

Factores asociados a la respuesta antidepressiva al placebo: una revisión

M. L. Montejo Iglesias, L. Oca Bravo y A. Soler Roibal

Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Factors associated with antidepressive placebo response: a review

Resumen

El efecto placebo es un hecho muy conocido a lo largo de la medicina y se ha utilizado como tratamiento en muy diversas patologías.

En la actualidad para el diseño de las investigaciones sobre nuevos fármacos psicotrópicos se utiliza el placebo como control. Dentro del campo de la psiquiatría y, en concreto, en lo que respecta a los trastornos afectivos, es donde se han descrito mayores respuestas al uso de sustancias inertes, con cifras que oscilan del 20% al 49%.

Hemos realizado una revisión de la literatura que existe sobre el tema para delimitar las posibles variables predictivas que inciden en los pacientes con depresión, con respuestas positivas o negativas al placebo.

Como datos más significativos se encuentran los predictores sociales, nosológicos, clínicos, evolutivos y, sobre todo, los neuroendocrinológicos. Por último cabe destacar la inconsistencia y heterogeneidad de la respuesta al placebo, así como los problemas éticos y legales que conlleva el uso del mismo.

Palabras clave: placebo, depresión, predictores de respuesta.

Summary

The placebo effect is a well-known phenomenon through medicine and has been used as a treatment in many different pathologies.

Nowadays it is being used as a control for the design of trials about the new psychotropic drugs. Within Psychiatry and more specifically regarding the affective disorders, responses to the use of inactive substances have been more frequently described and the rates recorded go from 20% to 49%.

We have made a review of the literature published in this field in order to identify the predictors which are possibly involved in those patients with depression who have positive or negative responses to placebo.

The most significant data come from the social, nosological, clinical, evolutive and, above all, neuroendocrinologic predictors. To finish, it is important to remark how inconsistent and heterogeneous is the response to placebo, as well as the ethic and legal problems that its use can carry.

Key words: placebo, depression, predictors of response.

INTRODUCCIÓN

Se puede definir el efecto placebo, según Liberman¹, como: «algún procedimiento médico que produce una acción en el paciente debido al intento terapéutico, pero no a su naturaleza específica».

El efecto placebo pasó desapercibido durante muchos años y, sin duda, se producía dada la popularidad pasajera de muchas intervenciones, totalmente inefectivas, tales como purgas, pinchazos, escarificaciones, ventosas, etc.

En la actualidad, la utilización del placebo se incorpora plenamente como un control en el diseño de las in-

vestigaciones sobre fármacos psicotrópicos nuevos. Esto permite la identificación de los efectos específicos del medicamento, así como valorar sus diferencias frente al placebo. No obstante, y ya desde la década de los 50, surge la evidencia de que un porcentaje importante de sujetos con patología psiquiátrica se benefician por el hecho de ingerir placebos.

Una respuesta positiva a las sustancias inertes de los pacientes deprimidos ya fue señalada por Bercher², quién aportó que se producía en el 35% de los casos. Por otra parte, Ball y Kiloh³ detectan un 20% de mejorías con placebo en enfermos que padecían tanto depresiones endógenas como reactivas, según los criterios de la época.

Este hecho siguió llamando la atención y se publican respuestas a placebo, entre el 37% y el 83%, en varios tipos de trastornos afectivos⁴.

Una década más tarde⁵, en una revisión de 146 estudios doble ciego, realizados a lo largo de 15 años, obser-

CORRESPONDENCIA:

L. Oca Bravo.

C/ Juan Álvarez Mendizábal 15.

28008 Madrid.

van que hasta un 44% de los pacientes deprimidos mostraban una mejoría significativa con la toma de placebo.

Fawcett et al⁶, en un trabajo más reciente realizan una revisión bibliográfica sobre la eficacia de los diversos tipos de antidepresivos, comparada con la obtenida con placebos. Los autores resaltan el metaanálisis de Davies et al⁷, elaborado con unos 300 trabajos doble ciego. Determinaron el número de pacientes que, en cada estudio, respondieron al antidepresivo o al placebo; y consiguieron un *pool* de los resultados, tanto para los antidepresivos individualmente como para el placebo. Se vio que las respuestas a este último oscilaban del 20% al 49%.

