
ENTROPÍA APROXIMADA DEL EFECTO PLACEBO EN ENSAYOS CLINICOS CON ANTIDEPRESIVOS DE NUEVA GENERACIÓN

Cuestas María Eloisa¹, Cuestas Eduardo²

Resumen:

Investigaciones recientes concluyeron que los antidepresivos son ineficaces para tratar las depresiones moderadas o severas. Estadísticamente, no sería diferente la mejoría que experimentan los pacientes tratados con medicamentos activos o con placebo. Algunos autores han atribuido este fracaso a la variabilidad o falta de regularidad del efecto placebo en pacientes deprimidos o a artificios inducidos por los meta-análisis. Este hecho pone de manifiesto las dificultades que enfrenta la investigación de psicofármacos en la depresión y reaviva la polémica respecto de la utilidad del empleo de placebo en esos estudios. Este trabajo tuvo por objetivo determinar la variabilidad del efecto placebo en ensayos clínicos con antidepresivos. Se realizó un análisis secundario de los datos de 35 trabajos, presentados como evidencia a la Food and Drug Administration (FDA) para la aprobación de antidepresivos de nueva generación, todos ellos a doble ciego controlados con placebo, en pacientes con trastorno depresivo unipolar leve o moderado, de acuerdo a los criterios del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Los artículos revisados incluyeron 5133 pacientes. Se realizó el cálculo del coeficiente de variabilidad, autocorrelación y la entropía aproximada de los efectos placebo y tratamiento para determinar si la variabilidad o regularidad de los mismos entre los diferentes estudios debe ser imputada a los métodos meta-analíticos, al efecto placebo o a la ineficacia del tratamiento en sí. El coeficiente de variabilidad en el grupo placebo fue de 26,49% y en el tratamiento 18,81%. La autocorrelación del efecto placebo se encontró dentro de los límites confidenciales, mientras que en el grupo tratamiento presentaba variación cíclica. El valor de la entropía aproximada ($EnAp$ $N=35$, $m=2$, $r=2$) en el grupo placebo fue de 0,5579 y en el grupo tratamiento de 0,5744, lo que permite concluir que el efecto placebo es altamente constante y regular en los modelos complejos no lineales. La aparente variabilidad del efecto placebo en pacientes deprimidos se debería entonces a artificios inducidos por los análisis realizados en modelos lineales simples.

Palabras clave: depresión, antidepresivo, placebo, entropía aproximada.

1 Facultad de Matemática, Astronomía y Física. Universidad Nacional de Córdoba.

2 Área de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba.

Correspondencia:

Dr. E.Cuestas. Departamento de Docencia e Investigación Hospital Privado Av. Naciones Unidas 346
5016- Córdoba ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

Los autores manifiestan que no presentan conflictos de intereses.

El trabajo fue realizado con fondos propios

Fecha de envío: 28/02/2011

Fecha de aceptación: 30/05/2011

Abstract

Recent research concluded that antidepressant drugs are ineffective in treating moderate or severe depression. Statistically, there are no differences between the results with active drugs or placebo. Some authors have attributed this fail to variability or irregularity of the placebo effect in depressed patients or artifacts induced by meta-analysis.

This fact highlights the difficulties faced by the research of psychoactive drugs in depression and re-opens the debate about the usefulness of the employ of placebo in these studies. This study aimed to determine the variability of the placebo effect in antidepressant clinical trials in simple linear and non-linear complex models. We performed a secondary analysis of data from 35 trials presented as evidence to the Food and Drug Administration (FDA) for approval of new generation antidepressants, all double-blind controlled with placebo in patients with unipolar mild or moderate depressive disorder, according to the criteria of "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Articles reviewed included 5133 patients. We have calculated the coefficient of variability, autocorrelation and approximate entropy of the placebo and treatment effects to determine whether the variability or regularity between different studies should be attributed to meta-analytical methods, placebo effect or ineffective treatment itself. The coefficient of variability in the placebo group was 26.49% and 18.81% in the treatment group. The placebo effect autocorrelation was within the confidential limits while the treatment group was outside showed cyclical variation. The approximate entropy value (ApEn $N=35, m=2, R=2$) in the placebo group was 0.5579 and 0.5744 in treatment group, leading to the conclusion that placebo effect is highly consistent and regular in complex non-linear models. The apparent variability of the placebo effect in depressed patients should be due to artifacts induced by simple linear models analysis.

