

El efecto placebo en el paciente con depresión

Juan Fernando Cano Romero*

*Cada investigación, en teoría,
debe involucrar simultáneamente el estudio
del fenómeno de interés y el estudio del método
por el cual se investiga el fenómeno.
Duberstein (1)*

Resumen

La comparación doble ciego controlado con placebo se considera el método de referencia en los ensayos clínicos. Los placebos se utilizan para controlar los efectos psicológicos de administrar un tratamiento físico particular para un trastorno específico. Para su producción se ha mencionado, en diversas ocasiones, la importancia del efecto de las expectativas del paciente y del condicionamiento, sin embargo, poco se ha estudiado sobre los procesos implicados en su producción.

Se revisan los estudios disponibles sobre el tema, de los cuales sólo se encontró un artículo directamente relacionado, el cual presenta dificultades metodológicas, pero elabora un punto de partida para la investigación a este respecto, y de alguna manera afirma la expectativa previa de que el efecto placebo se produce con relación al evento mórbido en sí y a circunstancias propias de los sujetos del estudio, y no como consecuencia de un mecanismo general de producción.

Palabras clave: placebo, efecto placebo, depresión, neurobiología.

Title: Placebo Effect in the Patient with Depression

Abstract

Randomized placebo controlled trials are the gold standard in clinical trials. Placebos are used to control the psychological effects when a specific physical treatment is being supplied in a particular condition. The role of the patient's expectations and conditioning has been mentioned in the production of this placebo effect, although there is little research in the process implied.

.....
* Residente de Psiquiatría, segundo año. Universidad de Antioquia.

The available literature about this topic was reviewed and only one article was found, that article has some methodological biases but is a starting point on research on this topic, and somehow it affirms the previous expectation that placebo effect occurs in direct relationship with the morbid process and individual characteristics of patients rather than a specific consequence of a general production mechanism.

Key words: placebo, placebo effect, depression, neurobiology.

Introducción

Los placebos son sustancias físicamente inertes o procedimientos médicos que, en apariencia, son idénticos a sustancias activas farmacológicamente o a otros tratamientos médicos en proceso de investigación. Se utilizan para controlar los efectos psicológicos de administrar un tratamiento físico particular para un trastorno específico (2), (3),(4),(5).

El término *placebo* debe ser confinado a sustancias médicas (píldoras o inyecciones) o a procedimientos quirúrgicos; no es posible elaborar una psicoterapia 'placebo', debido a que sus efectos se deben a las propiedades psicológicas del tratamiento; así que no queda nada que controlar (3).

El efecto placebo no es igual a la respuesta al tratamiento placebo. Los cambios observados en un estudio después de la administración

del placebo pueden darse aun si éste no se ha administrado y originarse por remisión espontánea la historia natural del trastorno o la regresión estadística a la media (3).

La inclusión de un grupo placebo es sólo un método para evaluar los efectos de tratamientos médicos; en cambio, la inclusión de un grupo de no tratamiento es únicamente una manera de evaluar el efecto placebo. Los efectos médicos del tratamiento se pueden inferir cuando el mismo medicamento, en dosis escaladas, produce efectos diferentes o cuando un tratamiento particular es significativamente más efectivo que un tratamiento alternativo. Similarmente, el efecto placebo se puede inferir cuando diferentes placebos, o dosis aparentes de placebo, producen efectos diversos o cuando el efecto varía en función de la información suministrada a los sujetos del estudio (2),(3),(4).

El efecto placebo varía según su presentación, color, vía de administración y registros en el empaque, aspectos que modifican la percepción del paciente sobre el placebo y, consecuentemente, la respuesta que presente (3),(6).

Las experiencias del paciente y el reporte de síntomas están influidos por las actitudes y por las expectativas que genera. Las personas pueden, de manera selectiva, atender y reportar eventos consistentes

con sus expectativas, las cuales pueden surgir del estudio mismo; de la información suministrada al inicio del estudio, acerca de la probabilidad de recibir placebo, o del tratamiento (2),(3),(4),(5).

