El rol del placebo frente a los antidepresivos y aportes a la relación médico-paciente.

Role of placebo versus antidepressants and contribution to the doctor-patient relationship

Felipe León C^a, Daniela Silva E^b, José Villagrán L^b

Current literature offers the possibility to contribute to the discussion about the effectiveness of antidepressants, with arguments both in favor and opposing it. Methodology, study models, and tools used to compare drug effectiveness, all raise controversy. This debate is intensified when involving the existence of placebo effect in results either promoting or questioning the use of these drugs. Understanding the mechanism of action of placebo not only allows for a better grasp of study results around antidepressant use but could also contribute to the effectiveness of distinct treatments used nowadays in mental health.

Key words: placebo effect, antidepressive agents, mental health.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2021; 59 (4): 334-342

EFICACIA DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

El debate respecto a la eficacia de los antidepresivos ha sido un tema instalado prácticamente desde el inicio de su uso masivo. Distintas corrientes tanto a favor como en contra han surgido durante los años, pero al comparar su efecto con estudios que involucran placebos, surgen dudas respecto a la real utilidad de éstos últimos en la reali-

zación de estudios para poder extrapolar resultados a la práctica clínica. Entendiendo al placebo como una sustancia sin potencial activo, cabe cuestionar por qué entonces, en los estudios aleatorizados sobre la efectividad de antidepresivos, pareciera que el placebo tiene un potencial terapéutico muchas veces similar al de los fármacos, o que al menos impide demostrar que las sustancias activas sean más efectivas clínicamente.

El modelo de acción centrado en el fárma-

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Aceptado: 2021/03/04

Recibido: 2020/08/19

^a Psicólogo en Foro Analítico Metropolitano de Santiago

^b Interna/o de Medicina, Universidad Diego Portales

co de Moncrieff (1) destaca que los fármacos psiquiátricos pueden considerarse sustancias psicoactivas, considerando que atraviesan la barrera hematoencefálica y afectan el funcionamiento del cerebro, produciendo alteraciones mentales y físicas características en cualquier individuo que las utilice, quienes pueden considerar estos estados más deseables que el sufrimiento mental original. Bajo esa perspectiva, el papel que cumpliría el fármaco no es tratar una dolencia mental desde su origen, produciendo un resultado que persista en el tiempo, sino que llevar a estados mentales soportables y que permitan seguir con la cotidianidad.

Un motivo por el cual los pacientes consumen antidepresivos es por la eventual corrección de un desequilibrio neuroquímico de base que podría ser la raíz de la patología y, por ende, conducir a la anhelada “normalidad” (1). Sin embargo, una revisión realizada por Khan et al. (2) evidencia que se logra una mayor efectividad de los antidepresivos por sobre el placebo en menos de la mitad de los estudios realizados. Y, por otra parte, no existe una asociación clara entre medicamento y enfermedad específica como tratamiento (1). En ensayos clínicos realizados en 1982, los antidepresivos fueron en promedio 6 puntos más efectivos que el placebo al ser comparados mediante la escala de Hamilton. Esta diferencia disminuyó en un promedio de 3 puntos en 2008 (3), lo que hace cuestionar qué cambios ocurrieron en las últimas décadas para que el efecto de los medicamentos antidepresivos tenga una variación tan importante.

Un análisis de ensayos aleatorizados sobre el efecto de antidepresivos a corto plazo en depresión mayor unipolar controlados con placebo (4), muestra que la tasa de respondedores a antidepresivos y a placebo es de 50% y 30% respectivamente. El cálculo tradicional de la diferencia antidepresivo-placebo ($50-30=20\%$) en estos ensayos farmacológicos se basa en la suposición de

que los respondedores a placebo debieran ser respondedores a antidepresivos, una postulación que nunca ha sido investigada ni demostrada, dada la complejidad que implicaría en la metodología de los estudios necesarios para demostrar tal postulado.

