range: 37.5 to 225 mg). These therapeutic effects were statistically significant, with an acceptable tolerance.

Key words: Depressive disorders; antidepressant agents.

- 1 Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
- 2 Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana.
- 3 Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad del Valle.

El clorhidrato de venlafaxina (1-[2-dimetilamino]-1-[[4-metoxifenilo]etil] ciclohexanol-HCl), es el primer compuesto descrito de un nuevo grupo de antidepresivos, las feniletilaminas. Estas sustancias no tienen relación con los antidepresivos tricíclicos y otros inhibidores de la recaptación de serotonina.

La información preclínica muestra que la venlafaxina bloquea la recaptación neuronal de serotonina, de noradrenalina y en menor extensión de dopamina, en el sistema nervioso central. La venlafaxina no tiene actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO) y ninguna afinidad con receptores alfa adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos o histaminérgicos. En contraste con otras drogas antidepresivas, la venlafaxina puede tener un rápido inicio de acción debido principalmente a la subsiguiente inhibición de la recaptación de norepinefrina

(1, 2, na

Después de la administración oral, la venlafaxina se absorbe bien y llega a sus niveles pico plasmáticos en dos horas. Su metabolismo es de primer paso en el hígado y la excreción renal es la principal ruta de eliminación al igual que la de sus metabolitos⁽³⁾. El principal metabolito urinario es la O-desmetilvenlafaxina (ODV), que también es un compuesto activo que posee las mismas propiedades inhibitorias de recaptación que la sustancia original. Cuando su estado ha llegado a niveles estables, las vidas medias de eliminación de venlafaxina y ODV son de 3 a 5 y de 9 a 11 horas respectivamente⁽⁵⁾. La depuración plasmática de venlafaxina y ODV en estado estable es de 1.3 +/- 1.6 y 0.4 +/- 0.2 L/h por kg respectivamente, y los volúmenes de distribución de estado estable 7.5 +/- 3.7 L/kg y 5.7 +/- 1.8 L/kg, respectivamente⁽³⁾.

En estudios doblemente ciegos, de asignación casual de venlafaxina versus imipramina, trazodona y placebo en pacientes ambulatorios deprimidos, se encontró que la venlafaxina es más efectiva que el placebo en los síntomas de depresión y similar o en algunos casos superior que las drogas comparadas^(12, 6, 7, 8).

Los efectos colaterales más comúnmente asociados con el uso de la venlafaxina en estudios controlados con placebo son: náuseas (37%), cefalea (25%), somnolencia (23%), sequedad de boca (22%), mareos (19%), insomnio (18%), estreñimiento (15%), "nerviosismo" (13%), astenia y sudoración (12 % cada uno), anorexia (11 %) y disfunción de eyaculación y orgasmo (1.1%)⁽⁵⁾.

Los objetivos del estudio fueron:

Primario: valorar la aceptación clínica de venlafaxina en pacientes ambulatorios deprimidos.

Secundario: obtener información de médicos y pacientes sobre la mejoría de los síntomas de depresión y tolerancia clínica al medicamento.

Investigadores y Pacientes

Este fue un estudio multicéntrico abierto, no comparativo. Colaboraron 46 investigadores en el proyecto. Los psiquiatras participantes estuvieron localizados en 12 ciudades de Colombia (Tabla 1). Cada investigador debía incluir y manejar en promedio 5 pacientes como se estableció en el protocolo, aunque hubo quienes trataron menos casos y otros algunos más. La información se obtuvo por medio de entrevistas, la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) y la de Impresión Clínica Global (ICG).

Depresión leve a moderada: aquellos pacientes con un puntaje entre 19

y 29 en Ham-D. Tres pacientes de esta categoría debían ser reclutados por cada investigador.

Depresión severa: aquellos pacientes con un puntaje de 30 o más en el HAM-D. Se sugirió que los investigadores incluyeran 2 pacientes de esta categoría.

La duración del estudio fue de 6 semanas y no hubo valoración de seguimiento. Como criterios de inclusión fueron: mayores de 18 años, de ambos sexos y cualquier raza, pacientes ambulatorios con baja probabilidad de hospitalización, con criterios de Depresión Mayor y con una sintomatología depresiva de al menos 2 semanas. Las mujeres debían tener examen negativo para embarazo, si la paciente estaba en edad fértil. Se realizó el estudio de acuerdo a la declaración de Helsinki y se obtuvo un consentimiento informado debidamente firmado. Se reclutaron inicialmente 244 pacientes (77 hombres y 167 mujeres), pero sólo se consideraron 235 casos para el análisis estadístico.