Además, antes de los ensayos clínicos se pueden evaluar las actitudes y expectativas del paciente frente al tratamiento y utilizarlas después como variables de confusión. Es de primordial importancia conservar el ciego en el estudio, dado que su pérdida significa una gran amenaza a la integridad del ensayo. Los participantes de un estudio pueden utilizar los efectos adversos para determinar el grupo al cual pertenecen. El uso de placebos 'activos', que imiten los efectos colaterales del tratamiento, podría ayudar a conservar el ciego; otro método que se puede utilizar implica cambiar en el consentimiento la información sobre efectos adversos, ampliándola a un sinnúmero de síntomas e incluso llegando a describir aquellos que se espera mejoren más, en vez de empeorar con el tratamiento (7).

Se presenta un efecto placebo muy fuerte en el tratamiento de algunos trastornos, un efecto débil en otros y, en algunas condiciones, puede no existir. Tal efecto varía según el trastorno y el tipo de tratamiento que se va a estudiar. No se puede evaluar, en general, su magnitud en medicina (varía según tras-

torno) o en un trastorno específico (varía según tipo de tratamiento utilizado), y, por lo tanto, se requiere evaluarla en un tratamiento particular de un trastorno específico (3),(7).

La pregunta de investigación

Los conocimientos que obtenemos sobre la manera adecuada de llevar a cabo nuestra labor como profesionales de la salud dependen, en parte, de nuestra práctica diaria; pero en mayor proporción se basa en la lectura crítica de la literatura médica, la cual proviene principalmente del resultado de investigaciones y de ensayos clínicos (o revisiones sobre éstos). En dichos ensayos se considera que la prueba reina es la realización de un estudio doble ciego controlado aleatorizado comparado con placebo. No obstante, nuestro conocimiento sobre el fenómeno placebo en especial es meramente especulativo.

La pregunta surge como necesidad de llenar un vacío conceptual, inicialmente para acercarnos a un tema que todos creen conocer, pero que pocos saben definir con exactitud; en segunda instancia para evaluar la observación que realizamos de los métodos empleados para el desarrollo de nuestra labor; luego por la importancia que conlleva el efecto placebo en trastornos como la depresión mayor, el cual rinde

cuenta de parte de la respuesta al tratamiento, lo que nos obliga a evaluar con cuidado las estrategias psicofarmacológicas propuestas para éste, y, finalmente, por la importancia de correlacionar la producción de un evento dado con los cambios que se producen en el organismo, para darnos luces en la comprensión final de su aparición y significado clínico.

En consecuencia, ¿cuál es el mecanismo neurobiológico para la producción del efecto placebo en depresión mayor?

Búsqueda en la literatura médica

Se realizó una búsqueda en tres bases de datos disponibles en internet:

1. MEDLINE, de 1966 a febrero de 2003.
2. EMBASE, de 1980 a febrero de 2003.
3. PsychINFO, de 1974 a febrero de 2003.

Se utilizaron diversas combinaciones de términos de la siguiente manera:

Se tomaron los términos *neurobiology*, *neuroanatomy* y *molecular biology*; se combinaron con el conector *or*, y se mezclaron con los

términos *placebo* y *depression*. Se hallaron un total de 385 artículos, de los cuales se extrajeron sólo los originales que tuvieran al menos resumen (*abstract*) disponible (es decir, quedaron 161). La mayoría estaban relacionados con aspectos neurobiológicos de enfermedades o de tratamientos específicos y sólo cuatro estaban relacionados con el placebo exclusivamente. De estos cuatro se eliminaron dos (6),(8), por estar relacionados con el efecto placebo en general, hecho que (explicado previamente) no era adecuado, y uno por ser artículo de revisión, en el cual se menciona someramente la relación del efecto placebo con cambios bioquímicos, al hacer referirse a un ensayo clínico sobre efecto placebo y dolor (2). Finalmente quedó un artículo que, en apariencia, podría responder la pregunta (9).

Análisis crítico del artículo

A pesar de ser un ensayo clínico en el que no importaba el desenlace (si hubo o no mejoría), sino evaluar la presencia de un cambio en los estudios de imagen, se hizo el análisis crítico del artículo según la sección “Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento” de las “Guías para usuarios de la literatura médica”, publicadas en *JAMA*, en 1997 (10), porque eran las que mejor se ajustaban para evaluar el estudio.

