



b. Carcinógenos:

Si la composición del tabaco de liar es similar a la del manufacturado, es de esperar que sus efectos nocivos sean igualmente similares. Existen varios estudios que han demostrado niveles similares de sustancias cancerígenas. Shabab et al.¹³ compararon diversas sustancias, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aminas aromáticas y heterocíclicas, aldehídos, además de otros compuestos inorgánicos carcinogénicos, no encontrando diferencias significativas entre ambas formas de tabaco.

El consumo de tabaco de liar produce los mismos efectos sobre la salud que el manufacturado. Existen estudios en los que se ha demostrado que todas las formas de tabaco, incluyendo aquellas menos extendidas como el de mascar, producen un incremento del riesgo cardiovascular¹⁴, de patología respiratoria y oncológica. Aunque el riesgo es similar para todas las labores, el desarrollo de carcinoma de laringe y cavidad oral se ha relacionado con el consumo de tabaco negro y tabaco de liar sin filtro¹⁵.

c. Consideraciones específicas sobre el tratamiento

Si bien no existe ningún abordaje específico para los consumidores de tabaco de liar y, en principio, se podrían aplicar las mismas pautas que a los fumadores de otros preparados, existen algunos condicionantes que hacen que estos pacientes planteen un reto mayor para el profesional sanitario¹⁶:

- Menor motivación socioeconómica para dejarlo.
- Escasa sensación de perjudicial, al existir la creencia de ser una forma de tabaco más "natural".
- Dependencia psicológica mayor.
- Inferior número de intentos previos de abstinencia.

Por lo tanto, se puede concluir que el tabaco de liar es, al menos, tan dañino para la salud como el tabaco manufacturado, con una composición similar, pero a precios mucho más asequibles, facilitando el inicio o mantenimiento del consumo, ofreciendo un producto "refugio" en aquellos fumadores con menores recursos económicos y dificultando los intentos de deshabituación.

La pipa y los puros

A. Epidemiología del consumo

El producto más consumido por los fumadores diarios son los cigarrillos. En España, los fumadores exclusivos de pipa (FPi) o puro (FP) representan, según las encuestas de salud de la segunda mitad del siglo XX, menos del 1-2% de la prevalencia global del consumo de tabaco¹⁷; estas cifras son mayores en otros países y pueden variar con la edad. Según la Encuesta Nacional de Salud española de 2001, el 88,7% de los fumadores diarios consumía cigarrillos, el 1,9% puro, el 0,2% pipa y el 9,2% varios de estos productos¹⁸. Dentro del estudio IBERPOC se definieron varias características de los FP en España: sexo masculino casi exclusivo, edad superior a la de los fumadores de cigarrillo (FC), con una media de 50 años, estratos educacionales deprimidos y una falsa impresión de seguridad o menor riesgo respecto a los FC¹⁹.

Estas cifras son muy diferentes de las de otros países. Así, en 2006 se encontraron en EEUU aproximadamente un 1% de fumadores de pipa (la mayoría blancos y de elevado nivel cultural) y un 6% de puro, porcentajes que han ido en aumento durante los últimos años merced a una equivocada percepción de seguridad con estas formas de consumo y una agresiva campaña de promoción y glamour²⁰. Un estudio en Ohio²¹ muestra un incremento reciente del consumo de puro y de purito (4,3% y 3,3% respectivamente, frente a un 23,1% de FC). En este medio, además, la edad de consumo es más baja y existe un mayor equilibrio entre sexos.

B. Estudios poblacionales sobre sus efectos en la salud

a. Estudios sobre absorción y mediadores

Todas las formas que permiten consumir el tabaco (cigarrillos, tabaco mascado, tabaco esnifado, pipas y cigarros puros) tienen la capacidad de generar dependencia de la nicotina y producir síndrome de abstinencia¹⁸. Además, el humo de todas estas formas contiene los mismos componentes y carcinógenos. La corriente principal del puro contiene mayor concentración de nicotina, benceno, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cianuro de hidrógeno, óxidos de nitrógeno, N-nitrosaminas, amoníaco y monóxido de carbono (CO) que la corriente principal del cigarrillo. La absorción