Criterios de exclusión

historia de hipersensibilidad a la venlafaxina, enfermedad clínica signifi-

cativa renal o hepática, cualquier otra enfermedad sistémica que pudiera afectar el progreso del estudio, convulsiones, abuso de alcohol o de drogas dos años antes del inicio del estudio y reciente historia de infarto del miocardio o enfermedad cardíaca inestable, embarazo conocido o sospechado, lactancia, ideas de suicidio (en la opinión del investigador), uso de I-MAOs en los 14 días previos, sumatriptán en el último mes, antidepresivos en los últimos 7 días, antipsicóticos o medicamentos en fases de investigación durante el último mes y de alguna droga con efectos psicotrópicos en los 7 días anteriores.

Tabla 1

NÚMERO DE INVESTIGADORES Y PACIENTES POR CIUDAD					
		Número de Pacientes		Número Total de Investigadores	
Ciudad	Nombre	N	%	N	%
1	Ba Tranquilla	4	1.7	2	4.3
2	Bucaramanga	3	1.3	2	4.3
3	Cali	14	6.0	5	10.9
4	Ibagué	31	13.2	3	6.5
5	Mantzales	18	7.7	2	4.3
6	Medellín	42	17.9	13	28.3
7	Pasto	4	1.7	1	2.2
8	Pereira	1	0.4	1	2.2
9	Popayán	12	5.1	2	4.3
10	Santafé de Bogotá	94	40.0	12	26.2
11	Valledupar	5	2.0	1	2.2
12	Villavicencio	7	3.0	2	4.3
TOTAL		235	100	46	100

Dosis de venlafaxina

Se utilizaron tabletas de 37.5 y 50 mg, y se usaron dosis de inicio de 75 a 150 mg diarios, según la severidad de la depresión. Una vez obtenida la respuesta clínica deseada, la dosis se fue disminuyendo progresivamente a niveles compatibles con el mantenimiento de la eficacia, es decir, 37.5 mg b.i.d, o mantener la misma a discreción del investigador. Los pacientes que recibieron 150 mg/día o más al final del período del estudio (6 semanas de tratamiento), tuvieron disminución progresiva de la dosis durante una semana para disminuir el riesgo de síntomas de suspensión. No se permitió ningún otro antidepresivo durante el estudio (Ver tabla 2).

Puntaje en las Escalas de Depresión

Como instrumento se utilizó el puntaje estándar para la depresión clínica, los 21 criterios de la Escala HAM-D (10,11). El coeficiente de confiabilidad de al menos 0.80 es el generalmente utilizado para esta escala⁽¹²⁾, para las evaluaciones basadas en entrevistas conjuntas (evaluación de un segundo psiquiatra), $r = 0.88$; para aquellos basados en entrevistas separadas (pacientes evaluados separadamente por los investigadores), $r = 0.86$ ⁽¹³⁾. Dicha información parece indicar que el acuerdo interclasificador puede ser alcanzado con esta escala, especialmente con observadores bien entrenados.

La otra escala, Impresiones Clínicas Globales (ICG)⁽¹⁴⁾, es una escala reconocida para diagnóstico clínico. El margen de seguridad interclasificador Dará ella fue de 0.66 (para la severidad de la enfermedad) y 0.51 (para el cambio de condición)⁽¹⁵⁾. De esta forma, la escala ICG, a pesar de

lo útil, tiene una menor contabilidad interclasificadora que la escala HAM-D.

Los investigadores evaluaron los pacientes separadamente: no hubo entrevistas conjuntas planeadas en este estudio.

Análisis Estadístico

Los análisis estadísticos se basaron en la información obtenida de los sitios individuales del estudio. El grupo de 244 pacientes se describe basándose en la información demográfica, historia médica relevante y examen físico pretratamiento. Los 244 formatos de historia se introdujeron en una base de datos previamente elaborada, utilizando para ello SPSS. Cada uno de los pacientes se identificó con un número de referencia y posteriormente se corrieron frecuencias simples para determinar datos fallantes o mal digitados.

