

# 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.<sup>a</sup> 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 Jonas<sup>1</sup> 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 complacencia<sup>2</sup>. Antes de 1945 la palabra placebo no estaba incluida en los índices de literatura médica internacional<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>.

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 tratado<sup>6</sup>. 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 alguno<sup>1</sup>. Según E. Ernst<sup>7</sup>, "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"<sup>8</sup>, "verdadero" y "percibido"<sup>9</sup>, 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"<sup>10</sup>, 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 paradigmático<sup>11</sup>. *Superplacebo*, término

acuñado por E. Ernst<sup>12</sup>, 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 determinado<sup>7</sup>.

## 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 placebo<sup>13</sup>, lo que provocó intensa controversia<sup>14</sup> 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 acción<sup>15</sup>. 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.<sup>16</sup>, 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<sup>16,17,18</sup>. 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 placebo<sup>16</sup>.

## 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)<sup>19</sup>.

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 grupo<sup>19</sup>. 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*.

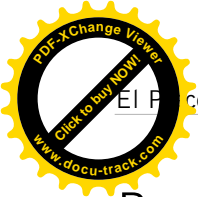
## Mecanismos Psíquicos en la producción del efecto placebo

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 tratamiento<sup>20</sup>. 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 coronaria<sup>21</sup>. En otro estudio, éste de supervi-

vencia al infarto de miocardio<sup>22</sup>, 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 motor<sup>23</sup>. 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 tomates<sup>24</sup>. 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 activo<sup>25</sup>. 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 remedio<sup>16</sup>. El condicionamiento ha demostrado ser capaz de modificar en el paciente procesos fisiológicos no conscientes, como la secreción hormonal<sup>23</sup> o la respuesta inmune<sup>26</sup>. Además de estos dos mecanismos, otros procesos de aprendizaje, como la experiencia previa y la observación social, pueden mediar también la respuesta al placebo<sup>27</sup>.

## 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-endorfinas<sup>28</sup>. Un efecto nocebo, la depresión respiratoria observada en algunos pacientes, puede revertirse con naloxona, lo que también indica un mecanismo de naturaleza opioide<sup>29</sup>. Pero no todos los efectos placebo son mediados por opioides; también ha podido observarse la liberación de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores<sup>25</sup>.



## Propuestas "holísticas" al concepto del Efecto Placebo

Diversos autores han intentado una interpretación global del efecto placebo:

- *Respuesta al Significado* (Meaning Response)<sup>30</sup>: Incluye los efectos fisiológicos y psicológicos evocados por el significado del tratamiento de una enfermedad. Todos los procedimientos y tratamientos (activos o inertes) poseen un significado, y el significado induce efectos y crea expectativas que pueden modificar drásticamente la eficiencia de incluso los más poderosos y comprobados de los tratamientos<sup>31</sup>. Branthwaite y Cooper<sup>32</sup> estudiaron 835 mujeres que tomaban regularmente analgésicos para cefalea y las dividieron en 4 grupos: grupo 1.) recibieron tabletas de aspirina (AAS) en caja etiquetada con una marca muy conocida y publicitada en su país, grupo 2.) recibieron tabletas del mismo AAS pero empaquetadas sin marca, grupo 3.) recibieron tabletas de placebo simulando la aspirina de marca y su envoltorio, y grupo 4.) recibieron tabletas placebo sin identificación. Los autores concluyeron que las tabletas con marca (AAS y placebo) fueron más eficaces en el alivio de la cefalea que las sin marca. El "efecto de la marca" se observó a la 1h. de haber tomado la tableta, mientras que el AAS alivió la cefalea en los primeros 30 min. El AAS alivia la cefalea, pero la convicción de que las pastillas son las "buenas" (el significado) también alivia.
- *Curación Contextual* (Contextual Healing): En su esfuerzo por facilitar la comprensión del efecto placebo, Miller y Kaptchuk<sup>18</sup> proponen definirlo como la parte de la curación resultante de un encuentro paciente-médico producida, activada o reforzada por el entorno (contexto) de dicho encuentro clínico, a diferencia de la actividad específica de la intervención terapéutica. Entre los factores que pueden tener un papel en dicha curación contextual se incluyen el ambiente o entorno clínico, la comunicación cognitiva y afectiva del clínico y el ritual de la administración terapéutica<sup>33</sup>.
- *Bienestar Recordado* (Remembered Wellness)<sup>34</sup>. La propuesta de H. Benson<sup>35</sup> es describir el efecto placebo por la expresión de "bienestar recordado", pues la evocación del efecto depende de acontecimientos del sistema nervioso central que resultan en la sensación de recuperación del bienestar previo.