de nicotina se favorece, además, por el pH alcalino del humo del puro. Está también demostrada una alta exposición ambiental a estas sustancias por parte de los llamados fumadores pasivos o involuntarios (FI). No obstante, la absorción de los diferentes componentes puede variar según el patrón de inhalación. Los estudios que han evaluado la absorción diferencial de tabaco según el formato de consumo mediante sustancias marcadoras de exposición o índices biológicos o metabólicos son recientes y bien definidos^{19, 20,22-25}. Así, Funck-Brentano²² solo encuentra el consumo de cigarrillos como único predictor independiente de actividad de la citocromo P-450-1A, una de las vías carcinogénicas más importantes propuestas para el humo del tabaco (no así el de pipa o puros), si bien arguye que es más importante el comportamiento a la hora de fumar (si se inhala o no el humo) que la modalidad. Este hecho se confirma en el reciente y potente estudio de Rodríguez²³ sobre 3.528 participantes, de los que 484 tenían historia de haber fumado pipa o puro, pero sólo el 12 % no referían haber fumado cigarrillos regularmente. En el estudio, los FC mostraron los mayores niveles de cotinina en orina, seguidos de los FPi, y por último los FP. No obstante, debe recordarse que una menor absorción de cotinina no significa necesariamente una menor exposición a productos dañinos, y que la mayoría de FPi o FP son o han sido FC, inhalan más²⁴ y tienen niveles más altos. En general, estos datos son concordantes con los del estudio IBERPOC y relacionables, como hemos dicho, con los patrones de inhalación, ya que más del 70% de los FP, el 46% de los FP ex-FC y solo el 9% de los FC refirieron no inhalar nunca el humo¹⁹.

b. Enfermedades

1.- Mayor morbilidad general

Durante los últimos años se han publicado estudios epidemiológicos que vienen acumulando cada vez más pruebas de un mayor riesgo de patologías diversas en FP y FPi, aunque en general es más bajo que en FC. Concretamente en el primer caso, sobre 1546 FP seguidos durante más de tres décadas, Iribarren atribuyó a los puros un riesgo relativo (RR) de 1,27 en el caso de la cardiopatía isquémica (CI), un 1,45 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), un 2,02 para el cáncer del tracto aero-digestivo superior y un 2,14 para el carcinoma broncogénico (CB), con una marcada rela-

ción dosis-respuesta. En el caso de cáncer orofaríngeo y del tracto aero-digestivo superior se demostró además un efecto sinérgico con el consumo de alcohol²⁰.

2.- Aumento de la mortalidad

El hábito de fumar puro o pipa se ha asociado no solo a diversas morbilidades, sino también a una elevada mortalidad. Recientemente, Streppel, en un potente estudio prospectivo y a largo plazo demostró una reducción significativa de la esperanza de vida por enfermedad cardiovascular, EPOC o CB, si bien inferior a la apreciada en FC (4,7 frente a 6,8, y en grandes FC 8,8 años)²⁶. Henley ya había comunicado una asociación del consumo en pipa a una mayor mortalidad por cáncer de pulmón (RR 5), orofaríngeo (3,90), esofágico (2,44), colorrectal (1,41), pancreático (1,61) y laríngeo (13,1), a EPOC (2,98), enfermedad coronaria (1,30) y cerebrovascular (1,27). Dichos riesgos se incrementaban con la dosis y duración del hábito y la profundidad de las inhalaciones, y disminuían con los años de suspensión del mismo³⁰.

Un aspecto interesante es el posible efecto sobre la tasa de mortalidad tras suspender el hábito de fumar cigarrillos y cambiar el consumo a la modalidad de puro o pipa. En este sentido, Wald encuentran mayor mortalidad por EPOC, CB y CI en el grupo que cambió el consumo respecto a los que dejaron de fumar²⁸.

