

M. P. García-Portilla¹
 M. T. Bascarán¹
 P. A. Saiz¹
 M. Mateos²
 M. González-Quirós³
 P. Pérez⁴
 J. J. Ávila⁵
 M. Á. Torres⁶
 B. Bombín⁷
 C. Caso⁸
 R. Marín⁹
 R. Prieto¹⁰
 J. Bobes¹

Efectividad de la venlafaxina en el tratamiento de la dependencia de alcohol con depresión comórbida

¹ Área de Psiquiatría
 Universidad de Oviedo
² Hospital Divino Valles
 Burgos
³ Clínica San Rafael
 Oviedo

⁴ Hospital Provincial de Pontevedra
⁵ Hospital Provincial de Salamanca
⁶ Unidad de Alcoholismo y Toxicomanías
 Valencia
⁷ Hospital Clínico Universitario
 de Valladolid

⁸ Servicio de Alcoholismo de Vitoria
⁹ Hospital Provincial de Zaragoza
¹⁰ Wyeth Farma

Introducción. Faltan datos concluyentes sobre la efectividad de los antidepresivos en el tratamiento de los casos comórbidos de dependencia de alcohol y depresión.

Objetivos. Determinar la efectividad de la venlafaxina sobre la depresión y sobre la gravedad (necesidad de tratamiento) de la dependencia de alcohol y problemas relacionados.

Métodos. Estudio observacional, abierto, multicéntrico de 24 semanas de seguimiento.

Pacientes. Noventa pacientes ambulatorios con diagnóstico de dependencia de alcohol y trastorno depresivo mayor (criterios DSM-IV). Medidas de resultados: escala de Hamilton de depresión (HAM-D₁₇), Índice Europeo de Severidad de la Adicción (EuropASI) e Impresión Clínica Global (subescalas de gravedad y mejoría) (ICG-S e ICG-M). Evaluaciones basal y en las semanas 2, 4, 8 y 24.

Resultados. Edad media: 44,94 ± 9,74 años; 73,3% varones. Disminución significativa de las puntuaciones en la HAM-D₁₇ desde la visita basal (24,85 ± 5,94) a la semana 24 (5,97 ± 4,68) y en cada una de las visitas de seguimiento frente a la visita previa (p < 0,0005). Reducciones significativas en el EuropASI desde la basal a la semana 24 en las áreas: situación médica (2,12 ± 2,45 a 1,07 ± 1,68), uso de alcohol (5,29 ± 2,24 a 3,04 ± 2,35), relaciones familiares/sociales (3,68 ± 2,36 a 1,71 ± 2,06) y estado psiquiátrico (5,61 ± 1,81 a 2,67 ± 2,03). La tolerancia fue excelente o buena en el 76,7% de los casos.

Conclusiones. La venlafaxina demostró ser efectiva en el tratamiento de la depresión en pacientes dependientes de alcohol. Además parece ser útil para reducir la gravedad de los problemas relacionados con el uso de alcohol.

Palabras clave:
 Dependencia de alcohol. Depresión. Tratamiento. Venlafaxina.

Actas Esp Psiquiatr 2004;33(1):41-45

Effectiveness of venlafaxine in the treatment of alcohol dependence with comorbid depression

Introduction. There are no conclusive data on the effectiveness of antidepressant drugs in the treatment of comorbid cases of alcohol dependence and depression.

Objectives. To determine the effectiveness of venlafaxine on depression and on severity (need of treatment) of alcohol dependence and related problems.

Methods. Observational, open-label, multicenter, 24-week follow-up study.

Patients. 90 outpatients with diagnosis of alcohol dependence and associated major depression disorder (DSM-IV criteria). Outcomes measures: the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D₁₇), European Addiction Severity Index (EuropASI) and Clinical Global Impression, severity and improvement subscales, (CGI-S and CGI-I). Evaluations were performed at baseline and at weeks 2, 4, 8 and 24.

Results. Mean age 44.94 ± 9.74 years; 73.3% man. HAM-D₁₇ mean scores significantly decreased from baseline (24.85 ± 5.94) to week 24 (5.97 ± 4.68) and at each of the follow-up visits vs previous visit (p < 0.0005). Significant decreases from baseline to week 24 were obtained in four areas of EuropASI: medical status (2.12 ± 2.45 to 1.07 ± 1.68), alcohol use (5.29 ± 2.24 to 3.04 ± 2.35), family/social relationships (3.68 ± 2.36 to 1.71 ± 2.06) and psychiatric status (5.61 ± 1.81 to 2.67 ± 2.03). Tolerance was excellent or good in 76.7% of the patients.