Los placebos, a pesar de ser sustancias inocuas, no pueden ser considerados como tales en el sentido farmacológico⁸. Así, se ha demostrado que los placebos presentan curvas de dosis-respuesta, acción acumulativa e, incluso, efectos secundarios similares a los producidos por los fármacos activos.

Además, poseen propiedades fisiológicas y psicológicas, y puede demostrarse que son no sólo tan efectivos como analgésicos o hipotensores, sino también tan activos como los fármacos psicotrópicos que tratan la depresión⁹.

Aunque el número de mejorías obtenidas con los antidepresivos es superior a las producidas con placebo, son evidentes las cifras nada desdeñables de sujetos que mejoran con la sustancia inerte, lo que podría cuestionar, al menos parcialmente, la eficacia del fármaco activo y constituir un dilema, tanto para los clínicos como para los investigadores psicofarmacólogos. Así, mientras que se han realizado esfuerzos considerables para intentar identificar los predictores de respuesta a los antidepresivos, se han hecho menos para detectar las características de los pacientes que responden al placebo. Sin embargo, las implicaciones de las respuestas al placebo para la clínica práctica, los diseños de investigación y los subtipos fisiopatológicos de los trastornos afectivos obligan a este tipo de estudios.

MECANISMOS DE RESPUESTA AL PLACEBO

Puesto que los trastornos afectivos constituyen una de las condiciones que más frecuentemente responden al placebo, cabe preguntarse qué acontece para que se produzca dicha respuesta.

García Alonso¹⁰ revisa las teorías y expone tres:

1. Modelo opioide: parte de la observación de que la analgesia producida por un placebo disminuye con la administración de la naloxona, un antagonista de los receptores opiáceos.

2. Modelo del condicionamiento: basado en que diferentes personas (por ejemplo médicos, enfermeras), lugares (hospitales, consultas), u objetos (comprimidos, inyecciones), pueden condicionar una determinada respuesta mediante la asociación con experiencias positivas previas que, en la memoria del paciente, estén ligadas a esas personas, lugares u objetos.

3. Modelo del significado: argumenta que el efecto placebo proviene simplemente de los elementos culturales y simbólicos que rodean al acto terapéutico.

Además, cuando se observa el efecto placebo se incluye un elemento indistinguible de él en la práctica: el efecto regresión a la media. Guallar et al¹¹ encuentran que este hecho es debido a la tendencia que tienen las enfermedades depresivas a cursar con brotes irregulares, lo que condiciona observaciones de una aparente mejoría tras una simple intervención terapéutica, que son en realidad una inevitable expresión del curso cíclico de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta otro elemento indistinguible también del efecto placebo: el llamado Hawthorne¹². La mejoría se constata por el mero hecho de que un individuo sea sometido a observación.

Por otro lado, Brown et al¹³ plantean:

1. Algunos enfermos deprimidos padecen una enfermedad que puede mejorar rápidamente con cualquier tratamiento, sea cual sea.

2. La causa de la respuesta se debe a los diversos efectos psicológicos favorables por el hecho de seguir una terapia; así como otros elementos que envuelven a la misma: atención, afecto, oportunidad de verbalizar el malestar o la expectativa de mejoría.

Nuestro propósito ha sido revisar la literatura que existe ante la posibilidad de señalar las variables predictivas que muestran los pacientes deprimidos, con respuestas positivas o negativas al placebo.

PREDICTORES DE RESPUESTA AL PLACEBO

Predictores sociodemográficos (edad, sexo, nivel socio-económico y cultural)

En los trabajos más antiguos, algunos autores³ aportan que los pacientes mayores de 40 años presentaban una respuesta pobre al placebo, y a la inversa, pero sólo en el caso de las mujeres.

Raskin et al^{14,15} señalan que las menores de 40 años son las que responden favorablemente al placebo. Shapiro en 1968⁹ encuentra que los sujetos con bajos niveles culturales mostraban una buena respuesta al ser tratados con placebo. Para Sato et al¹⁶, en cambio, las mujeres con buen nivel cultural responden positivamente.

