

# Características de los pacientes deprimidos que responden al placebo

Carlos Berlanga\*  
Martha Ontiveros\*  
Guadalupe Junco\*  
Ramón Esnaurrizar\*  
Héctor Sentíes\*  
Enrique Chávez\*  
Joaquín Bauer\*

## Summary

The placebo effect is any medical procedure that produces an effect in a patient because of its therapeutic intent and not for its specific nature. It is a long-known phenomenon in medical history, that has come into attention since the introduction of the placebo-controlled clinical trials some 40 years ago. It has been noticed that it is a potent therapeutic procedure used in several types of diseases including the depressive disorders. The characteristics of the patients that respond to placebo are inespecific and variable. One manner of evaluating these characteristics is by analysing the personal and clinical features of the patients that might predict response. These data have been obtained from clinical trials that have used placebo in a previous washout period, or in a control group in comparative studies. To obtain more information about placebo responders in depression, we evaluated the characteristics of a group of patients that responded to a week of oral placebo previous to a clinical trial, in order to identify placebo responders, and compare them with those patients that did not respond. The sample was formed with 45 depressed out-patients that fulfilled DSM-III Criteria for Major Depression and that accepted to participate in the study. Also a minimum score of 18 points in the Hamilton Rating Scale of Depression was necessary to accept the patient into the study. They were considered as placebo responders if after one week of single-blind placebo, the score in the Hamilton Scale dropped at least 50% or was below 18 points. In addition, the Carroll Rating Scale and the MMPI were applied to all subjects. Of the total number of patients, 15 responded to placebo and 30 did not. When compared, both groups resulted very similar in sociodemographic characteristics (age, sex, marital status, education and activity) and in clinical features (depressive subtype, length of episode, family history of affective illness and presence of precipitating event). The only differences were that non-responders were more likely to present terminal insomnia, while the responders presented more obsessive symptoms. The severity of the depression was similar in the two groups, both in the Hamilton Scale and in the Carroll Scale. Finally, when analysed, the MMPI profile showed no features that could differentiate responders from non-responders.

Our findings disagree with those of others reported in the literature, which state that depressive placebo-responders tend to be less melancholic or endogenous, with a brief duration of the illness, and report a lower level of depressive symptoms in patient-rated scales. These differences may support the notion that the placebo response is a variable and unpredictable phenomenon. We must also consider that the

depressive disorder sometimes can show an spontaneous remission or may have an intermittent course, though it is true that the placebo rate of response can have seasonal variations.

The placebo effect in depression must be studied and evaluated thoroughly in order to be able to predict, if possible, those patients that would not benefit with medication, and at the same time help those researchers who intend to determine the real effect of antidepressant drugs.

## Resumen

El placebo es cualquier procedimiento médico que brinde un efecto curativo por su intención terapéutica y no por su naturaleza específica. Es un fenómeno que ha estado presente a lo largo de la historia de la medicina; sin embargo, el interés en su estudio surgió con la aparición de los ensayos clínicos controlados, hace aproximadamente 40 años. Desde entonces se ha observado que su efecto es potente y que puede emplearse en un gran número de padecimientos, entre ellos, los trastornos depresivos. Las características de los sujetos susceptibles a responder al placebo, son variables e inespecíficas. Se ha intentado analizar el fenómeno "placebo" por medio del estudio de las características de los pacientes que responden a él, para determinar si hay elementos específicos del sujeto o de su padecimiento, que puedan predecir una respuesta. Estos datos se han obtenido de estudios farmacológicos controlados en los que se le administra placebo a un grupo de pacientes, previamente al tratamiento activo, en forma ciega o bien en forma doble ciega, y se le compara con el otro grupo que recibió un tratamiento activo. Con el fin de obtener más información sobre los pacientes deprimidos que responden al placebo, en este trabajo analizamos las características individuales y el tipo de padecimiento de los sujetos que respondieron a una semana de tratamiento con placebo oral, antes de iniciar un estudio farmacológico, comparando estas características con las de los sujetos que no respondieron. Se evaluaron 45 pacientes con el diagnóstico de depresión mayor, de acuerdo con el DSM-III, que aceptaron participar en el estudio y que obtuvieran una calificación mínima de 18 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton. Se consideró que habían respondido al placebo si al final de la semana, bajaba la calificación en esta escala, por lo menos en un 50%, o bien, si quedaba por debajo de los 18 puntos. Además se aplicaron la Escala de Depresión de Carroll y el MMPI. Quince pacientes respondieron al placebo y 30 no respondieron. Al comparar a estos 2 grupos entre sí se encontró que no había diferencias en cuanto a sus características individuales (edad, sexo, estado civil, escolaridad y ocupación) ni en cuanto a las características del cuadro clínico (subtipo depresivo, tiempo de evolución, antecedentes familiares y factor precipitante), con la excepción de que los que