Título: The Functional Neuroanatomy of the Placebo Effect.
 Autores: H. S. Mayberg, A. Silva, S. Brannan, J. Tekell, R. Mahurin, S. McGinnis, B. Scott y P. Jerabek.
 Afiliaciones: Departamentos de Psiquiatría, Radiología y Neurología, y el Centro de Ciencias de la Salud, Universidad de Texas (USA).
 Revista: *American Journal of Psychiatry*.
 Fecha: mayo de 2002.
 Volumen: 159.
 Número: 5.
 Páginas: 728-737.

Antecedentes de la investigación

Hay poco debate acerca del poder del efecto placebo en estudios controlados a corto tiempo de antidepresivos, mientras que los estudios de continuación han demostrado repetidamente gran ventaja del medicamento sobre el placebo para prevenir recaídas y recurrencias.

Hipótesis inicial

Existe un modelo común de cambios en el metabolismo regional cerebral asociado a una respuesta clínica, independientemente de que la persona recibiera medicación activa o placebo.

Objetivos

Se buscó, por medio de este estudio, examinar cambios en el metabolismo de la glucosa regional cerebral en pacientes con depresión mayor.

¿Son válidos los resultados del estudio?

Para el caso se debe revisar la metodología y la manera en que se realizó el análisis de los datos del artículo en cuestión: estudio doble ciego, placebo controlado de imágenes de PET (tomografía por emisión de positrones) de los efectos de la fluoxetina y del placebo.

Metodología

Se reclutaron 17 hombres deprimidos, no medicados, cuyos síntomas requerían tratamiento.

Datos sociodemográficos

| Parámetro | Media | Desviación estándar |
|-----------------------|------------|---------------------|
| Edad | 49 | 9 |
| Duración del episodio | 18 semanas | 2 |
| Puntaje en HAM-D | 22 | 5 |
| Puntaje en MMSE | 29 | 2 |

Diagnóstico clínico de depresión mayor unipolar, hecho por dos psiquiatras independientes (criterios DSM-IV y entrevista estructurada). Pacientes sin historia de depresión resistente.

Criterios de exclusión

1. Historia de enfermedad neurológica, trauma craneal o cualquier otro trastorno psiquiátrico.
2. Síntomas psicóticos.
3. Abuso de sustancias.
4. Tratamiento con antidepresivos en el mes previo.
5. No respuesta previa a fluoxetina.
6. TEC previa.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. Fueron tratados hospitalariamente durante seis semanas y asignados aleatoriamente a fluoxetina con dosis fijas de 20 mg/día o placebo. No recibieron psicoterapia interpersonal o cognitiva. Tanto pacientes como médicos tratantes, personal cuidador y médicos de imagenología, permanecieron ciegos a los grupos.

Estudios de imagen

A todos los pacientes se les midió el metabolismo regional cerebral con métodos estándar mediante fluorodeoxyglucosa y PET, en tres oportunidades: antes del inicio, a la primera y a la sexta semana del tratamiento. Se les realizó el estudio

en posición supina, despiertos, en estado de reposo, con ojos y orejas descubiertos. Cada diez minutos se les revisaba para asegurar el estado de vigilia. No se les pidió que vigilaran su estado de ánimo ni que realizaran alguna tarea específica. Se les tomó también una resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral para realizar la transformación espacial de los datos del PET.

Análisis de datos

La mejoría clínica fue cuantificada a la primera y sexta semana utilizando la escala de Hamilton para depresión (HAM-D); también se realizaron pruebas comportamentales que evalúan ánimo, desempeño motor y cognición. Se calificó como respuesta tener una disminución mínima del 50% en la HAM-D, relativa al resultado al inicio.

Los cambios relacionados con el metabolismo regional cerebral de glucosa se detectaron utilizando un análisis de distribución de cambios y se interpretaron con las coordenadas de las áreas de Brodman del atlas del cerebro de Talairach y Tournoux. El foco primario de esta investigación fue comparar los cambios en los estudios de imagen basal, a la primera y a la sexta semana en los pacientes que recibían placebo.

