El debate sobre los Antidepresivos¹

Joanna Moncrieff

Senior Lecturer in Social and Community Psychiatry,

Department of Mental Sciences, UCL, Londres

[Traducción de Carlos Pérez Soto]

Ha habido un extenso debate en la literatura médica y en la prensa en Norteamérica en torno a la eficacia de las drogas antidepresivas. Poco de esto ha alcanzado a la prensa europea. El editorial de Andrews (Andrews, 2001) es una bienvenida contribución, pero se centra sólo en las razones de la gran respuesta a los placebos en [los ensayos clínicos² sobre]³ la depresión y sus repercusiones.

Otras revisiones críticas de investigaciones sobre antidepresivos han mostrado los numerosos problemas metodológicos involucrados, la inconsistencia de la literatura al respecto, y la falta de evidencia de que el escalamiento en la prescripción de antidepresivos haya tenido algún impacto sobre la prevalencia de la enfermedad [illness]⁴ depresiva (Greenberg & Fisher, 1997, Antonuccio et al., 1999, Moncrieff, 2001).

Desde esta perspectiva [crítica] la pregunta sobre la eficacia de los antidepresivos permanece sin resolver. Desde el otro lado del debate, Quitkin et al. (2000) han respondido a algunas de estas críticas y trataron de despejar las dudas en torno a la eficacia de estas drogas.

Problemas Metodológicos

El tema de la ruptura de la condición ciego [umblinding], o el “efecto placebo amplificado”,⁵ ha sido planteado periódicamente desde los años 60. Lo que se sugiere es que toda o parte de la superioridad mostrada por los antidepresivos sobre los placebos es atribuible a los efectos no específicos derivados de tomar a una medicación activa como opuesta a una inerte, en un contexto en el que hay habitualmente altas expectativas [de éxito] sobre el tratamiento activo.

Greenberg et al. (1994) mostraron, en ensayos [clínicos] con fluoxetina, que el *tamaño del efecto*⁶ está correlacionado con la incidencia de los efectos secundarios.⁷ También encontraron, en un meta análisis de ensayos [clínicos] de tres dimensiones, comparando un nuevo antidepresivo y uno antiguo con placebos, que los efectos del antidepresivo antiguo comparados con los del placebo eran menores que el efecto de no aplicar ninguno de los dos (Greenberg et al., 1992). Ellos sugieren que esto ocurrió debido a las bajas expectativas en torno a la eficacia del antidepresivo antiguo.

Moncrieff et al., (1998) encontraron bajos tamaños de efecto en ensayos en que se usaron *placebos activos*.⁸ Quitkin et al. (2000) ha cuestionado la importancia de la ruptura de la condición ciego. Ellos no lograron reproducir los hallazgos de los meta análisis sobre ensayos [clínicos] de tres dimensiones [pero] usando *variables discretas* [categorical outcomes]⁹ en lugar de *variables continuas*. Sin embargo, [se ha mostrado que] el uso de variables discretas aumenta por sí mismo las diferencias entre droga y placebo. Quitkin et al., también han criticado los resultados obtenidos con

¹ Nota del Traductor [NdT]: Joanna Moncrieff, médico y psiquiatra, *Senior Clinical Lecturer* en el University College London. El **texto original** apareció como comentario a la página Editorial en el *British Journal of Psychiatry*, Vol. 180, Marzo 2002, pág. 193-194. Agregamos **comentarios** y **notas metodológicas** al final del texto.

² NdT: Sobre los *ensayos clínicos aleatorizados*, las *condiciones ciego* y *doble ciego*, la *ruptura de la condición ciego* y el *efecto placebo amplificado*, ver las **Notas Metodológicas** al final del texto, nota a.

³ NdT: ponemos entre corchetes [] las palabras que sean necesarias para mantener el sentido de la frase.

⁴ NdT: siempre que un término esté siendo usado en sentido técnico ponemos el original inglés entre corchetes []. Esto es necesario sobre todo para los diversos términos que denotan “enfermedad”: *disease*, *sickness*, *disorder*, *condition*, *illness*.

⁵ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota b.

⁶ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota c.

⁷ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota d.

⁸ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota e.

⁹ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota f.

ensayos [clínicos] controlados contra placebos activos sobre la base de que la proporción de mejoría estas drogas fueron más bajas de lo esperado.