\* División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calzada México-Xochimilco No. 101, Tlalpan, México, D. F. 14370.

no respondieron presentaban con mayor frecuencia insomnio terminal, y los que sí respondieron, presentaban manifestaciones obsesivas. La severidad de la depresión fue similar en los 2 grupos, tanto en la escala aplicada por el médico como en la que se aplicó el propio paciente, y no hubo diferencias en cuanto al perfil de personalidad evaluado mediante el MMPI.

Los datos obtenidos no concuerdan con los de algunos estudios de la literatura, que han encontrado que los deprimidos que responden al placebo suelen ser sujetos con depresión, pero sin melancolía, en quienes el episodio dura poco, y que tienden a reportar una depresión menos severa. Estas diferencias apoyan lo expresado por algunos investigadores en este tema, en el sentido de que el efecto placebo es un fenómeno impredecible, inespecífico y producido por una multitud de factores complejos. En el caso de la depresión hay que tomar en cuenta que es un padecimiento del que en algunas ocasiones los pacientes se pueden recuperar completamente, o bien, puede presentarse en forma intermitente, aunque es cierto que esto puede variar a lo largo del año, de acuerdo con las estaciones. A pesar de lo anterior, el efecto placebo debe seguir evaluándose y analizándose minuciosamente, ya que sería conveniente poder determinar con anticipación qué pacientes pueden prescindir del tratamiento farmacológico. También sería de utilidad para los investigadores interesados en poder conocer el efecto real de los medicamentos.

## Introducción

Se considera como placebo cualquier procedimiento médico que produzca en el enfermo un efecto curativo debido a su intención terapéutica y no a su naturaleza específica (química, física o psicológica) (9). A pesar de que existen múltiples teorías al respecto, hasta ahora no se ha podido explicar completamente este fenómeno, que continúa siendo un enigma para los científicos (16). Es evidente que el efecto placebo ha existido a lo largo de la historia de la medicina y es la causa probable del éxito temporal de algunos procedimientos curativos que ahora sabemos que son inefectivos (p. ej.: sangrías, purgas, etc.). Con la aparición, hace aproximadamente 40 años, de los ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, se puso en evidencia su gran potencialidad tanto para producir efectos benéficos como adversos. El número de pacientes que responde al placebo suele ser variable, y un mismo individuo puede o no responder de acuerdo a determinadas circunstancias, calculándose así que las cifras fluctúan entre el 10 y el 60% en diversos grupos específicos de pacientes (14). También los padecimientos susceptibles a responder al placebo son tan diversos como: la angina de pecho, la artritis reumatoide, la úlcera péptica y la diabetes, entre otros (2). Se ha comprobado que también algunas enfermedades psiquiátricas, entre ellas la depresión, responden al placebo.

Una de las formas como se ha intentado abordar el estudio del fenómeno "placebo" es por medio del análisis de las características de los pacientes que responden a él, comparándolas con aquéllas de quienes no lo hacen. Esto tiene la finalidad de determinar si hay elementos específicos del individuo, tales como los sociodemográficos, los rasgos de personalidad, o bien, las circunstancias ambientales que lo rodean, que puedan predecir o esclarecer el fenómeno de la respuesta al placebo. También se ha intentado determinar si

algunos factores propios de la enfermedad, como son el perfil sintomatológico, el tiempo de evolución o la respuesta a tratamientos anteriores, entre otros, puedan servir para los mismos fines.