Una vez revisados los datos y verificando su veracidad, se corrieron las frecuencias simples de todas las variables (frecuencias, porcentajes) y para las variables pertinentes, los promedios, valor mínimo, valor máximo y la moda. Posteriormente se realizaron pruebas no paramétricas de significación estadística (Wilcoxon Sign Test- Suma de rangos de Wilcoxon) para evaluar los cambios entre visitas de las siguientes variables: Ham-D e ICG. Para el manejo de los datos se utilizó STATA.

Finalmente, para la presentación de los resultados se elaboraron figuras y tablas, empleando los datos más relevantes y significativos, utilizando SPSS. Los efectos adversos se describieron, incluyendo la información sobre su intensidad, relación con el medicamento del estudio y el momento de la ocurrencia. Se le solicitó a los investigadores obtener los sig-

Venlafaxina en pacientes ambulatorios

nos vitales (ritmo cardiaco, respiratorio y presión arterial) en cada visita, de acuerdo a las prácticas usuales, además de peso y talla en la visita inicial.

RESULTADOS

Visita 1

Para el estudio hubo un total de 244 pacientes, 77 (31.6%) de sexo masculino y 167 (68.4%) de sexo femenino con diagnóstico de Depresión Mayor de acuerdo con el DSM-III-R. De estos 26 (10.7%) eran pacientes con Depresión Resistente. Del total de pacientes, 235 (96.3%) terminaron el estudio, 6 (2.5%) lo abandonaron, 1 (0.4%) requirió hospitalización y 2 (0.8%) tenían información incompleta.

En la primera visita la mayoría de pacientes, 186 (82.7%), iniciaron con 75mg de venlafaxina, un 8% tomaron 37.5 mg y un 9.3% tomaron dosis mayores a 100 mg.

La talla promedio fue de 164.4 cm, y el peso promedio fue de 63.4 kg. La temperatura al inicio del estudio fue de 36.7 grados centígrados.

La tensión sistólica (sentado) al ingreso fue en promedio de 119.8 mm Hg, con unos rangos de 70 a 170 mm Hg. como mínimo y máximo. Para decúbito estos valores fueron 118.8 mm Hg con rangos de 90 a 160 mm Hg. La diastólica (sentado) reportó un promedio de 75.5 mm Hg con rangos entre 40 y 100 mm Hg para la mínima y la máxima. Para decúbito estos valores fueron de 75.1 mm Hg con rangos entre 50 y 100 mm Hg.

Respecto al pulso (sentado) se reportó para el inicio del estudio un promedio de 75.2 pulsaciones por minuto con una desviación estándar de +/-7.8. Par el decúbito estos valores fueron 74.9 pulsaciones por minuto con una desviación estándar de +/- 7.9.

La frecuencia respiratoria (sentado) se tuvo un promedio de 17.1 por minuto con una D.E. de +/- 3.3.

El examen físico fue totalmente normal en el 92.6% de los pacientes.

Para el ingreso el HAM-D mostró un promedio de 28.9 con una desviación estándar de 5.9 y unos rangos mínimo y máximo de 19 y 49 respecti-

Fig. 1

Distribución de Frecuencias de HAM-D Basal

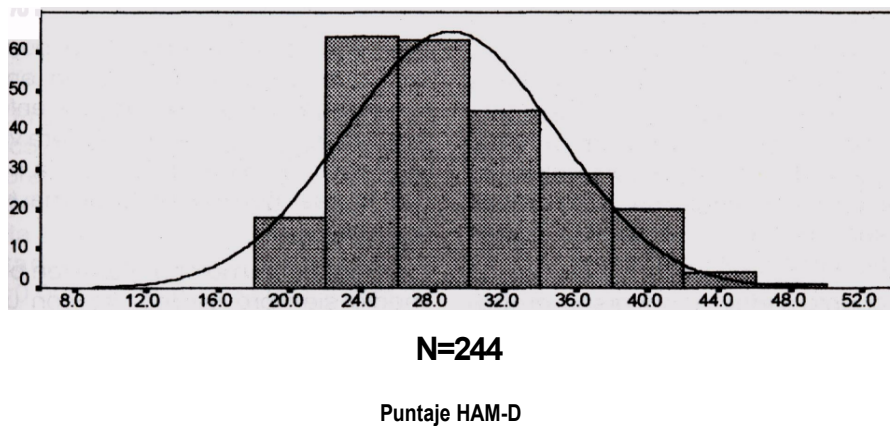


Tabla 2

DOSIS, MÍNIMAS Y MÁXIMAS. VISITAS 1 A 5				
Visita	Dosis promedio (mg)	Desviación estándar	Mínima dosis (mg)	Máxima dosis (mg)
Primera	78,5	24,1	37,5	150
Segunda	80,4	23,9	37,5	150
Tercera	86,3	30,8	37,5	225
Cuarta	69,7	35,9	37,5	225
Quinta	86,4	234,3	18,7	225

vamente. La severidad de la enfermedad fue catalogada en 4.5 promedio, con una moda y una mediana en 4 (moderadamente enfermos). Ver figura 1.