En estudios posteriores, donde se han utilizado unos criterios metodológicos más sólidos, desaparecen estas diferencias; y las variables sociodemográficas o culturales dejan de resultar significativas como para marcarlas como predictores de respuesta por sí mismas, a no ser que interactúen con otras características.

Predictores psicológicos y sociales

Personalidad premórbida

Los primeros autores que hacen mención a este aspecto son Kiloh et al³, quienes encuentran que los suje-

tos con personalidad neurótica o rasgos hipocondríacos responden mejor al placebo que a los psicofármacos.

Datos similares aportan Raskin et al¹⁴, mientras que para Downing y Rickels¹⁷ los pacientes con menor capacidad de introspección serían los que responden al placebo.

Pero curiosamente, 11 años más tarde Sato et al¹⁶ obtienen resultados opuestos: los enfermos con poca introspección resultaron con mala respuesta.

Por su parte Fairchild et al¹⁸, en un estudio de un grupo de 55 pacientes ambulatorios deprimidos hacen hincapié en el hecho de que en el grupo de los sujetos con respuesta positiva al placebo se encontraban aquéllos con personalidades ciclotímicas, lábiles y/o antisociales.

Finalmente, Peselow et al¹⁹, aplicando la entrevista estructurada del DSM-III para el diagnóstico de Trastornos de la Personalidad a 112 pacientes, no encuentran ningún rasgo particular que se adscriba a uno u otro tipo de respuesta.

En el resto de la bibliografía consultada no se han encontrado referencias a este apartado de la personalidad premórbida y posibles respuestas positivas o negativas al placebo.

Factores desencadenantes

En lo referente a la respuesta al placebo, todos los autores que han estudiado la presencia de factores precipitantes se muestran unánimes al considerarlos como predictores de buena respuesta.

Stewart et al²⁰ encuentran que de 13 pacientes con depresión mayor y subtipo situacional, según criterios RDC, 6 de ellos (46%) respondían al placebo; mientras que de los 12 con depresión no situacional, sólo 1 (8%) respondió a dicha sustancia.

Khan y Dunner²¹ observan un mayor descenso en la escala de Hamilton entre los enfermos en tratamiento con placebo e historia de factores desencadenantes. El mismo resultado es obtenido por Rabkin et al²² en varios trabajos con un total de 484 pacientes.

Brown et al¹³, en un estudio de un grupo de 241 pacientes tratados únicamente con placebo, descubren que un 60%, que mostraban una asociación significativa con la presencia de factores precipitantes ($p < 0,02$), tenían una buena respuesta al placebo.

Soporte social

Los únicos autores que han hecho hincapié en el soporte social y la respuesta al placebo son Tomaszewska et al²³. En una evaluación de 355 sujetos, que formaron parte de 6 estudios doble ciego con antidepresivo frente a placebo encuentran que un soporte social favorable condiciona una mejor respuesta tanto al fármaco activo, como al placebo.

Predictores nosológicos

Hay que tener en cuenta que una población de deprimidos puede ser muy variada, de ahí la necesidad de ce-

ñirse a criterios diagnósticos estrictos para conseguir muestras homogéneas en los estudios sobre cualquier tipo de predicción terapéutica. Sato et al¹⁶ utilizaron como guía diagnóstica el DSM-II, y encontraron que los sujetos con «neurosis depresivas» (su equivalente actual sería la distimia) presentan una buena respuesta al placebo, mientras que las fases depresivas de la PMD no responden al mismo.

Por otra parte, otros autores^{18,24}, siguiendo los criterios RDC, encuentran que las respuestas positivas al placebo se producen en los pacientes que carecen de criterios clínicos de endogeneidad. Del mismo modo, para Quitkin et al²⁵ los enfermos que poseen criterios para endogeneidad (RDC) responden mal al placebo. Datos similares obtienen Nelson et al²⁶ y Brown et al¹³ en aquellos sujetos con melancolía, utilizando como criterio diagnóstico el DSM-III.

Más recientemente, Quitkin²⁷ señala que el único hallazgo consistente es que los pacientes del espectro melancólico/endógeno son los que tienen una menor respuesta terapéutica con el uso de placebo.