- *Efecto total de un Fármaco*. Según el modelo propuesto por Claridge<sup>36</sup>, el total de los efectos de un fármaco sobre un paciente depende generalmente de un número de factores diferentes, además (o separadamente) de su acción farmacológica. Dichos efectos son atributos de: 1) el fármaco mismo (color, forma, presentación, marca, nombre, precio), 2) el prescriptor (su actitud, creencias, auto-confianza, autoridad, vestimenta), 3) el receptor (su estado psíquico, inteligencia, personalidad, sugestionabilidad) y 4) el ambiente físico en el que la prescripción tiene lugar (domicilio, consulta, hospital).

## Farmacología del placebo y del efecto placebo

La farmacodinámica de los placebos es similar a la de los fármacos "activos". Su curva de efecto muestra un pico, el efecto de las dosis repetidas es acumulativo, persiste tras el cese del tratamiento<sup>37</sup>, y muestra una relación dosis/respuesta. Así, dos cápsulas de placebo produjeron más efecto que una sola<sup>38</sup>. La duración del efecto depende del tipo de placebo y de la naturaleza del proceso: pacientes con neuropatía diabética dolorosa que recibieron tabletas de placebo como analgésico percibieron una disminución de la intensidad del dolor durante las primeras tres semanas y el retorno después de la intensidad del dolor a los niveles basales<sup>39</sup>. Pacientes con coronariopatía falsamente operados de ligadura de la arteria mamaria interna, percibieron una significativa disminución del número e intensidad de episodios de angor, mantenida hasta los 12 meses después de la cirugía simulada<sup>41</sup>. Pero estos estudios no permitieron separar el efecto placebo del propio de la historia natural de la enfermedad<sup>40</sup>.

Suele aceptarse, y así se hace en los EAC, que la respuesta placebo puede sustraerse de la debida al fármaco activo en el conjunto de respuesta total a un tratamiento. Pero hay estudios que plantean la posibilidad de interacciones no aditivas entre los dos<sup>41</sup>.

El placebo puede producir efectos secundarios (nocebo), generalmente cefalea, mareo, náusea, insomnio, nerviosismo o estreñimiento<sup>42</sup>. El efecto nocebo puede tener consecuencias importantes en la adherencia al tratamiento. Cuando se administra en el contexto de un EAC, suele mimetizar los efectos secundarios del fármaco activo. Ello pone de manifiesto que placebo y nocebo son dos caras del mismo fenómeno.



## Lo que no es placebo

Diversos elementos pueden producir cambios positivos en el bienestar de un paciente al que se le ha administrado un placebo. Dichos cambios pueden ser atribuidos al placebo y en realidad deberse a otros fenómenos:

– *La evolución natural de la enfermedad.* La mayoría de enfermedades cambian en intensidad a lo largo del tiempo; el enfermo suele acudir al médico en un momento de mayor intensidad de sus molestias, por lo que frecuentemente mejora después. Además, el proceso patológico puede tener variaciones estacionales de mejoría o empeoramiento.

Una alteración cuya intensidad se mide en el primer encuentro (o al comienzo de un EAC), cuando probablemente está en un pico máximo o cerca de él, es probable que muestre un nivel inferior en una lectura posterior<sup>7</sup>. Este fenómeno estadístico ha recibido el nombre de “*regresión hacia la media*” y puede ser particularmente conspicuo en los EAC, para los que se selecciona pacientes con variables indicadoras de enfermedad cuyo valor está claramente fuera del margen de referencia. Como el efecto de regresión a la media debe actuar por igual en el grupo control/placebo y en el grupo de fármaco activo si la distribución es aleatoria, parece poco justificable invocarlos en las comparaciones sólo para explicar el efecto placebo<sup>1</sup>.