3.- Tos, expectoración y enfermedad pulmonar obstructiva

Se ha demostrado una mayor incidencia de patología obstructiva crónica de la vía aérea en FPi y FP. Por un lado, existe una mayor prevalencia de tos y expectoración crónicas en estos fumadores^{19,29}. A este respecto, Brown encontró una tasa mayor de estos síntomas en FPi (unas 2,5 veces más que los no fumadores) que en los FP (1,35 veces más). En ambos casos estas tasas eran mayores en los que referían haber fumado también cigarrillos²⁹. Por otro lado, en los estudios de Lange (Dinamarca, con 2.400 FC, 233 FPi y 1.700 FP o de puros)³⁰ y Rodríguez (EEUU, con 56 fumadores de pipa o puros, 1.424 de cigarrillos y 428 de ambos)²³ se demostró una mayor caída de la función pulmonar que afectó a todas las categorías de fumadores. En el primero de los estudios citados³⁰, existió mayor caída del FEV1 en FP y FPi que reconocían inhalar el humo, in-

cluso mayor que en los FC, en relación con un doble o triple consumo real de tabaco. En el segundo estudio²³, la caída del FEV₁ fue modesta y no llegó a la significación estadística en FP o FPI exclusivos, fue alta y significativa en FC individuales y aún mayor en fumadores combinados, con una asociación inversa de la relación n.º de pipas-año con el FEV₁ que no se modificó por el consumo de cigarrillos y de la relación puros-año, con una relación FEV₁/FVC que sí se modificó con la relación paquetes-año de cigarrillos.

4.- Neoplasias: carcinoma broncogénico, del tracto aero-digestivo superior, vesical y pancreático

En el momento actual disponemos de suficientes pruebas acumuladas que aseguran un mayor riesgo de sufrir diversos tipos de tumores, independientemente de lo ya referido al hablar de mortalidad. Los estudios de casos-controles de los años 80³¹⁻³² ya demostraron un mayor riesgo de CB en FP y FPI, aunque mucho menor que en FC; riesgo dependiente de la carga de tabaco consumida y de si existía la costumbre de inhalar y en fumadores que también consumían cigarrillos, con odd-ratios (OR) de 16 en FC, 12,3 en FPI o FP que inhalaban, 10,5 en fumadores mixtos de pipa o puro y cigarrillo, frente a 3,1 del global de FP y 1,9 de FPI³¹. Este aumento del riesgo se ha confirmado en estudios más potentes³³⁻³⁴. La revisión más reciente, sobre un total de 102.395 hombres seguidos durante 9 años en varios países europeos, situó el incremento del riesgo frente a no fumadores de cáncer de pulmón, tracto aero-digestivo superior y de vejiga en 2,2 en FP exclusivos, 3 en FPI y 5,3 en FC, con mayores cifras en fumadores activos y que inhalaban el humo³³. En el caso específico de los carcinomas del tracto aero-digestivo superior, los FPI y FP sí alcanzaron cifras de riesgo similar a las de los FC, e incluso fueron ligeramente superiores a éstos en carcinomas de cavidad oral y orofaringe, sobre cargas tabáquicas equivalentes³⁵.

Igualmente han aparecido pruebas cada vez más claras de la relación entre el consumo de tabaco en todas sus formas, aunque con un mayor riesgo en el caso de los cigarrillos en el carcinoma vesical (OR para FC 3,5; FPI 1,9; FP 2,3)³⁶ y pancreático, para los que dos meta-análisis recientes muestran un aumento del riesgo en FP y FC, similar o incluso algo superior en el caso de los FP,

que persistía durante diez años tras suspender el hábito, con una OR para FP o FPI activos de 1,47, y para ex-FP o ex-FPI de 1,29³⁶. Respecto al tumor pancreático no ha encontrado una relación significativa para los FPI³⁷.

5.- Enfermedad coronaria y otras patologías vasculares

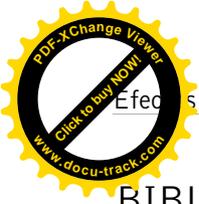
Se trata de un grupo de patologías de naturaleza multicausal, en el que estudios recientes resaltan, como se ha dicho, con suficiente nivel de prueba, el tabaquismo en forma de puros como factor de riesgo independiente, tanto en morbilidad como en mortalidad por cardiopatía coronaria^{20,38}. El riesgo relativo respecto a no fumadores se ha calculado en 1,13 para los FPI, 1,30 para los FP (menor y similar, respectivamente, al riesgo de los FI) y 1,75 para los FC³⁹. Estas diferencias se atribuyen al menor porcentaje de fumadores que inhalan y a la menor frecuencia de consumo en los dos grupos que nos atañen, que activaría durante menos tiempo la agregación plaquetaria^{28,39}. La relación es débil, no significativa, con el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y con la vasculopatía periférica en el global de FP. No obstante, en el caso de fumadores de más 5 puros al día, sí existe riesgo para enfermedad arterial periférica²⁰.

