

# Placebo y nocebo

Santiago Cuéllar Rodríguez

## SUMARIO

*Los efectos placebo y nocebo constituyen un fenómeno importante y bien documentado que influye en las respuestas a los tratamientos en prácticamente todas las enfermedades y entornos de salud. Su conocimiento y manejo prudente e individualizado pueden maximizar los resultados terapéuticos y reducir la incidencia del efecto nocebo. Dada la dificultad para cuantificar individualmente los efectos placebo y nocebo, es conveniente –cuando no imprescindible– utilizar nuevos diseños de ensayos clínicos, en los que se contemple el empleo de grupos de control sin tratamiento, además del grupo placebo correspondiente, siempre que las exigencias éticas así lo permitan. En general, el uso del placebo con propósitos terapéuticos genera un claro conflicto entre dos de los principios de la bioética, el de beneficencia y el de autonomía.*

*Actualmente, el aspecto de simulación o engaño que implica el uso del placebo en pacientes sin su conocimiento, adquiere la condición de problema ético porque contraviene la concepción regulada universalmente –a través de declaración de Helsinki y otros acuerdos internacionales posteriores– de respeto a la autonomía del paciente. Sea como fuere, las más recientes recomendaciones de un panel internacional de expertos apuntan a que se debe considerar los efectos del placebo como una parte del tratamiento regular, siempre que se informe debidamente a los pacientes sobre los efectos de placebo y nocebo, priorizando la prescripción de placebo de etiqueta abierta (identificable como tal por el paciente) en lugar de medicamentos simulados y siempre que exista evidencia empírica de eficacia del placebo en la condición patológica tratada y la prescripción de un placebo sea estrictamente legal. En cualquier caso, recomienda no tomar riesgos excesivos para maximizar los efectos del placebo, tales como prescribir tratamientos de carácter invasivo, ni considerar el engaño o la simulación como un componente imprescindible del efecto del placebo.*

– Cuéllar Rodríguez S. Placebo y nocebo. *Panorama Actual Med.* 2019; 43(421): 187-205.

## INTRODUCCIÓN

Según la Real Academia Española (RAE), la palabra *placebo* procede del verbo latino *placere* (agradar, complacer); concretamente, es la primera persona de singular del fu-

turo imperfecto de indicativo, lo cual se traduce en castellano como “(yo) agradaré” (DLE, 2017). La RAE define al placebo como una “sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto favorable en el enfermo, si este le recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción”.

Por contraposición etimológica al término *placebo*, *nocebo* deriva del verbo latino *nocere* (dañar, herir, perjudicar física o emocionalmente), igualmente en la forma de la 1ª persona de singular del futuro imperfecto de indicativo: *(yo) dañaré*. En términos clínicos, este concepto es mucho más moderno

que el de *placebo*; de hecho, fue acuñado en 1961 para denotar el equivalente negativo de los síntomas favorables que los pacientes pueden presentar tras recibir un placebo. Actualmente, el concepto se ha ampliado y se entiende como efecto nocebo a los síntomas o cambios fisiológicos de carácter indeseado o perjudicial, que se siguen de la administración de una sustancia pero que no son producto de la actividad biológica y farmacológica específica de dicha sustancia, si la tuviera, sino como consecuencia de las creencias y expectativas negativas del paciente; no son, por lo tanto, catalogables como efectos adversos (Aguilera, 2018).

Por tanto, las acepciones modernas de placebo y nocebo van mucho más allá de los efectos autoinducidos por la convicción de la persona que recibe una sustancia o procedimiento falsamente activo, en el sentido de hacer aparecer o amplificar determinados efectos favorables o desfavorables también con fármacos o procedimientos objetivamente activos. Un ejemplo patente de esto último es el estudio del uso de finasterida para el tratamiento de varones adultos con hiperplasia prostática benigna, en el que los pacientes que fueron previamente informados de los posibles efectos adversos sexuales del fármaco reportaron haber experimentado dichos efectos adversos con una frecuencia tres veces mayor que aquellos pacientes que no fueron informados (Wells, 2012).

En la práctica clínica diaria, el efecto nocebo puede ser tan relevante como el placebo, a veces incluso más. Con su actitud y, en especial, verbalmente, los médicos pueden enviar un mensaje a sus pacientes, a veces reduciendo su esperanza de mejora, ante preguntas tales como “¿cuánto tiempo me queda de vida?”, tras recibir un diagnóstico especialmente adverso. El efecto de la afirmación “le quedan seis meses de vida” es previsiblemente demoledor. En este sentido, se cita en la literatura biomédica

<sup>1</sup> Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, y ex-editor científico de *Panorama Actual del Medicamento*. El texto de este artículo se corresponde con la versión *in extenso* del discurso pronunciado por el autor en la Real Academia Nacional de Farmacia el día 24 de enero de 2019, con el título “Sobre el placebo: aspectos históricos, clínicos, experimentales, mecanísticos y éticos”.

(Lipton, 2007) un caso paradigmático de inducción de un efecto nocebo, el de Clifton Meador, un médico de Nashville (Estados Unidos) que en 1974 tuvo a un paciente diagnosticado de cáncer de esófago, con un pronóstico fatal. El paciente estaba bajo tratamiento, pero toda la comunidad médica “sabía” que el cáncer acabaría rápidamente con la vida del paciente y así se le informó, atendiendo a la ética médica más rigurosa. La gran sorpresa llegó después de que el paciente muriera, cuando la autopsia descubrió que presentaba tan solo un pequeño tumor no localizado en el esófago, que por sí mismo no habría provocado, ni de lejos, el fatal desenlace. Simplemente, no había rastro del cáncer de esófago supuestamente responsable de la muerte. ¿Murió el paciente porque creyó que moriría? Como indica el autor de esta descripción, “los casos perturbadores de nocebo nos han llevado a que los médicos, padres, maestros, etc., puedan destruir la esperanza de una persona al programarla para que crea en su impotencia”.

En relación con el placebo y el nocebo, es muy común encontrar en la literatura biomédica, incluso entre la más especializada, una errónea identificación de las *respuestas* con los *efectos*, cuando en realidad hacen referencia a conceptos diferentes. Hace más de medio siglo, se propuso (Fisher, 1965) considerar que las *respuestas* placebo y nocebo se refieren a “cualquier cambio en la salud que se produzca después de la administración de un tratamiento biológicamente inactivo”; es decir, las diferencias en los síntomas antes y después del tratamiento. Por su parte, los *efectos* placebo y nocebo se refieren a los “cambios solo atribuibles a los mecanismos específicos placebo y nocebo, tanto neurobiológicos como psicológicos”.

Este matiz diferencial fue revisado posteriormente (Spiro, 1999), pasando a denominar *respuesta placebo* al “cambio conductual observado en la persona que recibe el falso medicamento (placebo físico)” y *efecto placebo* a la “parte del cambio atribuible al efecto simbólico de la medicación”.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La hipótesis más aceptada actualmente es que el término *placebo* tiene su origen en un error incorporado en la primera versión latina de la Biblia, realizada por san Jerónimo (la *Vulgata*), al traducir al latín el noveno versículo del salmo 114, que corresponde al 116 del texto hebreo utilizado como fuente. Parece que la fuente hebrea empleada por san Jerónimo contenía un error de transcripción, lo que dio lugar a una traducción también defectuosa: *placebo Domino in regione vivorum* (“agradaré al Señor en la región de los vivos”), en lugar de la que correspondería a la versión correcta: “caminaré en presencia de Yahvé por la tierra de los vivos”.

Según algunos expertos (Bordelois, 2008), el error existente en el texto hebreo empleado podría deberse a la confusión entre término *halak* (הלך), que se traduce como caminar, andar, pasear, y *halal* (להלל), que significa alabar, agradecer, celebrar, glorificar, cantar. Este error transmitido a la primera versión de la *Vulgata* fue posteriormente corregido y, actualmente el salmo en cuestión vuelve a ser el 116 original y su redacción oficial para la iglesia católica (Vaticano, 2019) es “Yo caminaré en la presencia del Señor, en la tierra de los vivientes”.

Sea como fuere, en el siglo XII, el oficio de vísperas de difuntos en la iglesia cristiana se designaba como *placebo*, en referencia precisamente a la primera palabra de la antifona basada en el mencionado versículo del salmo erróneamente traducido. De hecho, desde el siglo XIV los cantores del salmo pasaron a denominarse “cantores de placebo”, que se expresaban con lamentos y llanto simulados.

Uno de los primeros antecedentes históricos referidos al uso medicinal del efecto placebo es un texto de Qusta ibn Luqa, un médico sirio natural de Baalbek que vivió entre los años 830 y 910 d.C., mayoritariamente en Bagdad, aunque murió en Armenia. Qusta fue un cristiano melquita –de obediencia bizantina– cuyos escritos en árabe fueron muy

importantes en la transmisión de los conocimientos de la Grecia clásica al mundo árabe.

Escribió un breve tratado titulado *Ligaduras físicas o Sobre encantamientos, conjuros y colgantes en el cuello*, del que solo ha sobrevivido su traducción latina (*De phisicis ligaturis [De incantatione adiuratione colli suspensione]*) y en el que Qusta afirma que si alguien tiene confianza en un encantamiento, ello le ayudará, pues la complejión del cuerpo sigue la del alma: “y ello se comprueba por el hecho de que el miedo, la tristeza, la alegría y el estupor provocan en el cuerpo no solo un cambio de color, sino también en otras maneras, como la diarrea, el estreñimiento o la debilidad extrema”. Incluso llega a hacer una clara referencia al concepto de nocebo, al afirmar que: “Más aún, yo he visto que estas cosas son causa de una alteración prolongada de la salud, especialmente en las alteraciones que dañan la mente” (Bartra, 2016).

Durante la Edad Media y posteriormente, los sacerdotes cristianos exorcizaban a los enfermos con agua bendita y todo tipo de objetos pretendidamente sagrados (reliquias), como los innumerables fragmentos supuestamente procedentes de la auténtica cruz (*vera cruz*) en la que fue ejecutado Jesús de Nazaret. Dichas reliquias eran utilizadas –además de representar un próspero negocio para una parte del clero– para tratar enfermedades de todo tipo, fundamentalmente cuadros neurológicos como la epilepsia, brotes psicóticos e incluso algunos cuadros del síndrome de conversión (“posesión diabólica”), todos los cuales eran aparentemente curados o experimentaban una notable mejoría... pero sin que nadie se atreviese a preguntar públicamente por qué había tantos casos que no respondían a las sagradas reliquias.

Intuyendo el abuso que se hacía de estas reliquias pretendidamente sagradas, Enrique IV de Francia y III de Navarra (1553-1610) creó una comisión para diferenciar el poder curativo del agua bendita y los iconos genuinamente sagrados de los falsos (Sheldon, 2017). Los resultados mostraron que algunas personas experimentaban curaciones o me-

gorías cuando eran expuestas a las falsas reliquias, lo que hoy podemos interpretar como “un placebo de las reliquias sagradas”... suponiendo que las propias reliquias auténticamente sagradas carezcan de efecto placebo.

Uno de los primeros usos documentados de los placebos como control científico de un efecto potencialmente terapéutico fue el ensayo realizado por Benjamin Franklin y Antoine Lavoisier, quienes fueron comisionados –junto con otros 12 científicos, incluido el Dr. Guillotin– por Luis XVI en 1784 para comprobar la veracidad de la afirmación de médico alemán Franz Mesmer de haber descubierto el *magnetismo animal*, una supuesta fuerza invisible a la que atribuía propiedades curativas.

Franklin y Lavoisier sometieron a unos pacientes al contacto con objetos *mesmerizados* y a otros con similares objetos, pero no *mesmerizados* (es decir, placebos), todo ello sin informar a ninguno de los pacientes a qué tipo de objetos habían sido expuestos (procedimiento ciego). El resultado del estudio en cuestión mostró que las respuestas de los pacientes a los objetos no tenían relación alguna con el hecho de que estos estuviesen o no *mesmerizados*, concluyendo que el poder curativo del supuesto *magnetismo animal* carecía de fundamento.

La primera incorporación en el glosario médico del término *placebo*, al menos en el ámbito anglosajón, aparece en la 2ª edición del *New Medical Dictionary* de Motherby, publicada en 1785, donde se define al placebo como *commonplace method or medicine* (método o medicina ordinaria), haciendo referencia a ciertas combinaciones de sustancias y procedimientos populares (ciertos laxantes, estimulación de la sudoración, sangrías, etc.) cuya eficacia terapéutica ya se cuestionaba en aquella época. Dos años después (1787), esta definición es replicada en el *Lexicon Physico-Medicum* de Quincy; más tarde, en 1811, el *Hooper's New English Dictionary on Historical Principles*, define al término placebo como “un epíteto dado a cualquier medicamento empleado más para complacer que para beneficiar al paciente” (*an epithet given*

*to any medicine adopted more to please than to benefit the patient*) (Shapiro, 2000).

Especialmente relevante fue demostrar la importancia clínica del efecto placebo como contribuidor neto a la respuesta a los tratamientos activos, y no solo a la de los inertes. En este sentido, ya a mediados del siglo XX se consiguió demostrar que el efecto de los agentes eméticos podría ser modulado por las instrucciones que los acompañan. En concreto, la administración de ipecacuana –un potente emético– a un paciente con náusea, al que se engañó informándole de que era un agente antiemético, dio lugar a que la náusea del paciente se aliviara sustancialmente (Wolf, 1950).