Predictores clínicos

Sintomatología

Existen una serie de características sintomatológicas que parecen asociarse a una respuesta positiva al placebo.

En la muestra de Fairchild et al¹⁸ se utilizó la escala de Hamilton para la depresión y se evidenció que los pacientes con respuesta al placebo presentaban menores puntuaciones en el ítem correspondiente a «trabajo y actividades».

En cambio, los sujetos estudiados por Brown et al²⁸ puntuaban de forma elevada en los trastornos del sueño.

El grupo respondedor al placebo en el estudio evaluado por Amsom et al²⁹ obtuvo una mejoría más marcada en la ideación suicida, los tres tipos de insomnio y la pérdida de peso.

Por el contrario, no se encontró respuesta a placebo (Paykel)³⁰ en aquellos enfermos con mayor puntuación en los siguientes ítems: anorexia y anhedonia, pérdida de peso, insomnio medio o terminal, variaciones diurnas en ritmo circadiano e inhibición-agitación.

Otros factores asociados a mala respuesta son la alta puntuación en el ítem introspección¹⁶ y nuevamente, la inhibición psicomotriz (Brown et al)¹³.

Síntomas psicóticos

Dentro de este apartado merecen mención especial los síntomas psicóticos que, según los hallazgos bibliográficos, se asocian a la falta de respuesta al placebo.

Los autores Spiker y Kupfer³¹ analizan los datos de dos estudios previos realizados entre 1974 y 1977 re-diagnosticando a los pacientes según los criterios DSM-

III. Se usaron diseños doble ciego y con placebo como control para valorar la eficacia de la amitriptilina. Concluyeron que la proporción de respuesta a placebo fue nula en los pacientes deprimidos con síntomas psicóticos, mientras que respondieron a la sustancia inerte el 13,3% de los no delirantes.

Severidad del cuadro depresivo

En la bibliografía consultada, la gravedad del episodio, generalmente, se valoró utilizando escalas para la medida de la depresión, bien autoaplicadas o heteroaplicadas.

Downing y Rickels¹⁷ encontraron que los enfermos con respuesta al placebo puntuaban menos en la Escala de Zung.

Para Rabkin et al²², sólo los medianamente deprimidos según la Escala de Hamilton responden favorablemente, y viceversa, los cuadros con mayor puntuación en dicha escala no mejoran con placebo¹³.

Otros autores^{16,32}, por el contrario, no encuentran diferencias en la gravedad basal de los enfermos con buena y mala respuesta.

Predictores evolutivos

Duración total de la enfermedad depresiva

Fairchild et al¹⁸ la definieron como el tiempo que los pacientes permanecieron deprimidos desde el primer episodio depresivo hasta el actual, que es objeto de estudio. Parece ser que este período es menor en los pacientes respondedores al placebo.

Duración de la fase actual

Centrándonos en el episodio motivo de estudio, ya en 1978 Downing y Rickels¹⁷ encontraron que presentaban mala respuesta al placebo los enfermos con depresiones crónicas, hallazgo similar al aportado posteriormente³².

Igualmente, Fairchild et al¹⁸ y Khan et al³³ señalan que a menor duración de la fase depresiva se da una mejor respuesta al placebo.

Número de episodios depresivos

El número de episodios depresivos previos no aporta diferencias entre ambos grupos de respuesta, siendo Fairchild et al¹⁸ los únicos autores en señalar este aspecto.

Tentativas de suicidio

Son los mismos autores anteriormente citados¹⁸ quienes encuentran una mayor cantidad de tentativas de suicidio en el caso de los deprimidos con respuesta positiva al placebo.

Tratamientos previos

Para Brown et al¹³, los pacientes con buena reacción al placebo habían obtenido una respuesta favorable a los antidepresivos en fases anteriores. Los autores exponen como hipótesis: a) la tendencia a mejorar con cualquier tratamiento; b) la historia de respuesta a los antidepresivos que evoca una alta expectación para la mejoría; y c) la respuesta condicionada a la ingesta de «comprimidos antidepresivos».