Quince pacientes finalizaron el estudio y se excluyeron dos (del grupo placebo y que no mostraron mejoría clínica) por dificultades téc-

nicas con la toma del PET. Debido a esto no se realizaron comparaciones en los pacientes del grupo placebo que no mejoraron ($n = 3$, y a dos no se les pudo tomar el PET en la sexta semana).

No se realizó un cálculo del tamaño de la muestra para evaluar un evento dado, sino que por conveniencia se tomó un número determinado de pacientes. La población objeto de estudio también se escogió por conveniencia, y se tomó la muestra de un solo grupo poblacional y únicamente se incluyeron pacientes hombres.

La asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento se realizó de manera aleatoria, aunque no se explica cómo se llevó a cabo la aleatorización. El hecho de que hubiera dos pérdidas significativas, debido al pequeño tamaño de la muestra, se considera excesivo, por cuanto no permitió hacer comparaciones en los pacientes de este grupo y no quedó información sobre la presencia de cambios en el metabolismo regional cerebral de la glucosa en los pacientes que recibían placebo y no mejoraron.

Se les realizó un seguimiento completo a aquellos pacientes en quienes se pudo terminar el estudio, y según al grupo al que pertenecían. No hubo cambio de grupo en ningún paciente hasta la finalización del ensayo.

Se mantuvo un diseño ciego durante el ensayo clínico, y no hubo reportes acerca de la pérdida de éste entre pacientes, personal cuidador, médicos tratantes o personal encargado de la realización de las pruebas de imagen.

Los investigadores proporcionan datos demográficos de los sujetos de estudio, pero después de realizar la aleatorización no se especifica si había diferencias entre los grupos, y el tamaño reducido de la muestra no garantiza tampoco que no hubiera diferencias entre ellos. Todos los sujetos del estudio estuvieron en las mismas condiciones y se beneficiaron de igual trato, aparte de la intervención experimental, durante el tiempo del ensayo clínico.

¿Cuáles son los resultados del estudio?

Se revisa toda la parte correspondiente a los resultados y se hace una modificación con respecto a la guía original de tratamiento; pues en este ensayo no nos interesa el desenlace de mejoría, sino la presencia de cambio en los estudios de imagen.

Resultados

Quince pacientes finalizaron el estudio, ocho mejoraron (cuatro pertenecían al grupo placebo y cuatro recibieron fluoxetina). En los dos

pacientes excluidos hubo problemas mecánicos con la toma del PET (ambos recibían placebo y permanecían sintomáticos al finalizar las seis semanas). La mejoría clínica fue comparable entre los que tuvieron respuesta del grupo fluoxetina y del placebo.

La respuesta al placebo en la sexta semana se asoció con cambios significativos en el metabolismo regional cerebral ($\beta\text{-}2 = 3,97$, $df = 1.972$, $p < 0,0001$). Las áreas de incremento en el metabolismo fueron:

1. Corteza prefrontal.
2. Corteza premotora.
3. Corteza parietal inferior.
4. Corteza posterior de la ínsula.
5. Corteza posterior del cíngulo.

Las áreas de disminución en el metabolismo fueron:

1. Zona inferior de la rodilla del cíngulo.
2. Hipotálamo.
3. Tálamo.
4. Área suplementaria sensitiva de la ínsula.
5. Región parahipocampal.

Los cambios en la primera semana no fueron muy significativos, ni predecían la aparición de cambios en la sexta semana. La respuesta a la fluoxetina en la sexta semana también se asoció con cambios significativos en el metabolismo

regional cerebral ($\beta\text{-}2 = 3,44$, $df = 1.972$, $p < 0,0006$). Por otra parte, el patrón de cambios metabólicos concordó cercanamente con aquél visto en los que respondieron al placebo; sin embargo, los que respondieron al medicamento mostraron cambios adicionales en regiones subcorticales y límbicas, específicamente incremento del metabolismo en el tallo cerebral y disminución en el núcleo estriado, hipocampo e ínsula anterior. En la sexta semana no hubo cambios regionales exclusivos del placebo. La magnitud de los cambios con el tratamiento fue generalmente mayor por cada región que aquéllos vistos en la respuesta al placebo.