No obstante, el estudio que probablemente más influencia tuvo para el desarrollo posterior del conocimiento del efecto placebo fue un metanálisis (Beecher, 1955) en el que se combinaron los datos de los grupos de placebo de 15 estudios clínicos sobre diferentes patologías y síntomas, incluidos el dolor, el mareo, la tos y la ansiedad. Los resultados mostraron que, en término medio, el efecto placebo fue responsable de una mejoría media del 35% en los síntomas. En el mismo metanálisis, la evaluación de los efectos adversos asociados con el placebo mostró que este también condujo a un número sustancial de eventos adversos, incluyendo cefalea (25%), fatiga (18%) y náuseas (10%).

Algunos años más tarde, en una de las demostraciones experimentales más sorprendentes del efecto nocebo, un grupo de estudio japonés (Ikemi, 1962) mostró que algunos pacientes con historial de alergia al árbol de la laca (*Toxicodendron vernicifluum*, anteriormente *Rhus verniciflua*), experimentaron una notable reacción cuando se les expuso a una resina inofensiva que procedía de otros árboles pero se les informó que dicha resina procedía de un árbol de la laca. Dicha reacción adquirió una relevancia clínica notable, con dermatitis y erupciones cutáneas que persistieron durante más de una semana.

Aunque tradicionalmente, los conceptos de placebo y nocebo se asocian a la terapéutica farmacológica (empleo de sustancias químicas o

biológicas de actividad comprobada empíricamente), estos fenómenos también se pueden observar en ámbitos aparentemente tan alejados como la cirugía. Precisamente, también en la década de los 50 del pasado siglo se publicó un interesante estudio (Cobb, 1959) en el que se comparaba una técnica quirúrgica para prevenir la recurrencia de la angina de pecho, mediante la ligadura interna de la arteria mamaria, comparándola con cirugía-placebo. En aquella época, la experiencia clínica afirmaba que la técnica de ligadura de la arteria mamaria mejoraba la patología anginosa, al facilitar el flujo coronario a través de canales adyacentes. Tanto los pacientes sometidos a cirugía real como aquellos que recibieron cirugía-placebo fueron anestesiados y se les practicó una incisión en el tórax; sin embargo, solo en aquellos sometidos a la cirugía real se ligó la arteria mamaria. Sorprendentemente, los resultados clínicos producidos por la cirugía-placebo fueron similares a los obtenidos con la cirugía real.

Cuatro décadas después se confirmó de una forma más rigurosa y convincente el poder del placebo en la cirugía. En un estudio hoy considerado clásico (Moseley, 2002), se asignó aleatoriamente a 180 pacientes con artrosis (osteoartritis) de rodilla para ser intervenidos mediante desbridamiento artroscópico, lavado artroscópico o simple cirugía-placebo, siguiendo un diseño de ensayo ciego simple el que los pacientes desconocían a qué tipo de cirugía se les había sometido. Todos los participantes fueron sometidos a anestesia general y se les practicaron incisiones en las rodillas para mantener la ceguera procedimental, aunque solo en dos de los grupos, los sometidos a desbridamiento o lavado artroscópico, se realizó un procedimiento quirúrgico real, mientras que en los del tercer grupo no se practicó inserción del artroscopio.

Los pacientes se evaluaron en varias ocasiones a lo largo de los dos años siguientes, mediante autoreportes de los propios pacientes (empleando tres escalas para el dolor y dos para el estado funcional de la rodilla), así como una prueba objetiva de andar y subir escaleras. Los resultados mostraron que en todas

las comparaciones no se apreció ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos, por lo cual los autores concluyeron que los dos procedimientos artroscópicos (desbridamiento y lavado) no ofrecían a los pacientes mejores resultados que la cirugía *placebo*.

Tradicionalmente, se ha venido considerando que, tanto en el ámbito farmacológico como en el quirúrgico, el fenómeno placebo estaba estrechamente relacionado con procesos de autosugestión mental por los que el paciente –y, en ocasiones, el propio médico– eran sometidos a información deliberadamente falsa; es decir, una *simulación*. Por este motivo, uno de los hallazgos más interesantes –e intrigantes– fue comprobar que los efectos del placebo también existen incluso cuando no hay simulación. En este sentido, un estudio (Kaptchuk, 2010) que comparó la práctica de atención médica estándar con y sin la adición de placebo identificado como tal para el síndrome del intestino irritable, encontró que el placebo identificado mejoró significativamente los síntomas, a pesar de que los pacientes eran plenamente conscientes de que el tratamiento que habían recibido era un placebo y que cualquier beneficio solo debería atribuirse al efecto placebo.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Actualmente, disponemos de una amplia y robusta evidencia empírica de que los efectos placebo y nocebo son significativos e incluso cuantificables en numerosas y diversas condiciones patológicas, como el dolor, la depresión, la enfermedad de Parkinson, la fatiga, las alergias y otros trastornos inmunitarios, entre otros. Esto supone que tales efectos pueden modular sustancialmente la eficacia y la tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos activos u otros tratamientos médicos (Evers, 2018).

Esta incuestionable evidencia empírica implica un inevitable desafío para los profesionales de la salud, no solo con relación al posible uso de placebos como parte fundamental en la objetivación experimental de la

eficacia y la seguridad de los fármacos en cada una de sus potenciales indicaciones terapéuticas, sino también con la utilización sistemática de los mecanismos subyacentes a los efectos nocebo y placebo para optimizar las estrategias de tratamiento ya establecidas.

A pesar de ello, la utilización del efecto placebo en clínica todavía es objeto de una abierta suspicacia por parte de numerosos profesionales sanitarios. En un texto clásico de referencia en este ámbito (Harrington, 1999), se llega a afirmar que “Los placebos son los fantasmas que espantan en nuestra casa de la objetividad biomédica, son criaturas que se levantan de la oscuridad y exponen las paradojas y fisuras que existen en las definiciones que nosotros mismos hemos creado acerca de la realidad y actividad de los factores involucrados en los tratamientos”.

Como es bien sabido, el resultado de un tratamiento farmacológico deriva de la compleja interacción de diversos aspectos:

- Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos, y su impacto real sobre los mecanismos patogénicos de la enfermedad.
- Vulnerabilidad del paciente, entendida como probabilidad de recaída o recurrencia de la enfermedad.
- Resiliencia y factores de protección, que incrementan la probabilidad de recuperación.
- Factores generativos o creativos que aumentan el aprendizaje, la adquisición de recursos y el desarrollo, que acentúan el crecimiento personal.

En la práctica clínica cotidiana, las respuestas placebo o nocebo son la consecuencia convergente de diversos factores interrelacionados y asociados con la vulnerabilidad, la capacidad de recuperación y los potenciales de crecimiento personal (Jakovljevic, 2014).

Las razones más frecuentemente aducidas por los médicos para el uso del placebo en clínica han sido la demanda injustificada de medicamentos por parte del paciente, el objetivo de tranquilizarlo y el agotamiento de otras opciones terapéuticas. Sin embargo, el uso del

placebo en clínica no es ajeno, ni mucho menos, a los deseos de los propios pacientes. De hecho, al preguntarles a estos su opinión acerca del uso de placebos, más del 70% los consideran aceptable siempre que el profesional clínico lo considere beneficioso y no dañe al paciente (Hull, 2013), aunque en igual proporción reclaman su derecho a ser informados explícitamente en el caso de recibir una intervención con placebo (Fässler, 2011).

En definitiva, la manifestación de los efectos placebo y nocebo no solo representa una posibilidad teórica, sino que es – de hecho – algo muy presente en el ámbito de la medicina clínica desde hace muchos años, aunque no siempre de una forma idónea. En este sentido, una revisión sistemática (*Manchikanti, 2017*) realizada con datos procedentes de 12 países desarrollados –incluyendo a Estados Unidos, Canadá, Alemania y Gran Bretaña– informó que entre el 17% y el 80% de los médicos clínicos entrevistados habían administrado a lo largo de su carrera profesional tratamientos con placebo, a veces de forma tan simple como un comprimido de lactosa o de sacarosa, o de inyección de una solución salina, todo ello con independencia de los sistemas de atención médica y sus particularidades en los respectivos países.

Los resultados de los estudios controlados con placebo han mostrado que éste es responsable de una mejoría en cerca del 60% de los pacientes que experimentan fatiga relacionada con el cáncer (De la Cruz, 2010), en el 70% de las mujeres que experimentaron sofocos menopáusicos (Park, 2015) y hasta el 80% de los pacientes con depresión (Kirsch, 2014). Y, lo que es aún más importante, los placebos se han asociado con una disminución de la mortalidad, como se demostró en un estudio de restauración hormonal en relación al riesgo cardiovascular; la mortalidad fue significativamente menor en las pacientes adherentes al tratamiento con placebo en comparación con aquellas menos adherentes (Padula, 2012). Incluso a nivel tópico, se ha descrito un efecto neto del placebo, como el observado con el empleo de una crema vaginal placebo que

se asoció con una tasa de erradicación del virus del papiloma humano (VPH) del 73% (Basu, 2013).

El aspecto físico del placebo parece tener una importancia relevante, como de hecho se ha comprobado cuando se comparan dos comprimidos placebo pero solo uno de ellos lleva grabada la marca de un laboratorio conocido, o cuando se comparan comprimidos placebo con distinto color o forma, e incluso cuando figura un mayor o menor precio del medicamento en envases simulados (Khan, 2010).

Por otro lado, se estima que más del 90% de la llamada “medicina alternativa” está basada en el efecto placebo (Guijarro, 2015), lo que resulta especialmente relevante en España ya que, según el Ministerio de Sanidad, el 23,6% de la población española ha utilizado alguna vez terapias alternativas, principalmente yoga, acupuntura y homeopatía (MSPSE, 2011).

Posiblemente, son los ámbitos de la neurofarmacología y de la psicofarmacología donde se han investigado más extensamente los efectos placebo y nocebo, particularmente en el tratamiento de la **depresión**. En algunos estudios, el efecto placebo alcanzó tal dimensión que ha llevado a algunos especialistas a recomendar su uso sistemático en el tratamiento de pacientes con formas leves o moderadas de depresión (Kirsch, 2002). Aún más, hay estudios que muestran que la respuesta antidepressiva al placebo en pacientes con depresión diagnosticada llegan a manifestarse antes que la de los propios fármacos antidepressivos (Quitkin, 1991).

De alguna manera, el placebo parece producir cambios en el cerebro similares a los registrados con antidepressivos de eficacia contrastada, como la fluoxetina. De hecho, hay estudios de neuroimagen por medio de la PET (tomografía por emisión de positrones) que revelan que el tratamiento con placebo o con fluoxetina induce similares aumentos metabólicos regionales en el cíngulo prefrontal y posterior, y disminuciones metabólicas en la región subgenual del hemisferio izquierdo y en el tálamo. Resultan particularmente interesantes los efectos sobre la corteza prefrontal, relacionada con

funciones tales como la generación de expectativas, la evaluación cognitiva, la recuperación de la memoria y la modulación emocional; tanto es así que se ha demostrado que la pérdida del control prefrontal se asocia con una pérdida de respuesta al placebo (Benedetti, 2013).

El *tamaño del efecto* asociado a una intervención es un aspecto muy relevante para cualquier ensayo clínico comparativo. Si lo que se pretende saber es, por ejemplo, si un tratamiento novedoso A es mejor que un tratamiento estándar B para la prevención, curación o recuperación de algún trastorno, resulta pertinente no solo estudiar si los pacientes tratados con A responden más que los tratados con B sino también la medida en que tal diferencia se presentaría en la población, más allá de lo que se observa en la muestra que el investigador conoce. Es decir, si la conclusión del estudio es que A es significativamente mejor que B, interesa saber cómo de extrapolable es este resultado a la población general potencialmente usuaria de dichos tratamientos. La reducida cantidad de personas que participan en un estudio, el nivel de riesgo que se acepta correr en la generalización y los errores de medición de las variables clínicas son, entre otras, las limitaciones del experimento que restringen la solidez de la afirmación de la superioridad de A sobre B para la población de la que se obtuvieron las personas que participaron del estudio.

En este sentido, el valor de la denominada *d* de Cohen es, justamente, el que da la medida del tamaño del efecto, mediante la que se cuantifica el número de desviaciones típicas de diferencia que hay entre los resultados de dos grupos que se comparan (experimental y control). Una *d* de 0,2-0,3 supone un efecto pequeño, en torno a 0,5 supone un efecto medio y a partir de 0,8 supone un efecto grande. Obviamente, determinar el tamaño del efecto en los ensayos clínicos controlados con placebo es un aspecto de capital importancia para determinar la relevancia real del placebo en la terapéutica cotidiana. Como muestra de ello, se ha demostrado que la magnitud de los efectos de la analgesia controlada con placebo en condiciones de

dolor nociceptivo e idiopático es elevada, como lo indica una *d* de Cohen superior a 0,8 (Vase, 2016).

El placebo ejerce efectos inhibitorios sobre el **dolor** en tres aspectos que probablemente estén asociados con hiperalgesia y sensibilización central: percepción de aumento de la intensidad del dolor a lo largo del tiempo cuando un estímulo dado se aplica repetidamente por encima de un valor crítico (*windup-like pain*), área de hiperalgesia secundaria y dolor clínico en curso. Así, los efectos del placebo sobre el dolor espontáneo, las áreas de hiperalgesia y el *windup-like pain* se relacionaron en un estudio con los niveles de dolor esperados, que representaron entre el 24% y el 53% de la variación en los niveles de dolor después de la administración local de lidocaína (Petersen, 2014).