6.- Enfermedad oral y periodontal

Se ha descrito un mayor riesgo, que se reduce al abandonar el hábito, de desarrollar además de las neoplasias malignas ya citadas, otras patologías orales tales como lesiones precancerosas, enfermedad periodontal y gingival, caries y pérdida de piezas dentarias o fallos en implantes⁴⁰.

C. Conclusiones y tratamiento específico

Como hemos visto, hoy son incontestables las pruebas que contradicen la creencia antes muy extendida de que tanto fumar puros como pipa eran formas seguras de consumir tabaco, ya que incrementa entre otros el riesgo de cáncer y de enfermedad cardiovascular y produce muerte prematura, por lo que no puede respaldarse su consumo como alternativas al cigarrillo⁴¹⁻⁴². Hoy por hoy carecemos de abordaje específico para estos subgrupos de fumadores, por lo que para abordar su tratamiento tendremos en cuenta las consideraciones generales vigentes para los FC⁴³.

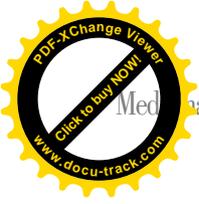


BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta Nacional de Salud 2006. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2006/encuestaNacionalSalud2006.pdf>
2. Banegas J., López-Ganan R., Bañuelos-Marco B., Gonzalez-Enriquez J., Villar-Alvarez F., Martín-Moreno J. M., Córdoba-García R., Pérez-Trullen A., and Jiménez-Ruiz C. 2011. [Smoking-attributable deaths in Spain, 2006]. *Med Clin.(Barc.)*. 136:97-102.
3. Avance de resultados del ejercicio anual finalizado el 30 de Septiembre de 2010. Altadis España, Imperial Tobacco Group PLC. Disponible en: <http://www.altadis.com/index.asp?PageID=38&NewsID=2035>
4. Encuesta sobre conocimientos, actitudes, creencias y conductas en relación al consumo del tabaco. Encuesta CNPT 2008. Disponible en: http://www.cnpt.es/doc_pdf/Informe_Encuesta_08.pdf
5. Shabab L, West R, Mc Neill A. The feasibility of measuring puffing behaviour in roll-your-own cigarette smokers. *Tobacco control* 2008;17:17-23.
6. Young D, Borland R, Hammond D, et al. Prevalence attributes of roll-your-own smokers in the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tobacco control* 2006;15:76-82.
7. Leatherdale ST, Kaiserman M, Ahmed R. The roll-your-own cigarette market in Canada: a cross-sectional exploratory study. *TOB Induc Disease* 2009;5:5.
8. Laugesen M, Epton M, Frampton CM, Glover M, Lea RA. hand-rolled cigarette smoking patterns compared with Factory made cigarette smoking in New Zealand men. *BMC Public Health* 2009;9:104.
9. O'Connor RJ, Mc Neill A, Borlan R, et al. Smoker's beliefs about the relative safety of other tobacco products: findings from the ITC collaboration. *Nicotine Tob Res* 2007;9:1033-42.
10. Øverland S, Hetland J, Aarø L E. Relative harm of sinus and cigarettes: what do Norwegian adolescents say? *Tob Control* 2008;17:422-425.
11. Champman S. Pesticide residue, additives, and Freon use in Australian tobacco manufacturing. *Tobacco Control* 2003;12:45-53.
12. Darral KG, Figgings JA. Roll-your-own smoke yields: theoretical and practical aspects. *Tobacco Control* 1998;7:168-75.