Conclusions. Venlafaxine demonstrated to be effective in the treatment of depressive alcoholic patients. Furthermore, it seems to be useful to decrease the severity of problems related with the alcohol use.

Key words:
 Alcohol dependence. Depression. Treatment. Venlafaxine.

Correspondencia:
 María Paz García-Portilla
 Área de Psiquiatría
 Universidad de Oviedo
 Julián Clavería, 6
 33006 Oviedo
 Correo electrónico: albert@uniovi.es

INTRODUCCIÓN

Los estudios epidemiológicos sobre comorbilidad psiquiátrica han puesto de manifiesto una frecuente asociación en-

tre depresión y dependencia de alcohol¹. Sin embargo, el motivo de esta elevada asociación permanece sin aclarar a pesar de las importantes implicaciones terapéuticas². Algunos autores abogan por la existencia de una relación causal entre ambos, bien los pacientes dependientes de alcohol experimentan depresión como resultado del consumo crónico, ya sea por los cambios neuroquímicos que se producen o por las pérdidas psicosociales asociadas con el consumo de alcohol³, bien el consumo excesivo de alcohol responde a un intento del paciente de automedicar su depresión primaria⁴. De forma alternativa otros autores defienden que la depresión y la dependencia de alcohol son dos patologías distintas con cursos independientes, pero con factores etiopatogénicos comunes.

Las hipótesis etiopatogénicas tienen especial relevancia de cara a la implementación del tratamiento, siendo imprescindible el tratamiento antidepresivo en los casos en los que los problemas con el alcohol son secundarios a la patología depresiva. Sin embargo, cada vez existen más datos que sugieren que el tratamiento antidepresivo resulta también eficaz en los casos de alcoholismo primario⁵. Ello estaría en relación, por una parte, con una recuperación más rápida y consecuente disminución del riesgo de suicidio, y por otra, con el papel que desempeña la serotonina en la depresión y en la dependencia de alcohol⁶.

Hasta el momento actual se han realizado ensayos clínicos con antidepresivos tricíclicos y con inhibidores de la recaptación de serotonina para el tratamiento de la dependencia de alcohol en pacientes con o sin depresión comórbida. Los resultados de los estudios realizados con antidepresivos tricíclicos son contradictorios^{7,8}, si bien parece que estos fármacos ejercen poco efecto sobre la reducción del consumo de alcohol en pacientes manifiestamente deprimidos. Por el contrario existen algunas evidencias sobre la efectividad de los inhibidores de la recaptación de serotonina para reducir el consumo de alcohol y mejorar los síntomas depresivos de este tipo de pacientes^{5,9-11}. No obstante, este hecho no se ha confirmado en otros estudios^{12,13}. En el caso de la venlafaxina, tres estudios abiertos con un número reducido de pacientes sugieren que pudiera resultar efectiva y bien tolerada en el tratamiento de pacientes con abuso de sustancias y depresión comórbida o con trastorno por déficit de atención e hiperactividad asociado¹⁴⁻¹⁶. Upadhyaya et al., en un estudio abierto de 12 semanas de duración en pacientes adultos ambulatorios con trastorno por déficit de atención y trastornos comórbidos por uso de sustancias, encontraron que la venlafaxina se asociaba con una disminución en la frecuencia y cantidad de consumo de alcohol y en la intensidad del deseo irresistible (*craving*) por el alcohol¹⁵. Otro estudio halló que si bien la venlafaxina no afectaba a la elección de usar cocaína, disminuyó los efectos subjetivos de la misma en un 10 a 20% de los casos¹⁷.

Dados los resultados poco concluyentes se decidió realizar un estudio exploratorio sobre la efectividad de la venla-

faxina en el tratamiento de pacientes con trastorno por uso de alcohol y depresión asociada. Los objetivos principales fueron determinar la efectividad antidepresiva y sobre la gravedad de la dependencia de alcohol y problemas relacionados, entendida como necesidad de tratamiento, en pacientes dependientes que habían realizado tratamiento de desintoxicación alcohólica. Como objetivos secundarios se evaluaron la seguridad y tolerancia del fármaco y el grado de cumplimiento del tratamiento.

MÉTODOS

Estudio de carácter observacional, abierto y multicéntrico, de 6 meses de seguimiento.