La **enfermedad de Parkinson** es otro de los trastornos neurológicos en los que las tasas de respuesta al placebo son elevadas. Hace años que se obtuvo la primera evidencia (De la Fuente, 2002) de los mecanismos neurobiológicos que subyacen al efecto placebo en la enfermedad de Parkinson, demostrándose mediante neuroimagen por PET que una inyección de placebo conducía a la liberación de dopamina en los núcleos estriatales.

Desde entonces se han realizado numerosos estudios para investigar los fundamentos neurobiológicos de las respuestas placebo en el parkinsonismo. En una reciente revisión (Quattrone, 2018), se concluyó que la mejora motora depende de la activación de toda la vía nigrostriatal inducida por la liberación de dopamina en el estriado dorsal; que la magnitud de los efectos inducidos por el placebo se modula por una expectativa de mejoría, que a su vez está relacionada con la liberación de dopamina dentro del estriado ventral; y que el funcionamiento de las vías neuronales subyacentes a la respuesta del placebo puede ajustarse mediante la exposición previa y las estrategias de aprendizaje.

La **fibromialgia** es un síndrome de dolor regional múltiple crónico común, que afecta aproximadamente al 2% de las personas en la población general, aunque es ocho veces más común en mujeres que

en hombres y aumenta con la edad. Los principales síntomas incluyen dolor generalizado, fatiga, sueño no reparador y deterioro cognitivo. Por el momento, no se ha establecido un tratamiento específico y por ello, aunque es muy común el empleo de analgésicos y antidepresivos, se recurre habitualmente a terapias complementarias a las farmacológicas, como la educación del paciente, el ejercicio aeróbico, la acupuntura y la terapia conductual cognitiva, etc.

Con los objetivos de determinar si el tratamiento con placebo en ensayos clínicos aleatorizados es efectivo para la fibromialgia e identificar los posibles determinantes de la magnitud de cualquier efecto placebo, se llevó a cabo un metanálisis de los estudios publicados en la literatura científica (Chen, 2017). Los resultados mostraron que los participantes que recibieron placebo en los ensayos clínicos experimentaron mejorías significativamente mayores en el dolor, la fatiga, la calidad del sueño, la función física y otras variables clínicas relevantes que aquellos los que no recibieron ningún tratamiento. La magnitud del efecto placebo para el alivio del dolor fue clínicamente moderado ( $d=0,53$ ; intervalo de confianza para el 95%,  $IC_{95\%}$  0,48 a 0,57), aunque aumentó con el incremento de la intensidad del tratamiento activo, la edad del participante y la mayor intensidad del dolor basal, pero disminuyó en los estudios con mayor participación femenina y con mayor duración de la fibromialgia.

Hace tiempo que se sabe que el método de administración del fármaco puede influir significativamente en la **respuesta analgésica**. Un estudio mostró que el efecto placebo puede eliminarse mediante inyección oculta (infusión mediante una máquina programada) o mejorarse con una inyección a la vista del paciente (Levine, 1984). En el estudio de la variabilidad de la respuesta a los analgésicos y el papel de la activación no específica de los opioides endógenos (endorfinas), se comprobó que cuando el efecto placebo no está presente, la efectividad del fármaco se reduce, así como la variabilidad de la respuesta al mismo (Amanzio, 2001).

Los beneficios y riesgos del placebo son bien conocidos en **cardiología** y su uso ha sido determinante para la evolución de prácticamente todos los tratamientos actualmente disponibles. En este sentido, la revascularización del miocardio mediante láser, que había mostrado en estudios abiertos resultados prometedores para reducir la angina, dieron resultados negativos cuando los estudios posteriores fueron controlados con placebo. Otro tanto sucedió con el procedimiento de denervación de la arteria renal en el control de los cuadros refractarios de hipertensión arterial que, tras resultar muy prometedor inicialmente, no demostró ninguna eficacia objetiva en un estudio adecuadamente controlado con cirugía-placebo. Estos y otros estudios similares sugieren que un placebo podría reducir los síntomas subjetivos y posiblemente las respuestas autónomas en cuadros patológicos tan relevantes como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y la fibrilación auricular paroxística (Sheldon, 2017).

En un metanálisis que agrupaba los resultados de varios ensayos clínicos controlados en hipertensión, con relación a los cambios en la presión arterial en los grupos tratados con placebo, observaron que la presión arterial sistólica disminuía en una media de 5,9-8,8 mmHg, de forma estadísticamente significativa (Patel, 2015).

Una revisión sistemática (Sohaib, 2013) de los datos relativos a la mejoría de los síntomas en ensayos clínicos aleatorizados controlados de *terapia de resincronización cardíaca* (TRC) encontró que la tasa media de respuesta fue del 51% con TRC y del 35% en el brazo de control, lo que indica que aproximadamente el 70% del beneficio aparente no fue el resultado de la intervención terapéutica. En esta misma línea, se ha informado de respuestas aproximadamente similares en los brazos de control para fármacos betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de la aldosterona.

Particularmente interesante es un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de fármacos cardiovasculares, acerca de los efectos sobre la

mortalidad ligada a la adherencia al uso de un placebo. Los pacientes con una buena adherencia al placebo tuvieron una mortalidad significativamente menor que aquellos con un cumplimiento deficiente, así como una mortalidad más baja que los pacientes con una adherencia deficiente al tratamiento con medicamentos verdaderos (Yue, 2014).

La **artritis idiopática juvenil** es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia, que afecta a hasta 1 de cada 1.000 niños. Generalmente persiste hasta la edad adulta y puede llevar a una morbilidad significativa a largo plazo, incluida la discapacidad física, a pesar de que la incorporación de los agentes biológicos específicos ha mejorado considerablemente los resultados a corto y medio plazo. No obstante, la cronicidad de la enfermedad hace que el efecto placebo sea difícil de estimar en la artritis idiopática juvenil, debido a su curso natural fluctuante así como por la heterogeneidad de los ensayos clínicos realizados, lo que dificulta la obtención de una conclusión sin sesgos sobre la efectividad de los tratamientos experimentales.

Por estos motivos, un estudio (Demirkaya, 2016) analizó la carga del efecto placebo a través de una revisión sistemática y un metanálisis de todos los ensayos clínicos en esta patología que utilizaron placebo como comparador. Los resultados mostraron que en los ensayos con un diseño de estudio paralelo, un número considerable de pacientes parece beneficiarse de un efecto placebo, aunque este efecto es significativamente menor en pacientes con enfermedad sistémica. Por su parte, en los ensayos clínicos donde el tratamiento estadístico de la pérdida posaleatorización se hace en función del criterio de *retirada* o *withdrawal* (por el que los pacientes que presenten determinadas circunstancias son obligados a abandonar el estudio, sin que pueda ser sustituido por otro), el efecto placebo es similar entre las diferentes categorías de artritis idiopática juvenil. En definitiva, el efecto placebo debe considerarse no solo al evaluar la efectividad de las intervenciones en esta patología sino también para

el diseño del estudio y el cálculo del tamaño de la muestra.

Un interesante estudio aleatorizado, doblemente ciego y cruzado (Wechsler, 2011) evaluó si las intervenciones con placebo en el **asma** pueden conducir a cambios objetivos en el calibre de las vías respiratorias, a mejoras subjetivas descritas por los propios pacientes, o a ambas, más allá de los cambios en la función pulmonar y los síntomas que son atribuibles a la evolución natural de la enfermedad. En concreto, se compararon los efectos del salbutamol (un broncodilatador beta-adrenérgico), con los de un inhalador simulado, de la aplicación simulada de acupuntura y de un grupo de control sin tratamiento. Cada una de las cuatro intervenciones se aplicó aleatoriamente a los pacientes asmáticos en una secuencia de cuatro visitas, formando un bloque que se repitió en tres ocasiones, totalizando 12 visitas por paciente, midiéndose antes y después de la intervención en cada visita tanto parámetros objetivos como el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>), como las valoraciones subjetivas de los pacientes recogidas en sus respuestas a los cuestionarios de control sintomático del asma.

Los resultados mostraron que el porcentaje de aumento en el FEV<sub>1</sub> después de la administración activa de salbutamol (+20,1%) fue significativamente mayor que para el resto de intervenciones (+7,5% con placebo, +7,3% con la acupuntura simulada y +7,1% en el control sin tratamiento), sin ninguna diferencia significativa entre las tres intervenciones inactivas. Por el contrario, la mejora subjetiva se observó tanto en el grupo de tratamiento activo (+50%), como en los grupos de intervención con placebo (+45%) y acupuntura simulada (+46%), pero fue significativamente inferior en el grupo de control sin tratamiento (+21%), sin que se registrase ninguna diferencia significativa en la mejoría subjetiva observada entre los brazos de tratamiento activo, de placebo y de acupuntura simulada.

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que habían demostrado un intenso efecto placebo para las variables subjetivas del control del asma, a pesar de

la falta de mejora de las variables objetivas. Esto plantea la cuestión de si los resultados subjetivos en el asma son intrínsecamente poco fiables y, de ser así, si el tratamiento debe dirigirse al aumento de la función pulmonar o centrarse en mejorar la experiencia subjetiva de la enfermedad por el paciente (Dutile, 2014). Si bien muchos neumólogos estarían de acuerdo en que la función pulmonar es el principal determinante del control del asma, otros han argumentado que un modelo de atención centrado en el paciente debería centrarse también en mejorar la percepción de los síntomas y la calidad de vida (Moerman, 2011). De hecho, la mayoría de las guías clínicas indican que el tratamiento del asma debe basarse tanto en el control de los síntomas subjetivos como en la medición objetiva de la función pulmonar.

Un aspecto ilustrativo del poder del efecto placebo tiene que ver con las expectativas que provoca en los pacientes la novedad de un determinado tratamiento. En concreto, un metanálisis que incluyó 117 estudios sobre el tratamiento de la **úlcera péptica** (Moerman, 1981) evidenció la importancia de la paulatina pérdida de fe en la medicación. Los resultados del estudio mostraron que la cimetidina, que en 1975 era un nuevo y revolucionario fármaco antiulceroso que inicialmente había cosechado éxitos terapéuticos en más del 80% de los pacientes tratados, con el paso del tiempo la tasa de eficacia clínica cayó hasta poco más del 50%. Resultados similares se obtuvieron más tarde con ranitidina.

El **síndrome del intestino irritable** es un trastorno gastrointestinal funcional crónico caracterizado por episodios recurrentes de dolor abdominal, malestar y hábitos intestinales alterados que no se explican por anomalías estructurales o bioquímicas, sino a una compleja interacción de diversos factores, como las influencias ambientales, las interacciones entre padres e hijos y las respuestas perturbadas al estrés. Atendiendo a esto último, el síndrome del intestino irritable es una patología tradicionalmente considerada como muy sensible al efecto placebo. Una reciente revisión siste-

mática (Flik, 2017) ha estudiado los ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan diferentes intervenciones psicológicas (terapia cognitiva, conductual, psicodinámica a corto plazo e hipnosis) para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome del intestino irritable que fueron publicados entre 1966 y 2016. Las *intervenciones placebo* se consideraron adecuadas si el número de sesiones y la cantidad de tiempo que pasaron con el terapeuta fueron los mismos que con la psicoterapia activa. Los resultados mostraron una tasa global de respuesta placebo para las terapias psicológicas que osciló entre el 25% y el 59%, con una media combinada del 41%. Considerando específicamente la tasa de respuesta al placebo, varió de 0% al 267% para la ansiedad, del 6% al 52% para la depresión, y del 20% al 125% para la calidad de vida. Dado que los registros históricos de respuesta placebo con los tratamientos farmacológicos, dietéticos y de la medicina complementaria osciló entre 38% y el 47%, la respuesta al placebo de intervenciones psicológicas parece ser comparable a la de estas últimas.

---

## EL PLACEBO EN LA INVESTIGACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS

---

Desde hace varias décadas, un aspecto fundamental de la investigación de nuevos medicamentos es mostrar que el medicamento experimental es más efectivo que el placebo, para confirmar objetivamente su eficacia. En este sentido, el primer ensayo clínico controlado con placebo y publicado se realizó en el año 1931, en el que se estudiaba el aurotiosulfato (*Sanocrysin*<sup>®</sup>) como tratamiento de la tuberculosis, utilizándose agua destilada como placebo (Amberson, 1931).

Desde entonces se han desarrollado estrategias especiales para predecir el comportamiento de los pacientes en relación al placebo, con el fin de excluirlos antes de que sean admitidos a un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo o para eliminar o reducir los efectos

más relevantes de este último, especialmente con el fin de evitar lo que se conoce como “paradoja de la eficacia” (*efficacy paradox*). Esta paradoja implica que los grupos (brazos) de tratamiento con placebo del estudio podrían llegar a experimentar un efecto mayor que el tratamiento supuestamente activo o basado en la evidencia.

En general, una elevada tasa de respuesta al placebo obstaculiza los esfuerzos para detectar la eficacia real de los nuevos fármacos, contribuye a que los resultados de los ensayos resulten fallidos o ambiguos y, en última instancia, retrasan la incorporación de nuevos tratamientos a la clínica (McQueen, 2013).

Un fenómeno particularmente interesante es el efecto positivo que se observa en la conducta de las personas participantes en una ensayo clínico, aparentemente debido al simple hecho de saberse observadas. Este efecto es conocido desde hace tiempo e incluso es utilizado desde la psicología industrial.