13. Shabab L, West R, Mc Neill A. A comparison of exposure to carcinogens among roll-your-own and factory-made cigarette smokers. *Addict Biol* 2009;14:315-20.
14. Henley SJ, Thun MJ, Chao A, Calle EE. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:853-61.
15. Smith RP. Laryngeal cancer. The basics. The University Pennsylvania Cancer Centre. En: *Oncolink, Abramson Cancer Centre, University of Pennsylvania, 2003.*
16. Li J, Grigg M, Wwerasekera D, Yeh LC. Characteristics and quitting success of roll-your-own versus tailor-made cigarettes smokers. *NZMJ* 2010;123:64-73.
17. Fernández E, Schiaffino A, García M, Saltó E, Villalbí JR, Borràs JM. Prevalencia del consumo de tabaco en España entre 1945 y 1995. Reconstrucción a partir de las Encuestas Nacionales de Salud. *Med Clin (Barc)* 2003;120:14-6.
18. Becoña, E. (Ed.) (2004). *Monografía tabaco [Monografía]*.
19. Jiménez-Ruiz CA, Sobradillo V, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, Miravittles M, Villasante C, Fernández-Fau L. Síntomas respiratorios y diagnóstico de EPOC en fumadores de distintas labores de tabaco. Resultados del estudio IBERPOC. *Arch Bronconeumol*. 2002 Nov;38:530-535.
20. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD: Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *New Engl J Med* 340: 1773-80, 1999.
21. Borawski EA, Brooks A, Colabianchi N, Trapl ES, Przepyszny KA, Shaw N, Danosky L. Adult use of cigars, little cigars, and cigarillos in Cuyahoga County, Ohio: A cross-sectional study. *Nicotine Tob Res*. 2010; 12:669-73.
22. Funck-Brentano C, Raphael M, Lafontaine M, et al. Effects of Type of Smoking (Pipe, Cigars or Cigarettes) on Biological Indices of Tobacco Exposure and Toxicity. *Lung Cancer*. 2006; 54: 11-18.
23. Rodríguez J, Jiang R, Johnson WC, McKenzie BA, Smith LJ, Barr RG. The association of pipe and cigar use with cotinine levels, lung function and airflow obstruction: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2010;152:201-10.
24. Pechacek TF, Folsom AR, de Gaudermaris R, Jacobs DR Jr, Luepker RV, Gillum RF, Blackburn H. Smoke exposure in pipe and cigar smokers. Serum thiocyanate measures. *JAMA*. 1985 Dec 20; 254:3330-2.
25. Henningfield, JE, Hariharan, M., and Kozlowski, LT Nicotine content and health risk of cigars. *JAMA* 1996; 276: 1857-1858.
26. Streppel, M. T., Boshuizen, H. C., Ocké©, M. C., Kok, F. J., & Kromhout, D. (2007). Mortality and life expectancy in relation to long-term cigarette, cigar and pipesmoking: The Zutphen Study. *Tobacco Control*, 16(2), 107-113.
27. Wald NJ, Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. *BMJ*. 1997;314:1860-1863.
28. Brown CA, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Prevalence of chronic cough and phlegm among male cigar and pipe smokers: results of the Scottish Heart Study. *Thorax* 1993; 48:1163-7.
29. Lange P, Groth S, Nyboe J, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G et al. Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. *Thorax* 1990; 45: 22-6.
30. Higgins IT, Mahan CM, Wynder EL. Lung cancer among cigar and pipe smokers. *Prev Med*. 1988 Jan;17(1):116-28.