Las dosis de venlafaxina promedio, mínimos y máximos, se presentan en la tabla 2. Tanto el promedio como los rangos no variaron significativamente a lo largo del estudio, manteniéndose en 86.4 mg para el final del estudio. Al finalizar un 80.7% (188) de las personas tomaban entre 37.5 y 75 mg/día, un 16.7% (39) de 100 a 150 mg y sólo un 2.6%⁽⁶⁾ de 175 a 225 mg/día.

Se observó que no existe ninguna diferencia significativa respecto a variaciones en la T.A., pulso o frecuencia respiratoria de la visita 1 a la 5. Igualmente las frecuencias cardíaca y respiratoria se mantuvieron constantes a lo largo del estudio.

La mayor variación en T.A. diastólica y sistólica se da para dosis de 175 a 300 mg de venlafaxina. No obstante en esta dosis, la diferencia no fue mayor a los 10 mm Hg y se observa una tendencia a retornar a los niveles basales en la T.A. diastólica con la continuación del tratamiento.

En cuanto a efectos adversos probable o definitivamente relacionados con la venlafaxina, para la segunda visita,

100 individuos informaron 175; para la tercera, 61 individuos informaron 117; para la cuarta, 54 individuos informaron 81; y para la quinta, 33 individuos informaron 49 efectos adversos.

Los efectos adversos específicos más frecuentemente reportados por los pacientes se presentan en la tabla 3.

La tabla 4 presenta las modificaciones promedio observadas en el HAM-D e ICG de la visita 1 a la 5.

Se puede ver que para la segunda visita (7 días) el HAM-D se redujo en promedio 7 puntos. En la tercera visita (15 días) se reportan puntajes cercanos a la mitad de los del inicio (45.4% de mejoría) y el puntaje continúa disminuyendo para la cuarta, llegando a un promedio de 7.1 en la quinta visita (ver figura 2).

Respecto a la severidad se puede ver, que de una apreciación entre moderada y marcadamente enfermo, se disminuyó para la tercera visita a mínimamente enfermo y a normal o casi normal en la última (ver figura 3).

La medida de mejoría global en promedio siempre se reportó con una tendencia al incremento a lo largo del estudio, llegando a ser "mucho" en la

Hg.2

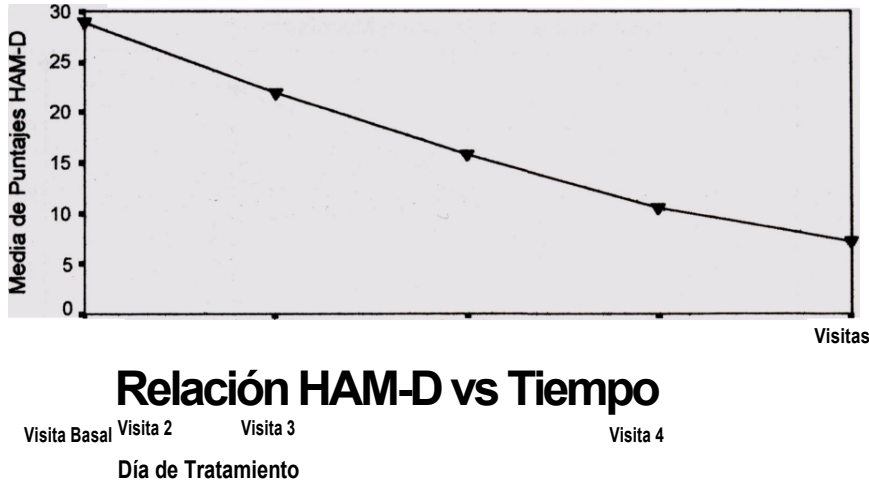
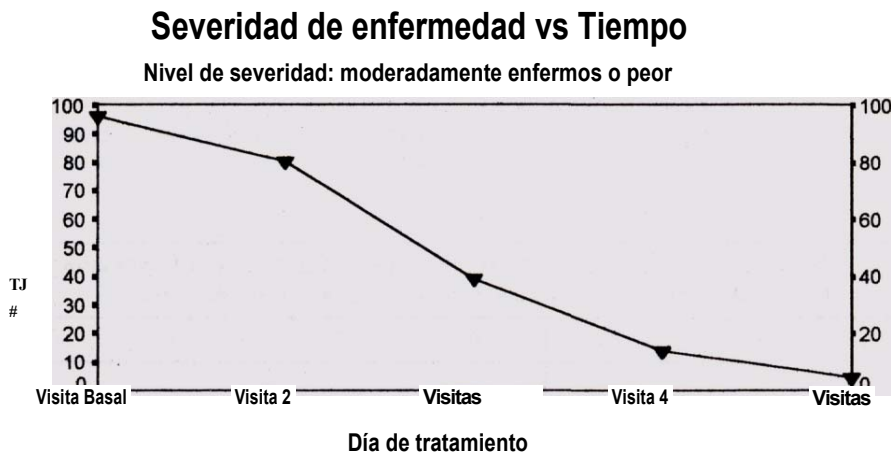