Key words: depression, antidepressives, placebo, approximate entropy

Introducción

Se define como "placebo" a sustancias inertes o a procedimientos de apariencia idéntica al tratamiento farmacológico activo o al tratamiento médico que se está investigando. También se pueden emplear como placebo sustancias activas que producen efectos similares al fármaco en estudio, pero que carecen de la propiedad que se supone terapéuticamente eficaz. Los placebos se emplean con la finalidad de controlar los efectos psicológicos del tratamiento y los resultados que producen se denominan "efecto placebo". En cambio, se denomina "efecto nocebo" a las reacciones adversas a aspectos incidentales del tratamiento; son muy comunes en pacientes y voluntarios sanos que participan en estudios clínicos y una causa común de incumplimiento de los tratamientos⁽¹⁾.

Un trabajo publicado recientemente concluyó que los antidepressivos de nueva generación son in-

eficaces para tratar las depresiones moderadas o severas⁽²⁾. Estadísticamente, no sería muy diferente la mejoría que experimentan estos cuadros con medicamentos o con placebo. Sólo en los pacientes con depresiones más extremas la eficacia de los antidepressivos parece ser significativa. No obstante, la aparente eficacia en este grupo no se debería a la efectividad del medicamento, sino a una menor respuesta al placebo. El estudio que comentamos se basó en los ensayos clínicos presentados como evidencia a la Food and Drug Administration (FDA) para la aprobación de antidepressivos de nueva generación. Los autores efectuaron un metaanálisis de 37 estudios que incluían 5.133 pacientes, analizaron tanto estudios publicados como no publicados, todos ellos a doble ciego controlados con placebo, en pacientes con trastorno depresivo unipolar, acorde con los criterios del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)". Concluyeron

que la evidencia para prescribir antidepresivos es escasa y sólo deberían indicarse en pacientes que sufren cuadros depresivos más severos o cuando hayan fracasado los tratamientos alternativos. Esta situación pone de manifiesto las dificultades que enfrenta la investigación de psicofármacos en la depresión y reaviva la polémica respecto de la utilidad y justificación del empleo de placebo en esos estudios.

En los pacientes con depresión, la respuesta al placebo parece ser extremadamente alta, lo que arroja dudas sobre la verdadera eficacia de los antidepresivos. Se ha planteado que esto puede deberse a un artificio de los métodos de metaanálisis, ya que los estudios difieren en las estrategias de investigación y en el análisis de los datos.

No obstante, cuando otras patologías son sometidas al mismo procedimiento, las cifras de respuesta al placebo son menores. Por ejemplo, un metaanálisis del Quality Assurance Project encontró que el placebo producía un 60% de la mejoría en la depresión, en cambio sólo era de un 53% en el trastorno de ansiedad generalizada, 23% en agorafobia, 21% en trastorno obsesivo compulsivo y prácticamente 0% en esquizofrenia⁽¹⁾⁽³⁾. Por lo tanto, la elevada respuesta al placebo en los estudios sobre depresión parece obedecer a otra causa.

Diferentes factores pueden contribuir a la elevada respuesta a placebo en los estudios con antidepresivos. Entre ellos se encuentran las características de las enfermedades crónicas, el fenómeno estadístico de regresión a la media, el curso natural de la depresión, las limitaciones de las escalas para medir los síntomas depresivos y el efecto beneficioso de estar en tratamiento.

Las personas con enfermedades crónicas, como la depresión, generalmente buscan ayuda cuando se agravan sus síntomas. Por las fluctuaciones naturales del cuadro es probable que hayan mejorado en la siguiente evaluación. Los sucesos vitales influyen en la depresión: los negativos la empeoran y los positivos la mejoran. Las situaciones adversas a veces se resuelven por sí mismas. Experiencias positivas inesperadas pueden

iniciar un proceso de mejoría de los síntomas depresivos. Cambios en el soporte social de los pacientes también pueden influir en los síntomas⁽⁴⁻¹²⁾.

Este trabajo tuvo por objetivo determinar si el fracaso en el tratamiento de la depresión se debe a la ineficacia de los antidepresivos de nueva generación o bien a la variabilidad o irregularidad del efecto placebo en sí o a la imputada a los métodos meta-analíticos de los ensayos clínicos controlados.