Los pacientes con respuesta en el grupo placebo mostraron un incremento en el metabolismo en el área posterior del cíngulo desde la primera semana, mientras que en los pacientes con respuesta del grupo de fluoxetina mostraban disminución del metabolismo en la primera semana y aumento en la sexta. Este cambio entre la primera y la última semana no se dio entre los pacientes que no tuvieron respuesta al medicamento, lo cual sugiere un efecto crítico para la facilitación de los cambios más diseminados, vistos con la administración a largo plazo.

La respuesta clínica al tratamiento, independiente de si la sustancia administrada era fluoxetina

activa o placebo, se asoció con un modelo común de cambios recíprocos en regiones específicas corticales y paralímbicas.

Si se comparan los resultados, se encontraron cambios significativos en el metabolismo regional cerebral de glucosa en el grupo con respuesta clínica que estaba recibiendo placebo –luego de confrontar la información obtenida de las imágenes basales con las imágenes de la sexta semana ($\beta_2 = 3,97$, $df = 1.972$, $p < 0,0001$)– y cambios similares en el grupo con respuesta clínica que recibía fluoxetina ($\beta_2 = 3,44$, $df = 1.972$, $p < 0,0006$).

No se realizó en el estudio un patrón de comparación entre las imágenes obtenidas en los grupos con no respuesta al placebo, porque no tenían un tamaño de muestra suficiente, lo cual no permite diferenciar si los cambios observados en el grupo que recibía placebo eran independientes de la presencia de mejoría.

¿Resultarán útiles los resultados para responder a la pregunta de investigación?

Se revisa la discusión llevada a cabo al final del estudio, se evalúan los datos allí planteados y se hace referencia a éstos en las conclusiones, luego de la revisión del artículo.

Mecanismos de respuesta

Los mecanismos de respuesta de la medicación antidepresiva se han enfocado en cambios neuroquímicos adaptativos, que incluyen (1) la inhibición de recaptación de aminas biógenas a largo plazo y una desensibilización autorreguladora presináptica asociada, (2) la regulación en alta y en baja de múltiples receptores postsinápticos y (3) los efectos neurotróficos y de segundos mensajeros mediados por receptor. Los estudios farmacológicos han resaltado el papel del tallo cerebral, del sistema límbico y de las áreas subcorticales como sitios primarios de acción del medicamento con cambios corticales secundarios como efectos del tratamiento a largo plazo.

Los tratamientos antidepresivos no farmacológicos hacen hincapié en la alteración de cogniciones relevantes, afectos e información maladaptativa, surgidos por la depresión clínica. Por lo tanto, se enfocan en el desarrollo de nuevas estrategias cognitivas que promuevan la conciencia de estilos de pensamiento autodestructivos y modelos comportamentales que contribuyen a la depresión. Estos tratamientos producen cambios en vías neurales específicas.

La administración de placebo es una intervención no farmacológica con distinciones sobre las estrategias psicoterapéuticas, y no hay un

procedimiento o proceso explícito envuelto; pero no es un proceso totalmente pasivo, no significa ausencia de tratamiento, sólo es ausencia de medicación activa.

Curso de los cambios regionales

Con este estudio se plantea la hipótesis de que la ausencia de los cambios en el hipocampo, el núcleo estriado, la ínsula y el tallo cerebral en los pacientes que respondieron en el grupo placebo pone a este grupo en alto riesgo de recaída y recurrencia.

La capacidad para regular en alta la actividad en la corteza posterior del cíngulo puede ser un claro indicador de la actividad compensatoria del cerebro. Un reporte previo (11) mostró incrementos comparables en el metabolismo de la corteza posterior del cíngulo luego del curso de doce semanas de psicoterapia interpersonal. Se sabe que las conexiones del área posterior del cíngulo son regiones del tallo cerebral, del sistema límbico y de la corteza, necesarias para la respuesta clínica, y uno de los posibles mecanismos que media estos efectos. Los incrementos tempranos en el metabolismo en la corteza posterior del cíngulo pueden ser también un marcador de respuesta al tratamiento.

La posibilidad de remisión espontánea como parte del curso na-

tural de un episodio mayor es también un tema importante en la evaluación de la respuesta clínica en cualquier intervención de tratamiento. El grupo control ideal para solucionarlo sería el de no tratamiento.