31. Benhamou S, Benhamou E, Flamant R. Lung cancer risk associated with cigar and pipe smoking. *Int J Cancer*. 1986 Jun 15; 37:825-829.
32. McCormack, V.A.; Agudo, A.; Dahm, C.C.; Overvad, K.; Olsen, A.; Tjonneland, A.; Kaaks, R.; Boeing, H.; Manjer, J.; Almquist, M.; *et al.* Cigar and pipe smoking and cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2010; 127:2402–2411.
33. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697–701.
34. Lee YC, Marron M, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W, Pohlbeln Het al. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Dec; 18: 3353-61.
35. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB (July 2008). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery* 393 (4): 535–45.
36. Bertuccio P, C. La Vecchia, D. Silverman T., Petersen GM, Bracci PM, Negri E, Li D et al. Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2011; 22:1420-1426.
37. Hickey N, Mulcahy R, Daly L, Graham I, O'Donoghue S, Kennedy C. Cigar and pipe smoking related to four year survival of coronary patients. *Br Heart J*. 1983 May; 49: 423-426.
38. Wald NJ, Idle M, Boreham J. Serum cotinine levels in pipe smokers: evidence against nicotine as cause of coronary heart disease. *Lancet* 1981; 2:775?7.
39. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315:973–80.
40. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, Wennström JL, Bergström J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J*. 2010; 60:7-30.
41. Satcher D. Cigars and public health. *N Engl J Med* 1999; 340:1829 - 1831.
42. Parascandola M. Lessons from the history of tobacco harm reduction: The National Cancer Institute's Smoking and Health Program and the "less hazardous cigarette". *Nicotine Tob Res*. 2005; 7:779-89.
43. Symm B, Morgan MV, Blackshear Y, Tinsley, S. Cigar Smoking: An Ignored Public Health Threat. *J Prim Prev* 2005; 26:363-75.



El Placebo y el Efecto Placebo

JOAQUÍN SANCHIS ALDÁS

Correspondencia: Dr. J. Sanchis
Servei de Pneumologia, Hospital Santa Creu i Sant Pau
Ave. Sant Antoni M.^a Claret 167, 08025 Barcelona

e-mail: jsanchis@santpau.cat

RESUMEN

El uso de medicación inerte o no indicada es un hecho presente a lo largo de la historia de la medicina. En la actualidad, el placebo se usa en la investigación farmacológica y en el estudio del propio fenómeno placebo, y también sigue usándose en la clínica.

El concepto y definición del placebo y del efecto placebo, su naturaleza, mecanismos de producción, comportamiento farmacológico, sus efectos y los que indebidamente pueden atribuirsele, los aspectos éticos de su uso y los escasos datos de su aplicación en el asma se revisan brevemente, en un intento de presentar las posibilidades que ofrece su uso clínico racional e informado.

PALABRAS CLAVE: placebo, efecto placebo, nocebo.

"[La cura para el dolor de cabeza] era una clase de hoja que requería acompañarse de un conjuro, y si la persona repetía el conjuro al tiempo que se aplicaba la cura, quedaría bien; pero sin el conjuro la hoja no tendría ningún efecto".

SÓCRATES, según Platon

(en B. Jowett. *Diálogos de Platón*. Chicago, Univ. Chicago Press, 1952)

De este breve relato tomado de Moerman y Jonas¹ se desprende que Sócrates y Platón conocían bien los componentes de un placebo y su efecto: un elemento o sustancia inerte, acompañado de una intervención curativa que le confiere el efecto terapéutico. El término placebo es latino y significa "yo complaceré". Se usa desde al menos el S.XVIII para describir los tratamientos inocuos, de complacencia². Antes de 1945 la palabra placebo no estaba incluida en los índices de literatura médica internacional³. Pero desde la segunda

mitad del S.XX, con el desarrollo del ensayo aleatorio controlado (EAC) que exige la comparación de un fármaco en estudio con un placebo de idéntica apariencia, el interés por el placebo y sus efectos se intensifica, dirigiéndose además al estudio del propio fenómeno del placebo y la posible optimización de sus propiedades terapéuticas. Junto a los beneficios terapéuticos observados en el grupo-placebo de los EAC, también se pudo constatar la aparición de efectos adversos. Ello dio lugar a la introducción del término "Nocebo" (Yo



dañaré), para denominar los efectos secundarios o nocivos atribuibles al placebo^{4,5}.

Los párrafos siguientes presentan someramente los conceptos y definiciones relativos al placebo, la naturaleza y mecanismos de sus efectos, algunas interpretaciones globales del concepto placebo, su comportamiento farmacológico, los fenómenos concomitantes en el acto curativo que no deben atribuirse, los mitos y tópicos que ha generado, un apunte sobre los aspectos éticos de su aplicación y, finalmente, las observaciones originadas de su empleo en el tratamiento del asma, como ejemplo de enfermedad respiratoria.