Fig. 3



mayor parte de los pacientes (ver figura 4).

La Prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon para la recuperación de la depresión de acuerdo a la Escala HAM-D, comparando la visita 1 vs. visita 2, 3, 4 y 5 respectivamente fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) desde la visita 2. (Figura 2).

Ahora, cuando se estratifica por dosis final de venlafaxina y puntaje de HAM-

D, se observó que para todas las dosis se evidenció una mejoría de la depresión. No obstante se podría suponer que aquellos con menores dosis al finalizar el estudio corresponden a los pacientes con menor refractariedad al tratamiento.

Al comparar la recuperación de la enfermedad de la primera visita contra otras visitas, teniendo en cuenta el ICG: severidad, la prueba de suma de

Fig.4



rangos de Wilcoxon fue estadísticamente significativa.

Se evidenció una recuperación similar para los 3 grupos de estratificación (dosis final del estudio).

En la figura 3 se aprecia el cambio promedio en la severidad para el grupo.

La prueba de suma de rangos de Wilcoxon para evaluar recuperación

Tabla 3

SÍNTOMAS SECUNDARIOS PROBABLEMENTE ASOCIADOS A VENLAFAXINA datos sobre 224 pacientes (la tabla muestra número de casos)

Síntomas/ visitas	Segunda	Tercera	Cuarta	Quinta
Náuseas	48	24	13	3
Mareo	18	11	3	0
Sequedad bucal	15	10	12	7
Temblor	9	13	8	7
Cefalea	8	4	6	4
Somnolencia	6	3	2	1
Sudoración	6	9	7	3
Vómito	6	2	2	1
Anorexia	5	4	3	1
Estreñimiento	5	6	6	7
Taquicardia	5	13	0	1

Tabla 4

PUNTAJES PROMEDIOS DE DEPRESIÓN (HAM-D) Y CGI VISITA 1 A 5			
Visita	HAM-D (D.E.)	Severidad	Mejoría global
Primera	28.9 (5.9)	4.5	0
Segunda	21.9 (7.1)	4.0	2.9
Tercera	15.8 (7.3)	3.1	2.2
Cuarta	10.4 (6.5)	2.5	1.7
Quinta	7.1 (5.2)	1.7	1.3

(ICG: mejoría) fue también estadísticamente significativa al comparar las visitas 1 y 2 contra las demás. En la figura 4 se presenta la mejoría global informada por los evaluados.

DISCUSIÓN

Se observó que la venlafaxina es una droga antidepresiva eficaz en los pacientes ambulatorios.

Según los métodos estadísticos utilizados, un comienzo rápido de acción fue evidente durante las primeras dos semanas de tratamiento activo, acción que se inició desde los 7 días.

Los pacientes con depresión leve a moderada experimentaron una mejoría importante en sus síntomas y mostraron tendencia hacia una mejoría continua, que se documentó por las escalas utilizadas. Se evidenció una marcada disminución en la media del puntaje de HAM-D a lo largo del tratamiento (28.9 en la primera visita a 7.1 en la quinta). La media de reducción fue estadísticamente significativa entre las diferentes visitas. Como era de esperarse por experiencias previas, tanto la severidad como la valoración de mejoría mostraron buenos resultados en cuanto a eficacia y rapidez de acción.