PACIENTES

El estudio se realizó en pacientes adultos diagnosticados de trastorno por uso de alcohol que se habían sometido a tratamiento de desintoxicación y que presentaban depresión asociada.

Los criterios de inclusión al estudio fueron: cumplir los criterios DSM-IV para dependencia del alcohol y para trastorno depresivo mayor (episodio único, episodio recidivante o episodio depresivo en el contexto de un trastorno bipolar), obtener una puntuación superior a 17 en la escala de Hamilton para la depresión de 17 ítems (HAM-D₁₇)^{18,19} y encontrarse en tratamiento de desintoxicación. Como criterios de exclusión se consideraron: embarazo y lactancia, ideación suicida grave, historia de infarto de miocardio en los 6 meses previos, de alteraciones del ritmo y la conducción cardíaca y/o de hipersensibilidad a la venlafaxina, así como la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en las 2 semanas previas a la inclusión en el estudio o de cualquier otro psicofármaco en los 30 días previos.

Los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión iniciaron tratamiento con venlafaxina con dosis inicial a criterio del investigador, pudiendo aumentarse hasta una dosis máxima recomendada de 375 mg/día. Además de la visita basal, se realizaron visitas de seguimiento en las semanas 2, 4, 8 y 24 (visita final).

MEDIDAS DE RESULTADOS

Como medidas de efectividad principal se utilizaron la HAM-D₁₇ (visita basal y en las semanas 2, 4, 8 y 24), la versión europea del Índice de Severidad de la Adicción (EuropASI)^{20,21} (visita basal y en la semana 24) y la escala de Impresión Clínica Global en sus versiones de gravedad y mejoría (ICG-S e ICG-M) según la opinión del médico y del paciente (visita basal y en las semanas 2, 4, 8 y 24)²².

Como medidas secundarias se utilizaron el grado de cumplimiento terapéutico y la seguridad y tolerancia del tra-

tamiento con venlafaxina. Esta última fue evaluada mediante la determinación de parámetros de seguridad cardiovascular (frecuencia cardíaca y tensión arterial) y el registro de las reacciones adversas acaecidas, valorándose su gravedad y la relación con el tratamiento del estudio (semanas 2, 4, 8 y 24). Además, en la visita final (semana 24) se determinó la tolerancia del tratamiento con venlafaxina, según la opinión del médico y del paciente.

El EuropASI es una entrevista semiestructurada y estandarizada diseñada para evaluar la gravedad de la adicción, definida ésta como la necesidad de tratamiento. Evalúa, además del consumo de alcohol y otras drogas, otras áreas de la vida del paciente que pueden estar influidas o influir en su problema de adicción. Estas áreas son: situación médica, situación laboral/soportes, relaciones familiares/sociales, problemas legales y estado mental. Desde el punto de vista clínico proporciona información de utilidad para describir las necesidades de los pacientes al inicio de tratamiento, asignar a los pacientes las estrategias terapéuticas adecuadas y evaluar los resultados de las intervenciones terapéuticas.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas se utilizaron pruebas de hipótesis previas: prueba de homogeneidad de varianzas de Bartlett, prueba de homogeneidad de varianzas de Cochran y prueba de bondad de ajuste a una distribución normal de Kolmogorov-Smirnov. En las comparaciones intergrupos se utilizó el test de la *t* de Student-Fisher para datos independientes en aquellas variables que cumplieran la condición de normalidad y homocedasticidad y el test de la U de Mann-Whitney para el tratamiento no paramétrico de las variables o cuando éstas mantenían orden entre valores. En esta prueba se aplicó la corrección por empates. Para las comparaciones intragrupo se utilizó el test de la *t* de Student-Fisher para datos apareados cuando las condiciones de aplicación de la prueba se cumplieran, y en caso negativo la prueba de pares igualados y rangos señalados de Wilcoxon con la corrección por empates. En las variables cualitativas, en el caso de las comparaciones intergrupos, se utilizó la prueba de *chi* cuadrado y la prueba exacta de Fisher (o corrección de Yates cuando las características de los datos lo requiriesen). Cuando las frecuencias esperadas no cumplieran las condiciones de aplicación de las pruebas se efectuó la reagrupación de casillas contiguas. En todos los casos un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis se realizó mediante el paquete estadístico homologado SPSS 7.5 en versión Windows.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 90 pacientes. La edad media fue de 44,94 años (desviación estándar [DE] 9,74), siendo el 73,3% varones. La mayoría de los pacientes (65,9%) presentaba un único episodio depresivo mayor, mientras que el 34,1%

estaba diagnosticado de trastorno depresivo recurrente. El 78% de los pacientes tomaba medicación concomitante en la visita basal, siendo el clorazepato dipotásico y la carbamida cálcica los más frecuentemente utilizados (28,2 y 24,4%, respectivamente).