Otras críticas de los ensayos [clínicos] con antidepresivos se han dirigido contra la validez de las técnicas de medición. La Escala de Valoración Hamilton para la Depresión (Hamilton, 1960)¹⁰ ha sido criticada debido a que contiene un gran número de ítems relacionados con el sueño y con la ansiedad, lo cual probablemente favorece a cualquier droga activa con propiedades sedantes (Murray, 1989). Otras escalas han sido desarrolladas explícitamente para maximizar las diferencias entre drogas y placebos en ensayos [clínicos] aleatorizados [randomized trials] (Montgomery & Asberg, 1979).

El informe selectivo de resultados es un problema potencial, como puede serlo en otras áreas, y el uso de variables discretas [categorical outcomes] puede aumentar [inflar] las diferencias entre drogas y placebos si los resultados son agrupados alrededor del punto de división de las categorías [discretas] (Moncrieff, 2001).

El uso de un período de lavado [wash-out] con placebos¹¹ ha sido examinado por Antonuccio et al. (1999), quien ha concluido que esto no evita necesariamente un sesgo sistemático [bias] en los ensayos [clínicos] contra placebo.

Se ha mostrado que la deficiencia en la realización del análisis de “intensión de tratar”¹² aumenta [infla] los efectos aparentes de los tratamientos en ensayos [clínicos] con antidepresivos (Bollini et al., 1999).

Los sesgos sistemáticos [bias] en las publicaciones son también una preocupación (Antonuccio et al., 1999; Moncrieff, 2001) y un reciente meta análisis ha mostrado que la fuente de financiamiento era el más seguro predictor de los resultados en ensayos comparativos entre *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*¹³ (Freemantle et al., 2000)¹⁴.

Estudios Individuales

Ahora hay tantos ensayos clínicos controlados aleatorizados de antidepresivos comparados con placebos que para los médicos e investigadores comunes es casi imposible tener plena comprensión de la evidencia original. Se está de acuerdo en que hay una gran heterogeneidad entre tales ensayos, en que hay una proporción sustantiva en que no se encuentran diferencias significativas entre droga y placebo.

Morris & Beck (1974) encontraron que alrededor de un tercio de los ensayos clínicos con antidepresivos tricíclicos eran negativos. Rogers & Clay (1975) encontraron que el 64% de los ensayos clínicos con *imipramina* fueron negativos, y McNair (1974) encontró que el 81% de de las comparaciones que usaron resultados subjetivos¹⁵ fueron negativos.

¹⁰ NdT: La Escala de Valoración Hamilton para la Depresión fue propuesta por psiquiatra inglés Max Hamilton (1912-1988) en 1960, y revisada y ampliada por él mismo en 1966, 1967, 1969 y 1980. Originalmente contaba con 17 ítems (HAM-D-17), pero en diversas versiones ha sido ampliada hasta 29 (HAM-D-29). Es la escala de medida más usada en los ensayos clínicos sobre depresión.

¹¹ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota g.

¹² NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota h.

¹³ NdT: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI). Los SSRI son los llamados antidepresivos “de última generación”, los más usados son la fluoxetina (Prozac), la paroxetina (Paxil), el citalopram (Celexa) y la sertralina (Zoloft).

¹⁴ NdT: Un estudio más reciente ha vuelto a mostrar el mismo punto: la mayoría de los ensayos clínicos en que un antidepresivo “demuestra” ser mejor que otro han sido financiados justamente por la compañía farmacéutica que fabrica,... y vende, la pastilla que el estudio mostró como superior. Ver, S. Heres, et. al. “¿*Why olanzapine beats resperidone, resperidone beats quetiapine and quetiapine beats olanzapine?*”, en *American Journal of Psychiatry*, Vol. 163, N° 2, pág. 185-194, 2006

¹⁵ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota i.

Algunos grandes e influyentes estudios individuales¹⁶ fueron esencialmente negativos. El ensayo clínico del Medical Research Council no encontró diferencias entre imipramina y placebo en la principal variable discreta [categorical outcome] y diferencias insignificantes en [las variables que miden] los síntomas individuales (Medical Research Council [MRC, Inglaterra], 1965). La diferencia general [obtenida] a partir de la escala basada en síntomas no fue informada.