Por lo general, en los ensayos clínicos comparativos, el placebo se utiliza de dos formas: 1) Primero, a todos los candidatos a algún estudio se les somete a un periodo en el que se les administra placebo, en forma ciega, y se descarta a los que responden a él. Así se obtiene una muestra depurada de pacientes en quienes probar la efectividad de uno o varios tratamientos activos. 2) A los pacientes que ingresan a un estudio se les administra en forma aleatoria y con un procedimiento doble ciego, un tratamiento activo, o placebo, y se compara la efectividad al final del tratamiento. La decisión sobre cuál procedimiento utilizar, dependerá de los objetivos específicos de cada estudio, del tipo de pacientes y de ciertas condiciones éticas. Con respecto a la depresión, las observaciones obtenidas en los últimos 20 años han encontrado que la tasa de respuesta al placebo en sujetos deprimidos, sin melancolía, es del 20 al 25% (14). A pesar de ello, el interés que se ha puesto para estudiar a este grupo ha sido mínimo (6). En los ensayos farmacológicos, el procedimiento habitual es obtener la tasa de respuesta al placebo y restarla de la tasa de respuesta al tratamiento activo, obteniendo así una estimación del efecto farmacológico real (10).

Con el fin de obtener mayor información sobre las características de los deprimidos que responden al placebo, decidimos analizar una serie de variables en estos pacientes y compararlas con las de aquéllos que no responden. Los datos fueron obtenidos de un estudio farmacológico en el que se evaluó la efectividad antidepresiva de un fármaco con un mecanismo de acción novedoso. Todos los pacientes recibieron placebo por vía oral durante una semana, y sólo pasaron a la fase de tratamiento activo aquéllos que permanecieron con un grado importante de depresión.

## Material y método

Se evaluó a los pacientes de un estudio farmacológico doble ciego, en el que se introdujo un periodo con placebo para descartar a los que respondían a él. Participaron sujetos de la consulta externa, de uno y otro sexo, entre los 18 y los 65 años de edad, que reunieran criterios diagnósticos de depresión mayor de acuerdo con lo establecido en el DSM-III (1), en quienes no se contraindicara el uso de antidepresivos, que hubieran obtenido una calificación mínima de 18 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton (EDH) (7) y que hubieran aceptado participar voluntariamente en el estudio después de explicarles el procedimiento. Se descartaron aquellos sujetos que estuvieran en un alto riesgo de suicidarse o que fuera difícil controlarlos. Una vez que aceptaron, los pacientes que estaban recibiendo algún fármaco se sometieron a un periodo de lavado, y a todos se les hicieron exámenes rutinarios de laboratorio. Se les aplicaron la Escala de Depresión de Carroll (EDC) (3) y el Inventario Multifásico de la Personalidad de Minnesota (MMPI) (8). Al final de la

semana durante la cual tomaron placebo, los sujetos fueron revalorados para determinar si todavía tenían síntomas depresivos persistentes y para verificar los cambios en la calificación de las escalas. Se consideró que habían respondido al placebo los pacientes que, al finalizar la semana, hubieran reducido su calificación inicial de la EDH por lo menos en un 50%, o que obtuvieran una puntuación menor a 18. Estos sujetos no pasaron a la siguiente fase, y se les tuvo en observación por medio de visitas periódicas, durante las siguientes semanas.

Del total de pacientes que ingresó al estudio, se consideraron 45 como aptos para los fines del presente análisis. Las variables que se compararon fueron las siguientes: 1) Los datos demográficos (edad, sexo,

estado civil, escolaridad e incapacidad laboral generada por la enfermedad). 2) Las características clínicas (subtipo depresivo, perfil sintomático, severidad de la depresión, recurrencia, antecedentes familiares, tiempo de evolución, factores precipitantes y perfil de personalidad). Los resultados obtenidos fueron comparados entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron al placebo, utilizando las pruebas pertinentes para determinar la significancia estadística.