Problemas Metodológicos de la Respuesta a Placebos en Depresión

Varios mecanismos pueden subyacer a la respuesta placebo. Entre ellos se cuentan los factores socioculturales, como el sistema de creencias de los pacientes y de los terapeutas, los que pueden diferir del pensamiento y del método científico occidentales. Antropólogos médicos, psiquiatras y psicólogos han estudiado las creencias mágicas, no lógicas, considerándolas aspectos claves del mecanismo del placebo. Cuando un tratamiento carece de una teoría lógica de su acción, la eficacia que se le atribuye deriva de creencias determinadas culturalmente⁽¹⁾.

La respuesta al placebo puede ser determinada de un modo importante por el solo hecho de encontrarse en tratamiento. La incorporación a un protocolo de investigación significa ser sometido a una evaluación completa, tener la oportunidad de hablar sobre el malestar, recibir una explicación del mismo, ser examinado por un terapeuta experto y por un equipo con experiencia y recibir un tratamiento plausible, lo que infunde expectativas de mejoría, entusiasmo y una visión positiva⁽¹⁰⁾. El contacto entre el equipo de investigadores y el paciente puede tener por sí mismo un efecto terapéutico. Por lo tanto, el empleo de placebo no significa que no se esté administrando un tratamiento, sino que se está proporcionando un tratamiento no específico⁽¹³⁾. Algunos investigadores han sugerido que las expectativas basadas en el tamaño de las píldoras, su tipo, color y cantidad influyen sobre la mejoría⁽¹⁾. Múlti-

ples cápsulas y de gran tamaño ejercerían un mayor efecto placebo que una sola tableta de tamaño pequeño. Además, el color puede sugerir potencia y eficacia.

La respuesta placebo es fuertemente influida por la calidad de la relación médico-paciente. Una buena relación ayuda a aumentar la adherencia al tratamiento, favorece el efecto placebo y disminuye el efecto nocebo. Pueden influir además fenómenos tales como la transferencia, la sugestión, la reducción de la culpa, la persuasión y el condicionamiento. La convicción que tiene el médico respecto de la potencia del fármaco transmite una poderosa expectativa a un paciente esperanzado y puede constituir un importante mediador de la eficacia terapéutica.

Por eso, en investigación siempre hay que tener presente el "sesgo de la observación o del observador", que consiste en que los observadores pueden inducir respuestas por motivos conscientes o inconscientes, o a extraer determinadas conclusiones de los datos⁽¹⁴⁾. Esto lleva a que existan grupos de investigadores más "placebógenos" que otros, lo que puede influir de modo importante en los estudios multicéntricos.

El estudio de los mecanismos neurobiológicos de la respuesta a placebo en depresión es un área de muy reciente desarrollo⁽¹⁵⁾. Los pacientes depresivos que reciben placebo muestran cambios eléctricos y metabólicos en el cerebro. En un estudio se encontró que el placebo inducía cambios electroencefalográficos en la corteza prefrontal, particularmente en el hemisferio derecho⁽¹⁶⁾. Estos hallazgos podrían ser usados para identificar a los sujetos propensos a responder al placebo.

Otro estudio evaluó los cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa mediante tomografía por emisión de positrones en pacientes con depresión unipolar⁽¹⁷⁾. El tratamiento con placebo se asoció a un aumento del metabolismo en las siguientes regiones: prefrontal, cíngulo anterior, premotor, parietal, ínsula posterior y corteza cíngulada anterior. Asimismo, hubo disminución del metabolismo en la corteza cíngulada subgenual, parahipocampo y tálamo. Es de gran interés que esas regiones también fueron afectadas por flu-

oxetina (un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina), lo que sugiere un posible rol de la serotonina en el efecto antidepresivo inducido por el placebo⁽¹⁸⁾.

Materiales y Métodos

Búsqueda de los estudios

Se procuró identificar los ensayos clínicos de fase 2 y 3 de las drogas antidepresivas de nueva generación: fluoxetina, venlafaxina, nafazodona y paroxetina; presentados como evidencia para su aprobación por la FDA entre 1987 y 2010 disponibles en el sitio web de esa institución. De dicha base de datos extrajimos los datos de eficacia de todos los ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo. Los estudios para ser incluidos debían tener por lo menos 8 semanas de tratamiento, con un diagnóstico de depresión realizado según criterios uniformes de DSMIV, y valoración de la eficacia de tratamiento por la escala de Hamilton⁽¹⁾. Se estudiaron tanto los trabajos publicados como los inéditos., según los datos obtenidos en PubMed, examinando el período 1987-2010, utilizando las palabras clave : depression, depressive, depressed , placebo, fluoxetina, venlafaxina, nafazodona y paroxetina.