– El *Efecto HAWTHORNE*: Por analogía con el estudio sobre unas trabajadoras de una planta de producción eléctrica en Hawthorne, Ill. USA<sup>43</sup>, que mostraban aumento de productividad cada vez que se les introducían nuevas rutinas de trabajo (incluso el retorno a las condiciones iniciales), se ha sugerido que un diseño experimental, por sí mismo, puede cambiar el comportamiento y producir un efecto similar al del placebo.

– El *Efecto Investigador*. Aceptar que el cambio observado en una variable tras un periodo de administración de un placebo se debe a éste, es asumir que todos los demás elementos que pueden influir sobre la variable han permanecido constantes. Pero la habilidad y motivación del clínico en determinar el cambio (o del paciente en su colaboración en la realización de la medición) pueden haber aumentado entre la primera y la segunda medición, lo que puede llevar a registrar una diferencia mayor<sup>7</sup>.

– *Cambios en el comportamiento del paciente.* Cuando acude al médico o entra en un EAC, el paciente puede aumentar su grado de conciencia y conocimiento de su enfermedad que le lleven a modificar hábitos, por ejemplo reducir su ingesta de sal o consumo de cigarrillo; reducir su stress, adoptar actitudes más saludables que contribuyen a ampliar la respuesta curativa de un placebo<sup>7</sup>. Tampoco es placebo el relato de una falsa mejoría de síntomas motivado por el deseo de algunos pacientes de agradar –o no incomodar– a su médico.

## Mitos y tópicos del placebo

Al igual que otros elementos destacados de la práctica médica, el placebo se ha visto rodeado de mitos y algunos tópicos<sup>7</sup>:

– *Enfermedades “auténticas” e “imaginarias”.* La creencia de poder diferenciar una enfermedad imaginada por el paciente de una real propicia, todavía hoy, el uso del placebo como medio diagnóstico<sup>44</sup>. El hecho, además de falto de ética, es rechazable e injusto con el paciente y desvía la atención de la investigación de una posible enfermedad con tratamiento específico. Enfermos deprimidos, con dolor somático u otros procesos pueden responder bien al placebo, sin forma segura de distinguir las diferencias entre las posibles causas y desestimulando el proceso diagnóstico<sup>40,45</sup>.

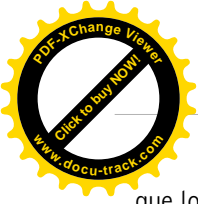
– *Hay personalidades “respondedoras” al placebo.* Esta creencia común ha generado mucha investigación, con resultados contradictorios, que hasta ahora no han permitido distinguir la personalidad respondedora de la no-respondedora; aunque los estudios más recientes de mapas de activación cerebral parecen apuntar a avances positivos en esa dirección<sup>46</sup>. En un estudio sobre la eficacia de la Homeopatía<sup>47</sup> se pretendió excluir en la fase de selección a los pacientes respondedores, para lo cual se administró placebo a todos los pacientes y se excluyó a un 22% de ellos por mostrar respuesta positiva. El grupo depurado pasó a la fase de estudio, en la que un subgrupo recibió tratamiento homeopático y el otro, placebo. En este último, el 75% de voluntarios respondió positivamente. Así pues, pacientes que no habían respondido inicialmente, sí lo hicieron al cambiar las circunstancias y entrar en la fase de estudio (¿de nuevo la importancia del “microcontexto”?).