El segundo estudio del National Institute of Health [NIH, USA] sobre 714 pacientes con depresión a los que se administró de manera aleatoria *imipramina*, *clorpromazina* o placebos, encontró efectos pequeños e inconsistentes. A pesar de que se informó que la *imipramina* era superior al placebo al cabo de tres semanas, no hubo diferencias al final de las cinco semanas, que era el período que duraba el tratamiento, o al final del seguimiento [posterior]. Además, el principal reporte sobre la eficacia excluyó a 159 pacientes negros de los que se dijo que tenían una pobre respuesta a la imipramina (Raskin et al., 1970).

Los estudios recientes son casi todos realizados con pacientes externos y la mayoría son financiados por las industrias farmacéuticas. Esto hace posible haya un gran potencial para los efectos placebo y, por lo tanto, para un efecto placebo ampliado en personas con trastornos más leves¹⁷. Sin embargo hay tan pocos estudios que prueben la integridad de este doble sesgo [double-masking] que es difícil saber qué tan extendido está (Even et al., 2000).

Especificidad de los Antidepresivos

Se ha encontrado que muchas sustancias, que no están convencionalmente clasificadas como antidepresivos, son superiores a los placebos, o tienen eficacia equivalente a los antidepresivos, en los ensayos clínicos sobre depresión. La lista incluye diversos neurolépticos (Robertson & Trimble, 1982), barbitúricos (Blashki et al., 1971), benzodiacepinas (Imlah, 1985), buspirona (Robinson et al., 1990), algunos estimulantes (Rickels et al., 1970) y, más recientemente, el extracto de *Hypericum*¹⁸ (Philipp et al., 1999).

Estas observaciones podrían implicar que la depresión es susceptible de una variedad de acciones farmacológicas que no tiene un carácter específico respecto de una enfermedad [particular] [non-disease-specific], tales como la sedación o la psicoestimulación, así como al efecto de la sugestión. Estos efectos pueden dar cuenta de al menos una parte del impacto de los [productos] que son clasificados convencionalmente como antidepresivos. Sin embargo, se ha sugerido también que algunas de estas otras sustancias poseen por sí mismas una actividad específicamente antidepresiva (Robertson & Trimble, 1982). Es difícil saber cómo este problema puede ser resuelto. Si cualquier cosa que afecte a la expresión [the outcome] de la depresión es clasificada como antidepresivo se hace imposible distinguir entre los efectos específicos y no específicos [de esas sustancias].

Aunque hay el supuesto de que los antidepresivos actúan específicamente sobre algunos procesos bioquímicos involucrados en la patogénesis de la depresión, no hay un acuerdo consistente acerca de qué es lo que esto podría significar. La evidencia obtenida a partir de los ensayos clínicos muestra que ninguna acción farmacológica particular puede ser vista como superior a otra (Freemantle et al., 2000). El hecho de que la condición depresiva [también] responda a una variedad de psicoterapias¹⁹ también implica que su recuperación no se alcanza a través de alguna manipulación bioquímica particular.

¹⁶ NdT: la mayoría de los estudios que la autora ha citado hasta aquí son meta análisis, es decir, revisiones de los resultados de muchos ensayos clínicos. Ahora, con *estudios individuales*, se refiere a estudios sobre un solo ensayo clínico.

¹⁷ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota j.

¹⁸ NdT: *Hypericum* es un género de plantas de las que la medicina tradicional obtiene una sustancia con efectos antidepresivos desde hace más de 2000 años. Aparece recomendado ya por Celso, en el siglo I D.C.

¹⁹ NdT: es decir, a terapias psicológicas que operan sin administrar drogas.

Ética y Efectos Adversos

Obtener certeza absoluta sobre la eficacia de los antidepresivos, o cualquier otro tratamiento, es imposible. La importancia que le asignamos a las dudas que se pueden plantear a partir de las evidencias existentes depende parcialmente de las consecuencias que se han percibido al usar un tratamiento que podría, sin embargo, probar ser ineficaz.

Los efectos físicos adversos de los tratamientos con antidepresivos son bien conocidos, pero los efectos psicológicos raramente son discutidos. La prescripción de medicamentos para la depresión conlleva el poderoso mensaje de que somos víctimas pasivas de nuestra biología. Las consecuencias para el individuo pueden incluir una deficiencia para desarrollar estrategias propias para enfrentar [su condición], ser llevado a la dependencia psicológica del tratamiento con drogas, y aumentar la susceptibilidad a la reaparición [de su cuadro].