La venlafaxina se administró por vía oral de forma continuada durante 24 semanas. La dosis media de venlafaxina prescrita en la visita basal fue de $92,19 \pm 34,34$ mg/día (mediana de 75 mg/día). La dosis de venlafaxina se incrementó en cada una de las visitas del estudio ($p = 0,005$). Al finalizar las 24 semanas del estudio la dosis media de venlafaxina era de $112,03 \pm 46,02$ mg/día (mediana de 75 mg/día).

El análisis de efectividad se realizó sobre un total de 81 pacientes, dado que 9 pacientes fueron retirados del mismo por violación del protocolo (2 casos) o abandono antes de la tercera visita de seguimiento (semana 8) (7 casos). El tratamiento continuado con venlafaxina durante 24 semanas se asoció con una disminución significativa ($p < 0,0005$) de la puntuación en la escala HAM-D₁₇ en cada una de las visitas de seguimiento comparada con la puntuación en la visita previa. Así, la puntuación media disminuyó desde $24,85 \pm 5,94$ (mediana: 23; rango: 28-40) en la visita basal hasta $5,97 \pm 4,68$ (mediana: 5; rango: 0-20) en la semana 24 (tabla 1). Las puntuaciones medias en la escala HAM-D₁₇ en las visitas intermedias fueron: 17,06 en la semana 2, 11,11 en la semana 4 y 8,32 en la semana 8.

De igual forma se observaron reducciones significativas en las puntuaciones del EuropASI en las siguientes áreas: situación médica, con una puntuación inicial de $2,12 \pm 2,45$ y de $1,07 \pm 1,68$ en la visita final ($p < 0,001$); uso de alcohol, desde $5,29 \pm 2,24$ en la visita basal hasta $2,24 \pm 2,35$ en la vi-

Tabla 1

Evolución de las puntuaciones medias en las escalas Hamilton de depresión (HAM-D) y EuropASI desde la visita basal hasta la final (semana 24)

	Visita basal	Semana 24	p <
HAM-D ₁₇	24,85 (5,94)	5,97 (5,97)	0,0005
EuropASI			
Situación médica	2,12 (2,45)	1,07 (1,68)	0,001
Empleo/soportes	1,28 (2,06)	1,29 (1,87)	ns
Uso de alcohol	5,29 (2,24)	2,24 (2,35)	0,000
Uso de drogas	0,23 (0,94)	0,13 (0,59)	ns
Relaciones familiares/sociales	3,68 (2,36)	1,71 (2,06)	0,000
Problemas legales	0,28 (1,01)	0,19 (0,74)	ns
Estado mental	5,61 (1,81)	2,67 (2,03)	0,000
ns: no significativa.			

sita final ($p = 0,000$); relaciones familiares/sociales, con puntuaciones de $3,68 \pm 2,36$ y $1,71 \pm 2,06$ (visitas inicial y final, respectivamente; $p = 0,000$), y estado mental, con una puntuación inicial de $5,61 \pm 1,81$ y final de $2,67 \pm 2,03$ ($p = 0,000$). En el resto de las áreas del EuropASI si bien se observaron reducciones en las puntuaciones, éstas no alcanzaron significación estadística (tabla 1). En cuanto a la gravedad del cuadro según la opinión del clínico, el 95% de los pacientes fueron considerados como moderada/notable/intensamente deprimidos (ICG-S) en la visita basal. Este porcentaje se redujo al 9,1% en la visita final ($p = 0,000$). El tratamiento con venlafaxina se asoció a las 24 semanas, con una mejoría significativa del estado del paciente (escala ICG-M), conforme a la opinión del médico y del paciente ($p = 0,000$). En la tabla 2 se resumen las puntuaciones obtenidas en las escalas ICG-S e ICG-M.