- *Ausencia de efectos objetivos cuantificables.* Muchos médicos asumen que el placebo modifica sólo variables clínicas que no pueden cuantificarse objetivamente. Por el contrario, el número y tipo de variables modificables por el placebo son muy amplios. El hecho de que el efecto placebo se haya estudiado más extensamente en el campo de la analgesia, mediante el uso de cuestionarios con escala y otros procedimientos, no excluye la existencia de hallazgos en muchos otros campos en los que se ha recurrido a medir variables somáticas, como la concentración de elementos constituyentes de la sangre periférica, parámetros bioquímicos, hormonas, etc.<sup>40,48</sup>. En el último decenio se ha impulsado extraordinariamente los estudios mediante técnicas de imagen, con mapas que permiten detectar y cuantificar las áreas cerebrales cuya actividad se modifica por el efecto placebo<sup>46,49</sup>.
- *Administrar placebo es lo mismo que no hacer nada.* La inclinación profundamente enraizada entre los médicos a considerar que un tratamiento ineficaz es “sólo placebo” conduce a la creencia de la nulidad del placebo y a descartar su posible beneficio en el manejo clínico de las enfermedades, particularmente interesante en el caso de las crónicas y en las que no se dispone de un tratamiento resolutivo<sup>50</sup>.
- *El efecto placebo es siempre débil.* Aunque en muchos casos es cierto, no siempre es así; en ocasiones incluso puede ser más potente que tratamientos de eficacia probada. Este es el caso de algunos procedimientos quirúrgicos simulados en los que el efecto placebo es muy intenso<sup>51</sup>.
- *El efecto placebo es necesariamente breve.* La mayoría de estudios clínicos con placebo tienen un periodo de observación corto que no permite evaluar la persistencia de efectos más allá de varias semanas, y se dispone de pocos datos sobre la duración a largo plazo. Pero en algunos estudios como el citado de Dimond<sup>11</sup> se observó una persistencia de meses.
- *No hay efecto placebo sin placebo.* La existencia de efecto placebo sin la administración previa de un placebo puede ilustrarse por el siguiente hallazgo: El poder analgésico de varios fármacos se reduce mucho cuando se administran mediante bomba de infusión, sin presencia de médico y sin la percepción del paciente de que el fármaco se está administrando, en comparación con la administración directa

del fármaco por el médico, que explica sus efectos al paciente<sup>53</sup>. La diferencia de efectos sugiere que la administración de placebo puede no ser necesaria pues el efecto placebo conseguido emana sólo de la relación paciente-médico<sup>18</sup>.

- *No hay efecto placebo sin engaño.* El manejo de placebos en la clínica es problemático debido a la creencia generalizada de que la respuesta beneficiosa al placebo requiere el engaño: la ocultación de su naturaleza inerte, lo cual crea un problema de ética<sup>54</sup>. Una minoría de médicos aplica placebos subrepticamente y muchos otros prescriben con frecuencia medicinas conscientes de que no tienen efectos específicos para el proceso del paciente y son sólo placebos<sup>55,56</sup>. Algunos investigadores se han planteado la posibilidad de usar placebo abiertamente, sin engaño. Park y Covi<sup>57</sup>, en un pequeño estudio piloto exploraron esta posibilidad: En las consultas externas del H. Johns Hopkins 15 pacientes neuróticos recibieron pastillas de dextrosa con la siguiente instrucción: “Estas son pastillas de azúcar y no contienen ningún medicamento. Pero creemos que estas pastillas le ayudarán, como lo han hecho a otros muchos. ¿Desea tomarlas?” Catorce de los 15 pacientes tomaron las pastillas y los 14 mejoraron, según comprobaron sus médicos. Ocho dijeron que habían aceptado el hecho de que eran pastillas de azúcar, y 6 creían que en realidad contenían un fármaco activo (3 de estos se quejaron de efectos secundarios). Cuatro dijeron que era el mejor tratamiento que habían tomado nunca y 5 pidieron continuarlo. Un estudio más reciente y con el mismo objetivo es el EAC de Kaptchuk et al.<sup>58</sup> En el se administró aleatoriamente a 40 enfermos de Síndrome de Intestino Irritable pastillas de placebo (grupo de estudio) y a otros 40 se les mantuvo sin tratamiento. Todos los pacientes recibieron la misma atención, tiempo y controles. Los pacientes fueron informados de que “las pastillas de placebo (en cápsulas azul-y-marrón) eran inertes y habían demostrado en ensayos clínicos rigurosos que eran capaces de producir procesos autocurativos entre la mente y el cuerpo”. Los pacientes que recibieron placebo mostraron una puntuación significativamente mayor ( $5.0 \pm 1.5$ ,  $p < .002$ ) en la Escala de Mejoría Global, frente a los que no recibieron tratamiento ( $3.9 \pm 1.3$ ). La reducción de la intensidad de los síntomas también fue mayor y significativa ( $92 \pm 99$   $p < .03$ ) frente a los sin tratamiento ( $46 \pm 74$ ). La respuesta positiva al placebo se observó en el 59% de los pacientes