## Resultados

De los 45 pacientes incluidos, 30 no respondieron al placebo y 15 sí respondieron. Los dos grupos tenían datos demográficos similares (Tabla 1), y no diferían significativamente en cuanto a edad, sexo, estado civil e incapacidad generada por la enfermedad (actividad). La edad promedio en ambos grupos fue menor a los 40 años, y el sexo predominante fue el femenino. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la escolaridad, expresada en años de estudio.

Las características clínicas resultaron ser también muy parecidas entre sí (Tabla 2): en los dos grupos predominó la depresión sin características de melancolía, y en la mitad de los sujetos, el episodio evaluado fue recurrente, mientras que en el resto fue inicial. Prácticamente, el 50% de los pacientes identificó un factor precipitante al inicio de su cuadro clínico. El episodio duró ligeramente más en los pacientes que respondieron, aunque esta diferencia no resultó ser significativa ( $Z 0.2905$ ;  $U$  de Mann-Whitney). En cuanto a la severidad de la depresión, no hubo diferencia entre uno y otro grupo en la escala aplicada por el clínico (EDH  $26.6 \pm 3.8$  vs.  $25.6 \pm 4.1$ ) ni en la escala aplicada por el propio paciente (EDC  $31.5 \pm 7.1$  vs.  $29.4 \pm 6.5$ ), que se aplicaron antes de la semana en la que se les administró placebo (Tabla 3). Con respecto a la EDH, el perfil sintomático de los dos grupos, elaborado con el promedio de cada uno de los reactivos de la escala, resultó ser muy similar, con excepción del reactivo 6 (insomnio terminal) que fue significativamente mayor en los pacientes que no respondieron al placebo ( $t 2.67$ ;  $p < 0.01$ ), y del reactivo 21 (síntomas obsesivos) que fue significativamente mayor en los que sí respondieron al placebo ( $t 3.52$ ;  $p < 0.001$ ) (Cuadro 1). Finalmente, al analizar los perfiles del MMPI no se encontró ninguna diferencia que demostrara que había elementos característicos de personalidad que distinguiera a ambos grupos.

**TABLA 1**  
Datos demográficos

	No respondedores (N = 30)	Respondedores (N = 15)
Edad en años ( $\bar{x} \pm D.E.$ )	39.9 $\pm$ 11.5	34.4 $\pm$ 11.5
Sexo femenino. N (%)	26 (86.6)	12 (80)
Años de estudio ( $\bar{x} \pm D.E.$ )	7.9 $\pm$ 3.5	9.6 $\pm$ 3.5
Casados. N (%)	15 (50)	6 (40)
Activos. N (%)	15 (50)	7 (46.6)

**TABLA 2**  
Características clínicas

	No respondedores (N = 30)	Respondedores (N = 15)
Depresión s/m* mayor. N (%)	27 (90)	14 (93.3)
c/m*	3 (10)	1 (6.7)
Episodio recurrente N (%)	14 (46)	6 (40.0)
Antecedentes de depresión en familiares. N (%)	19 (63.3)	11 (73.3)
Duración del episodio actual en meses ( $\bar{x} \pm D.E.$ )	14.6 $\pm$ 22.7	17 $\pm$ 18.4
Factor precipitante N (%)	15 (50)	7 (46.6)