A nivel social los efectos pueden contribuir a la tendencia hacia aumentar la percepción de mala salud y [de la necesidad de] recurrir a la intervención médica Barsky & Borus, 1995).

La industria farmacéutica es un beneficiario obvio de esta situación, y la psiquiatría debe tener cuidado de ser arrastrada por su fuerza devastadora. Para alcanzar una visión verdaderamente balanceada de la evidencia es necesario al menos formular preguntas en torno a la eficacia de los antidepresivos.

(Texto recibido para su publicación el 13 de Marzo de 2001, publicación aceptada el 22 de Junio de 2001)²⁰

Declaración de Interés²¹

Ninguna

Referencias

[Hemos mantenido las Referencias tal como aparecen en el texto original]

- + Andrews, G. (2001) Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. *British Journal of Psychiatry*, **178**, 192-194.
- + Antonuccio, D. O., Danton, W. V., DeNelsky, G. Y., *et al* (1999) Raising questions about antidepressants. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **68**, 3-14.
- + Barsky, A. J. & Borus, J. F. (1995) Somatization and medicalization in the era of managed care. *JAMA*, **274**, 1931-1934.
- + Blashld, T. G., Mowbray, R. & Davies, B. (1971) Controlled trial of amitriptyline in general practice. *BMJ*, **i**, 133-138.
- + Bollini, P., Pampallona, S., Tibaldi, G., *et al.* (1999) Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry*. **174**, 297-303.
- + Even, C., Siobud-Dorocant, E. & Dardennes. R. M. (2000) Critical approach to antidepressant trials. Blindness protection is necessary, feasible and measurable. *British Journal of Psychiatry*, **177**, 47-51.
- + Freemantle, N., Anderson, I. H. & Young, P. (2000) Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Meta-regression analysis. *British Journal of*

²⁰ NdT: es habitual que en las publicaciones científicas especializadas se informe de estas fechas. El informe es importante porque, existiendo una enorme cantidad de solicitudes de publicación, es una medida del interés del texto el que sean aceptadas con relativa rapidez. En una publicación de primera línea como el *British Journal of Psychiatry*, los tres meses de demora que se consignan aquí son un poderoso indicio de la gran importancia que se la atribuye al tema y a la autora. Notar que, aún así, sólo se pudo publicar en marzo de 2002.

²¹ NdT: ver las Notas Metodológicas al final del texto, nota k.

Psychiatry, **177**, 292-302.

+ Greenberg, R. P., Bornstein, R. F., Greenberg, H. D., *et al* (1992) A meta-analysis of antidepressant outcome under 'blinder' conditions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **60**, 664-669.

+ __, __, Zborowski, H. J., *et al* (1994) A meta-analysis of fluoxetine outcome in the treatment of depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **182**, 547-551.

+ __, & Fisher, S. (1997) Mood mending medicines: probing drug, psychotherapy and placebo solutions. In *From Placebo to Panacea: Putting Psychiatric Drugs to the Test* (eds R. P. Greenberg & S. Fisher). pp. 115-172. New York: John Wiley & Sons.

+ Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **23**, 56-62.

+ Imlah, N. W. (1985) An evaluation of alprazolam in the treatment of reactive or neurotic (secondary) depression. *British Journal of Psychiatry*, **146**, 515-519.

+ McNair, D. M. (1974) Self-evaluations of antidepressants. *Psychopharmacologia*, **37**, 281-302.

+ Medical Research Council (1965) Clinical trial of the treatment of depressive illness. *BMJ*, **i**, 881-886.

+ Moncrieff, J., Wessely, S. & Hardy, R. (1998) Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *British Journal of Psychiatry*, **172**, 227-231.

+ __ (2001) Are antidepressants over-rated? A review of methodological problems in antidepressant trials. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **189**, 288-295.

+ Montgomery, S. A. & Åsberg, M. (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, **114**, 382-389.

+ Morris, J. B. & Beck, A. T. (1974) The efficacy of antidepressant drugs. A review of research (1958 to 1972). *Archives of General Psychiatry*, **30**, 667-674.

+ Murray, E. J. (1989) Measurement issues in the evaluation of psychopharmacological therapy. In *The Limits of Biological Treatment for Psychological Distress* (eds S. Fisher & R. P. Greenberg), pp. 39- 68. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

+ Philipp, M., Kohnen, R. & Hiller, K. P. (1999) Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ*, **319**, 1534-1538.