Un ejemplo paradigmático de ello es el experimento realizado en los años 20 del siglo pasado, que describió lo que se denominó *efecto Hawthorne*. El nombre hace referencia a un pueblo próximo a Chicago, en Estados Unidos, en el que se ubicaba la *Western Electric Company*, donde se realizó un conjunto de experimentos psicológicos relacionados con los condicionantes de la productividad laboral de los más de 20.000 empleados de la compañía. En concreto, se observaron mejoras en el rendimiento laboral tras la implementación de cambios en el sistema de producción, pero con la peculiaridad de que esta mejora podía observarse tanto si los cambios eran objetivamente positivos para el proceso de producción, como si no lo eran. Tras varios años de observación sistemática, la conclusión fue que una parte relevante del beneficio observado se debía al hecho de que los trabajadores se sabían observados y no al efecto propio relacionado con el proceso productivo implementado (Sedwick, 2015).

Otro interesante fenómeno es el denominado *regresión a la media*, que refleja el hecho de que, en la medición de una variable clínica de naturaleza continua en un ensayo

clínico, los individuos que se encuentran más alejados de los valores medios de la variable tienen más probabilidades de obtener, en mediciones posteriores, un resultado que tiende a converger con el valor medio de la población estudiada. El fenómeno de regresión a la media es mucho más común en estudios con enfermos de patologías de carácter fluctuante, como la artritis reumatoide o la colitis ulcerosa, en las que el paciente solicita atención médica –o acepta participar en un ensayo clínico– cuando los síntomas son más graves, en un brote agudo, por lo que en observaciones posteriores, cuando el paciente se siente observado y los síntomas han remitido o disminuido, la estimación de la gravedad del cuadro patológico es claramente inferior (Whitney, 1992).

El *efecto Rosenthal*, también conocido como *efecto Pigmalión* o *efecto esperado*, se manifiesta en contextos terapéuticos, donde tanto los clínicos como los evaluadores, con el paso del tiempo, pueden dar menor importancia a los síntomas comunicados porque esperan que los pacientes mejoren con el tiempo, lo cual podría conducir a una falsa impresión de mejoría. Este efecto también influye en la interacción entre clínico y paciente, dando como resultado un mayor efecto placebo, o un mayor efecto psicoterapéutico y, por lo tanto, una verdadera mejoría.

Por su parte, el *efecto halo* implica que la mejora en un síntoma da lugar a expresiones de optimismo y bienestar por el paciente, que reducen el impacto negativo de los otros síntomas que no han mejorado objetivamente.

Por otro lado, el comienzo de un tratamiento a menudo se asocia con cambios en el estilo de vida, que pueden haber sido sugeridos o no por el clínico: evitar situaciones estresantes, reducir los compromisos actuales, recibir mayor apoyo de la familia, etc., todo lo cual puede ayudar a la recuperación, reducción del estrés y/o aumento del apoyo familiar y social.

En síntesis, los mecanismos que confluyen e incluso se superponen en cualquier proceso farmacoterapéutico pueden enumerarse de la siguiente forma (Andrade, 2012):

- Verdadero efecto de la medicación, determinado por la farmacodinamia y farmacocinética.
- Uso de otros tratamientos adyuvantes (prescritos o no por otros médicos no implicados en la gestión terapéutica cotidiana del paciente).
- Verdadero efecto placebo atribuible a la expectativa y el condicionamiento del paciente.
- Efectos psicoterapéuticos inespecíficos, tales como la interacción clínica durante la visita inicial y las sucesivas, que habitualmente suponen un apoyo emocional para el paciente.
- Respuesta espontánea o remisión de la enfermedad o condición patológica. En muchos trastornos, cuanto mayor es la duración del tratamiento, mayor es la probabilidad de que algunos pacientes respondan o remitan, en función de la historia natural de la enfermedad.
- El comienzo de un tratamiento a menudo se asocia con cambios en el estilo de vida sugeridos o no por el clínico, tales como evitar situaciones estresantes, reducir los compromisos actuales, recibir mayor apoyo de la familia, etc.
- Finalmente, un conjunto heterogéneo de fenómenos sociológicos y estadísticos, entre los que cabe destacar el efecto Hawthorne, la regresión a la media, el efecto Rosenthal (Pigmalión o efecto esperado) y el efecto halo.

Por otro lado, en los ensayos clínicos controlados la relevancia del efecto placebo tiende a ser mayor en patologías en las que las variables clínicas de medida son “blandas”; es decir, referidas a valoraciones subjetivas de síntomas, que son difícilmente reproducibles, como el dolor, el insomnio, la depresión, la esquizofrenia, el asma o el colon irritable, frente a aquellas con variables “duras”, que miden signos y marcadores biológicos objetivables de la enfermedad, fácilmente cuantificables y reproducibles, como el ictus, el infarto de miocardio o las diversas patologías neoplásicas (Carné, 2006).

Existe una creciente evidencia de que la *composición genética* del individuo (un rasgo estable, en defini-

tiva) influye en los resultados clínicos y, potencialmente, puede permitir la identificación de pacientes que responden en mayor o menor medida al placebo. La actual disponibilidad de pruebas genómicas, a través de las diferentes “ómicas” (proteómica, metabolómica, etc.) ofrece la oportunidad de comprender, controlar y aprovechar la respuesta del placebo. Sin embargo, a pesar del evidente potencial de estas tecnologías para el desarrollo de productos farmacéuticos más seguros y efectivos, así como de la medicina personalizada, no se dispone todavía de muchos estudios suficientemente exhaustivos como, por ejemplo, los *estudios de asociación del genoma completo* (*genome-wide association studies, GWAS*), para identificar correlatos genómicos (u otros biomarcadores) de la respuesta al placebo. En definitiva, el “**placeboma**” (Hall, 2015).

Desgraciadamente, los ensayos clínicos controlados con placebo con datos de estudios de asociación del genoma completo disponibles hasta ahora carecen de una dimensión clave: un *brazo de estudio de control sin tratamiento*. Esta es una de las metodologías que podrían desenmarañar las respuestas genuinas, psicosociales y fisiológicas de placebo a los diversos símbolos, rituales y comportamientos del encuentro clínico de la remisión o disminución de la enfermedad. Debido a que la mayoría de los diseños de ensayos no incluyen un brazo de control sin tratamiento, fundamentalmente por motivos éticos, no es posible cuantificar qué parte de la respuesta al placebo representa al efecto placebo “absoluto”, la evolución natural de la enfermedad, la regresión a la media u otras influencias externas. Para complicarlo todo, cuando los estudios incluyen un brazo sin tratamiento, a menudo también se observan mejoras en este grupo (Hróbjartsson, 2010).

Cuando el ensayo clínico presenta tres grupos –tratamiento, placebo y sin tratamiento– (Figura 1) permite diferenciar los resultados debidos al tratamiento, al contexto terapéutico y los producidos por la participación de un paciente en un estudio (Moral, 2017).

Sin embargo, cuando el ensayo clínico no contempla en su diseño un

grupo “sin tratamiento”, se sobrestima el efecto placebo (Figura 2). Finalmente, cuando el ensayo clínico no dispone de “grupo placebo”, se produce una sobrestimación de los resultados del tratamiento (Figura 3).

Todo lo anterior parece sugerir que los ensayos clínicos aleatorizados podrían haber estado sobrestimando el verdadero efecto farmacológico de los nuevos fármacos (Lund, 2014). De hecho, una amplia

revisión que analizó los ensayos clínicos publicados entre 1966 y 2010 (Olfson, 2013), encontró que había habido una disminución significativa en el tamaño del efecto promedio entre el fármaco y el placebo.

Con el fin de acotar las respuestas al placebo en los ensayos clínicos controlados, se están empleando nuevos diseños de estos. Uno de los que más atención están concitando es el denominado *diseño secuencial*

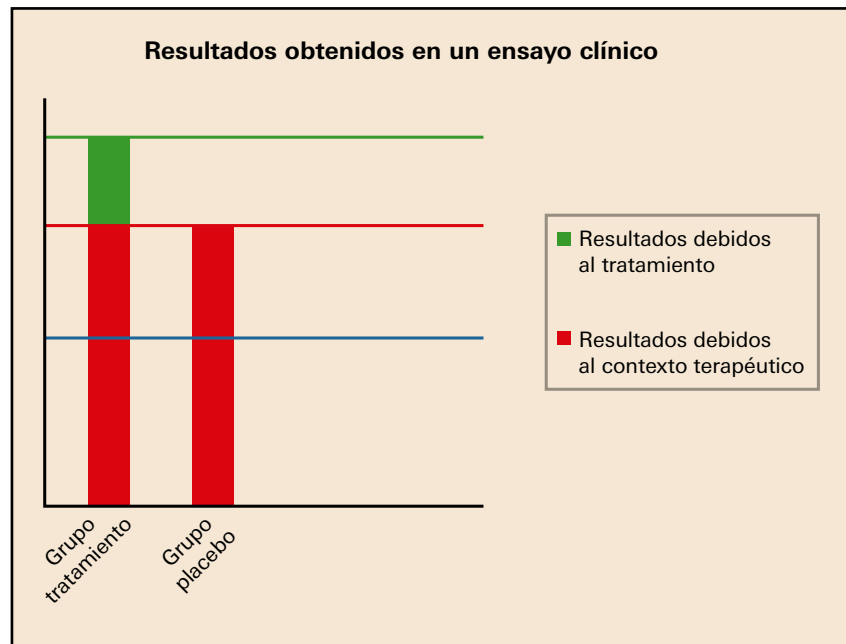


Figura 1. Resultados de un ensayo clínico con tres brazos de estudio.

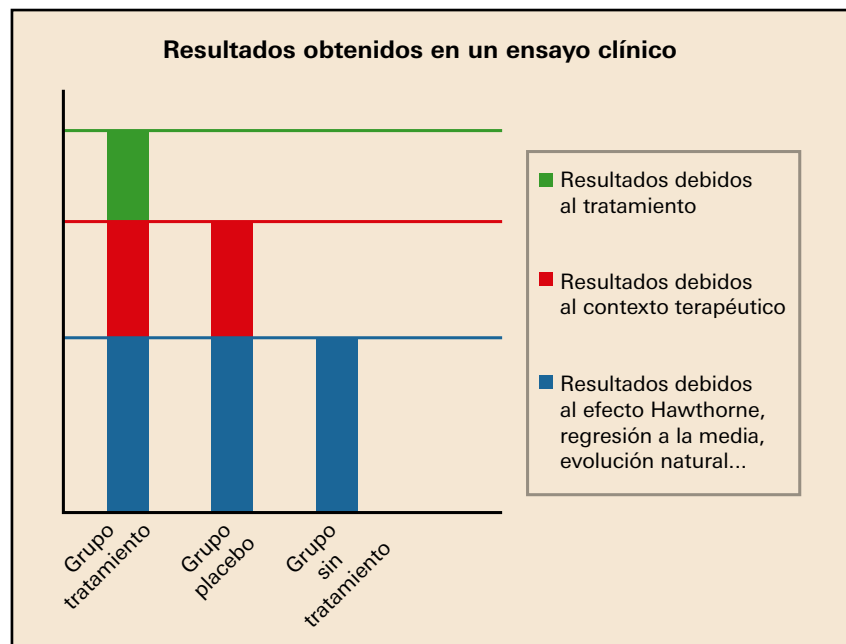
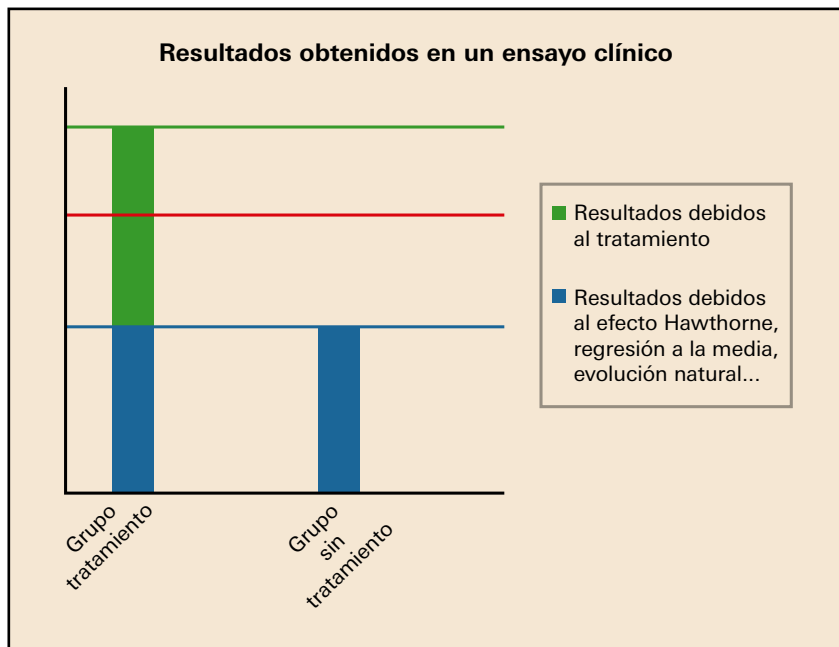


Figura 2. Resultados de un ensayo clínico con dos brazos de estudio (tratamiento activo y placebo).



**Figura 3.** Resultados de un ensayo clínico con dos brazos de estudio: tratamiento activo y sin tratamiento.

paralelo comparativo (*sequential parallel comparative design*; SPCD), en el que durante la primera etapa del ensayo más de la mitad de los participantes son asignados al brazo de placebo y los que no responden al placebo son reasignados en una segunda parte del ensayo, con la mitad de los que reciben el medicamento y la otra mitad con el placebo. El beneficio de este diseño es que los estudios pueden retener el mismo nivel de potencia descriptiva, pero requieren entre un 20% y un 50% menos de participantes, lo que supone un ahorro notable y, por ende, facilitaría la realización de nuevos ensayos clínicos (Heger, 2013).

