

# El efecto placebo, nocebo y precebo en los trastornos funcionales digestivos: ¿imaginación o realidad?

Sergio Sobrino-Cossío<sup>1,3\*</sup> y Óscar Teramoto-Matsubara<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endoscopia, Hospital Ángeles del Pedregal; <sup>2</sup>Unidad de Gastroenterología y Motilidad; <sup>3</sup>Gástrica, SA de CV, Centro Avanzado en Endoscopia y Estudios Funcionales, Ciudad de México, México.

## RESUMEN

El efecto placebo es el resultado terapéutico derivado del uso un fármaco, dispositivo o tratamiento físico inerte, con el que se logra una mejoría o cambio en un malestar subjetivo o enfermedad. El mecanismo del efecto placebo se cree que está relacionado con cambios en el sistema nervioso central y que en consecuencia existen modificaciones sensoriales y en funciones corporales. En el proceso se genera una expectativa de beneficio, a pesar de que no existe efecto específico que cambie a un trastorno en particular o, por lo menos, una teoría científica que explique su acción. En los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), el efecto placebo es significativo y se reporta que puede estar presente en el 6-72% de los pacientes con dispepsia funcional (DF) y del 0-84% de aquellos con síndrome de intestino irritable (SII). Por tanto, es necesario estudiar científicamente del efecto placebo y efectos relacionados como son el nocebo o precebo. Es importante determinar si cada uno de estos factores son causados por factores psicológicos o neurobiológicos, o si esto es una variante metodológica que afecta al resultado de los estudios clínicos, causando sesgos en su interpretación. En esta revisión se analiza la literatura y se evalúan los mecanismos psicológicos y neurobiológicos de la analgesia-placebo, la complejidad de la interacción y su evaluación, ya que el término «placebo» no se limita al uso de sustancias inertes. (NeuroGastroLatam Rev. 2018;2:102-119).

Corresponding author: Sergio Sobrino-Cossío, [ssobrinocossio@gmail.com](mailto:ssobrinocossio@gmail.com)

**Palabras clave:** Placebo. Nocebo. Precebo. Trastorno funcional digestivo. Síndrome de intestino irritable.

## Correspondence to:

\*Sergio Sobrino-Cossío  
Servicio de Endoscopia y Patología  
Hospital Ángeles del Pedregal  
Camino a Santa Teresa 1055-776  
Col. Héroes de Padierna  
C.P. 10700, Ciudad de México, México  
E-mail: [ssobrinocossio@gmail.com](mailto:ssobrinocossio@gmail.com)

Received in original form: 07-06-2018  
Accepted in final form: 29-10-2018  
DOI: 10.24875/NGL.18000014

**ABSTRACT**

The placebo effect is the therapeutic result derived from the use of a drug, device or inert physical treatment, with which an improvement or change in a subjective malaise or illness is achieved. It is believed that the mechanism of the placebo effect is related to changes of the central nervous system and that, consequently, there are changes at the sensory level and in bodily functions. In the process, an expectation of benefit is generated, although there is no specific effect that changes a specific disorder or, at least, a scientific theory that explains its action. In functional gastrointestinal disorders, the placebo effect is significant, and it is reported to be present in 6-72% of patients with functional dyspepsia and 0-84% with irritable bowel syndrome. Therefore, it is necessary to have a scientific study of the placebo effect and related effects such as nocebo or precebo. It is important to determine if each of these factors are caused by psychological or neurobiological factors, or if this is a methodological variant that affects the outcome of clinical studies, causing biases in the interpretation of them. This review analyzes the literature and evaluates the psychological and neurobiological mechanisms of the placebo-analgesia, the complexity of the interaction and its evaluation, since the term placebo is not limited to the use of inert substances.

**Key words:** Placebo. Nocebo. Precebo. Functional digestive disorder. Irritable bowel syndrome

«Los médicos explotan la credulidad de sus pacientes con “falsas promesas [...] y sus prácticas fraudulentas” [...] Gran parte de la eficacia de la medicina es “el poder de la imaginación”.”