Conceptos y Definiciones

La definición de placebo más aceptada en las últimas décadas es: "cualquier terapéutica o componente de una terapéutica que se usa deliberadamente por su efecto psicológica- o fisio-psicológicamente inespecífico, o posee un presumido efecto específico pero sin actividad específica para el proceso tratado⁶. La definición resulta imprecisa y confusa. Por si fuera poco, el estudio del fenómeno placebo se complica por el hecho de confundir dos conceptos afines: el Placebo y el Efecto Placebo, que al relacionarlos conceptualmente conducen a lo que clásicamente se denomina un oxímoron: si el placebo se define como una sustancia o procedimiento inerte, no puede tener efecto alguno¹. Según E. Ernst⁷, "el efecto placebo es la diferencia en el resultado entre un grupo de pacientes tratados con placebo y otro de pacientes no tratados, en un experimento no sesgado". La confusión terminológica aumenta con la adición de adjetivos calificativos al placebo, como "activo"⁸, "verdadero" y "percibido"⁹, en un intento de reunir el concepto de Placebo y Efecto Placebo. En la práctica, una reciente definición operativa del efecto placebo: "beneficio que resulta de un tratamiento simulado o de una experiencia de recibir cuidados médicos"¹⁰, puede resultar muy útil.

Superplacebos y Pseudoplacebos. En la Medicina y en la Cirugía ha habido –y probablemente hay– tratamientos que se han creído eficaces y que, posteriormente, se demostraron ineficaces. Puesto que tanto médicos como pacientes creyeron en ellos, los efectos de su aplicación pudieron ser poderosos. El caso de la ligadura de la arteria mamaria interna para mejorar la irrigación miocárdica en la cardiopatía isquémica es paradigmático¹¹. *Superplacebo*, término

acuñado por E. Ernst¹², es aplicable a estas situaciones. *Pseudoplacebo* es la intervención, en principio activa, pero no para el proceso que se intenta tratar. Un ejemplo común en la práctica clínica es la prescripción de una vitamina a un paciente que padece insomnio crónico, ansiedad o dispepsia de origen no determinado⁷.

Naturaleza y mecanismos del Efecto Placebo

Placebo en el EAC y efecto placebo por sí mismo

La generalización del uso del placebo en el EAC, realizó su papel de "fármaco inerte". Un meta-análisis sobre EACs que incluían un grupo placebo en su diseño se planteaba el escaso efecto observado atribuible al placebo¹³, lo que provocó intensa controversia¹⁴ y, en cierto sentido, impulsó el interés por el efecto placebo como fenómeno clínicamente importante, pues los efectos placebo son más acusados en los estudios que investigan directamente sus mecanismos de acción¹⁵. La diferencia no es sorprendente si se tiene en cuenta que los estudios que investigan la manipulación verbal o los efectos del contexto del encuentro clínico se realizan en circunstancias más próximas a la realidad clínica que los estudios farmacológicos del tipo EAC.

En el estudio del fenómeno placebo, y de acuerdo con Finnis et al.¹⁶, para evitar las confusiones y entender mejor los efectos placebo en los EAC y en la práctica médica, es necesario desviar la atención del contenido "inerte" del placebo y dirigirla hacia lo que la intervención con placebo –que incluye el tratamiento simulado y el contexto clínico de la actuación– produce sobre el paciente. La información recogida hasta ahora indica que el efecto placebo es un fenómeno psico-biológico genuinamente atribuible al conjunto del contexto en que se realiza el tratamiento^{16,17,18}. El contexto psico-social que envuelve al paciente puede abarcar factores dependientes del paciente individual, y factores clínicos e interacciones entre el paciente, el clínico y el ambiente. Cuando se aplica un tratamiento presuntamente activo, la respuesta es el resultado del propio tratamiento y del contexto en que se ha administrado. El estudio de la intervención con placebo intenta valorar la forma en que este contexto afecta al paciente en su psique, cuerpo y comportamiento. Los cambios observados serán el efecto placebo. Un paso muy importante en la comprensión de dicho efec-



to es el reconocimiento de que no hay un único sino múltiples efectos placebo¹⁶.