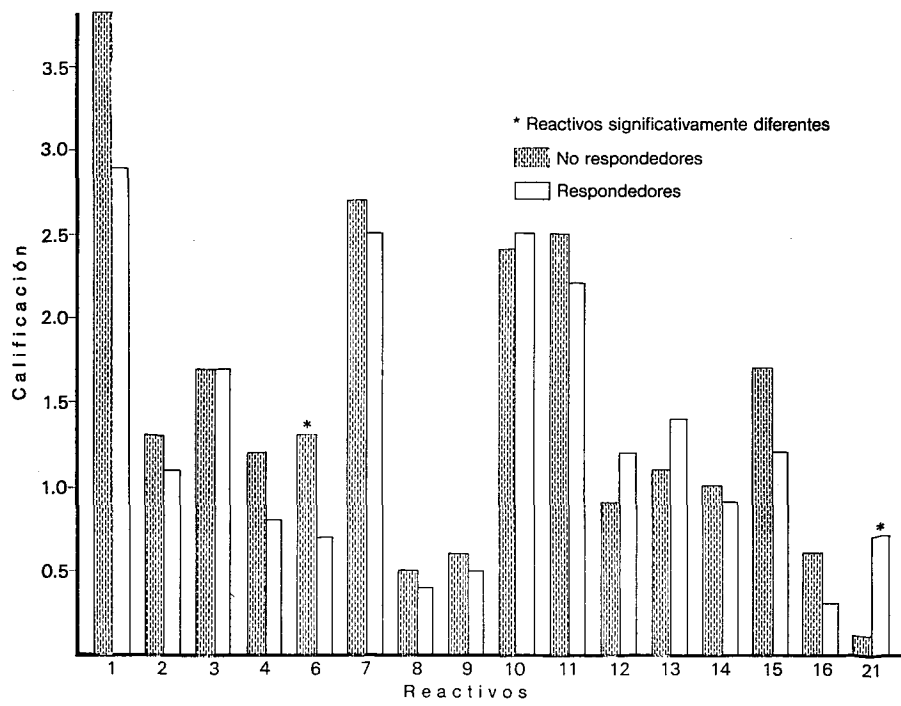
\*s/m = sin melancolía

\*c/m = con melancolía

**TABLA 3**  
Calificación en las escalas de severidad al inicio y al final de la fase del placebo

	No respondedores		Respondedores	
	inicial	final	inicial	final
Escala de Depresión de Hamilton	26.6 $\pm$ 3.8	24.7 $\pm$ 4.0	25.6 $\pm$ 4.1	10.2 $\pm$ 7.2
Escala de Depresión de Carroll	31.5 $\pm$ 7.1	29.0 $\pm$ 8.9	29.4 $\pm$ 6.5	15.6 $\pm$ 6.3

**CUADRO 1**  
**Perfil clínico de los pacientes respondedores (n=15) y no respondedores al placebo (N=30)**  
**de acuerdo a algunos reactivos de la Escala de Depresión de Hamilton.**



**Discusión**

Es evidente que la respuesta al placebo en pacientes deprimidos es una característica muy variable y posee un grado importante de complejidad. Fairchild y cols. (5), al intentar describir a los sujetos deprimidos que responden al placebo, encontraron que son pacientes con depresión predominantemente no endógena, que el episodio actual es breve, y que tienden a reportar un nivel menor de sintomatología en las escalas autoaplicables, cuando éstas se comparan con las aplicadas por el clínico. Esto último concuerda con otro informe preliminar (4).

En el presente estudio no se corroboraron estas características. El porcentaje de pacientes con depresión de tipo endógeno (melancolía) no fue significativamente distinto en los dos grupos (10% en los que no responden al placebo, encontraron que son pacientes dieron), y en los reactivos de la EDH sólo uno, el relacionado con la endogenidad (insomnio terminal), fue más frecuente en los que no respondieron. Por lo tanto, el que no haya elementos endógenos o de melancolía no aumenta la posibilidad de que un paciente responda al placebo; de hecho, en el estudio mencionado (5), el 50% de los sujetos no endógenos, no respondió a éste. En cuanto a la duración de la enfermedad, tampoco resultó ser ésta un factor discriminante entre los dos grupos, llegando, incluso, a ser ligeramente mayor en los que sí respondieron al placebo. Finalmente, no se encontraron diferencias en la sintomatología reportada por el propio paciente (EDC) y por el clínico (EDH). Por otra parte, los pacientes que sí respondieron al placebo,

tenían más sintomatología obsesiva, lo cual no sabemos que haya sido reportado en ningún otro trabajo. Su importancia se determinará en los estudios futuros. Tampoco fue posible distinguir a los que respondieron al placebo, por medio del perfil de personalidad evaluado por un instrumento ampliamente utilizado y validado en nuestra población (MMPI).