La combinación de incrementos dorsocorticales y disminuciones límbico-paralímbicas en el metabolismo regional cerebral de glucosa, con respuesta a la intervención medicamentosa o al placebo, sugiere que la terapia para la depresión apunta a sitios subcorticales (tallo cerebral) o corticales (frontal, cíngulo anterior) debería ser igualmente efectiva si hay una capacidad compensatoria preservada en todo el circuito. Se requiere la facilitación de cambios específicos adaptativos y recíprocos en el sistema límbico y la corteza para la remisión de la depresión sin importar el modo de tratamiento.

Conclusiones

Para la producción del efecto placebo se ha mencionado, en diversas ocasiones, la importancia del efecto de las expectativas del paciente y del condicionamiento (7), pero poco se ha estudiado cuáles son los procesos implicados en su producción.

Luego de una búsqueda adecuada en la literatura médica dis-

ponible se encontró que el número de trabajos realizados para la búsqueda de los mecanismos neurobiológicos que ocurren durante el efecto placebo es mínimo. Su ausencia se puede atribuir a la diversidad de circunstancias en que este evento se presenta, así como a la variabilidad del mismo evento en los diferentes procesos mórbidos, lo que hace al efecto placebo dependiente no sólo del tipo de trastorno, sino también del tipo de tratamiento.

Los estudios sobre depresión se dirigen a la comprensión del mecanismo neurobiológico de la entidad, para lo cual se han desarrollado diversos estudios, encontrados en la búsqueda y de los cuales no se hace mención. El estudio que se pensó podría dar respuesta a la pregunta presenta dos serias dificultades metodológicas: se parte de una muestra inadecuada, tomada por conveniencia de una población específica, y no se realiza el análisis a todos los pacientes, lo que no permite dilucidar si los datos mostrados se presentan, aun si el evento de mejoría clínica está o no presente.

Sin olvidar dichas dificultades, el estudio en sí supone un punto de partida, que debería ser aprovechado para futuras investigaciones; pues es el único encontrado en la bibliografía revisada que explora los mecanismos que se llevan a cabo durante la producción del efecto

placebo, a pesar de que la comparación doble ciego controlado con placebo se considera el método de referencia en los ensayos clínicos (4).

No se logró responder con el estudio la pregunta de investigación, pero se puede sugerir que la presencia de cambios similares en el metabolismo cerebral regional de glucosa en los pacientes con mejoría clínica, independientemente del tipo de tratamiento que reciben, de alguna manera afirma la expectativa previa de que el efecto placebo se produce con relación al evento mórbido en sí y a circunstancias propias de los sujetos del estudio, y no como consecuencia de un mecanismo general de producción.

Bibliografía

1. Duberstein PR. Side effects and the "blindability" of clinical trials. *American Journal of Psychiatry* 1993;150:1760.
2. Howard B. The placebo response: recent research and implications for family medicine. *The Journal of Family Practice* 2000;49:649-54.
3. Kirsch I. Yes, there is a placebo effect, but there is a powerful antidepressant drug effect? *Prevention & Treatment* 2002;5.
4. Papakostas Y, Daras M. Placebos, placebo effect, and the response to the healing situation: the evolution of a concept. *Epilepsia* 2001;42:1614-25.
5. Vernon OH. The placebo effect: can we use it better? *British Medical Journal* 1994;309:69-70.
6. Kirsch I. Listening prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment* 1998.
7. Swatzman L, Burkell J. Expectations and the placebo effect in clinical drug trials:

- why should not turn a blind eye to unblinding, and other cautionary notes? *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998;64:1-7.
8. Hróbjartsson A, Gotzsche P. Is the placebo powerless?: an analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:1594-602.
 9. Mayberg HS, Silva J, Brannan S, Tekell J, Mahurin R, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *The American Journal of Psychiatry* 2002;159:728-37.
 10. Guyatt GH, Sackett DL, Cook D. ¿Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención? La medicina basada en la evidencia: guías del usuario de la literatura médica. *JAMA* 1997;30-40.
 11. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *Journal Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* 1997;9:471-81.