que lo recibieron. La cifra es superior a la de 30-40% observada en estudios tipo EAC doble-ciego del mismo síndrome y sería un excelente resultado si se tratara de una prueba de un fármaco nuevo, aunque su intensidad fuera baja. El estudio ilustra, además, la importancia del *micro-contexto*. Los autores concluyeron que "la creencia de que la administración de placebo requiere *ignorancia intencional* para su efecto no es cierta". La respuesta al placebo no se neutraliza cuando éste se administra abiertamente<sup>58</sup>.

## Uso de placebo, engaño y ética

Históricamente, cuando los médicos no sabían qué hacer con el paciente, o no tenían con qué tratarle, solían administrarle fármacos que consideraban inertes o sin indicación para el proceso, y así sigue siendo algunas veces en la actualidad<sup>30,44</sup>. Para lograr algún efecto, el médico suele ocultar al paciente la naturaleza "inerte" del medicamento. Pero aceptar el engaño como práctica puede conducir a abusos y pérdida de confianza<sup>59</sup>. El problema de ética tiene dos vertientes: una es el uso de placebo en los EAC; la otra, el uso de placebo en la clínica habitual. En el caso de los EAC, su generalización impulsó la aparición de los comités de Ética, que demandan el examen riguroso de los protocolos de estudio y la obligatoriedad del consentimiento informado, que exige una explicación rigurosa de los procedimientos y fármacos a estudiar, previa a la firma, con lo que los aspectos éticos quedan razonablemente cubiertos.

La otra vertiente es el empleo de placebo en situaciones clínicas habituales, no protocolizadas, que plantea de nuevo el problema del engaño y de su necesidad o no para producir el efecto placebo. Este último punto se ha abordado ya en el apartado de mitos y tópicos del placebo. Para evitar el engaño es necesario intentar identificar y explotar al máximo los aspectos del encuentro paciente-médico que aumentan el efecto placebo, crear las adecuadas expectativas en el paciente y familiarizarse con las formas más apropiadas de explicarle lo que es un placebo y lo que se espera que produzca la administración de un placebo para su dolencia<sup>16</sup>.

## El placebo en el Asma

La inclusión en esta panorámica sobre el placebo de un apartado dedicado a una área clínica específica, la neumono-

lógica, se debe al carácter de la revista Medicina Respiratoria. El uso de placebo y los efectos placebo en las enfermedades respiratorias no es muy extenso y la mayor parte de datos disponibles se refiere al efecto placebo en el asma. Ello se debe probablemente a que en el asma participa un componente psíquico importante. Según algunos estudios<sup>60</sup>, el 49% de pacientes con asma de difícil control muestra comorbilidad psíquica.

En 1968 Luparelo et al.<sup>61</sup> provocaron broncoconstricción en asmáticos a los que sugirieron que un aerosol (de suero salino) les provocaría broncoespasmo. El fenómeno fue reproducido por Neil y Cameron<sup>62</sup> con aerosol de suero salino calentado a 30° C (lo que descartaba al frío como estímulo de broncoconstricción) y la sugestión mediante la exhibición a los pacientes de plaquetas con frases que sugerían que el aerosol respirado podía "producir ahogo, tirantez torácica o sibilantes". Observaron también que la broncoconstricción así provocada podía inhibirse con la administración previa de Bromuro de ipratropio.