Al hacer una revisión de la literatura, es muy fácil llegar a estudios con resultados contradictorios, pareciendo ser el tamaño muestral una de las principales dificultades. Una revisión realizada en 2004 por Moncrieff et al. (5) en la cual se incluyeron 9 estudios, con un total de 751 participantes, tras despejar las variables que podrían sesgar los resultados concluyó que el efecto de antidepresivos y placebos no tenía una diferencia estadísticamente significativa. Por otra parte, revisiones actualizadas como la realizada por Cipriani et al. (6) en 2018, comparando la efectividad de 21 antidepresivos versus placebo, donde fueron incluidos 522 estudios con un total de 116.477 participantes, concluyen que todos los antidepresivos demostraron una reducción importante de la sintomatología depresiva en adultos con depresión. No obstante, los resultados que muestran los estudios en patologías como la depresión parecen estar influenciados por más que sólo la época en que se realice o su metodología, ya que incluso estudios de similares características y en años similares muestran diferencias importantes en sus resultados, lo que lleva a cuestionar si otros factores como el tiempo de duración de los estudios pudieran tener una implicancia relevante en los resultados. Tal como postulan Hegerl y Mergl (7), la duración de los estudios de eficacia ha cambiado a lo largo del tiempo, desde un promedio de 4 a 6 semanas - y, por tanto, incluyendo pacientes cursando cuadros agudos de depresión - hasta uno de 12 semanas en los estudios de las últimas dos décadas, lo que podría afectar los resultados de los ensayos clínicos al tener como factor distractor el curso natural de la enfermedad.

Aún no se determina si los efectos benéfi-

cos de los ISRS son superiores a los efectos adversos (1), aunque se han realizado revisiones como la de Arroll et al. (8) que en depresión determinan para los ISRS un número necesario para tratar (NNT) de 7-8, y un número necesario para dañar de 20-90. Por otra parte, una revisión realizada por Bighelli et al. (9), de 41 estudios con un total de 8.252 participantes, que comparó el efecto de antidepresivos versus placebo en el manejo de trastorno de pánico en adultos, muestra una discreta inclinación hacia un efecto benéfico mayor en los antidepresivos, pero destaca que igualmente el NNT fue de 7. Llama la atención, entonces, que el NNT no ha tenido una variación a lo largo de los años, pero que, a pesar de ello, al analizar diferentes estudios de efectividad en comparación a placebo de los últimos años, se siguen obteniendo resultados discordantes.

Respecto a la eficacia de los antidepresivos en patologías graves, Leuchter et al. (10) examinaron la función cerebral de individuos con diagnóstico de Depresión Mayor tratados con antidepresivos o placebo, y observaron que ambos grupos obtuvieron resultados similares al disminuir los síntomas depresivos en comparación al inicio del estudio, sin embargo, los dos grupos no tuvieron equivalencia fisiológica, ya que, si bien en ambos afectaron la función de la región cerebral prefrontal, su mecanismo fue opuesto, mostrando los individuos respondedores a placebo un significativo incremento de su función, mientras que los respondedores a antidepresivos mostraron una reducción en la función de dicha área, evidenciando que el placebo y los antidepresivos podrían tener distintos mecanismos de acción y, por tanto, la respuesta a cada uno podría ser completamente independiente entre sí, no existiendo una superposición de los resultados, planteando un problema mayor al momento de lograr interpretar resultados y evaluar la metodología con la que se llevan a cabo los ensayos clínicos.

A diferencia de los adultos jóvenes, en quienes el efecto de los antidepresivos es bien conocido y ha sido ampliamente estudiado, en adultos mayores existe una mayor cantidad de comorbilidades, además de determinantes sociales que representan un mayor riesgo de padecer patologías psiquiátricas como la depresión (11); es en ellos donde cobra vital importancia considerar el tipo de terapias que serán utilizadas y su efectividad. La revisión sistemática realizada por Wilson et al. (12), que buscaba el efecto de medicamentos antidepresivos en pacientes mayores, mostró mayor eficacia en la reducción de síntomas depresivos con el uso de medicamentos en comparación con placebos, además de similar respuesta a estos medicamentos al comparar con adultos de menor edad. Junto con esto, una revisión más actualizada de la literatura mostró que si bien los ISRS no fueron superiores a placebo en alcanzar la remisión de la enfermedad a las 8 semanas, sí demostraron superior efectividad en prevenir recurrencias (13). Si bien existe literatura a favor para evitar el riesgo de recaídas en estos pacientes, sigue siendo insuficiente, y el efecto a largo plazo de estos fármacos - tanto en adultos como personas mayores - aún resulta cuestionable.