El cumplimiento del tratamiento con venlafaxina fue considerado como «bueno» en el 82,9% de los pacientes al finalizar el estudio. La tolerancia global al tratamiento con venlafaxina fue considerada como «buena» o «excelente» en el 76,7% de los casos conforme a las aseveraciones del médico y del paciente. En total, 18 pacientes (20%) abandonaron el estudio. Las causas de abandono fueron: pérdida de seguimiento en 9 casos (50%), en 3 casos (16,6%) por reacciones adversas (aumento de la sudación y afectación gastrointestinal) y 6 casos que abandonaron voluntariamente (33,3%). Se reportaron un total de 92 reacciones adversas

durante el estudio que afectaron a 33 pacientes (36,7%), siendo considerada su intensidad como «leve» o «moderada» en el 83,2% de los casos. De éstas, la relación causal con el fármaco fue de «probable» en el 32,9% de los casos y de «posible» en el 60%. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas fueron las náuseas (8 episodios reportados), seguidas de epigastria, cefaleas y disminución de la libido (reportadas en 7 ocasiones cada una) y de mareo y somnolencia (reportadas cada una en 5 ocasiones). El 10% de los pacientes ($n = 9$) reportaron reacciones adversas de intensidad grave, y de éstas, 3 casos (sequedad de boca, aumento de la sudación y vómitos) fueron considerados como relacionados probablemente con la administración de venlafaxina. El porcentaje de pacientes con reacciones adversas se redujo en las visitas de seguimiento, no siendo necesario tomar ninguna actitud terapéutica en el 61,4% de los casos, mientras que en el 12,3% fue necesario reducir la dosis del fármaco y en un 8,8% fue preciso retirar la medicación. Los valores medios de frecuencia cardíaca y de tensión arterial sistólica y diastólica no sufrieron cambios significativos durante el estudio, no registrándose casos de hipertensión arterial.

DISCUSIÓN

Aunque la eficacia antidepresiva de la venlafaxina en trastornos depresivos ya ha sido constatada en otros estudios²³⁻²⁸, a nuestro entender éste es el primer estudio en que se observa la eficacia antidepresiva en pacientes que presentan como patología de base problemas por uso-abuso de alcohol. El tratamiento continuado con venlafaxina durante 24 semanas se asoció significativamente con una mejoría de la sintomatología depresiva y de la gravedad de la adicción, con una reducción de la necesidad de tratamiento para los problemas relacionados con el alcohol, así como con una mejoría global percibida tanto por los clínicos como por los propios pacientes. La mejoría en las puntuaciones del EuropASI durante el tratamiento con venlafaxina puede ser debida a varios factores, entre los que destacan la propia mejoría de la sintomatología depresiva con la consecuente mejoría de las relaciones sociales, familiares y laborales, el hecho de aumentar los tiempos de abstinencia, el efecto ansiolítico de la venlafaxina y su capacidad antideso y para disminuir la impulsividad.

Por otra parte, la venlafaxina fue bien tolerada por los pacientes. El tipo de acontecimientos adversos concuerda con los referidos en estudios previos en pacientes deprimidos²⁹. Si atendemos a las reacciones adversas de este estudio, las más frecuentes fueron las náuseas, epigastria, cefaleas, disminución de la libido, mareo y somnolencia. El 10% de los pacientes comunicaron reacciones adversas de intensidad grave, y de éstas, sólo tres casos (sequedad de boca, aumento de la sudación y vómitos) fueron considerados como relacionados probablemente con la administración de venlafaxina. El porcentaje de pacientes con reacciones adversas se redujo en las visitas de seguimiento. No obstante, el porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos es lige-

Tabla 2

Evolución, en porcentaje de pacientes, de la valoración de la gravedad (ICG-S) y de la mejoría (ICG-M) del cuadro clínico desde el punto de vista del clínico y del paciente

	Valoración del clínico		Valoración del paciente	
	Basal	Semana 24	Basal	Semana 24
ICG-S*				
No enfermo	0%	71,1%	0%	72,3%
Límite/leve	5%	19,8%	6,2%	17,1%
Moderado/intenso	95%	9,1%	93,4%	10,6%
ICG-M*				
	Semana 2	Semana 24	Semana 2	Semana 24
Muy mejorado	4,9%	72,4%	4,9%	69,7%
Bastante mejorado	44,9%	21,4%	33,3%	19,8%
Minimamente mejorado	27,9%	2,6%	28,4%	5,3%
Sin cambios	20,2%	2,6%	29,6%	0%
Minimamente empeorado	2,5%	0%	2,5%	0%
Bastante empeorado	0%	1,3%	1,2%	1,3%
Muy empeorado	0%	0%	0%	0%

* $p < 0,000$.