Un meta-análisis de EAC de fármacos diversos usados en el tratamiento del asma mostró incrementos de 0.11 L y 4.81% de promedio en el FEV<sub>1</sub> de los grupos placebo<sup>63</sup>. En 5 de los 33 estudios analizados el cambio del FEV<sub>1</sub> fue >10%. Los datos sugieren que el placebo es capaz de producir un aumento pequeño del FEV<sub>1</sub>, que en algunos pacientes puede interpretarse como clínicamente significativo. Con posterioridad al citado meta-análisis, el estudio de Kemeny et al.<sup>64</sup>, aleatorizado y doble-ciego, evaluó el efecto placebo sobre la hiperrespuesta bronquial de 55 pacientes con asma persistente leve. Los autores observaron que la administración de un aerosol "broncodilatador" placebo redujo significativamente la hiperrespuesta, haciendo necesario aumentar hasta el doble la dosis de metacolina que lograba un 20% de reducción del FEV<sub>1</sub>. El 18% de los pacientes respondió al placebo.

Más recientemente ha aparecido un estudio<sup>10</sup>, realizado sobre 46 enfermos de asma leve/moderada y estable, diseñado según una de las propuestas más aceptadas para estudios de placebo, con cuatro intervenciones sobre todos los pacientes: fármaco activo (inhalador de salbutamol), inhalador placebo, otro placebo (acupuntura simulada), y no-tratamiento. Las cuatro intervenciones se realizaron en orden aleatorio, las dos primeras doble-ciego, la tercera ciego simple y la cuarta abierta, en cuatro visitas separadas por 3-7 días. Es-



te bloque de intervenciones se repitió en dos ocasiones más. El aerosol de salbutamol produjo un aumento del 20% en el FEV<sub>1</sub>, frente al 7% registrado con los dos placebos y el no-tratamiento (diferencia significativa). Por el contrario, la diferencia entre intervenciones en mejoría de los síntomas (50% con salbutamol, 45% con aerosol placebo y 46% con acupuntura simulada) no fue significativa. Según los autores, la mejoría de síntomas con los dos placebos es clínicamente significativa y llega a rivalizar con la de la medicación activa. Esto no ocurre con la mejora de la variable de función pulmonar, que sólo lo es con salbutamol. Estos datos concuerdan con la consideración actual del efecto placebo, que tiene su mayor interés en enfermedades muy sintomáticas, variables en el tiempo y con importante componente psíquico.

## Una Coda complaciente

En una época de la medicina en la que se intenta el máximo rigor en el método, disciplina y eficacia, en la que la actuación médica debe basarse en pruebas sólidas, un fenómeno tan intangible como el del placebo es generalmente despreciado y, en el mejor de los casos, percibido como una solución de circunstancias. Y, sin embargo, el placebo tiene la virtud de poner de manifiesto las carencias, importancia y posibilidades de un elemento fundamental de la medicina: el acto médico y sus posibilidades terapéuticas. Crecientemente minusvalorado por la medicina actual a causa de una interpretación errónea de lo que es la medicina "científica", y también constreñido por la excesiva presión actual sobre el tiempo disponible, el

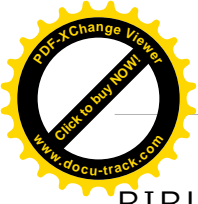
deterioro del encuentro paciente-médico no sólo ha dado paso a una injustificable y costosa hipertrofia del uso de exámenes complementarios, sino que su menosprecio supone una pérdida extraordinaria de la capacidad y eficacia en el "arte" de curar. Por si esto fuera poco, la manipulación del lenguaje médico producida por economistas y planificadores sanitarios en las últimas décadas se empeña en convertir al médico en "proveedor" y al paciente en "cliente" o "usuario". Ambos apelativos son reduccionistas e ignoran las esenciales dimensiones psíquicas y humanísticas de la relación médico/enfermo, convertida así en una transacción comercial en la que el proveedor debe dispensar una mercancía preparada para el consumo del cliente<sup>65</sup>.