También el efecto nocebo puede afectar drásticamente al diseño y desarrollo de los ensayos clínicos de nuevos medicamentos, aunque de una manera diferente al placebo, como han mostrado dos metanálisis (Mitsikostas, 2012; Weissenfeld, 2010) que analizaron el efecto nocebo en ensayos clínicos para la prevención de la migraña y la cefalea tensional. Dichos metanálisis revelaron que 1 de cada 20 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas y, por otro lado, los efectos adversos esperados de la medicación activa confirmaron que las sugerencias preliminares inducen los

eventos adversos en pacientes tratados con placebo. En definitiva, la conclusión fue que el efecto nocebo redujo la población del estudio en un 10% y limitó la validez de los resultados del tratamiento en ensayos controlados aleatorios para cefalea primaria.

En cualquier caso, es importante insistir en que el efecto que puede tener lugar tras la administración de un placebo depende de muchos factores, de los que actualmente solo podemos manejar algunos (Benedetti, 2014), fundamentalmente el componente psicológico. Sin embargo, aunque esta manipulación puede ser suficiente en el contexto de la práctica clínica cotidiana, en un ensayo clínico hay otros muchos otros factores que pueden ser responsables de la mejora obtenida con el placebo, incluida la evolución natural de la enfermedad o de los síntomas, la idoneidad de los criterios de inclusión y exclusión del ensayo, la elección de las variables clínicas principal y secundarias, etc.; todos los cuales no son fácilmente manejables.

Por lo tanto, aunque hoy estamos en una buena posición para modular la respuesta del placebo en ambas direcciones, así como para detectar a pacientes respondedores y no respondedores al placebo mediante

diferentes enfoques metodológicos, sin embargo tanto la extrapolación de las conclusiones científicas al mundo real de la clínica como los dilemas éticos están lejos de haber sido resueltos.

## MECANISMOS PSICOLÓGICOS DEL PLACEBO

A pesar de su ya amplia historia en la medicina, estamos aún lejos de disponer de un modelo explicativo integrado del mecanismo de acción del placebo. Entre las explicaciones psicológicas se han mencionado la existencia de prejuicios personales positivos o negativos, autosugestión, autoengaño (profecía autocumplida), rasgos de personalidad relacionados con el optimismo y el pesimismo, efectos de la expectativa interpersonal y dinámicas interpersonales únicas (relación médico-paciente favorable, neutra o desfavorable), así como rasgos de personalidad farmacofílicos y farmacofóbicos (Pozgain, 2014).

Con todo, el marco teórico predominante actualmente (Colloca, 2011) se fundamenta en la denominada *Teoría del Marco Integrador (Integrative Framework Theory)* de Charles Peirce, que esencialmente propone que el efecto placebo es una respuesta aprendida, por lo que varios tipos de señales (verbales, condicionadas y sociales) desencadenan expectativas sobre las respuestas al tratamiento, lo que genera un efecto placebo a través del sistema nervioso central y que, pese a que dichas señales difieren en su naturaleza, se integran entre sí para provocar tales expectativas. No obstante, también es posible que dos o más señales puedan competir entre ellas por la asociación con un resultado dado. Incluso, podría ocurrir que si una señal ya tuviese un marcado carácter predictivo por sí misma, la incorporación de otras señales diferentes no aportase ningún aprendizaje adicional.

Según este marco teórico del fenómeno placebo (y nocebo), esas señales proporcionan información sobre la probabilidad de que se pro-

duzcan determinados eventos en el futuro a partir de la experiencia en el pasado de los eventos percibidos siguiendo esas mismas señales. En el contexto del efecto placebo, cuando un paciente se encuentra ante un tratamiento (ya sea activo o placebo), las señales verbales, contextuales y sociales presentes hacen que el individuo recuerde las sensaciones experimentadas en situaciones anteriores, lo que a su vez se convierte en una expectativa de lo que es probable que se experimente en respuesta al tratamiento actual. Ni siquiera es preciso que las señales que desencadenan los efectos placebo ahora sean idénticas a las que se experimentaron anteriormente; tan solo necesitan compartir algunas características, hasta el punto de que, por ejemplo, la simple sugerencia verbal sobre dos tratamientos diferentes –que incluso podrían ser diversos en términos de sus características físicas– pueda inducir un efecto placebo, con tal de que se indique al paciente que los dos tratamientos tienen mecanismos y resultados similares (Cola-giuri, 2017).

Tampoco parece ser preciso un estado de atención consciente para que el fenómeno placebo funcione eficazmente, lo que implica la existencia de un estado predictivo o anticipador general. Hay datos experimentales que registran efectos placebo y nocebo significativos tanto en el grupo de personas en las que se utilizaron estímulos claramente visibles, como en aquellos en los que se emplearon estímulos inconscientes (Jensen, 2012).

El *condicionamiento clásico* es considerado como el principal mecanismo de aprendizaje para justificar el efecto placebo. Además de su más conocido experimento realizado en perros en relación a la salivación condicionada por la visión de alimentos, Iván Pavlov también demostró que acompañar el sonido de una campana con la administración de morfina –que induce inquietud en los perros– llevó a estos a sentirse inquietos cuando más tarde solo escucharon la campana (sin administrarles morfina), proporcionando una evidencia precoz de que el efecto placebo puede ser condicionado.

En términos del efecto placebo, las señales contextuales –como una jeringa o una sala de hospital– son considerados como *estímulos condicionados*, que a través de emparejamientos con un tratamiento activo –por ejemplo morfina, que sería el *estímulo no condicionado*– pueden producir por sí mismos *efectos placebo condicionados* –el alivio del dolor, en este caso–, es decir, la *respuesta condicionada*. Esto supondría que el efecto placebo condicionado opera a través de sistemas biológicos específicos que son activados por el agente farmacológico.

Uno de los hallazgos más interesantes ha sido observar cómo la duración del entrenamiento afecta significativamente al efecto placebo. En un estudio (Colloca, 2010) los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir entrenamiento de corta (10 pruebas) o de larga duración (40), que implicaba la supuesta activación de un electrodo simulado al ser emparejado con una disminución (condicionamiento con placebo) o con un aumento (condicionamiento nocebo) en el dolor en relación con cuando el electrodo falso estaba supuestamente inactivo (obviamente, en ambos casos, los electrodos eran inactivos). Los resultados obtenidos mostraron, en línea con lo predicho por la teoría de aprendizaje, que cuanto más largo es el período de entrenamiento, mayores son los efectos placebo y nocebo. En definitiva, la cantidad de experiencia previa es un determinante clave de la magnitud de los efectos placebo y nocebo.

Por otro lado, hay datos (Colloca, 2006) que permiten afirmar que la experiencia previa con un tratamiento ineficaz atenúa el efecto placebo. Asimismo, los efectos placebo y nocebo se pueden establecer después del refuerzo parcial (Au Yeung, 2014), entendido como cuando la indicación se combina con el resultado relevante en algunos pero no en todos los ensayos, con la peculiaridad de que el refuerzo parcial conduce a una respuesta inicial con placebo más débil que el refuerzo continuo, pero es más resistente a la extinción del efecto placebo. Otro tanto puede decirse con relación al efecto nocebo.

Todos los ejemplos anteriores de los efectos del placebo implican una experiencia directa del propio paciente. Sin embargo, los efectos del placebo también se pueden establecer a través del *aprendizaje social*. Hay estudios (Colloca, 2009) que demuestran que la magnitud de los efectos analgésicos de placebo inducidos socialmente es comparable a las respuestas condicionadas y sustancialmente mayor que la analgesia inducida verbalmente por el médico. Ver un vídeo de un paciente que reporte menos dolor cuando recibe un placebo también puede inducir analgesia con placebo en el observador del vídeo (Hunter, 2014).

También el efecto nocebo puede establecerse a través del aprendizaje social, de modo que observar un tratamiento que conduce a la hiperalgesia en una persona puede conducir a la hiperalgesia nocebo cuando ese tratamiento se aplica más tarde en el observador (Vögtle, 2013). Es obvio que los efectos nocebo inducidos socialmente pueden ser particularmente relevantes por la generalización potencial de sus consecuencias.

---

## MECANISMOS FISIOLÓGICOS Y NEUROQUÍMICOS DEL PLACEBO

---

Tan variadas y amplias en número como las hipótesis psicológicas son las propuestas explicativas de naturaleza fisiológica y neuroquímica. Entre ellas, cabe citar la activación de los mecanismos mente-cuerpo relacionados con la patogénesis, la activación del sistema de recompensa-castigo (las vías neurológicas mediadas por dopamina están involucradas en la recompensa, la motivación y la expectativa de recompensa), los mecanismos de sensibilización o habituación (la analgesia con placebo e hiperalgesia por nocebo están mediadas por colecistocinina y óxido nítrico), la confianza o la desconfianza (cuanto mayor es la actividad de la amígdala, más falta de confianza, mientras que la oxitocina aumenta la confianza y la respuesta del placebo, al unirse a

sus receptores en amígdala); la autorregulación y la autoestabilización frente a la autoestima, los pensamientos y mecanismos de derrota, el dominio personal y la esperanza, el desamparo y la desesperanza aprendidos, relacionados con los mecanismos serotoninérgicos y noradrenérgicos; la energía o el proceso de autocuración (*vis medicatrix*, es decir “el poder curativo de la propia naturaleza”), las respuestas inmunitarias y hormonales que se asocian con los efectos placebo y nocebo; la predisposición genética a dichos efectos (diferentes polimorfismos genéticos afectan a las respuestas placebo y nocebo) e incluso otros mecanismos fisiológicos principales o secundarios aún no identificados.

Buena parte de los **estudios de neuroimagen y bioquímica** actualmente disponibles tratan sobre los efectos farmacológicos del placebo en la analgesia. Aunque, obviamente, esto restringe el ámbito del conocimiento sobre los mecanismos generales de los efectos placebo y nocebo, ilustra la complejidad orgánica, fisiológica y bioquímica de dichos efectos.

El procesamiento de las señales dolorosas por parte del cerebro se lleva a cabo en varias localizaciones, como el tálamo, el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex somatosensorial primario y secundario (S1/S2), el córtex cingulado anterior (CCA) y la ínsula. Son especialmente ilustrativos aquellos estudios realizados mediante técnicas de *imagen por resonancia magnética funcional* (IRMf), que permiten determinar si la analgesia con placebo reduce la actividad en regiones fisiológicamente sensibles al dolor. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas localizaciones cerebrales no responden exclusivamente al procesamiento del dolor y, además, también participan otros diversos mecanismos, lo que justifica las observaciones a veces contradictorias de algunos estudios.

El *córtex prefrontal dorsolateral* (CPF DL) es probablemente la zona cerebral involucrada en el procesamiento de los efectos del placebo que ha sido mejor estudiada hasta el momento. Son varios los estudios que han encontrado una mayor actividad del CPF DL en anticipación

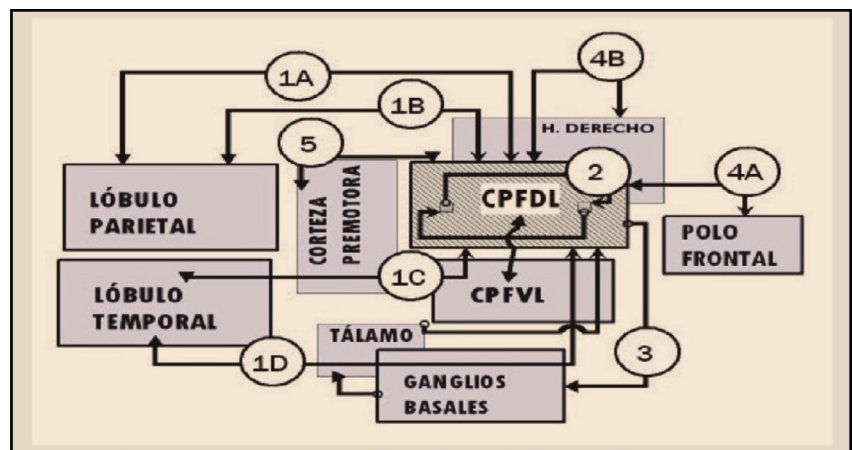
del alivio del dolor, y que la señal de IRMf en la CPF DL durante la anticipación de la analgesia se correlaciona con la potencia del efecto placebo (Lui, 2010). Estos estudios proporcionan pruebas sólidas de que el CPF DL es crucial en el procesamiento de los efectos placebo y nocebo y que es posible modular los efectos placebo y nocebo condicionados cambiando la excitabilidad del CPF DL del hemisferio derecho (**Figura 4**).

Esto último es coherente con el hecho de que el CPF DL se haya asociado con una amplia gama de procesos cognitivos, incluida la regulación de las emociones, la memoria de trabajo y el control cognitivo (Arteaga, 2006). Como tal, se ha propuesto que el CPF DL participa en el mantenimiento y actualización de las expectativas que impulsan el efecto placebo; además, ejerce un control activo sobre la percepción del dolor mediante la modulación de vías córtico-subcorticales y córtico-corticales.

También las técnicas de neuroimagen han proporcionado una información importante sobre el procesamiento neuronal del efecto nocebo. No obstante, en este caso, se observa una activación más fuerte de las regiones dolorosas afectivas y cognitivas, incluidas el córtex anterior cingulado (CAC), la ínsula, el opérculo, el córtex orbitofrontal (COF) y el córtex prefrontal

lateral. Asimismo, se ha observado una señal de neuroimagen (IRMf) más fuerte en el *hipocampo* durante sugerencias verbales negativas sobre el dolor (Bingel, 2011). Este hallazgo es particularmente interesante ya que el hipocampo se ha asociado con un aumento de la ansiedad anticipatoria durante el procesamiento de estímulos dolorosos. En conjunto, estos estudios indican que la hiperalgesia nocebo tiende a asociarse con un aumento de la actividad en las regiones sensibles al dolor, lo que es consistente con la disminución en estas áreas durante la analgesia con placebo.