Selección de los estudios

Se siguió el algoritmo sugerido por la lista de chequeo QUORUM. Se encontraron 47 estudios de los cuales se excluyeron 12 estudios , pues no se podían relevar con certeza las diferencias en los puntajes de Hamilton basales y finales, tanto en el grupo placebo como en el tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables continuas normales se describieron en medias con desvío estándar y las discretas en porcentajes con IC95%.

Se calculó el coeficiente de variación porcentual mediante la fórmula (desvío estándar/promedio) x 100.

Para determinar la autocorrelación de la serie y graficarla se utilizó el programa SPSS v 11 (Chicago, Illinois)

Cálculo de la entropía aproximada

La entropía es una medida de desorden consagrada por la segunda ley de la termodinámica, la cual establece que los estados de un sistema tienden a evolucionar desde formas ordenadas aunque estadísticamente menos probables hacia configuraciones menos ordenadas, pero estadísticamente más probables.

En relación al análisis de una serie ordenada de datos la llamada Entropía aproximada (EnAp) proporciona el grado de variabilidad del conjunto de datos en cuestión. Si se entiende EnAp como una medida de complejidad los valores más pequeños indican una gran regularidad, mientras que los valores más grandes revelan un mayor desorden o irregularidad.

Como ya se dijo, la entropía aproximada se utiliza para medir la regularidad de una serie ordenada de N datos, SN. La misma se relaciona con la probabilidad de que subsecuencias de datos de longitud m presenten patrones de recurrencia, es decir que sean similares entre sí, dentro de un intervalo de tolerancia r.

Nosotros ya hemos publicado un algoritmo de cálculo para tal fin ⁽¹⁹⁾, por lo que aquí nos limitaremos a dar una breve descripción del mismo:

Para comenzar se debe considerar el conjunto Pm de los vectores o patrones de longitud m, que pueden definirse dentro de SN, es decir Pm = [Pm(1), Pm(2), ..., Pm(N-m+1)], donde Pm(i) es un vector de dimensión m con el dato i como primera componente, el dato i+1 como segunda y así sucesivamente.

En segundo lugar se calcula

$$Cim(r) = nim(r)/N-m+1$$

Donde nim(r) es el número de patrones en Pm que son similares a Pm(i) dado el criterio de similitud r, de esta manera la cantidad Cim(r) es la fracción de vectores en Pm que son similares a aquel que comienza en el dato i. Luego de calcular Cim(r) para cada vector en Pm, se define Cm(r) como la media de los valores Cim(r) obtenidos. La cantidad Cm(r) expresa la prevalencia de patrones repetitivos de longitud m en SN. Finalmente es posible definir la EnAp de SN, para vectores de longitud m y un criterio de similitud r como:

$$ApEn(SN,m,r) = \ln [Cm(r)/ Cm+1(r)]$$

Calculando el logaritmo natural de la prevalencia relativa de los patrones repetidos de longitud m comparados con los de longitud m+1.

Valores pequeños de EnAp implican una mayor probabilidad de que patrones similares sean seguidos por un patrón adicional sucesivo similar, mientras que si la serie tiene secuencias de valores muy irregulares o variables, la ocurrencia de patrones similares no tendría valor predictivo para las mediciones sucesivas, y el valor de la EnAp sería entonces mayor.

Para el cálculo de la entropía aproximada se elaboró un programa en lenguaje Fortran 90.

Recaudos éticos:

Al tratarse de un estudio de análisis de datos secundarios, el Comité de Evaluación Interna del Hospital Privado consideró que no era necesario proceder a su evaluación ética.

Resultados

Fueron analizados finalmente 35 ensayos clínicos alatorizados, realizados a doble ciego y que controlaron con placebo la efectividad de los antidepresivos de nueva generación (fluoxetina, venlafaxina, nafazodona y paroxetina.), estos pueden ser observados en la tabla 1, tal cual como aparecen en los registros de la FDA, los estudios son identificados por el número de protocolo (Según protocolos FOTA citando el n° de protocolo y el nombre de la droga). La tabla incluye los valores basales de gravedad y posterior mejoría según la escala de Hamilton, tanto para los grupos de tratamiento como para los controles con placebo, así como también el número de pacientes incluidos en cada grupo y protocolo.