Los efectos colaterales observados fueron similares a los informados en

la literatura médica y su incidencia disminuyó con la continuidad del tratamiento.

En este estudio abierto, no controlado, de 6 semanas, la venlafaxina prueba ser un antidepresivo eficaz, bien tolerado, con mejoría detectada en un porcentaje importante de casos desde la primera semana. Un estudio realizado en México con un protocolo igual, mostró resultados similares⁽¹⁶⁾.

A GRADECIMIENTOS

El análisis estadístico fue realizado por Carlos Gómez Restrepo, Nelcy Rodríguez Ma/agón y Fernando Riva-deneira, de la Universidad Javeriana.

El grupo colombiano para la investigación de la venlafaxina incluyó a los siguientes psiquiatras que aportaron casos analizables para este estudio: J. Adams, L. Agudelo, M. Álzate, M.E. Amézquita, E. Angarita, E. Baena, R. Bernal, P. Bautista, F.J. Calero, C. Cisneros, R. Córdoba, A. Dulcey, M. Egas, F. Escobar, R. Escobar, N. Fajardo, P. García, C. Gómez, C. González, D.L. González, N. Hernández, J. Holguín, G.J. López, R. Martínez, M.P. Méndez, R. Muñoz, J. Novoa, A. Nuñez, J. Ospina, J.D. Palacio, C. Pérez, D. Quintero, F. Quiroga, J. Roja no, J.C. Rojas, J. Rodríguez, M. Rodríguez, G. Rosero, M.E. Rúa, R. Salamanca, A. Tamayo, J. Téllez, F.J.

Toro RJ, Vengoechea J, González C, et al.

Torres, R.J. Toro, R. Trujillo, E. Velás-quez, J. Vengoechea y L. E. Yepes.

Este estudio fue patrocinado por Wye-th-Ayerst GlobalPharmaceuticals, St. Davids, PA y Laboratorios WyethInc., Santa Fe de Bogotá D. C., Colombia,

con la coordinación del Dr. Alfredo Jácome, Director Médico. El protocolo utilizado, la base de datos y los resultados del análisis estadístico se encuentran disponibles para los interesados en el Laboratorio.

REFERENCIAS

- Scweizer E., Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K: Placebo-controlled trial for the treatment of major depression. *J. Clin Psychopharmacol* 1991 ;11:233-36.
- Scweizer E, Feighner J, Mandos L, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994, 55:104-08.
- Klamerus KJ, Maíoney K, Rudolph RL, Khan A, Fabre LF. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active o-desmethyl metabolit. *J. Clin Pharmacol* 1992;32:716-24.
- Troy SM, Parker VD, Fruncillo RJ, Chiang ST. The pharmacokinetics of venlafaxine when given in a twice-daily regimen. *J. Clin Pharmacol* 1995; 35:404-09.
- Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J. Clin Psychiatry*. 1994; 55(Suppl 12): 3-15.
- Montgomery SA. Venlafaxine: A new dimension in antidepressant pharmacotherapy [Academic Highlights]. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54:119-27.
- Khan A, Fabre LF, Rudolph RL. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27:141-44.
- Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J. Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:322-329.
- Carroll BJ, Fielding JM, Blashki TG. Depression ratingscales. A critical review. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:361-66.
- Hedlund JL, Viewing BW. The Hamilton rating scale for depression: A comprehensive overview. *J Oper Psychiatry*. 1979; 10: 149-65.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:53-62.
- Fuglum EF, Rosenberg C, Damsbo N. Danish University Antidepressive Group. Screening and treating depressed patients. A comparison of two controlled citalopram trials across treatment settings: Hospitalized patients vs. patients treated by their family doctors. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:18-25.
- Bech P, Gram LF, Dein E. Quantitative rating of depressive states: Correlation between clinical assessment, Beck's self-rating scale and Hamilton's scale. *Acta Psychiatr Scand* 1975;51: 161 -70.
- Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology, revised. DHEW PubNo. (ADM)76-338, Rockville, MD; National Institutes of Mental Health, 1976.
- Dahlke F, Lohaus A, Gutzmann H. Reliability and clinical concepts underlying global judgements in dementia: Implications for clinical research. *Psychopharmacol Bull*. 1992; 28:425-432.
- González Ruelas E, Díaz-Martínez A, Martínez R. An open assessment of the acceptability, efficacy and tolerance of venlafaxine in usual care settings. *Curr Ther Res* 1997; 58(9): 609-30.