Algunos estudios también han mostrado que los efectos del placebo se modulan incluso a nivel de la *médula espinal*. En un estudio (Eippert, 2009) se observó una señal de neuroimagen (IRMf) reducida en el lado ipsilateral del asta dorsal durante la analgesia con placebo y también se observó una modulación de la percepción del dolor a nivel espinal en otro estudio en el que se aplicó una manipulación condicionante para reforzar la sugerencia verbal de hiperalgesia (Geuter, 2013). En definitiva, todo apunta a que la modulación descendente provocada por el tratamiento con placebo puede influir en el procesamiento del dolor en la médula espinal, tanto de manera positiva como negativa.



**Figura 4.** Conectividad del CPF DL relacionada con las tareas de memoria operativa. 1 (A, B, C, D): conexiones cortico-corticales largas, entre el CPF DL y los córtex posteriores. 2: circuitos intrínsecos. 3: circuitos fronto-estriatales. 4 (A, B): circuitos intrafrontales. 5: circuitos con la corteza premotora. CPFVL: córtex prefrontal ventrolateral; CPF DL: córtex prefrontal dorsolateral (Arteaga, 2006).

A partir de estudios de neuroimagen (IRMf) para predecir la analgesia con placebo en participantes individuales utilizando patrones de actividad neuronal (Wager, 2011), se ha concluido que el aumento de la actividad en una red frontoparietal y la disminución de la actividad en una red de la ínsula posterior/temporal predijeron analgesia con placebo durante la anticipación; asimismo, la disminución de la actividad en las regiones límbicas y paralímbicas predijo la analgesia con placebo durante el dolor, y las regiones asociadas con la evaluación emocional –pero no con el control cognitivo o el procesamiento del dolor– fueron las más predictivas, lo que sugiere que la participación de los *circuitos de evaluación emocional* es importante para la variación individual en la analgesia con placebo.

Los efectos analgésicos placebo están relacionados con la activación de los sistemas moduladores cerebrales endógenos y la liberación de neurotransmisores de diferentes tipos. La evidencia del papel de los *opioides endógenos* en los efectos analgésicos del placebo proviene de observaciones que demuestran que la analgesia con placebo puede ser bloqueada, al menos parcialmente, por un antagonista de los receptores mu ( $\mu$ ) opioides como la naloxona. No obstante, no está claro hasta qué punto los opioides endógenos y exógenos pueden influirse mutuamente (Atlas, 2012). Además, hay evidencia de interacciones entre el placebo y los efectos farmacológicos en términos clínicos (alteraciones del comportamiento) y cambios en la señal neural para el dolor que sugieren que el placebo y los efectos de los medicamentos pueden no ser solo aditivos (Schenk, 2014).

En cualquier caso, hay datos que demuestran la liberación de endorfinas como respuesta a un placebo y que dicha liberación tiene un papel importante en la respuesta placebo. Asimismo, los cambios observados en la actividad cerebral en áreas cerebrales sensibles a las endorfinas al aplicar el placebo, son similares a los registrados tras administrar un analgésico (Pożgain, 2014). No obstante, parece claro que los efectos analgésicos del placebo no están solo modulados por el sistema opioide y sus

receptores, sino que parecen estar involucrados otros sistemas, como las vías mediadas por dopamina, por cannabinoides (CB) y por colecistocinina (CCK).

Se ha demostrado la existencia de una activación *dopaminérgica* significativa en los ganglios basales ventrales, incluido el núcleo *accumbens*, de tal manera que el grado de actividad regional de la dopamina se asocia con la efectividad percibida del placebo en la reducción del dolor. En este sentido, las respuestas de placebo más altas se correlacionan con una mayor actividad de dopamina en el núcleo *accumbens*, que representa el 25% de la variación en los efectos analgésicos del placebo en los estudios (Scott, 2008). Es interesante constatar que en dichos estudios la hiperalgesia nocebo se relacionó con la desactivación de la dopamina y la liberación de opioides.

Cuando la analgesia con placebo es provocada por un condicionamiento farmacológico no opioide, como la producida por un fármaco antiinflamatorio no esteroídico (AINE) como el ketorolaco, el rimonabant –antagonista del receptor  $CB_1$  de los cannabinoides– bloquea los efectos analgésicos condicionados, lo que indica una participación del *sistema endógeno de cannabinoides*. Asimismo, se ha demostrado que los agonistas de *oxitocina* administrados por vía intranasal mejoran la analgesia con placebo en hombres (Kessner, 2013). La distribución cerebral de los receptores de oxitocina se solapa con la de los de *arginina vasopresina* (hormona antidiurética) AVPR1a y AVPR1b, que se expresan en gran medida dentro del sistema nervioso central y regulan los comportamientos sociales y de estrés. Es bien conocido que en los seres humanos, la vasopresina está estrechamente ligada a la regulación de los comportamientos conciliatorios (Feng, 2015) y la comunicación social, de tal manera que parece incitar a las mujeres a mostrar patrones de respuesta hacia otras mujeres, mientras que en los varones induce respuestas de lucha o huida. En este sentido, se ha observado que el conivaptan, un agonista no selectivo de la vasopresina para los receptores AVPR1a y AVPR1b, aumenta los

efectos analgésicos del placebo en las mujeres, pero no en los varones.

Hay numerosas observaciones experimentales que apuntan a que el efecto nocebo hiperalgésico podría ser modulado por la colecistocinina (CCK). De hecho, al bloquear los receptores CCK A y B con proglumida, un antagonista no selectivo de ambos receptores, la hiperalgesia nocebo puede revertirse. A nivel clínico, hay evidencia de que la colecistocinina induce la hiperalgesia nocebo transformando la ansiedad en dolor. Los efectos de nocebo activan el *eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales* (eje HHSR) que aumenta las concentraciones plasmáticas de corticotropina (ACTH, hormona adrenocorticotrópica) y de cortisol. El hecho de que la hiperalgesia nocebo y la activación del eje HHSR pueden antagonizarse con diazepam, apoya abiertamente el importante papel que tiene la ansiedad en estos procesos.

## GENÉTICA Y PLACEBO: EL PLACEBOMA

La variación genética es, sin duda, un factor importante que no solo puede influir sino también a ayudar a predecir los efectos del placebo; no obstante, el estudio del *placeboma* –el conjunto de genes que influyen potencialmente en los efectos placebo y nocebo– está todavía en sus inicios.

La importancia de identificar los genes involucrados en la respuesta al placebo no se limita a los resultados en el grupo de placebo de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. Tradicionalmente, se considera que, en conjunto, la principal diferencia entre el tratamiento farmacológico y el brazo placebo se corresponde con el efecto neto del fármaco activo. Sin embargo, una observación sorprendente, pero no infrecuente, en los ensayos clínicos que incluyen la tipificación de genes potencialmente implicados en la respuesta al placebo, es la determinación de diferencias en los resultados según el genotipo no solo de los pacientes del brazo placebo sino también en los del brazo de tratamiento farmacológico; en

otras palabras, hay evidencia de *interacciones gen-placebo-fármaco*, lo que sugiere la necesidad de refinar y calibrar los controles con placebo en los ensayos clínicos (Hall, 2015).

La mayor parte del análisis de las variantes genéticas que influyen sobre los efectos placebo y nocebo se ha centrado hasta el momento en cuatro sistemas neuroquímicos: opioides, dopamina, serotonina y cannabinoides, cuyas variantes genéticas influyen significativamente en los aspectos cognitivos y neurales del efecto placebo, y se consideran vías importantes en la experiencia subjetiva del alivio de los síntomas asociados con el efecto placebo.

Obviamente, las vías opioides han sido objeto de estudio en relación a los efectos de las variantes de los genes implicados en su funcionalismo, particularmente en relación con el efecto placebo en la analgesia. En este sentido, se ha encontrado que el polimorfismo de un único nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) *rs1799971* en el gen del *receptor μ (mu) opioide (OPRM1)* se asocia con la activación mediada por placebo de neurotransmisión de dopamina en el núcleo *accumbens* durante la analgesia con placebo (Peciña, 2015). Esta asociación podría estar relacionada con el hecho de que los portadores del alelo *G* del polimorfismo *rs1799971*, que en este estudio tuvieron una menor activación de la neurotransmisión de dopamina relacionada con el placebo, han demostrado tener una menor expresión, función y densidad de los receptores opioides  $\mu$ .

Los pacientes que eran homocigotos del alelo *A* (*AA*) mostraron un aumento en la disponibilidad de los receptores  $\mu$  opioides de referencia en las áreas del cerebro asociadas con el dolor y el estado de ánimo en comparación con los portadores del alelo *G*. Mientras que estos no experimentan ningún efecto sobre la liberación de opioides endógenos inducidos por el dolor, los homocigotos *AA* muestran una liberación reducida de dopamina en el núcleo *accumbens* en respuesta al dolor. Después de un tratamiento con placebo, los individuos con alelos *G* demostraron un estado de ánimo más bajo, una menor activación del sistema opioide  $\mu$  en la ínsula anterior, la amígdala, el núcleo

*accumbens*, el tálamo y el tronco encefálico, y niveles de activación más bajos de los receptores ( $D_2/D_3$ ) de la dopamina. Además, las puntuaciones de personalidad de tipo neurótico más altas se correlacionaron con los portadores del alelo *G*.

Una de las variantes genéticas con el apoyo más convincente para ser un determinante clave del efecto placebo en el ámbito de las *vías dopaminérgicas* es un polimorfismo exónico, el *rs4680*, en el gen de la enzima *catecol-O-metiltransferasa (COMT)*. Este polimorfismo codifica una sustitución de valina por metionina en el codón 158 (*val158met*) que reduce de 3 a 4 veces la actividad enzimática de la COMT codificada por este gen. El alelo *met*, menos activo, se ha asociado –particularmente en homocigotos– con una reducción de los niveles de dopamina en la corteza prefrontal, implicada en el efecto placebo como se indicó anteriormente.

Por su parte, el gen de la *monoaminooxidasa A (MAO-A)* presente en el cromosoma sexual X desempeña un papel relevante en la oxidación de las monoaminas, incluida la dopamina, además de metabolizar la serotonina y afectar la disponibilidad y señalización serotoninérgicas. Un SNP relativamente común en el gen que codifica la MAO-A (*rs6323*) conduce a una reducción del 75% en la actividad enzimática en individuos que portan solo este alelo –homocigotos en hembras (XX) y hemocigotos en varones (XY)– y representa un potencial objetivo de interés para predecir los efectos del placebo.

Los efectos de la variación dopaminérgica sobre los efectos del placebo fueron estudiados en un ensayo clínico controlado con placebo y doblemente ciego en pacientes esquizofrénicos, en los que se consideró los determinantes genéticos (Bhathena; 2013). Los participantes en el grupo placebo que fueron homocigotos para *rs6280*, un polimorfismo que codifica serina por glicina que aumenta la afinidad por la dopamina del *receptor D<sub>3</sub> de la dopamina*, mostraron resultados significativamente mejores cuando se trataron con un fármaco experimental (ABT-95). Además, se detectó una interacción de grupo genotipo por tratamiento, que puede deberse al efecto del genotipo  $D_3$  en el efecto placebo, a pesar de

que a menudo esta interacción se interpreta como resultado del efecto del genotipo en el tratamiento.

Asimismo, los estudios sobre la adicción al alcohol han mostrado que los individuos homocigotos para el alelo *rs1611115 C* del gen que codifica la *dopamina beta-hidroxiilasa (DBH)* parecen tener mejores resultados cuando reciben un placebo que cuando se tratan con naltrexona (Arias, 2014).

Un estudio (Peciña, 2014) investigó el papel de una variante funcional en el gen de la *ácido graso amida hidrolasa (FAAH)*, la principal enzima implicada en la biodegradación de los *cannabinoides*, en la respuesta de los neurotransmisores al dolor y la analgesia con placebo. Además de informar que los individuos homocigotos para el genotipo común *Pro129/Pro129 FAAH* experimentaron una analgesia con placebo mayor y un mejor estado de ánimo, también pudieron vincular directamente el sistema opioide con el *sistema endocannabinoide* en el contexto de la analgesia con placebo.

Se ha confirmado en estudios de depresión y ansiedad que los genes implicados en el funcionalismo de las *vías neuroquímicas mediadas por serotonina (TPH2, 5-HTTLPR)* se asocian con la variación en el efecto placebo (Faria, 2012; Tiwari, 2013), habiéndose identificado varios genes cuya variación podría afectar al efecto placebo (transportador de 5-hidroxitriptamina SLC6A4: SNP *rs4251417*; HTR2A: SNPs *rs2296972* y *rs622337*). Sin embargo, el grado de conocimiento actual no es suficiente como para alcanzar conclusiones sobre el papel de la serotonina en la genética de los efectos del placebo.

Hay diferencias en la percepción del dolor según el **sexo**; en concreto, los varones a menudo tienen un umbral de dolor y una tolerancia más altos que las mujeres, y las condiciones patológicas relacionadas con el dolor son más frecuentes entre las mujeres, especialmente el dolor musculoesquelético y la fibromialgia. Por lo tanto, debido a que existen diferencias sexuales en la experiencia del dolor, tanto a nivel experimental como clínico, se asume que las diferencias sexuales también existen en las respuestas placebo y nocebo al mismo (Vambheim, 2017).