La media de mejoría en el total de los grupos placebo de todos los estudios (diferencia entre valores basales y finales por la escala de Hamilton) fue de $7,53 \pm 2$ con un coeficiente de variabilidad de 26,49%, mientras que la misma en la totalidad de los grupos de tratamiento fue de $10,45 \pm 1,96$ con un coeficiente de variación de 18,81%.

La autocorrelación de los valores finales de la escala de Hamilton en la totalidad de los grupos

Protocolo	Tratamiento	Basal	Final	n	Control	Basal	Final	n	N
19	Fluoxetina	28.6	12.5	22	Placebo	28.2	5.5	24	46
25	Fluoxetina	26.2	7.2	18	Placebo	25.8	8.8	24	42
27	Fluoxetina	27.5	11	181	Placebo	28.2	8.4	163	344
62(leve)	Fluoxetina	17	5.89	299	Placebo	17.4	5.82	56	355
62(mod)	Fluoxetina	24.3	8.82	297	Placebo	24.3	5.69	48	345
203	Venlafaxina	26.6	11.2	231	Placebo	25.3	6.7	92	323
301	Venlafaxina	25.4	13.5	64	Placebo	24.6	9.45	78	142
302	Venlafaxina	25	11.9	65	Placebo	24.4	8.88	75	140
303	Venlafaxina	23.6	10.1	69	Placebo	24.6	9.89	79	148
313	Venlafaxina	25.7	11	227	Placebo	25.4	9.49	75	302
206	Venlafaxina	28.2	14.2	46	Placebo	28.6	4.8	47	93
03A0A003	Nefazodona	25.4	9.57	101	Placebo	25.9	8	52	153
03A0A004A	Nefazodona	23.4	8.9	153	Placebo	23.5	8.9	77	230
03A0A004B	Nefazodona	25.3	11.4	156	Placebo	25	9.5	75	231
030A2-0004/0005	Nefazodona	23.4	10	74	Placebo	24	9.84	70	144
030A2-0007	Nefazodona	25.7	12.3	175	Placebo	26.4	9.8	47	222
CN104-002	Nefazodona	23.3	10.8	57	Placebo	23.1	8.2	57	114
CN104-005	Nefazodona	24.5	12	86	Placebo	23.3	8	90	176
CN104-006	Nefazodona	23.8	10	80	Placebo	23.5	8.9	78	158
01-001	Paroxetina	28	13.5	24	Placebo	27.4	10.5	24	48
02-001	Paroxetina	26.6	12.3	51	Placebo	25.9	6.8	53	104
02-002	Paroxetina	25	10.9	36	Placebo	24.9	5.8	34	70
02-003	Paroxetina	28.6	9.7	33	Placebo	28.9	7.2	33	66
02-004	Paroxetina	28.9	12.7	36	Placebo	27.3	7.6	38	74
03-001	Paroxetina	24.9	10.8	40	Placebo	24.8	4.7	38	78
03-002	Paroxetina	24.9	8	40	Placebo	25.6	6.2	40	80
03-003	Paroxetina	25.7	9.9	41	Placebo	27	10	42	83
03-004	Paroxetina	27.6	10.4	37	Placebo	27	6.7	37	74
03-005	Paroxetina	26.1	10	40	Placebo	26.8	4.1	42	82
03-006	Paroxetina	29.7	9.1	39	Placebo	28.7	3	37	76
PAH09	Paroxetina	25.2	9.1	403	Placebo	24.5	8.2	51	454
UK06	Paroxetina	23.7	6	19	Placebo	24.2	6.2	22	41
UK12	Paroxetina	22.8	9.1	19	Placebo	22.3	6.7	10	29
UK09	Paroxetina	26.8	8.8	20	Placebo	25.5	4.5	21	41
PAR07	Paroxetina	30.5	13.1	13	Placebo	28.3	10.9	12	25

placebo, fue muy consistente, ya que ninguno de los mismos se encontró por fuera de los límites de confianza (ver figura 1), mientras que la autocorrelación de los valores finales de la escala de Hamilton en el total de los grupos de tratamiento los coeficientes rebasan en dos oportunidades los límites confidenciales, mostrando un patrón de variación cíclica (ver figura 2).