Predictores neuroendocrinológicos. Test de supresión con dexametasona (TSD)

Fue en la década de los 80 cuando numerosas investigaciones hacen referencia a este aspecto. Los primeros estudios encontrados en los que se aplica el TSD como predictor de respuesta al placebo fueron realizados por Brown et al y Shrivastava et al en 1985^{34,35}.

Con posterioridad, Peselow et al³⁶ encuentran que el 58% de los supresores mostraban mejoría con el placebo, mientras que ninguno de los no supresores respondieron al mismo.

Para Brown³⁷ los que respondían al placebo tenían un nivel alto de cortisol en sangre tras la prueba del TSD.

De nuevo Peselow et al, en 1989, aportan datos similares llegando a decir que el predictor más poderoso de respuesta es el nivel de cortisol en plasma tras el TSD. Por ello, la presencia de un resultado positivo sugiere la necesidad de un tratamiento activo de forma inmediata.

Otros autores (Ribeiro et al)³⁸ confirman la escasa respuesta al placebo en los deprimidos cuando no se produce supresión en el TSD.

Misceláneas

Etnicidad

El estudio de la etnia, y su posible influencia en la respuesta terapéutica, no sólo ha atraído la atención hacia trabajos sobre la predicción de la respuesta a los antidepresivos^{39,40}, sino también en el caso del placebo.

Golberg et al⁴¹ aportan que los sujetos afroamericanos se muestran respondedores a la toma del placebo.

De modo similar, Sato et al¹⁶, de forma mucho más rotunda, confirman que todos los pacientes de su muestra de dicha raza respondieron con la toma del placebo. Ninguno de los autores aporta hipótesis alguna y, simplemente, constatan el dato.

Estacionalidad

TABLA 1. Predictores de respuesta al placebo: variables más significativas

	<i>Respuesta positiva</i>	<i>Respuesta negativa</i>
Predictores sociales	Factores desencadenantes ^{13,20-22} Soporte social ²³	
Predictores nosológicos	Trastorno distímico ¹⁶	Criterios de endogeneidad (RDC) o melancolía (DSM-III) ^{13,18,24-27}
Predictores clínicos	Menor puntuación en: trabajo y actividades ¹⁸ Mayor puntuación en: trastornos del sueño ²⁸ Mayor respuesta en: ideación suicida, insomnio y pérdida de peso ²⁹	Mayor puntuación en: anorexia, anhedonia, pérdida de peso, insomnio medio y terminal, ritmo circadiano, inhibición/agitación ^{13,30} , introspección ¹⁶ Síntomas psicóticos ³¹
Predictores evolutivos	Menor duración del episodio depresivo ^{18,33}	Depresiones crónicas ^{17,32}
Predictores neuroendocrínicos: (TSD)		Sujetos no supresores ^{20,34-38}

Rabkin et al⁴² observan la presencia de un factor estacional en la respuesta al placebo, ya que el número de pacientes que responden al mismo disminuye en invierno y se incrementa en verano, con un pico en el mes de junio.

INCONSISTENCIA Y HETEROGENEIDAD DE LA RESPUESTA AL PLACEBO

Desde 1986, Rabkin y Quitkin junto con otros colaboradores⁴³ realizaron una serie de trabajos para valorar la consistencia de la respuesta terapéutica al placebo. Para ello comenzaron un seguimiento de 45 pacientes que mejoraron con placebo y los reevaluaron al cabo de tres meses. Estos sujetos presentaban un perfil característico: ser varón, soltero, con antecedentes familiares de depresión, tratamiento psiquiátrico previo, curso de la enfermedad más crónico, menor edad al comienzo de la enfermedad, pocos factores precipitantes, reunían criterios RDC para «trastorno depresivo intermitente» (equivalente a la distimia según criterios actuales) y presentaban comorbilidades psiquiátricas, tales como abuso de sustancias, ataque de pánico, homosexualidad ego-distónica, trastorno de ansiedad generalizada o bulimia. En contraste, los pacientes que permanecían bien tenían un diagnóstico de trastorno afectivo mayor primario según criterios RDC, su ajuste premórbido era adecuado y el cuadro depresivo era de tipo situacional, es decir, con presencia de factores precipitantes. Sería importante señalar que ambos grupos de pacientes tenían una puntuación muy baja en su Hamilton basal.