Considerando que el NNT de fármacos antidepresivos no ha tenido cambios destacables en los últimos 10 años, y en base al postulado de Moncrieff de que no existe una relación directa entre psicofármacos y enfermedades específicas (1), se hace necesario evaluar a nivel de salud pública si el efecto benéfico de estos fármacos es suficiente para considerar su uso en atención primaria como terapia única, por sobre otras opciones terapéuticas como la psicoterapia o terapias complementarias (acupuntura, ejercicio físico, entre otros). Al enfocarse sólo en si el efecto del antidepresivo es mayor que el efecto placebo, surgen más interrogantes donde como base tenemos el cuestionamiento al uso del placebo en sí, y la dificultad para

asociar esto a la realidad clínica actual (7).

Los hallazgos de Li et al. (14) plantean una perspectiva interesante en cuanto a que pacientes más graves estarían más dispuestos a permanecer en estudios con placebo, mientras por otra parte Hegerl y Mergl plantean que el hecho de no tener conocimiento de qué se está consumiendo, junto a la participación de pacientes que provienen de países con cobertura de salud deficiente – donde el hecho de participar en ensayos clínicos podría significar eventualmente recibir el anhelado componente activo –, incitaría por un lado al participante a falsear la información entregada en la escala de Hamilton, con objetivo de presentar mayor severidad de los síntomas, y por tanto ser incluidos en los estudios, y por otra parte influiría en la actitud del paciente al recibir la pastilla (7).

RELEVANCIA DEL PLACEBO

Si existe gran cantidad de investigaciones poniendo en duda la efectividad de medicamentos antidepresivos, ¿por qué funcionan? McCormack y Korownyk (15) realizan una editorial comentando la revisión de Cipriani et al. (6), señalando que en los grupos placebo la respuesta promedio de mejoría es de entre 30 y 40%. Ellos interpretan que una Odds Ratio de 1,6 significa que se observaría una mejoría un 10-12% superior en el grupo de tratamiento por sobre el grupo placebo; en otras palabras, si 10 pacientes con depresión entre moderada y severa toman un antidepresivo durante 8 semanas, cinco de ellos (50%: 40% por placebo más beneficio de 10%) informarán sentirse mejor, pero en cuatro de éstos la mejoría no se deberá al fármaco. ¿Qué ha permitido que esas 4 personas hayan mejorado con el placebo?

En términos simples este efecto ocurre en un escenario médico. Un médico da a un paciente una pastilla que, sin el conocimiento del paciente, es sólo azúcar. Este es el placebo. Posteriormente, la salud del paciente me-

jora, aparentemente por la creencia de que la pastilla tenía un agente farmacológico, efectivo para su situación. Este es el efecto placebo (16).

Múltiples estudios han evidenciado la relevancia y extensión de este fenómeno. La mayor parte se ha centrado en la eficacia en malestares subjetivos como el dolor, la ansiedad y la depresión, sin embargo, existen numerosas investigaciones que describen sus efectos a nivel fisiológico: efectos sobre la función cardíaca, la hiperlipidemia (17), la cicatrización de heridas (18) y aún en la sobrevivencia de pacientes cancerosos (19), por nombrar algunos de estos estudios.

TEORÍAS SOBRE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN

Si bien el efecto placebo probablemente ha existido siempre en medicina (20), los estudios concernientes a su mecanismo de acción no han logrado hasta ahora una explicación que logre consenso y más bien se dispone de diferentes hipótesis que sostienen cada una su parte de verdad (21).

Desde un punto de vista psicológico hay numerosos mecanismos que contribuyen al efecto placebo; estos incluyen las expectativas, el condicionamiento, el aprendizaje, la memoria, la motivación, el foco somático, la recompensa, la reducción de la ansiedad, y el sentido (22). Si bien cada vez aumenta la investigación en los mecanismos del efecto placebo, la hipótesis del condicionamiento y la hipótesis de las expectativas son las dos teorías que compiten actualmente en el campo de la investigación.

La primera hipótesis psicofisiológica utiliza la teoría del condicionamiento operante, en la cual se da un aprendizaje de situaciones beneficiosas que son memorizadas y luego restituidas en las mismas condiciones, a excepción de una: el producto activo. Con esta teoría se podría explicar el efecto placebo y sobre todo el fenómeno conocido como

placebo-sag, donde la acumulación de experiencias negativas con diferentes terapias inhibe el efecto placebo (23). Sin embargo, esta hipótesis no explicaría cómo puede darse el efecto placebo en el primer encuentro con una situación, sin condicionamiento anterior, ni por qué se da el fenómeno de habituación en los tratamientos de enfermedades crónicas, donde a igual dosis, el efecto es cada vez menor y el placebo responde también de peor forma, siendo que su efecto debería ser el inverso. Vemos cómo esta teoría sin duda explica una parte del mecanismo, pero no explica, ante todo, el carácter anticipativo y no solo reactivo de la respuesta placebo.