ramente superior al referido por otros estudios. Ello puede deberse a varios factores, entre ellos la utilización de la formulación de liberación inmediata, presentar patología comórbida y estar tomando otras medicaciones, las cuales podrían ser las causantes de algunos de estos acontecimientos. Los valores medios de tensión arterial sistólica y diastólica no sufrieron cambios significativos durante el estudio, no reportándose casos de hipertensión arterial.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio abierto y observacional sugieren que la venlafaxina podría ser efectiva en el tratamiento de la depresión en pacientes dependientes de alcohol. Además se ha observado que el tratamiento con venlafaxina puede contribuir a la mejoría de los problemas relacionados con la dependencia de alcohol detectados con el EuropASI. No obstante, estos resultados prometedores necesitan ser replicados con estudios sobre series más amplias y controlados con placebo.

BIBLIOGRAFÍA

- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
- Thase ME, Salloum IM, Cornelius JD. Comorbid alcoholism and depression: treatment issues. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 20):32-41.
- Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB. A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996;275(10):761-7.
- Nunes EV, McGrath PJ, Quitkin FM, Stewart JP, Harrison W, Tricamo E, et al. Imipramine treatment of alcoholism with comorbid depression. *Am J Psychiatry* 1993;150(6):963-5.
- Gual A, Balcells M, Torres M, Madrigal M, Díez T, Serrano L. Sertraline for the prevention of relapse in detoxicated alcohol dependent patients with a comorbid depressive disorder: a randomized controlled trial. *Alcohol Alcoholism* 2003;38(6):619-25.
- Heinz A, Mann K, Winberger DR, Goldman D. Serotonergic dysfunction, negative mood states and response to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001;25:487-95.
- Ciraulo DA, Jaffe JH. Tricyclic antidepressants in the treatment of depression associated with alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1(3):146-50.
- Kranzler HR. Dual diagnosis and treatment. Substance abuse and comorbid medical and psychiatric disorders. New York: Marcel Dekker, 1988.
- Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, Jarrett PJ, Cornelius MD, Perel JM, et al. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(8):700-5.
- Cornelius JR, Salloum IM, Mezzich J, Cornelius MD, Fabrega H Jr., Ehler JG, et al. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995;152(3):358-64.
- Roy A. Placebo-controlled study of sertraline in depressed recently abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry* 1998;44(7):633-7.
- Pettinati HM, Volpicelli JR, Luck G, Kranzler HR, Rukstalis MR, Cnaan A. Double-blind clinical trial of sertraline treatment for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(2):143-53.
- Roy-Byrne PP, Pages KP, Russo JE, Jaffe C, Blume AW, Kingsley E, et al. Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):129-36.
- McDowell DM, Levin FR, Seracini AM, Nunes EV. Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000;26(1):25-31.
- Upadhyaya HP, Brady KT, Sethuraman G, Sonne SC, Malcolm R. Venlafaxine treatment of patients with comorbid alcohol/cocaine abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):116-8.
- Bobes J, González MP, Saiz PA, Bousoño M. Venlafaxine in the treatment of depression in alcoholic patients. Comunicación póster presentada en el 21st Congress of the CINP (Abstract PW 16008). Glasgow, 1997.
- Foltin RW, Ward AS, Collins ED, Haney M, Hart CL, Fischman MW. The effects of venlafaxine on the subjective, reinforcing, and cardiovascular effects of cocaine in opioid-dependent and non-opioid-dependent humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 2003;11(2):123-30.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56-62.
- Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Ré R, Ballesteros J, Ibarra N, et al. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)* 2003;120:693-700.
- Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM, et al. The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):215-24.
- Kokkevi A, Hartgers C. European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* 1995;1:208-10.
- Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville: National Institute of Mental Health, 1976.
- Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(2):99-106.
- Dierick M. An open-label evaluation of the long-term safety of oral venlafaxine in depressed elderly patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8(3):169-78.
- Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21(2):296-308.
- Eshesky L, Dugan D. Review of the pharmacokinetics, pharmacogenetics, and drug interaction potential of antidepressants: focus on venlafaxine. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl. 1):30-44.
- Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatr Scand* 2000;(Suppl. 406):30-5.
- Gorman JM, Papp LA. Efficacy of venlafaxine in mixed depression-anxiety states. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl. 1):77-80.
- Blythe D, Hackett LP. Cardiovascular and neurological toxicity of venlafaxine. *Hum Exp Toxicol* 1999;18(5):309-13.