En conclusión, podemos afirmar que el fenómeno de la respuesta al placebo es inespecífico en la depresión, y probablemente dependa de una multitud de factores muy complejos. Debemos considerar que la depresión en sí puede presentar remisiones temporales espontáneas, e incluso, una clasificación diagnóstica de uso muy difundido en la actualidad (RDC) (15), considera a la "depresión intermitente" como un subtipo específico de la entidad clínica. Es posible que cuando algunos pacientes responden al placebo, sólo se trata de recuperaciones espontáneas, probablemente temporales. En este sentido, el seguimiento de los pacientes a largo plazo sería una manera de obtener datos más exactos, pero desafortunadamente, como ya se mencionó, esto es poco habitual. En la revisión de la literatura sólo encontramos un artículo (11) en el que se hizo un seguimiento a tres meses. En este tiempo se encontró que el 54% de los pacientes que respondieron al placebo, había tenido una recaída. Se comparó a estos pacientes con los que no recayeron, quienes resultaron más crónicos, con más antecedentes familiares de depresión y con mayor número de tratamientos anteriores. De acuerdo con otro estudio (12), parece que la tasa de respuesta al placebo en la depresión, presenta variaciones a lo largo del año. Recientemente se ha puesto en

duda la utilidad de administrar placebo antes de iniciar los ensayos clínicos (13), ya que esta práctica puede tener efectos impredecibles, que probablemente generen confusión; sin embargo, esto todavía no se puede asegurar. Es indudable que sigue siendo el placebo un tema de gran controversia, pero es importante aprender a identificar, si es que esto es posible, a aquellos

pacientes que no requieren de medicamentos para aliviar sus síntomas. Al hacerlo, mejoraremos los planes de tratamiento para los futuros pacientes, y al mismo tiempo se reducirán los problemas de los investigadores interesados en determinar la eficacia de los distintos fármacos.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (DSM-III). Washington D.C. 1980.
2. BEECHER H K: The powerful placebo. *JAMA*, 159: 1602-1610, 1955.
3. CARROLL B J, FEINBERG M, SMOUSE P E: The Carroll Rating Scale for Depression: I Development, Reliability and Validity. *Br J Psychiatry*, 138:194-202, 1981.
4. DOWNING R W, RICKELS K: Predictors of response to amitriptyline and placebo in three outpatients treatment setting. *J Nerv and Mental Disease*, 156:109-115, 1978.
5. FAIRCHILD C J, RUSH J, NISHEDU-VASAVADA D E: Which depressions respond to placebo? *Psychiatry Research*, 18:217-226, 1986.
6. GADOW K, WHITE L, FERGUSON D: Placebo control and double-blind conditions: Part I. Placebo theory and experimental design. *Advances in Learning and Behavioral Disabilities*, 1:41-50, 1986.
7. HAMILTON M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6:278-280, 1967.
8. HATHAWAY S R, MCKINLEY J C: *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI). University of Minnesota Press, 1942.
9. LIBERMAN R: An analysis of the placebo phenomenon. *Journal of Chronic Disease*, 15:761-765, 1962.
10. QUITKIN F, RABKIN J, ROSS D: Identification of true drug response to antidepressants: Use of pattern analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 41:782-789, 1984.
11. RABKIN J G, MC GRATH P, STEWART J: Follow-up of patients who improved during placebo washout. *J Clin Psychopharmacol*, 6:274-278, 1986.
12. RABKIN J G, STEWART J, MC GRATH P J: Baseline characteristics of 10 day placebo washout responders in antidepressant trials. *Psychiatry Research*, 21:9-22, 1986.
13. EIMHERR F W, WARD M K, BYERLEY W F: The introductory placebo washout: a retrospective evaluation. *Psychiatry Research*, 30:191-199, 1989.
14. SHAPIRO A K, STRUENING E L, SHAPIRO E: The reliability and validity of a placebo test. *Journal of Psychiatric Research*, 15:253-258, 1980.
15. SPITZER R L, ENDICOTT J, ROBINS E: Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 36:773-782, 1978.
16. VINIEGRA L: El efecto placebo. Sus dimensiones teóricas y sus implicaciones prácticas. *Ciencia*, 38:131-146, 1987.