Se ha encontrado que la modulación endógena del dolor obtenida por *controles inhibitorios nocivos difusos (CNID)* –donde el dolor experimentado frente a un estímulo se reduce mediante la aplicación de un segundo estímulo doloroso– reduce el dolor más en hombres que en mujeres (Popescu, 2010). Por lo tanto, los datos sugieren que la activación de la modulación del dolor endógeno reduce el dolor más en los hombres que en las mujeres, lo que es consistente con la respuesta placebo analgésica más intensa en los varones que en las mujeres.

No obstante, dado que los placebos reducen el estrés también más en los varones que en mujeres, al controlar el efecto del estrés las diferencias sexuales en la analgesia con placebo tienden a desaparecer (Aslaksen, 2011). Con todo, algunas de las diferencias sexuales observadas en las respuestas placebo y nocebo también podrían deberse a un diferente procesamiento de la información. En este sentido, un estudio investigó las diferencias en la respuesta de nocebo debido al método de inducción, encontrando que las mujeres respondieron más que los varones cuando se usó un procedimiento de acondicionamiento, mientras que los varones lo hicieron más que las mujeres cuando se usó un procedimiento de inducción verbal (Klosterhalfen, 2009).

## ASPECTOS ÉTICOS DEL PLACEBO Y DEL NOCEBO

La importancia de las cuestiones éticas puede ilustrarse mediante un estudio obviamente no ético como el realizado por la *American Public Health Association* en 1932, en el que reclutaron a 399 jóvenes afroamericanos para probar qué sucedía si no se trataba la sífilis. El estudio se realizó de forma continua y sin cambios en el diseño del estudio hasta 1972, a pesar de que desde 1940 se disponía de un tratamiento eficaz, a base de bencilpenicilina (penicilina G). El presidente estadounidense Bill Clinton se disculpó con los participantes del estudio y con sus familias en 1997.

Otro ejemplo ciertamente ilustrativo es el de un estudio sueco rea-

lizado a finales de los años 90, con el objetivo de explorar la efectividad de un marcapasos cardíaco (Linde, 1999). En un grupo de pacientes, el marcapasos se implantó y se activó, mientras que en el otro grupo de pacientes se implantó el marcapasos pero no se activó. Resulta remarcable que se registrara una mejoría en alguno de los pacientes que tenían desactivado su marcapasos, pero aún es más remarcable que este estudio no plantease a sus autores ni a las autoridades sanitarias del país nórdico ningún tipo de dilema ético.

Ciertamente, los argumentos en contra del uso del placebo son importantes. Primero, prescribir un placebo que simula un medicamento o un procedimiento terapéutico impediría un auténtico consentimiento informado. Además, para que los placebos sean éticos, deberían ser efectivos y en este sentido, un metaanálisis de 114 ensayos clínicos (Hrobjartsson, 2001) que compararon placebos con ningún tratamiento sugiere que estas intervenciones pueden no ser efectivas en todos los casos. Por otro lado, la administración deliberadamente engañosa de placebo corre el riesgo de romper la confianza médico-paciente, además de atentar a la dignidad del paciente e incluso puede llevar a la insatisfacción e infelicidad de éste. No obstante, todos estos argumentos negativos se tornan irrelevantes si las interacciones y la expectativa humanas, y no el engaño o la simulación, constituyen la verdadera intervención (Asai, 2013).

Por otro lado, si se puede establecer un perfil genético de los pacientes que responden al placebo, ¿cuáles son las implicaciones éticas? ¿Pueden y deben evaluarse las tendencias genéticas de respuesta al placebo? ¿Pueden los pacientes rechazar el permiso para ser evaluados? ¿Se debe informar a los pacientes acerca de su propensión genética? ¿Pueden los pacientes negarse a saber o negarse a tener esta información en sus registros clínicos? ¿Cómo debe utilizarse éticamente esta información si aparece de manera informal en las pruebas genéticas? (Hall, 2015).

Sea como fuere, parece evidente que los principios éticos de autonomía, transparencia y respeto por

las personas deben seguir siendo primordiales en cualquier proceso clínico, sea o no en el ámbito de la investigación, particularmente a medida que la información genética es más accesible, sin olvidar en ningún caso que tales cuestiones éticas deberían considerarse en el contexto de la toma de decisiones compartida y los valores y preferencias personales del paciente (Burke, 2014).

En la *declaración de Helsinki* se establece cuándo se puede utilizar el placebo en investigación clínica: “Los posibles riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados”.

No obstante, en el año 2001 se agregó a este punto una nota aclaratoria estableciendo que: “Los ensayos con placebo son aceptables únicamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada pero si se cumplen las siguientes condiciones:

- a. Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico;
- b. Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo”.

En definitiva, parece haber un consenso internacional ampliamente compartido (Tempone, 2007) por el que éticamente se acepta el uso del placebo en investigación clínica siempre que:

1. Se emplee en estudios de condiciones patológicas para las que no se dispone de un tratamiento efectivo.
2. La duración del uso del placebo sea la más breve posible.
3. No añada ningún riesgo no relacionado a la patología de base.

4. El consentimiento informado firmado por el paciente haya sido claro al respecto.

La *American Medical Association* de Estados Unidos (*AMA, 2007*) proporciona desde hace más de una década pautas explícitas sobre el uso clínico de los placebos, pero esto no es la situación más común en el mundo; por ejemplo el *General Medical Council (GMC)* de Gran Bretaña no proporciona tales pautas éticas. No obstante, con independencia del contenido de las directrices y códigos éticos, hay estudios que revelan que el uso de placebos puros (comprimidos de lactosa, por ejemplo) e impuros (empleo de antibióticos para “tratar” infecciones virales) por parte de los médicos está generalizado (*Howick, 2013*). En este sentido, en Estados Unidos, el 55% de los internistas y reumatólogos reconocen haber usado placebos; en el Reino Unido, el 77% de los médicos de atención primaria informaron que usaban placebos al menos una vez por semana, mientras que el 86% de los médicos de atención primaria en Dinamarca admitieron que habían usado placebos al menos una vez en el último año.

Dado que la comunicación de información sobre los posibles efectos adversos de un fármaco puede desencadenar un efecto nocebo, parece razonable considerar la posibilidad de omitir esta información con el fin de prevenir su potencial efecto negativo. Pero al mismo tiempo, surge la cuestión ética respecto a cuánta información es posible omitir sin violar el derecho del paciente a ser bien informado y a un procedimiento de *consentimiento informado* válido. En este sentido, el concepto mismo de nocebo (literalmente, *te haré daño*) implica una forma de contradicción entre el imperativo ético de no dañar y con el deber de entregar al paciente información completa y veraz sobre su tratamiento de acuerdo con el principio de autonomía (*Hunter, 2012*).

El *Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, 2016)* ha sugerido que una manera prudente de proceder en estos casos, tomando siempre en consideración la autonomía del paciente, podría consistir en la en-

trega de información parcial con su consentimiento, tras explicarle los riesgos del efecto nocebo y dejando siempre una vía de comunicación para que el paciente pueda referir en todo momento los eventuales efectos adversos que pudiera presentar.

En cualquier caso, la decisión de suministrar información parcial sobre un tratamiento, debería ir precedida por una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios del tratamiento, considerando que el efecto nocebo puede añadir un riesgo adicional. Esta evaluación debería estar respaldada por la evidencia científica y no solo por apreciaciones subjetivas del personal sanitario, por cuanto hay datos que reflejan que los médicos suelen tener expectativas imprecisas sobre los efectos adversos de sus prescripciones y tienden a subestimarlos (*Hoffmann, 2017*). Obviamente, otro aspecto a resaltar es que la decisión de ocultar información sobre efectos adversos debe ser individualizada, dado que no todos los pacientes tienen la misma predisposición a presentar respuestas nocebo. De cualquier manera, no es aceptable ocultar el riesgo de efectos adversos cuando estos pueden tener carácter grave o irreversible, por cuanto el riesgo de presentarlos supera ampliamente el riesgo de que se generen efectos nocebo tras su comunicación.

En definitiva, como para cualquier acto comunicativo situado en el contexto clínico, no es posible proponer un único procedimiento sobre el suministro de información al paciente (*Aguilera, 2018*). En cualquier caso, la legislación sanitaria vigente en España no aborda expresamente el uso de placebo en la práctica clínica, más allá de los ensayos clínicos autorizados; por tanto, no autoriza ni prohíbe expresamente el uso del mismo, aunque sí prohíbe el engaño.

En general, el uso del placebo con propósitos terapéuticos genera un claro conflicto entre dos de los principios de la bioética, el de beneficencia y el de autonomía. Históricamente, era relativamente común el empleo de placebos (en ocasiones, en forma de “complejos vitamínicos y minerales” para pacientes que fisiopatológicamente no los requerían), cuando se consideraba

justificado en función de las circunstancias patológicas y características psicológicas de cada paciente. Actualmente, sin embargo, el aspecto de simulación o engaño que implica el uso del placebo adquiere la condición de problema ético (*Sanchis, 2012*), porque contraviene la concepción regulada universalmente –a través de declaración de Helsinki y otros acuerdos internacionales posteriores– de respeto a la autonomía del paciente.

Finalmente, sobre las recomendaciones sobre el uso del placebo y la prevención del nocebo en la práctica clínica cotidiana, una conferencia internacional de consenso realizada en junio de 2018 (*Evers, 2018*) entre expertos en práctica clínica sobre placebo procedentes de Holanda, Estados Unidos, Italia, Alemania, Portugal, Australia, Suiza, Gran Bretaña, Suecia y Canadá, ha elaborado un conjunto de recomendaciones que, de forma sintética, son las siguientes:

- Considerar los efectos del placebo como una parte del tratamiento regular.
- Informar a los pacientes sobre los efectos de placebo y nocebo de tal manera que se maximicen los efectos del tratamiento y se minimicen los efectos secundarios.
- Asegurar una relación con el paciente que se caracterice por la confianza, la calidez y la empatía para maximizar los efectos del placebo y minimizar los efectos nocebo.
- Capacitar a los profesionales sanitarios en la comunicación con el paciente para maximizar los efectos del placebo y minimizar los efectos nocebo.
- Priorizar la prescripción de placebo de etiqueta abierta (identificable como tal por el paciente) en lugar de medicamentos simulados, en aquellos casos en los que existe evidencia de eficacia y donde la prescripción de un placebo sea legal.
- No tomar riesgos excesivos para maximizar los efectos del placebo, como por ejemplo prescribir tratamientos invasivos.
- No considerar el engaño o la simulación como un componente imprescindible del efecto del placebo.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Aguilera B, Beca JP.** Análisis ético de la entrega parcial de información al paciente para prevenir el efecto placebo. *Rev Med Chile.* 2018; 146: 518-22. doi: 10.4067/s0034-98872018000400518.
- **Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F.** Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain.* 2001; 90(3): 205-15.
- **Andrade C.** There's more to placebo-related improvement than the placebo effect alone. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(10): 1322-5. doi: 10.4088/JCP.12f08124.
- **Amberson JB, McMahon BT, Pinner M.** A clinical trial of Sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1931; 24: 401-35.
- **American Medical Association AMA Code of Medical Ethics.** Opinion 8.083 - placebo use in clinical practice. 2007 <https://www.ama-assn.org/delivering-care/use-placebo-clinical-practice>.
- **Arias AJ, Gelernter J, Gueorguieva R, Ralevski E, Petrakis IL.** Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans. *Am J Addict.* 2014; 23(3): 288-93. Doi: 10.1111/j.1521-0391.2014.12102.x.
- **Arteaga Díaz G, Pimienta H.** Working memory and cortical pathways. *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.* 2006; 54: 248-68. [https://www.researchgate.net/publication/262762229\\_Working\\_memory\\_and\\_cortical\\_pathways](https://www.researchgate.net/publication/262762229_Working_memory_and_cortical_pathways)
- **Asai A, Kadooka Y.** Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice. *Bioethics.* 2013; 27(4): 186-93. doi: 10.1111/j.1467-8519.2011.01943.x.
- **Aslaksen PM, Bystad M, Vambheim SM, Flaten MA.** Gender differences in placebo analgesia: event-related potentials and emotional modulation. *Psychosom Med.* 2011; 73(2): 193-9. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182080d73.
- **Atlas LY, Whittington RA, Lindquist MA, Wielgosz J, Sonty N, Wager TD.** Dissociable influences of opiates and expectations on pain. *J Neurosci.* 2012; 32(23): 8053-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0383-12.2012.
- **Au Yeung ST, Colagiuri B, Lovibond PF, Colloca L.** Partial reinforcement, extinction, and placebo analgesia. *Pain.* 2014; 155(6): 1110-7. Doi: 10.1016/j.pain.2014.02.022.
- **Bartra R.** El placebo y el poder de la palabra. *Letras libres.* <https://www.letraslibres.com/mexico-espana/el-placebo-y-el-poder-la-palabra> (14-01-2016)
- **Basu P, Dutta S, Begum R, Mittal S, Dutta PD, Bharti AC, et al.** Clearance of cervical human papillomavirus infection by topical application of curcumin and curcumin containing polyherbal cream: a phase II randomized controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(10): 5753-9
- **Beecher HK.** The powerful placebo. *JAMA.* 1955; 159: 1602-6.
- **Benedetti F.** Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev.* 2013; 93(3): 1207-46. Doi: 10.1152/physrev.00043.2012.
- **Benedetti F, Frisaldi E.** Creating placebo responders and nonresponders in the laboratory: boons and banes. *Pain Manag.* 2014; 4(3): 165-7. doi: 10.2217/pmt.14.11.
- **Bhathena A, Wang Y, Kraft JB, Idler KB, Abel SJ, Holley-Shanks RR, et al.** Association of dopamine-related genetic loci to dopamine D3 receptor antagonist ABT-925 clinical response. *Transl Psychiatry.* 2013; 3: e245. doi: 10.1038/tp.2013.22.
- **Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C.** Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain.* 2006; 120(1-2): 8-15.
- **Bordelois I.** *A la escucha del cuerpo.* Ed. Libros del Zorzal, 2008.
- **Burke W, Brown Trinidad S, Press NA.** Essential elements of personalized medicine. *Urol Oncol.* 2014; 32(2): 193-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.09.002.
- **Carné Cladellas X.** Uso de placebos en ensayos clínicos. *Humanitas.* 2006; n.º 7: 1-10. <http://www.bioeticanet.info/investigacion/placebo-XCarne.pdf>
- **Chen X, Zou K, Abdullah N, Whiteside N, Sarmanova A, Doherty M, Zhang W.** The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(7): 1623-30. doi: 10.1007/s10067-017-3595-8.
- **Colloca L, Benedetti F.** How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain.* 2006; 124(1-2): 126-33.
- **Colloca L, Benedetti F.** Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain.* 2009; 144(1-2): 28-34. doi: 10.1016/j.pain.2009.01.033.
- **Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F.** How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain.* 2010; 151(2): 430-9. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.007.
- **Colloca L, Miller FG.** How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011; 366(1572): 1859-69. doi: 10.1098/rstb.2010.0398.
- **Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA.** An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *N Engl J Med.* 1959; 260: 1115-8.
- **De la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ.** The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2002; 25(6): 302-6.
- **Demirkaya E, Lanni S, Bovis F, Galasso R, Ravelli A, Palmisani E, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.** A Meta-Analysis to Estimate the Placebo Effect in Randomized Controlled Trials in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(6): 1540-50. doi: 10.1002/art.39583.
- **Diccionario de la Lengua Española (DLE).** Versión electrónica de la 23ª edición (23.1); actualización diciembre 2017.
- **Dutile S, Kaptchuk TJ, Wechsler ME.** The placebo effect in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(8): 456. doi: 10.1007/s11882-014-0456-2.
- **Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C.** Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science.* 2009; 326(5951): 404. doi: 10.1126/science.1180142.
- **Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al.** Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychother Psychosom.* 2018; 87(4): 204-10. doi: 10.1159/000490354.
- **Faria V, Appel L, Åhs F, Linnman C, Pissiota A, Frans Ö, et al.** Amygdala subregions tied to SSRI and placebo response in patients with social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37(10): 2222-32. doi: 10.1038/npp.2012.72.
- **Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N.** Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians. *Br J Gen Pract.* 2011; 61(583): 101-7. doi: 10.3399/bjgp11X556209.
- **Feng C, Hackett PD, DeMarco AC, Chen X, Stair S, Harroon E, et al.** Oxytocin and vasopressin effects on the neural