*Sobre el poder de la imaginación* (Montaigne, 1580)

**INTRODUCCIÓN**

El placebo corresponde a un fármaco, dispositivo o tratamiento física y farmacológicamente inertes. El mecanismo de acción del efecto placebo, en el cual se profundizará posteriormente, se ha relacionado con acciones en el sistema nervioso que logran afectar sensaciones y funciones corporales. Se ha visto entre sus efectos están el de aliviar el dolor, ansiedad, fatiga, insomnio y depresión, e

incluso el de mejorar la efectividad de tratamientos médicos. En general, los síntomas subjetivos no relacionados con enfermedades orgánicas o aquellas enfermedades de intensidad leve tienen mayor probabilidad a responder al placebo<sup>1-3</sup>.

La palabra placebo se deriva del latín *placeo*, del verbo latino *placere*, que significa complacer, agradar, satisfacer. Desafortunadamente, su uso conceptual deriva de una traducción inadecuada a la lengua inglesa en el salmo 116, en donde la traducción se escribió como *I will please*, que sería lo mismo que «yo complaceré al Señor», pero cuya acepción real hubiera sido «yo caminaré con el Señor»<sup>4</sup>.

En 1784, Benjamin Franklin y Antoine Lavoisier realizaron el primer experimento

médico controlado con placebo para desacreditar las prácticas curativas del mesmerismo (Franz Anton Mesmer, 1734-1815). En dicho escrito se hablaba de la existencia de un «fluido» llamado magnetismo hipnótico, análogo a la gravitación, y se concluía que el efecto era producto de la «imaginación», en donde la persona poseída por el “demonio” presentaba contorsiones violentas ante la exposición a reliquias sagradas falsas. Posteriormente, la explicación de un poder para expulsar al diablo se convirtió una herramienta política en Europa en la guerra religiosa durante la Reforma y la Contrarreforma<sup>4</sup>.

Llaman la atención los reportes de cómo una sustancia inerte inicia un efecto modificador en las enfermedades gastroenterológicas, ya sea funcionales o estructurales. El efecto placebo no se puede decir que es único<sup>5,6</sup>. En 1955 Beecher reportó que puede existir una tasa de respuesta al placebo de hasta el 35%<sup>7</sup>. El efecto placebo se cree que tiene un efecto psicobiológico atribuible a diferentes mecanismos, incluyendo la expectativa de mejoría y el condicionamiento<sup>8</sup>.

El objetivo principal de este escrito es revisar el efecto placebo, nocebo y precebo en los TFGI, sus posibles mecanismos fisiopatológicos y sus repercusiones en la práctica clínica y en la investigación clínica.

## **CONCEPTOS BÁSICOS: PLACEBO, NOCEBO Y PRECEBO**

El efecto o respuesta al placebo es la consecuencia terapéutica de un fármaco, dispositivo o tratamiento físico que son farmacológicamente inertes. El efecto terapéutico se

define como cualquier mejoría o cambio en el malestar subjetivo o la enfermedad como resultado de una intervención que no posee ningún efecto físico (factores inespecíficos)<sup>1,2</sup>. El placebo tiene como característica que el efecto se genera en el paciente ante una expectativa de beneficio, a pesar de que se sabe que no tiene efecto específico para cambiar un trastorno en particular<sup>9</sup>, o de cualquier intervención para la cual no hay una teoría científica que explique su acción<sup>10</sup>. Es paradójico que una sustancia inerte sea, al mismo tiempo, responsable de uno o varios efectos. El placebo es parte de la práctica clínica diaria y los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de un fármaco.

El efecto nocebo («haré daño») es el «gemelo malvado» o el «lado oscuro» del placebo. Inicia por la expectativa negativa del tratamiento, como la incredulidad sobre su efecto benéfico o el temor de que se presenten efectos secundarios. Es decir, se refiere al efecto perjudicial, desagradable o indeseable por el uso de un tratamiento inerte<sup>11</sup>. Este efecto se relaciona al paciente, su contexto psicosocial y factores neurobiológicos, como la hiperactividad colecistocinérgica<sup>12,13</sup>. La expectativa de un posible evento adverso desencadena mecanismos de ansiedad anticipatoria que modifican el síntoma inicial (dolor y náuseas, entre otros) y pueden afectar la respuesta tanto del grupo control como la del de estudio<sup>12</sup>.

El efecto precebo es el efecto benéfico que se inicia aún antes del inicio del estudio y que modifica al placebo al tener influencia por nociones preconcebidas o por información previa por anuncios y formularios de consentimiento informado, entre otros<sup>11,14,15</sup>.