Con posterioridad Quitkin et al en 1991^{44,45} hablan de lo heterogénea que es la respuesta clínica al placebo: unos pacientes responden de forma precoz y otros, de manera gradual. Los primeros, aunque mejoran rápidamente, no permanecen en este estado. La respuesta gradual, por el contrario, sería más duradera. Los autores

deducen que la mejoría precoz puede achacarse a la auténtica respuesta al placebo, mientras que la mejoría progresiva podría ser el resultado de una regresión espontánea de la enfermedad.

ASPECTOS ÉTICOS DEL USO DEL PLACEBO

Un factor que podría dificultar la investigación clínica sobre el fenómeno placebo está constituido por las implícitas problemáticas éticas y legales que conlleva el uso continuado de placebo en grupos control^{46,47}. ¿Hasta qué punto resulta lícito mantener durante unas semanas a un paciente deprimido sin recibir tratamiento activo? En el XVI Congreso Internacional de Neuropsicofarmacología (Munich 1988), Brion et al⁴⁸ también plantean si es deontológico el uso del placebo en estudios doble-ciego que se realizan previamente a la comercialización de nuevos fármacos antidepresivos. Los autores concluyen que, para comparar la eficacia del producto en estudio, es mejor utilizar otro compuesto ya conocido.

Más recientemente, Rothman y Michels en 1994⁴⁹ han enfatizado que no es ético el uso continuado de grupos de control con placebo.

En 1999 la Asociación Nacional de Depresivos y Maniacodepresivos (DMDA)⁵⁰ convoca una reunión para consensuar el uso de placebo en grupos control y las aportaciones fueron divulgadas en el año 2000. Una de las conclusiones a las que se llega en dicha conferencia es que el uso de placebos en los ensayos clínicos con pacientes unipolares y bipolares sigue estando justificado científicamente^{51,52}. Sin embargo, otros autores defendieron lo contrario⁵³⁻⁵⁵.

CONCLUSIONES

Las investigaciones acerca de los factores que influyen en la respuesta al placebo en los trastornos afectivos constituyen un campo que todavía permanece abierto.

Tras la revisión de la literatura que existe sobre este tema hay que hacer hincapié en los problemas surgidos fundamentalmente a causa de las diversas metodologías utilizadas por los distintos autores. Estas diferencias abarcan desde la selección de los pacientes, la evaluación de los mismos, forma y duración de los tratamientos y, lo que es más importante, la utilización de diversos criterios nosológicos a la hora de establecer los diagnósticos. Así, hay ensayos en los que se incluían enfermos con no sólo una gran variedad de síntomas comórbidos, sino también con diferente intensidad de la gravedad del cuadro. Así mismo, la distinta procedencia de las muestras, seguimiento en régimen ambulatorio o en internamiento hospitalario, producen resultados dispares. Por otro lado, las categorías diagnósticas antiguas, al no seguir los actuales criterios de clasificación nosológica, no permitían una selección homogénea de los sujetos.