■ BIBLIOGRAFÍA (Cont.)

- response to social cooperation are modulated by sex in humans. *Brain Imaging Behav.* 2015; 9(4): 754-64. doi: 10.1007/s11682-014-9333-9.
- Fisher S, Lipman RS, Uhlenhuth EH, Rickels K, Park LC. Drug effects and initial severity of symptomatology. *Psychopharmacologia.* 1965; 7(1): 57-60.
  - Flik CE, Bakker L, Laan W, van Rood YR, Smout AJ, de Wit NJ. Systematic review: The placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(12): 2223-33. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2223.
  - Geuter S, Büchel C. Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J Neurosci.* 2013; 33(34): 13784-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2191-13.2013.
  - Guijarro C. Historia del placebo. *Neurosciences amd History.* 2015; 3(2): 68-80.
  - Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends Mol Med.* 2015; 21(5): 285-94. Doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.009.
  - Heger M. Trial designs advance to overcome bitter pill of placebo effect. *Nat Med.* 2013; 19(11): 1353. doi: 10.1038/nm1113-1353.
  - Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests: A Systematic Review. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(3): 407-19. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.8254.
  - Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FD, Lewith G. Placebo use in the United Kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58247. doi: 10.1371/journal.pone.0058247.
  - Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20; (1): CD003974. doi: 10.1002/14651858. CD003974.pub3.
  - Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med.* 2001; 344(21): 1594-602.
  - Hull SC, Colloca L, Avins A, Gordon NP, Somkin CP, Kaptchuk TJ, Miller FG. Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. *BMJ.* 2013; 347: f3757. doi: 10.1136/bmj.f3757.
  - Hunter D. Could informed consent be harmful? - The problem of the nocebo effect. *Research Ethics.* 2012; 8 (3): 151-3. Doi: 10.1177/1747016112454648
  - Hunter T, Siess F, Colloca L. Socially induced placebo analgesia: a comparison of a pre-recorded versus live face-to-face observation. *Eur J Pain.* 2014; 18(7): 914-22. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00436.x.
  - Ikemi Y, Nakagawa S. A psychosomatic study of contagious dermatitis Kyushu. *J Med Sci.* 1962; 13: 335-50.
  - Jakovljevic M. The placebo-nocebo response: controversies and challenges from clinical and research perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(3): 333-41. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.11.014.
  - Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom KM, Berna C, et al. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(39): 15959-64.
  - Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2010; 5(12): e15591. doi: 10.1371/journal.pone.0015591.
  - Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Wiech K, Bingel U. Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *JAMA.* 2013; 310(16): 1733-5. doi: 10.1001/jama.2013.277446.
  - Khan A, Bomminayuni EP, Bhat A, Faucett J, Brown WA. Are the colors and shapes of current psychotropics designed to maximize the placebo response? *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 211(1): 113-22. Doi: 10.1007/s00213-010-1874-z
  - Kirsch I. The emperor's new drugs: medication and placebo in the treatment of depression. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 225:91-303. doi: 10.1007/978-3-662-44519-8\_16.
  - Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A, et al. The Emperors New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medical Data Submitted to the U. S. Food and Drug Administration. *Prevention and Treatment.* 2002; 5: article 23.
  - Klosterhalfen S, Kellermann S, Braun S, Kowalski A, Schrauth M, Zipfel S, Enck P. Gender and the nocebo response following conditioning and expectancy. *J Psychosom Res.* 2009; 66(4): 323-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.09.019.
  - Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature.* 1984; 312(5996): 755-6.
  - Linde C, Gadler F, Kappenberg L, Rydén L. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. *Pacing In Cardiomyopathy. Am J Cardiol.* 1999; 83(6): 903-7.
  - Lipton BH. *The Biology of Belief: Unleashing the Power of Consciousness, Matter, & Miracles.* Hay House, 2007
  - Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned placebo analgesia. *Pain.* 2010; 151(3): 816-24. Doi: 10.1016/j.pain.2010.09.021.
  - Lund K, Vase L, Petersen GL, Jensen TS, Finnerup NB. Randomised controlled trials may underestimate drug effects: balanced placebo trial design. *PLoS One.* 2014; 9(1): e84104. doi: 10.1371/journal.pone.0084104.
  - Manchikanti L, Boswell MV, Kaye AD, Helm li S, Hirsch JA. Therapeutic Role of Placebo: Evolution of a New Paradigm in Understanding Research and Clinical Practice. *Pain Physician.* 2017; 20(5): 363-86.
  - McQueen D, Cohen S, St John-Smith P, Rampes H. Rethinking placebo in psychiatry: How and why placebo effects occur. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2013; 19(3): 171-180. doi:10.1192/apt.bp.112.010405.
  - Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Análisis de la situación de las terapias naturales (2011). <http://www.msccs.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf>
  - Mitsikostas DD. Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12(2): 132-7. Doi: 10.1007/s11910-011-0245-4.
  - Moerman DE. Meaningful placebos--controlling the uncontrollable. *N Engl J Med.* 2011; 365(2): 171-2. doi: 10.1056/NEJMe1104010.
  - Moerman DE. Edible Symbols: the effectiveness of placebos. *Ann N Y Acad Sci.* 1981; 364: 256-68.
  - Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Efecto placebo y contexto terapéutico: un reto en investigación clínica. *Med Clin (Barc).* 2017; 149(1): 26-31. doi: 10.1016/j.medcli.2017.03.034
  - Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A Controlled Trial of Arthroscopic

## BIBLIOGRAFÍA (Cont.)

- Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2002; 347: 81–8.
- **Olfson M, Marcus SC.** Decline in placebo-controlled trial results suggests new directions for comparative effectiveness research. *Health Aff (Millwood)*. 2013; 32(6): 1116-25. doi: 10.1377/hlthaff.2012.1353.
  - **Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica.** Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_INTERIOR-FINAL.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf)
  - **Padula AM, Pressman AR, Vittinghoff E, Grady D, Neuhaus J, Ackerson L, et al.** Placebo adherence and mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Am J Med*. 2012; 125(8): 804-10. Doi: 10.1016/j.amjmed.2012.02.014.
  - **Park H, Qin R, Smith TJ, Atherton PJ, Barton DL, Sturtz K, et al.** North Central Cancer Treatment Group N10C2 (Alliance): a double-blind placebo-controlled study of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes. *Menopause*. 2015; 22(6): 627-32. doi: 10.1097/GME.0000000000000374.
  - **Patel HC, Hayward C, Ozdemir BA, Rosen SD, Krum H, Lyon AR, et al.** Magnitude of blood pressure reduction in the placebo arms of modern hypertension trials: implications for trials of renal denervation. *Hypertension*. 2015; 65(2): 401-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04640.
  - **Peciña M, Martínez-Jauand M, Hodgkinson C, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK.** FAAH selectively influences placebo effects. *Mol Psychiatry*. 2014; 19(3): 385-91. doi: 10.1038/mp.2013.124.
  - **Peciña M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK.** Effects of the Mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(4): 957-65. doi: 10.1038/npp.2014.272.
  - **Petersen GL, Finnerup NB, Grosen K, Pilegaard HK, Tracey I, Benedetti F, et al.** Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain*. 2014; 155(12): 2687-98. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.036.
  - **Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT.** Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*. 2010; 150(2): 309-18. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.013
  - **Požgain I, Požgain Z, DegmeĐiĐ D.** Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub*. 2014; 26(2): 100-7.
  - **Quattrone A, Barbagallo G, Cerasa A, Stoessl AJ.** Neurobiology of placebo effect in Parkinson's disease: What we have learned and where we are going. *Mov Disord*. 2018; 33(8): 1213-27. doi: 10.1002/mds.27438.
  - **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.
  - **Sanchis J.** El placebo y el efecto placebo. *Medicina Respiratoria*. 2012; 5(1): 37-46.
  - **Schenk LA, Sprenger C, Geuter S, Büchel C.** Expectation requires treatment to boost pain relief: an fMRI study. *Pain*. 2014; 155(1): 150-7. Doi: 10.1016/j.pain.2013.09.024.
  - **Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK.** Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(2): 220-31. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.34.
  - **Sedgwick P, Greenwood N.** Understanding the Hawthorne effect. *BMJ*. 2015; 351: h4672. doi: 10.1136/bmj.h4672
  - **Shapiro AK, Shapiro E.** The powerful placebo: From ancient priest to modern physician. *JHU Press*, 2000.
  - **Sheldon R, Opie-Moran M.** The Placebo Effect in Cardiology: Understanding and Using It. *Can J Cardiol*. 2017; 33(12): 1535-42. Doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.017.
  - **Sohaib SM, Chen Z, Whinnett ZI, Bouri S, Dickstein K, Linde C, et al.** Meta-analysis of symptomatic response attributable to the pacing component of cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15(12): 1419-28. doi: 10.1093/eurjhf/hft139.
  - **Spiro H.** Clinical reflections on the placebo phenomenon. En A. Harrington (Ed.) *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. Cambridge: Harvard University Press; 1999.
  - **Tempone Pérez SG.** El placebo en la práctica y en la investigación clínica. *An Med Interna*. 2007; 24(5): 249-52.
  - **Vambheim SM, Flaten MA.** A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *J Pain Res*. 2017; 10: 1831-9. doi: 10.2147/JPR.S134745.
  - **Vase L, Skyt I, Hall KT.** Placebo, nocebo, and neuropathic pain. *Pain*. 2016; 157 Suppl 1: S98-105. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000445.
  - **Vaticano.** La Biblia. El Antiguo Testamento. Salmo 116. [http://www.vatican.va/archive/ESL0506/\\_PJD.HTM](http://www.vatican.va/archive/ESL0506/_PJD.HTM)
  - **Vögtle E, Barke A, Kröner-Herwig B.** Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2013; 154(8): 1427-33. Doi: 10.1016/j.pain.2013.04.041.
  - **Wager TD, Atlas LY, Leotti LA, Rilling JK.** Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci*. 2011; 31(2): 439-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3420-10.2011.
  - **Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutille S, Marigowda G, Kirsch I, et al.** Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med*. 2011; 365(2): 119-26. doi: 10.1056/NEJMoa1103319.
  - **Weissenfeld J, Stock S, Lungen M, Gerber A.** The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution? *Pharmazie*. 2010; 65(7): 451-6.
  - **Wells RE, Kaptchuk TJ.** To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth*. 2012; 12(3): 22-9. doi: 10.1080/15265161.2011.652798.
  - **Whitney CW, Von Korff M.** Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain*. 1992; 50(3): 281-5.
  - **Wolf S.** Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects; the pharmacology of placebos. *J Clin Invest*. 1950; 29: 100–9.
  - **Yue Z, Cai C, Ai-Fang Y, Feng-Min T, Li C, Bin W.** The effect of placebo adherence on reducing cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2014; 103(3): 229-35. doi: 10.1007/s00392-013-0642-6.