La segunda hipótesis, la teoría de las expectativas, se ha vuelto actualmente la teoría más popular al respecto. Se basa en la expectativa hipotética que tiene el sujeto sobre los efectos que le causará el utilizar un producto. Esta expectativa del paciente, su esperanza y sus ganas de sanar pueden producir la aparición del efecto placebo. Esta teoría es mayormente entendida como la aproximación cognitivista a la explicación psicológica del fenómeno. En ella, se daría una consciencia reflexiva para desarrollar la expectativa, por lo que el efecto placebo sería un acto intencional y anticipatorio, accesible conscientemente, donde el efecto placebo puede surgir por ensayos de condicionamiento a través de un producto, pero también a través de otras fuentes, como las verbales o señales sociales (16). Si bien esta hipótesis ha terminado imponiéndose en la teoría psicológica del efecto placebo, y permite plantear de manera más fecunda el rol del médico en el desarrollo de las expectativas del paciente, lo cual revisaremos más adelante, hay aspectos en su elaboración aún inconclusos. El primer elemento de discusión es el efecto placebo entendido dentro de las actividades corporales que se califican como hábiles, y las actividades denominadas irreflexivas. La parte hábil se desarrolla dentro de un proceso de

aprendizaje, razón que explica por qué los psicólogos construyen la teoría de las expectativas a través de procesos cognitivos que involucran aprendizajes culturales y sociales mediados o dirigidos por ensayos de condicionamiento. El problema es la dificultad de iniciar una respuesta fisiológica a través de una representación conceptual o lingüística. En nuestra existencia cotidiana el pensar sobre una determinada parte del cuerpo o región del cerebro no es suficiente para alterar su comportamiento de manera significativa. En ese sentido es posible argumentar que un agente, el placebo en nuestro caso, puede tener una representación de su acción, pero esta representación funciona de forma oculta. Es así como se sugiere que la respuesta placebo puede utilizar expectativas implícitas e inconscientes (24). Esto nos lleva al segundo elemento de discusión. Si las expectativas no son construcciones explícitas, su demostración se vuelve sujeta a crítica e imposibilitada de ser falseada. Si la medición de las expectativas depende del autoinforme verbal y las expectativas se definen como implícitas, independiente del resultado de un experimento, cualquier investigador puede impugnar la fiabilidad de los datos.

Aun cuando la teoría de las expectativas presenta limitaciones para la investigación, su fundamento nos permite situar el foco de atención del efecto placebo no en el placebo, sino en la respuesta de significado psicológica o fisiológica que se encuentra en los orígenes o en el tratamiento de una enfermedad (25).

EL MÉDICO COMO AGENTE DE LA CURA

Antes que el color, la forma o la vía de administración, la eficacia del placebo está primero y principalmente determinada por la información brindada por el médico. Es así como la medicina se vuelve significativa para el paciente, y el médico reconoce su

valorización en su rol de sujeto implicado en una relación con el paciente.

La capacidad de empatía del médico; la convicción de lo que hace; la confianza que suscita en el paciente; la capacidad que tenga en que el consultante sienta que domina su situación (21); en suma, la calidad de la relación personal que él establezca, todas tienen una importancia crucial para el proceso de cura, pues estos aspectos de subjetividad pueden a menudo, por sí mismos, provocar el cambio fisiológico buscado por el medicamento o, en gran medida, reforzar la acción del verum.

Para el paciente el elemento que considera más importante para su mejoría son las cualidades generales de su tratante, ya sea médico o psicólogo (26). La vivencia de una relación colaborativa y participativa por parte del paciente es clave para el establecimiento y mantenimiento de una alianza a favor de su mejoría. Entender esto, tanto para el tratante que ofrece su escucha como elemento activo de ayuda, como para el médico que ofrece un fármaco para aliviar el malestar del consultante debe ser el fundamento en la creencia de qué es posible generar un cambio significativo en la vida de otro.