La información recogida en la últimas décadas sobre el efecto o efectos placebo permite vislumbrar las amplias posibilidades terapéuticas de la optimización del encuentro paciente-médico mediante la potenciación su microentorno. La reflexiones y datos, anecdóticos y categóricos, reflejados en los párrafos precedentes intentan llamar la atención sobre el fenómeno placebo y sus posibilidades terapéuticas actuales y futuras, particularmente cuando los recursos más convencionales no alcancen: en las enfermedades incurables o en aquellas para las que el tratamiento es muy limitado. Un enfoque general óptimo sería usar el mejor tratamiento disponible junto a todas las características que provocan la respuesta placebo más poderosa.

"Si las creencias pueden producir cambios clínicos notables, ¿no deberíamos los médicos precisar sus efectos y aprender a usarlas mejor, éticamente, y en favor del paciente?"<sup>35</sup>.

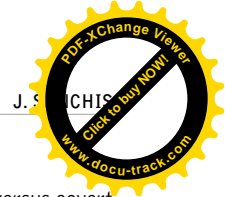
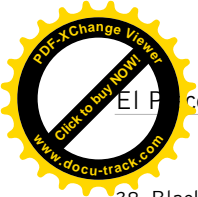
*El autor agradece la ayuda de los Doctores M. Perpiñá, V. Plaza y L. Cerveró, cuyos comentarios y sugerencias contribuyeron a mejorar el manuscrito.*





## BIBLIOGRAFÍA

1. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the Placebo Effect and Finding the Meaning Response. *Ann Intern Med* 2002; 136(6): 471-476.
2. Kerr CE, Milne I, Kuptchuk TJ. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J Royal Soc Med* 2008; 101(2): 89-92.
3. Lasagna L. The placebo effect. *J Allergy Clin Invest* 1986; 78(1 part 2): 161-165.
4. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 1961; 95(Sept): 203-205.
5. Hahn RA. The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med* 1997; 26: 607-611.
6. Shapiro AK. Etiological factors in placebo effect. *JAMA* 1964; 187(10): 712-715.
7. Ernst E. Towards a scientific understanding of placebo effects. En: Peters D. *Understanding the Placebo Effects in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2001. p:17-29.
8. Steward-Williams S. The placebo puzzle: putting together the pieces. *Health Psychol* 2004; 23(2): 198-206.
9. Ernst E, Resch KL. Concept of the perceived placebo effects. *BMJ* 1995; 311(7004): 551-553.
10. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IOE et al. Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 119-126.
11. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1960; 5: 483-486.
12. Ernst E. Placebo forte. *Wiener Med Woch* 1992; 142: 217-219.
13. Hrobjartsson A, Gotzsche P. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344(21): 1594-1602.
14. Spiegel D, Kraemer H, Carlson RW et al. Is the placebo powerless? Correspondence to Hrobjartsson et al. *N Engl J Med* 345(17): 1276-1279.
15. Vase I, Riley JL 3<sup>rd</sup>, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 2002; 99(3): 443-452.
16. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet* 2010; 375(9715): 686-695.
17. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Am Rev Psychol* 2008; 59: 565-590.
18. Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J Royal Soc Med* 2008; 101(5): 222-225.
19. Helman CG. Placebos and nocebos: the cultural construction of belief. En: *Understanding the Placebo Effects in Complementary Medicine. Theory, Practice and Research*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2001, p: 3-16.
20. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol* 1985; 40: 1189-1202.
21. Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response to cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med* 1980; 303: 1038-1041.
22. Horwitz KI, Viscoli CM, Berkman L et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336: 542-545.
23. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in allergenic, motor, and hormonal placebo /nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23(10): 4315-4323.
24. Spiegel D. Placebos in practice (Ed.). *BMJ* 2004; 329: 927-928.
25. Amanzio U, Benedetti F. Neuropharmacological dissections of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999; 19(1): 484-494.
26. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 2002; 16(14): 1869-1873.
27. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain* 2009; 144(1-2): 28-34.
28. Fields HL, Levine JD. Placebo analgesia - a role for endorphins. *Trends Neurosci* 1984; 7: 271-273.
29. Benedetti F, Amanzio M, Bakdi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur J Neurosci*. 1999; 11: 625-631.
30. Moerman DE en Meaning, Medicine, and the "Placebo Effect", Daniel E Moerman, Cambridge NY, Cambridge Univ Press, 2002 p:9-15.
31. Moerman DE. Meaningful Placebos - Controlling the uncontrollable (Ed). *N Engl J Med* 2011; 365: 171-172.
32. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1576-1578.
33. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative Medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 2002; 136: 817-825.
34. Benson H. Placebo effect and remembered wellness. *Mind/Body Med* 1995; 1: 44-45.
35. Benson H, Friedman R. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "Remembered Wellness". *Ann Rev Med* 1996; 47: 193-199.
36. Claridge G. *Drugs and human behavior*. London, Allen Lane, 1970.
37. Lasagna L, Laties VG, Dohan JL. Further studies on the pharmacology of placebo administration. *J Clin Invest* 1958; 37: 533-537.