No obstante, es importante destacar, una vez superadas las dificultades metodológicas, que existen unas variables más significativas en la respuesta positiva o negativa al placebo (tabla 1). Resulta evidente que los enfermos con características de endogeneidad²⁶, cuadro severo¹³ e incluso, presencia de sintomatología psicótica³¹, no responden al uso de sustancias inertes. El predictor más definitivo de respuesta al placebo lo constituye el nivel de cortisol plasmático obtenido con el TSD²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liberman R. An analysis of the placebo phenomenon. *J Chronic Diseases* 1962;15:761-6.
2. Bercher H. The powerful placebo. *J Am Med Ass* 1955;159:1602-6.
3. Kiloh G, Ball B, Garside F. Pronostic factors in treatment of depressive states with imipramine. *Brit Med J* 1962;1:1225-7.
4. Greenblat M, Grosser G, Wechsler H. Differential response of hospitalised depressed patients to somatic therapy. *Am J Psychiat* 1964;120:935-45.
5. Morris J, Beck A. The efficacy of antidepressant drugs: A review of research (1958-1972). *Arch Gen Psychiat* 1974;30:667-74.
6. Fawcett J, Barkin RL. Efficacy Issues With antidepressants. *J Clin Psychiat* 1997;58 Suppl 6:32-9.
7. Davis JM, Wang Z, Janicak PG. A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders. *Psychopharmacol. Bull* 1993;29:175-81.
8. Mc Guillion J. The placebo and his role in clinical pharmacology. *Methods. Find Exp Clin Pharmacol* 1979;1(2):115-20.
9. Shapiro AK, Struening EL, Shapiro E. The reliability and validity of a placebo test. *J Psychiatr Res* 1979;15:253-90.
10. García Alonso F. El efecto placebo en ensayos clínicos. *JANO* 1997; vol.LII, 1202:70.
11. Guallar E, Jiménez FJ, García Alonso F, Backke OM. La regresión a la media en la investigación y práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1997;109:23-6.
12. Pearson HM. What happened at Hawthorne? *Science* 1974;183:922-32.
13. Brown WA, Johnson ME, Mon-Gy Chen. Clinical features of depressed patients who do and do not improve with placebo. *Psychiat Research* 1991;41:203-14.
14. Raskin A, Schulternbrandt G, Reating N. Differential response to chlorpromazine, imipramine and placebo. *Arch Gen Psychiat* 1970b;23:164-73.
15. Raskin A, Crook H. The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressant drugs. *Psychol Med* 1976;6:59-70.
16. Sato TL, Turnbull C, Davidson J, Madakasira S. Depressive illness and placebo response. *Int J Psychiatr Med* 1984;14:171-9.
17. Downing R, Rickels K. Predictors of response to amitriptyline and placebo in three outpatient treatment settings. *J Nerv Ment Dis* 1973;156:109-29.
18. Fairchild CJ, Rush AJ, Vasavada N. Which depressions respond to placebo? *Psychiat Res* 1986;18:217-26.
19. Peselow ED, Stanley M, Wolkin A, Robins C, Barouche F, Fieve R. Clinical Features, DST, and Response to Placebo in Depressed Outpatients. En: Lerer B, Gershon S, editores. *New Directions in affective Disorders*. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 596-601.
20. Stewart JW, Quitkin F, Liebowitz M, Mc Grath P, Harrison W, Klein DE. Efficacy of desipramine in mildly depressed patients. *Archives of General Psychiatry* 1983;40:222.
21. Kahn A, Dunner D. Clinical predictors of placebo response in depressed outpatients. En: *Abstracts of 1987 Annual Meeting of the American College Neuropsychopharmacology*. Nashville: Tenn. ACNP; 1987.
22. Rabkin JG, Stewart JW, Mc Grath PJ, Markowitz JS, Harrison W, Quitkin FM. Baseline Characteristics of 10-Day Placebo washout responders in Antidepressant Trials. *Psychiatr Research* 1987;21:9-22.
23. Tomaszewska W, Peselow ED, Barouche F, Fieve RR. Antecedent life events, social supports and response to antidepressants in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:352-7.
24. Fairchild CJ, Rush AJ. Clinical Characteristics of Placebo response in depression. En: Lerer B, Gershon S, editores. *«New Directions in Affective Disorders»*. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 587-91.
25. Quitkin F, Rabkin J, Markowitz J, Stewart J, Mc Grath P, Harrison W. Use of pattern analysis to identify true drug response. *Arch Gen Psych* 1987;44:259-64.
26. Nelson J, Mazure C, Jatlow P. Does melancholia predict response in major depression? *J Affect Disord* 1990;18:157-65.