Microcontexto y Macrocontexto

Las áreas de cirugía y de procedimientos técnicos están adornadas con símbolos rituales que ayudan a crear un ambiente de creencia, expectativas y fiabilidad en los poderes curativos del médico. En las consultas, los diplomas en la pared, hileras de libros y revistas médicas en las estanterías, instrumentos brillantes, las auxiliares, enfermeras y receptionistas uniformadas y solícitas, un suave olor a desinfectante, etc. La bata blanca del médico es uno de los símbolos más poderosos. Significa una preparación especial y licencia para practicar la medicina, familiaridad con las situaciones de enfermedad, compromiso con el cuidado y el sufrimiento, respetabilidad y status. El conjunto de estos factores constituye el *micro-contexto*. Como el resto de símbolos usados para reforzar el efecto placebo, todos estos pueden producir el opuesto: el efecto nocebo (es el caso de la hipertensión o la hiperglicemia de bata blanca)¹⁹.

El *macro-contexto* sería el más amplio medio cultural, social y económico en que se mueven paciente y médico (o prescriptor). Las creencias culturales, valores, expectativas, normas, realidades económicas y sociales ayudan a crear la creencia en el placebo, su capacidad curativa y la de la persona que lo administra. Ello implica que el placebo que actúa en un grupo cultural o social, no necesariamente tiene el mismo efecto en otro grupo¹⁹. Micro- y Macrocontexto, conjuntamente, crean las creencias e influyen sobre las actitudes de los receptores, sus familiares, amigos y otros espectadores. Volvemos sobre estos aspectos al mencionar la *curación contextual*.

Mecanismos Psíquicos en la producción del efecto placebo

Las expectativas relacionadas con el tratamiento influyen de manera principal. Basta una deliberada elaboración de la comunicación verbal para modular poderosamente las expectativas del paciente y el efecto de su tratamiento²⁰. La actitud del paciente influye de forma importante: los pacientes que cumplieron más del 80% de las instrucciones de medicación mostraron mayor supervivencia en un estudio de cardiopatía coronaria²¹. En otro estudio, éste de supervi-

vencia al infarto de miocardio²², la adherencia baja al tratamiento se asoció a mayor riesgo de mortalidad. En ambos estudios fue así, tanto si recibieron fármaco activo o placebo. Esta observación se atribuyó a las mayores expectativas o creencias de los cumplidores de que la medicación (placebo y fármaco activo) les iba a ayudar. Las expectativas parecen actuar más intensamente cuando intervienen procesos fisiológicos conscientes, como el dolor o el rendimiento motor²³. De igual manera, las expectativas negativas producen efectos nocebo: en la Inglaterra del S.XIX se creía que los tomates eran venenosos y mucha gente fue tratada en los hospitales por síntomas de envenenamiento por tomates²⁴. Otro mecanismo importante es el condicionamiento clásico: la asociación repetida entre un estímulo neutro y un estímulo activo (fármaco o procedimiento) puede resultar en la capacidad del estímulo neutro para provocar más tarde, por sí solo, la respuesta característica del estímulo activo²⁵. Además, expectativas y condicionamiento se entrelazan en la producción de efectos placebo en la práctica clínica. La asociación y su efecto dependen del éxito del primer encuentro, que podría ser crítico para el desarrollo posterior de respuestas placebo robustas: a más expectativa más efecto placebo y posiblemente mayor condicionamiento con las futuras aplicaciones del remedio¹⁶. El condicionamiento ha demostrado ser capaz de modificar en el paciente procesos fisiológicos no conscientes, como la secreción hormonal²³ o la respuesta inmune²⁶. Además de estos dos mecanismos, otros procesos de aprendizaje, como la experiencia previa y la observación social, pueden mediar también la respuesta al placebo²⁷.

Mecanismos Neuro-biológicos en la producción del efecto placebo

La mayoría de estudios en este campo se refieren al efecto placebo sobre la analgesia, en términos de mecanismos opioides y no-opioides. Así, se ha demostrado que un placebo puede revertir la acción antagonista opioide de la naloxona, lo que da soporte a la relación placebo-endorfinas²⁸. Un efecto nocebo, la depresión respiratoria observada en algunos pacientes, puede revertirse con naloxona, lo que también indica un mecanismo de naturaleza opioide²⁹. Pero no todos los efectos placebo son mediados por opioides; también ha podido observarse la liberación de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores²⁵.