+ Quitkin, F. M., Rabkin, J. G., Gerald, J., *et al* (2000) Validity of clinical trials of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, **157**, 327-337.

+ Raskin, A., Schulterbrandt, J. G., Reatig, N., *et al* (1970) Differential response to chlorpromazine, imipramine and placebo. *Archives of General Psychiatry*, **23**, 164-173.

+ Rickels, K., Gordon, P. E., Gansman, O. H., *et al* (1970) Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **11**, 698-710.

+ Robertson, M. M. & Trimble, M. R. (1982) Major tranquillisers used as antidepressants. A review. *Journal of Affective Disorders*, **4**, 173-193.

+ Robinson, D. S., Rickels, K., Feighner, J., *et al* (1990) Clinical effects of 5-HT_{1A} partial agonists in depression: a composite analysis of buspirone in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, **10** (suppl. 3), 675-765.

+ Rogers, S. C. & Clay, P. M. (1975) A statistical review of controlled trials of imipramine and placebo in the treatment of depressive illness. *British Journal of Psychiatry*, **127**, 599-603.

+ Thomson, R. (1982) Side effects and placebo amplification. *British Journal of Psychiatry*, **140**, 64-68.

Comentarios

Carlos Pérez Soto
Profesor de Física

1. Hemos traducido aquí un texto que proviene de una revista especializada de Psiquiatría, una de las más importantes de las que habitualmente son llamadas “revistas de corriente principal”. El que este texto crítico haya aparecido en la página Editorial es un signo de la gran importancia que se está dando, incluso en los medios más influyentes y autorizados, desde hace unos diez años, a las críticas al uso de drogas en los tratamientos psiquiátricos.

Joanna Moncrieff, junto a Irving Kirsch y otros psiquiatras, han estado al centro de un debate muy intenso en torno a la falta de validación científica, al enorme número de efectos secundarios nocivos, y al uso indiscriminado de drogas psicotrópicas en decenas de millones de personas.

En este texto, que está escrito de manera técnica y muy condensada, como es el estilo habitual de los artículos científicos, Moncrieff enumera algunas de las múltiples debilidades que se han señalado en torno a la investigación y validación de las drogas antidepresivas.

2. Además de las referencias que entrega el texto, sobre este debate se pueden consultar las siguientes, más actualizadas:

Libros:

+ Irving Kirsch: *The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth* (2010), Basic Book, Nueva York, 2010.

+ Moncrieff, Joanna, *The myth of the chemical cure: a critique of psychiatric drug treatment* (2008). Edición revisada, Palgrave, Macmillan, Londres, 2009

Artículos:

La mayoría de estos artículos se pueden encontrar en línea o bajar de Internet.

+ Márquez, Soledad, Meneu, Ricard, “*La medicalización de la vida y sus protagonistas*”, en *Gestión Clínica y Sanitaria*, Vol. 5, N° 2, (2003), pág. 47-53. En línea en www.iiss.es/gcs/gestion16.pdf

+ Morell Sixto, ME, et al., “*Disease mongering, el lucrativo negocio de la promoción de enfermedades*”, en *Revista Pediatría de Atención Primaria*, Vol. XI (2009), N° 43, pág. 491-512

+ Cohen, David; Jacobs, David H., “*Randomized controlled trials of antidepressants: clinically and scientifically irrelevant*”, en *Debates in Neuroscience*, Vol. 1 (2007), pág. 44-54

+ Kirsch, Irving, “*Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*”, en *PLoS Medicine*, Vol. 5 (2008), N° 2, pág. 260-268

+ McGoey, Linsey, “*Profitable failure: antidepressant drugs and the triumph of flawed experiments*”, en *History of the Human Sciences*, Vol. 23 (2010), N° 1, pág. 58-78

+ Pigott, H. Edmund, et al., “*Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research*”, en *Psychotherapy and Psychosomatics*, Vol. 79 (2010), Julio 2010, pág. 267-279

+ Lacasse, Jeffrey R.; Leo, Jonathan, “*Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and scientific literature*, en *PLoS Medicine*, Vol. 2, N° 12, e392, (2005)

+ Mathew, Sanjay J.; Charney, Dennis S., “*Publication bias and the efficacy of antidepressants*”, editorial de *American Journal of Psychiatry*, Vol. 166 (2009), N° 2, pág. 140-145