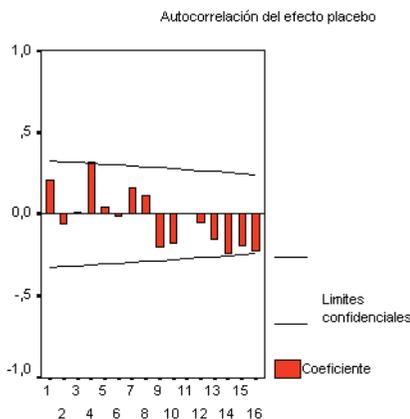


Figura 1. Autocorrelación del efecto placebo.

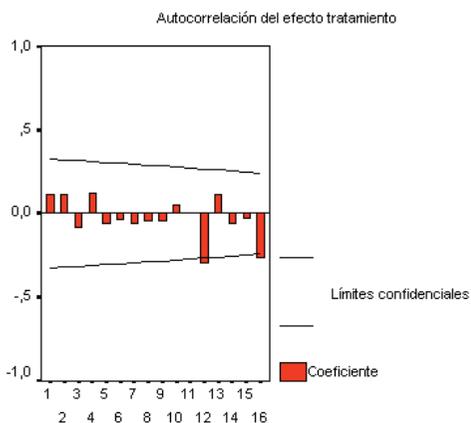


Figura 2. Autocorrelación del efecto de tratamiento.

El cálculo de la entropía aproximada ($EnAp N = 35, m = 2, r = 2$) de la serie de valores del total de los grupos placebo, arrojó un valor de 0,5579; mientras que en la totalidad de los grupos de tratamiento arrojó un valor de entropía aproximada de 0,5744.

Discusión

Se considera que la elevada respuesta al placebo en la depresión reduce el poder de los estudios clínicos y dificulta la evaluación de nuevos tratamientos. Este hecho muestra que el desarrollo de nuevos antidepresivos se ve complicado por la dificultad de demostrar su superioridad sobre el placebo o su equivalencia al tratamiento establecido. Más de un tercio de los estudios publicados sobre antidepresivos fracasa en demostrar eficacia, por lo que algunos autores han pregonado la necesidad de nuevas estrategias para reducir sistemáticamente las fuentes de variación⁽²⁰⁾. Se ha sugerido reclutar sujetos con enfermedad moderada y severa y establecer un período de cuatro semanas en el que reciban educación respecto de cómo manejar su depresión. De este modo, se reduce el número de individuos respondedores a placebo que ingresan en la siguiente etapa del estudio. Otro diseño consiste en administrar placebo por dos semanas, previo al inicio del estudio comparativo. No obstante, esta estrategia no resulta útil en los estudios en fase aguda⁽²¹⁾.

Se han propuesto alternativas al empleo de grupos control que reciben placebo. Entre ellas se encuentran los estudios de adición de fármaco, diseños de dosis variables, establecimiento a priori de un umbral usando un fármaco activo como control para las comparaciones y la comparación con controles históricos⁽²²⁾.

Aunque los estudios con adición de fármacos no eliminan la necesidad de placebo, sí eliminan la monoterapia con placebo. Sin embargo, por la adición del agente primario en los dos grupos en comparación, se requieren grandes poblaciones de sujetos para lograr un poder estadístico suficiente que permita diferenciar entre fármaco y

placebo, y también puede influir en la mayor duración del estudio. El empleo de dosis variables del fármaco en estudio permite establecer las dosis apropiadas, pero debe quedar claramente establecido en el consentimiento informado que algunos pacientes recibirán dosis que no son terapéuticas.

El establecimiento de un efecto umbral que el nuevo fármaco debe superar puede obviar la necesidad del control con placebo. No obstante, no se puede excluir la posibilidad de un importante efecto placebo, tanto al establecer el umbral como al administrar el nuevo tratamiento.

La comparación de la eficacia de un nuevo fármaco con los datos históricos de estudios anteriores también se ha sugerido como una alternativa para evitar el empleo de placebo. Sin embargo, la variabilidad de las escalas empleadas y de los criterios diagnósticos y las diferencias temporales en las características clínicas y demográficas de los sujetos limitan su utilidad.

En general, se concuerda en que un estudio bien diseñado puede reducir pero nunca eliminar la respuesta a placebo. El tema continúa siendo un desafío abierto para los investigadores.

Este estudio demuestra que la variabilidad que se le imputa al efecto placebo en sí mismo o a las distorsiones provocadas por los métodos meta-analíticos en los pacientes con depresión moderada a severa no es tal, los valores de respuesta a placebo son altamente regulares, constantes y predecibles en los diferentes estudios analizados y no representan un sistema caótico e impredecible; por el contrario, aparentemente la elevada variabilidad que se atribuye al efecto placebo en los pacientes deprimidos debe ser atribuida a artificios introducidos por los análisis lineales simples.