DISCUSIÓN

Actualmente, una de las preocupaciones más relevantes en salud es la necesidad de limitar los gastos en el área. El método más utilizado al respecto es exigir a los tratamientos que demuestren su eficacia y el enfoque que más ha aportado a esta necesidad es la medicina basada en la evidencia.

Para el tratamiento de la depresión, el estándar elaborado para la aprobación de un psicofármaco ha sido, desde los años 60, el ensayo clínico aleatorizado (ECA). Los ECA han permitido entregar orientaciones clínicas sobre el efecto de los medicamentos y limitar las variaciones existentes en la práctica médica. Sin embargo, este tipo de

ensayos, usados para conocer el efecto específico de un tratamiento, han reafirmado, de manera inesperada, la relevancia y extensión de este invitado incómodo para la psiquiatría biológica como lo es el efecto placebo.

Como hemos desarrollado al comienzo de este artículo, es numerosa la investigación que ha mostrado una eficacia significativamente deficiente o incluso inexistente en la superioridad del tratamiento con antidepresivos y los grupos control con placebo. Como señala Khan et al. (27) en una revisión sistemática, se observa que los antidepresivos funcionan sólo ligeramente mejor que el placebo. Esta baja eficacia es aún más débil cuando los estudios se realizan con doble ciego que cuando el investigador conoce cuál es el grupo control. Pero más relevante aún para el cuestionamiento del rol de los antidepresivos como pivote del tratamiento para la depresión es la comparación con otros tratamientos como la psicoterapia o los tratamientos alternativos, donde los antidepresivos demuestran una misma eficacia que otros tipos de tratamiento y un discreto aumento comparado con el efecto placebo.

Estos datos revelan la necesidad de realizar un análisis crítico de la preponderancia de un tratamiento sobre otro, pero más aún, destaca la necesidad de profundizar en la comprensión de los mecanismos de acción que sustentan una intervención en salud mental.

Si consideramos que el efecto placebo se da en todo tipo de intervención como la expectativa que tiene el sujeto de verse beneficiado por un tratamiento o intervención, entendemos como el placebo, que en sí es inerte, es ya parte de toda posibilidad de cura. En ese sentido, consideramos necesario hacer parte de la discusión actual del tratamiento para patologías de salud mental, los diferentes factores inespecíficos que determinan el éxito o no de un tratamiento. Ignorar estos factores e insistir en una psiquiatría biológica que no comprometa al paciente

en su relación con el tratante, en el sentido de su malestar, en el desarrollo de una expectativa de mejora y en la importancia del ritual terapéutico, es abandonar la demanda de ayuda a aproximaciones alternativas que no consideren, por ejemplo, la necesidad de disminuir la reincidencia, el gasto directo de las personas o su costo-efectividad.

CONCLUSIONES

Existen aún muchos aspectos poco explorados del tratamiento en depresión y las implicancias de realizar estudios que involucren placebo. Una medicina basada en la evidencia no debe ignorar elementos difíciles de cuantificar o explicitar. Los factores llamados inespecíficos pueden ser bastante

específicos, como el impacto de la relación o el impacto en el paciente de las creencias o expectativas, y los mecanismos psicológicos que están a la base pueden ser fecundos en toda intervención en salud mental. La creación de escalas que ayuden a medir de mejor forma el efecto del placebo, y métodos que ayuden a disminuir el mismo en esta área de la salud, podrían ser beneficiosos para futuros ensayos clínicos que busquen probar el efecto de los psicofármacos. La evidencia que se posee hasta el momento efectivamente prueba que los antidepresivos tienen efecto activo sobre los individuos, pero en términos de salud pública, el efecto podría no ser lo suficientemente importante como para justificar su financiamiento por sobre otras alternativas terapéuticas.

Resumen

La literatura actual ofrece la posibilidad de aportar argumentos tanto a favor como en contra a la discusión sobre la eficacia de los medicamentos antidepresivos. Tanto la metodología, modelos de estudio y herramientas utilizadas para comparar la eficacia de los medicamentos plantean controversia. Este debate se agudiza al considerar la existencia del efecto placebo en resultados que promueven o cuestionan el uso de estos medicamentos. Entender los mecanismos de acción del placebo no solo permite una mejor comprensión de los resultados de la investigación con relación al uso de antidepresivos, sino que además respecto a la efectividad de los distintos tratamientos que hoy en día se utilizan en salud mental.