+ Moncrieff, Joanna, Cohen, David, “*Do antidepressants cure or create abnormal brain states?*” en *PLoS Medicine*, Vol. 3 (2006), N° 7, pág. 961-965

+ Moncrieff, Joanna; Cohen, David, “*How do psychiatric drugs work?*” en *British Medical Journal*, Vol. 338 (2009), N° 7710, 27 Junio 2009, Pág. 1535-1537

+ Arline, Kaplan, “*¿Antidepressant: lifesavers or active placebos?*” en *Psychiatric Times*, Vol. 28, N°10, 5 Octubre 2011.

Notas metodológicas sobre cuestiones referidas en el texto

[Las siguientes Notas están ordenadas según la aparición de términos metodológicos en el texto. Para que su lectura sea provechosa es preferible leerlas todas de una vez, y luego volver a ellas cada vez que aparezcan referidas]

a. Pág. 1: toda la discusión que se mantiene en este texto está referida a los *ensayos clínicos aleatorizados* [randomized trials] *controlados contra placebo*, bajo *condición de ciego y doble ciego*.

Los *ensayos clínicos aleatorizados* son pruebas efectuadas sobre dos grupos, a uno de los cuales se le administran pastillas con un principio activo y al otro se le administran placebos, distribuyendo esta diferencia de manera aleatoria en el grupo total.

En los *ensayos contra placebo* se entiende por *condición ciego* que las personas que participan en la prueba *no saben* si se les ha administrado una pastilla que contiene el principio activo que está siendo probado o una que no lo contiene (placebo). Con esto se espera evitar que las personas presenten una eventual mejoría sólo por la sugestión y la esperanza de mejoramiento que les produciría saber que reciben el medicamento (efecto placebo).

Se llama *condición doble ciego* al hecho de que ni las personas que reciben las pastillas, *ni los que las reparten* y describen sus efectos saben a quienes se les administraron placebos y a quienes no. Con esto se espera evitar el sesgo que se podría producir en los investigadores que hacen esas descripciones.

Estos *ensayos controlados contra placebo*, bajo *condición de ciego y doble ciego*, son el procedimiento estándar para verificar si es efectivamente la sustancia activa la que produce los efectos sobre el comportamiento o tales efectos se producen a partir del contexto en que es aplicada.

b. Pág. 1: la *ruptura de la condición ciego* [unblinding] se produce cuando las personas que están siendo sometidas a un ensayo clínico contra placebo logran detectar si se les ha administrado una pastilla con el principio activo real o sólo un placebo. El *efecto placebo amplificado* se produce cuando tanto la persona que recibe el principio activo, como la persona que describe sus efectos, creen que el resultado de un medicamento será beneficioso, lo que influye sobre los efectos posibles.

c. Pág. 1: se llama *tamaño del efecto* a la diferencia entre los efectos positivos que se producen en el grupo que ha recibido una pastilla con el principio activo real y los efectos positivos que se producen en el grupo que ha recibido un placebo. Se trata de un cálculo estadístico hecho a partir de los puntajes obtenidos al aplicar las escalas de medición de los síntomas depresivos a cada persona que participa en el ensayo.

d. Pág. 1: el punto es que muy frecuentemente los pacientes que reciben placebos logran deducir que se les han administrado pastillas inertes, que no tienen efectos reales, porque *no experimentan* los efectos secundarios que solían sufrir con las pastillas verdaderamente activas. Entre estos efectos están la sequedad de la boca, la sudoración, ciertas alteraciones musculares menores, o el cambio en el ritmo cardíaco. Hay que considerar, además, que es obligatorio advertir a los pacientes que están siendo sometidos a un experimento, de tal manera que, naturalmente cada sujeto experimental se ve empujado a tratar de “adivinar” si ha recibido o no un placebo. Obviamente, cuando logran hacerlo, sus expectativas respecto de los eventuales efectos primarios puestos a prueba cambian completamente.

e. Pág. 1: se llaman *placebos activos* a los que contienen componentes que permiten simular los efectos secundarios habituales de los antidepresivos. Al administrarlos se busca que los sujetos experimentales no puedan deducir si se les ha administrado un placebo a partir de la presencia o ausencia de esos efectos secundarios.