27. Quitkin FM. Placebos. Drug Effects and Study Design: A Clinician's Guide. *Am J Psychiatry* 1999;156 (6):829-36.
28. Brown WA, Durnseil BE, Wernicke JF. Placebo response in depression: a search for predictors. *Psychiat Res* 1988;26:259-64.
29. Amsom C, De Backer-Dierckx G, Vereecken JL. Sleep disorders in patients with depression: double-blind placebo-controlled evaluation of the value of pampamperone (dipiperon). *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55:116-22.
30. Paykel E. Depressive typologies and response to amitriptyline. *Brit J Psychiat* 1972;120:147-56.
31. Spiker D, Kupfer D. Placebo response rates in psychotic and non-psychotic depression. *J Affect Disord* 1988;14:21-3.
32. Brown W. Predictors of placebo response in depression. *Psychopharmacology. Bull* 1988;24:14-7.
33. Khan A, Dager SR, Cohen S, Avery DH, Scherzo BA, Dunner DL. Chronicity of depressive episode in relation to antidepressant-placebo response. *Neuropsychopharmacol* 1991;4:125-30.
34. Brown WA, Arato M, Shrivastava RK. DST nonsuppression predicts poor placebo response in depression. En: *Proceeding of the 16th International Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Japan*; 1985.
35. Shrivastava RK, Schwimmer R, Brown RA. The DST predicts poor placebo response in depression. Dallas: Scientific Proceeding of the APA; 1985.
36. Peselow ED, Lautin A, Wolkin A. The dexamethasone suppression test (DST) and response to placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:286-91.
37. Brown WA. Pretreatment Pituitary-Adrenocortical Status: Prediction of Placebo Response in Depression. En: Lerer B, Gershon S, editores. *New Directions in Affective Disorders*. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 593-5.
38. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L. The DST as a Predictor of Outcome in Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiat* 1993;150:1618-29.
39. Raskin A, Crook H. Antidepressant in black and white outpatients. Differential response to a controlled trial of chlorpromazine and imipramine. *Ach Gen Psychiat* 1975;32:643-9.
40. Zisook S, Jaffe K, Click M, Lloyd C. Rapid-responders to tricyclic antidepressants. *J Psychiat Treat Evaluat* 1982;4:73-80.
41. Goldberg C, Schoder R, Davidson M, Cayce P. Sex and race differences in response to drug treatments. *Psychopharmacol* 1966;9:31-47.
42. Rabkin JG, Stewart JW, McGrath PJ, Markowitz JS, Harrison W, Quitkin FM. Baseline characteristics of 10-day placebo washout responders in antidepressants can be identified. *Am J Psychiat* 1993;150: 566-70.
43. Rabkin JG, McGrath P, Stewart J, Harrison W, Markowitz J, Quitkin F. Follow-up of patients who Improved during placebo washout. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(5):274-8.
44. Quitkin FM, Rabkin JG, Stewart JW, McGrath PJ, Harrison W, Ross DC, et al. Heterogeneity of Clinical Response During Placebo Treatment. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):193-6.
45. Quitkin FM, McGrath PJ, Rabkin JG, Stewart JW, Harrison W, Ross DC, et al. Different Types of placebo response in Patients Receiving Antidepressant. *Am J Psychiatry* 1991;148(2):197-203.
46. Helm A. Truth telling, placebo and deception. *Av Spa Environm Med* 1985;56:69-72.
47. Klerman G. Scientific and ethical considerations in the use of placebo controls in clinical trials in psychopharmacology. *Psychopharm Bull* 1986;22:25-9.
48. Brion S, Gailledrean J, Gailledrean M. Requiem for placebo in trials of new antidepressant drugs. En: XVIth CINP Congress (abstracts). Munich; 1988.
49. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:394-8.
50. Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A, Charles G. Use of a placebo in clinical trials. *Eur Psychiatry* 1998; 13:254-63.
51. Schatzberg AF, Kraemer HC. Use of placebo control groups in evaluating efficacy of treatment of unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2000;47:736-44.
52. Keck PE, Welge JA, Strakowski SM, Arnold LM, McElroy SL. Placebo effect in randomized, controlled maintenance studies of patients with bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000;47:756-61.
53. Lavori PW. Placebo control groups in randomized treatment trials: A statistician's perspective. *Biol Psychiatry* 2000;47:724-6.
54. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS. Special issues in trial design and use of placebo in bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2000;47:727-32.
55. Krishnan KRR. Efficient trial designs to reduce placebo requirements. *Biol Psychiatry* 2000;47:724-6.