Palabras clave: efecto placebo, agentes antidepresivos, salud mental

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moncrieff J. Un enfoque alternativo del tratamiento farmacológico en psiquiatría. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2018; 38: 181-193. doi: 10.4321/S0211-57352018000100010.
- Khan A, Khan S, Brown WA. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics?. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 193-197. doi: 10.1017/S1461145702002912.
- Khan A, Bhat A, Kolts R, Thase ME, Brown W. Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades?. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: 217-226. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00151.x.
- Rihmer Z, Gonda X. Is drug-placebo difference in short-term antidepressant drug trials on unipolar major depression much greater than previously believed?. *J Affect Disord* 2008; 108: 195-198. doi: 10.1016/j.jad.2008.01.020.
- Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003012. doi: 10.1002/14651858.CD003012.pub2.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
- Hegerl U, Mergl R. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2010; 24: 445-448. doi: 10.1177/0269881109106930.
- Arroll B., Elley CR, Fishman T, Good-year-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD007954. doi: 10.1002/14651858.CD007954.
- Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, Girlanda F, Guaiana G, Koesters M, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: CD010676. doi: 10.1002/14651858.CD010676.pub2.
- Leuchter AF, Cook IA, DeBrot DJ, Hunter AM, Potter WZ, McGrouther CC, et al. Changes in brain function during administration of venlafaxine or placebo to normal subjects. *Clin EEG Neurosci* 2008; 39: 175-181. doi: 10.1177/155005940803900405.
- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961-1970. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66665-2.
- Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD000561. doi: 10.1002/14651858.CD000561.
- Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 205: 1-12. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.013.
- Li F, Nasir M, Olten B, Block MH. Meta-analysis of placebo group dropout in adult antidepressant trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020 marzo [citado 4 de mayo de 2020]. Disponible en URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584619302180>. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109777.
- McCormack J, Korownyk C. Effectiveness of antidepressants. *BMJ* 2018 marzo [citado 15 de febrero de 2020]. Dis-

- ponible en URL: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k1073>. doi: 10.1136/bmj.k1073.
16. Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull* 2004; 130: 324-340. doi: 10.1037/0033-2909.130.2.324.
 17. Dobrilla G, Scarpignato C. Placebo and placebo effect: their impact on the evaluation of drug response in patients. *Dig Dis* 1994; 12: 368-377. doi: 10.1159/000171471.
 18. Sullivan MD. Placebo controls and epistemic control in orthodox medicine. *J Med Philos* 1993; 18: 213-231. doi: 10.1093/jmp/18.2.213.
 19. Kelkar P, Ross MA. Natural history of disease and placebo effect. *Perspect Biol Med* 1994; 37: 244-246. doi: 10.1353/pbm.1994.0021.
 20. Macedo A, Farré M, Baños JE. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 337-342. doi: 10.1007/s00228-003-0612-4.
 21. Tilmans-Cabiaux C. Effet placebo: la part de l'esprit dans la guérison. En: Dagneaux I, ed. *Une prescription sur mesure: Moins mais mieux sied au grand âge*. Louvain-la-neuve: Presses universitaires de Louvain; 2010. Disponible en URL: <http://books.openedition.org/pucl/1677>. Consultado el 10 de septiembre de 2019.
 22. 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. doi: 10.1146/annurev.psych.59.113006.095941.
 23. Peck C, Coleman G. Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. *Theor Med Bioeth* 1991; 12: 247-270. doi: 10.1007/BF00489609.
 24. Hahn R, Kleinman A. Biomedical Practice and Anthropological Theory: Frameworks and Directions. *Annu Rev Anthropol* 1983; 12: 305-333.
 25. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med* 2002; 136: 471-476. doi: 10.7326/0003-4819-136-6-200203190-00011.
 26. Botella L, Pacheco M, Herrero O, Corbella S. Principales resultados de la investigación en psicoterapia. En: Botella L, comp. *Construcciones, narrativas y relaciones: aportaciones constructivistas y construccionistas a la psicoterapia*. 1ra ed. Barcelona: Edebé; 2006.
 27. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P, Kirsch I, Brown WA. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. *PLoS One* 2012 julio [citado 5 de mayo de 2020]. Disponible en URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041778>. doi: 10.1371/journal.pone.0041778.

Correspondencia:

Felipe Ignacio León Cádiz.
Suecia 2955, oficina 52a, Ñuñoa.
felipeleonc@gmail.com
+56956907412