f. Pág. 1: la diferencia entre los análisis de resultados de *variable discreta* [categorical outcomes] y *variable* continua tiene que ver con los métodos de medición que se usan para establecer la presencia de efectos o síntomas. En el primer caso se trata de variables con muy poco rango, típicamente, presencia o ausencia de un rasgo o síntoma particular. En el segundo se consideran escalas de evaluación de los síntomas que contemplan puntajes más amplios, por ejemplo, entre 0

para la ausencia y 10 para la máxima intensidad. La ventaja obvia de este segundo procedimiento es que permite distinguir grados de una manera más fina.

g. Pág. 2: la introducción de un *período de lavado con placebos* [placebo wash-out] se usa debido a lo difícil que es encontrar personas para los ensayos clínicos que no hayan recibido ya algún tipo de drogas. El procedimiento consiste en administrar placebos a todos los sujetos experimentales, sin que ellos lo sepan (bajo condición ciego) por un período de una o dos semanas anterior al ensayo propiamente tal. Con esto se busca igualar las condiciones iniciales desde la que todos, tanto los que recibirán pastillas con el principio activo como los que recibirán placebos, participarán en la prueba.

h. Pág. 2: los *análisis de intención de tratar* [intention to treat analysis, ITT] estudian las condiciones iniciales desde las cuales los sujetos experimentales participan en un ensayo clínico. Típicamente, en el caso de los estudios sobre antidepresivos, cuando se comparan solamente el estado inicial con el estado final sin advertir a qué tratamientos los sujetos han sido sometidos con anterioridad, se suele sobrevalorar el resultado de la droga en los casos en que los pacientes están sufriendo los efectos de resaca de las drogas anteriores, lo que los hace aparecer como más “deprimidos” de lo que realmente estaban y, por consiguiente, hace aparecer el resultado de la nueva droga como más “exitoso” de lo que realmente habría sido si no contrastara con ese efecto de resaca.

i. Pág. 2: se llama *resultados subjetivos* [subjective outcomes] a la evaluación de los efectos de un ensayo clínico hecha por el propio sujeto experimental, al que se administran las pastillas puestas a prueba. Para esto se les instruye en el uso de la escala de depresión que ha usado el equipo a cargo del ensayo y se les pide que la apliquen sobre sí mismos.

j. Pág. 3: de manera tangencial la autora alude a una importante antinomia que se presenta en la experimentación con cualquier droga que afecte al sistema nervioso realizada sobre personas que padecen algún tipo de alteración del comportamiento. Por un lado la *Convención de Helsinki*, acordada originalmente en 1964 por la *Asociación Médica Mundial* (WMA), y acogida luego entre las normativas éticas globales que promueven las Naciones Unidas, prohíbe la experimentación con personas que padezcan trastornos agudos (como la depresión mayor) pero, por otro lado, las personas que sufren trastornos moderados o leves son las más propensas a ser influidas por el efecto placebo. Esto produce uno de los efectos de enmascaramiento [masking], o sesgo sistemático, que refiere. El otro, el hecho de que la mayoría de las investigaciones sean financiadas por las mismas industrias que luego venderán los antidepresivos, es bastante obvio, y ha sido también bastante investigado, y denunciado.

k. Pág. 4: en una *Declaración de Interés* el autor de un artículo científico debe informar de los posibles conflictos de interés, o intereses personales, que tenga respecto de las conclusiones a las que ha llegado. Se trata de una exigencia cada día más común, que busca poner en evidencia si las fuentes de financiamiento de la investigación realizada pueden o no afectar a esas conclusiones. Típicamente los artículos científicos sobre contaminación ambiental, sobre fármacos, sobre alimentos transgénicos, deben consignar sus fuentes de financiamiento, debido a las presiones de las industrias respectivas para mostrar conclusiones comercialmente interesadas como si fuesen conclusiones imparcialmente científicas. Se trata de un asunto muy debatido en la actualidad, y las industrias farmacéuticas, que tradicionalmente financiaban de manera oculta la investigación, han aprendido a mantener su interés en la sombra a través de diversos trucos. Uno de los trucos más frecuentes es el uso de “*escritores fantasmas*”, es decir, los artículos son firmados por alguien que no está relacionado con la industria, pero fue elaborado por otros investigadores, que se mantienen ocultos, y que son los que han sido realmente financiados de manera directa.