Aparentemente más que buscar nuevas metodologías de comparación para la investigación de nuevos psicofármacos en la depresión, éstos deberán mejorar su potencia para poder superar la regla de oro del control con placebo.

El presente estudio representa el conjunto de los hallazgos de un gran número de estudios realizados sobre una homogénea y muy elevada

muestra de pacientes, medidos todos con igual regla para el diagnóstico (DSMIV) y para la valoración de los puntos finales (escala de Hamilton), lo que otorga una considerable robustez a sus resultados.

A su vez este artículo posee las limitaciones inherentes al análisis entropico de series de datos clínicos, las cuales son: En primer lugar, la entropía aproximada depende en gran medida de la longitud de la serie de datos registrada y es uniformemente más baja que la esperada cuando los registros son cortos. En segundo lugar, carece de la consistencia relativa. Es decir, si la entropía aproximada de un conjunto de datos es mayor que la de otro, debe continuar siendo mayor, aunque en los hechos no siempre ocurre, que los valores estudiados permanezcan más elevados de todas las condiciones de prueba⁽²³⁾. Estas limitaciones se controlaron demostrando la consistencia de los valores hallados con otros métodos de análisis de series de datos, como la autocorrelación, donde el efecto tratamiento mostró una marcada carencia de regularidad (como era de esperar) en comparación con el efecto placebo. Consideramos necesario que futuras investigaciones con series de datos más extensas o aplicando técnicas de entropía muestral confirmen nuestro hallazgo.

En conclusión el efecto placebo es altamente constante y regular en los modelos complejos no lineales. La aparente variabilidad del efecto placebo en pacientes deprimidos se debe entonces a artificios inducidos por los análisis realizados en modelos lineales simples.

Bibliografía

1. Straus JL von Ammon, Cavanaugh S. Placebo effects. *Issues for clinical practice in psychiatry and medicine. Psychosomatics* 1996; 37: 315-326.
2. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Jonson BT. Initial severity and antidepressants benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PloS Med* 2008; 5: e45.
3. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy (Editorial). *Br J Psychiatry* 2001; 178: 192-194.

4. Kendler KS, Walters EE, Kessler RC. The prediction of length of major depression episodes: results from an epidemiological survey of female twins. *Psychological Medicine* 1997; 27: 107-117.
5. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy (Editorial). *Br J Psychiatry* 2001; 178: 192-194.
6. Thase ME. Remission is the optimal goal of acute phase antidepressant therapy. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(Suppl 1): 7-16.
7. Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments of antidepressants and placebo response rates in antidepressant efficacy trials. Meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 287-292.
8. Brown WA, Khan A. Which depressed patients should receive antidepressants? *CNS Drugs* 1994; 5: 341-347.
9. Bialik RJ, Ravindran AV, Bakish D, Lapierre YD. A comparison of placebo responders and non responders in subgroups of depressive disorders. *J Psychiatry Neurosci* 1995; 20: 265-270.
10. Khan A, Brown WA. The placebo enigma in antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 123-125.
11. Sonawalla SB, Fava M. Severe depression: is there a best approach? *CNS Drugs* 2001; 15: 765-776.
12. Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, et al. Use of pattern analysis to predict differential relapse of remitted patients with major depression during 1 year of treatment with fluoxetine or placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 334-343.
13. Ranga RK. Efficient trial design to reduce placebo requirement. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 724-726.
14. Lolas F. Depresión y efecto placebo: un tema de investigación bioética. *Monografías de Psiquiatría* 2003; 15(3): 17-20.
15. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008; 59: 565-590.
16. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 122-129.
17. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-737.
18. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological Mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005; 25: 10390-10402.
19. Cuestas E. [Complex systems variability analysis using approximate entropy.]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2010 Jun;67(1):77-80.
20. Thase ME. How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatment for depression? *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 4): 23-31.
21. Trivedi MH, Rush H. Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 33-43.
22. Keck PE, Welge JA, McElroy SL, Arnold LM, Strakowski LM. Placebo effect in randomized, controlled studies of acute bipolar mania and depression. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 748-755.
23. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jun;278(6):H2039-49. PubMed PMID: 10843903.