38. Blackwell B, Bloomsfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972; 1: 1279-1282.
39. Max MB, Culname M, Schafer SC et al. Amytryptiline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
40. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994; 271(20): 1609-1614.
41. Kleijnen J, de Craen AJM, Everdingen JV et al. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet* 1994; 344: 1347-1349.
42. Pogge RC. The toxic placebo, 1: side and toxic effects reported during the administration of placebo medicine. *Med Times* 1963; 91:1-6.
43. Gillespie R. Manufacturing knowledge: a history of the Hawthorne experiments. Cambridge, Engl. Cambridge University Press, 1991.
44. Nitzan U, Lichtemberg P. Questionnaire survey on the use of placebo. *BMJ* 2004; 329: 944-946.
45. Richardsson PH. Placebo effects in pain management. *Pain Rev* 1994; 1:15-22.
46. Wager TD, Atlas LY, Leetti LA, Rilling JK. Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci* 2011; 31(2): 439-452.
47. Lepaisart C. Clinical trials in homeopathy: treatment of mastodynia due to premenstrual syndrome. *Rev Francaise Gynecol Obstet* 1995; 90: 94-97.
48. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the Placebo and Nocebo Responses. *Neuron* 2008; 59: 195-206.
49. Mayberg HS, Siva JA, Brannan SK et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-737.
50. Ernst E, Resch K-L. The importance of placebo effects. *JAMA* 1995; 273(4): 283.
51. Gobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technique. *N Engl J Med* 1959; 260: 1115-1118.
52. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al. A controlled clinical trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347: 81-88.
53. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment of pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 679-684.
54. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practice: evidence and ethics. *Am J Bioethics* 2009; 9: 39-47.
55. Tilburt JC, Emmanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 2008; 337: a1938 doi: 10.1136/bmj.a1938.
56. Fassler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies. *BMC Medicine* 2010; 8: 15.
57. Park L, Covi L. Nonblind placebo trial. An exploration of neurotic patients' response to placebo when its inert content is disclosed. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 36-45.
58. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE* 2010; 3(12): e15591. DOI: 10.1371/Journal.pone.0015591.
59. Bok S. The Ethics of giving placebos. *Sci Amer* 1974; 231(5): 17-23.
60. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005; 99: 1152s- 1159s.
61. Luparello T, Lyons HA, Bleecker ER, McFadden ER. Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med* 1968; 30: 819-825.
62. Neild JE, Cameron IR. Bronchoconstriction in response to suggestion: its prevention by an inhaled anticholinergic agent. *BMJ* 1985; 290: 674.
63. Joyce DP, Jackevicius C, Chapman KR, McIvor RA, Kesten S. The placebo effect in asthma drug therapy trials: a meta-analysis. *J Asthma* 2000; 37(4): 303-318.
64. Kemeny ME, Rosenwasser LJ, Panettieri RA, Rose RM, Berg-Smith SM, Kline JN. Placebo response in asthma: a robust and objective phenomenon. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(6): 1375-1381.
65. Hartzband P, Groopman J. The new Language of Medicine. *New Engl J Med* 2011; 365(15): 1372-1373.