Haciendo una analogía con la famosa película de Clint Eastwood de 1966 «El bueno, el feo y el malo», podemos decir que el placebo es el bueno, el precebo es el feo y el nocebo es el malo<sup>3</sup>.

## LA VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA AL EFECTO PLACEBO

Se ha descrito una gran variabilidad del efecto placebo en los TFGI, y se reporta que la diferencia puede ir del 6-72% en estudios de pacientes con DF y del 0-84% con SII<sup>16</sup>. Con el fin de evitar el sesgo del efecto placebo en los estudios que se efectuaban, los protocolos de investigación plantearon que un ensayo clínico debía ser aleatorizado y controlado con placebo. Sin embargo, se vio que esta respuesta llegaba a ser mayor a la esperada. Por ejemplo, estudios de tratamiento de úlcera gástrica y duodenal con antiácidos y antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (histamina) reportaron tasas  $\geq 50\%$  de respuesta al placebo. Se puede decir que la correlación positiva entre la respuesta al fármaco y al placebo sugiere la existencia de la remisión espontánea de la enfermedad<sup>17</sup>.

Si se analiza, esta aparente discrepancia es compleja y multifactorial:

El primer problema es que en el pasado no se contaba con una definición certera y universal de la enfermedad. Esto es de particular importancia en padecimientos funcionales, en donde hoy se ve que la precisión de síntomas y los criterios diagnósticos son importantes para solventar muchos de los factores que modifican la frecuencia del efecto placebo. Gran parte de esto se ha logrado al adherirse

a los criterios de Roma, los cuales dan una uniformidad en estas cuestiones fundamentales<sup>18</sup>.

Lo anterior derivó en otros problemas. La falta de definiciones estandarizadas de los TFGI en el pasado resultó en que en diversos estudios se podían identificar objetivos diversos según variaban los criterios diagnósticos o terapéuticos, así como una gran gama de mediciones, entre escalas o cuestionarios, no validadas ni estandarizadas para evaluar la mejoría clínica sintomática<sup>14,19</sup>, así como criterios diversos para medir la respuesta terapéutica a un fármaco o intervención<sup>17</sup>. Por tanto, es importante señalar que, al tener una definición aceptada y universal para todos los TFGI se ha mejorado el planteamiento de la definición de respondedor, es decir, lo que se llama mejoría sintomática o mejoría global sintomática. También la medición de las variables de respuesta en forma binaria o semicuantitativa mediante escalas tipo Likert para medir la intensidad sintomática se ha ido modificando en el tiempo (Criterios de Roma IV).

Otro factor fundamental es el tamaño muestral de los ensayos, que si son pequeños no tienen validez interna<sup>17</sup>. Es decir, el tamaño del efecto del placebo (porcentaje de respuesta) en los ECA en pacientes con SII es dependiente del número de pacientes incluidos. Hoy día, por esta razón, vemos que los protocolos de investigación incluyen mayor número de pacientes (>100 pacientes por brazo) y presentan respuestas a placebo más pequeñas que los estudios conducidos antes del año 2000<sup>17</sup>. Un ejemplo es el metaanálisis de 24 estudios con 9.989 pacientes con síntomas por enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que mostró una razón de momios

para la respuesta al tratamiento activo vs. placebo de 3.71 [IC 95%: 2.78-4.96]. En conjunto la respuesta global estimada al placebo fue del 18.85% [2.94-47.06]. Los autores concluyeron que la tasa de respuesta al placebo en ECA para ERGE es sustancial, aunque más baja que la informada para los TFGI<sup>19</sup>.

La respuesta al placebo también está en función de la duración del tratamiento. Un metaanálisis que incluyó ECA de corto plazo (1-4 semanas de duración, n = 19) mostró una respuesta combinada a placebo del 46%, la cual disminuyó al 39.8% en los ECA de 5-8 semanas (n = 11) y al 34% en aquellos con duración >8 semanas (n = 43)<sup>19</sup>. De acuerdo con el modelo de regresión no lineal, el efecto placebo debe ser inferior al 20% en estudios que duren >12 semanas, aunque la predicción se basó en estudios con pequeños tamaños muestrales<sup>17,20</sup>.

El planteamiento de ensayos en varias fases, tratando de imitar las fluctuaciones sintomáticas que existen en su historia natural, modifica la respuesta a placebo. En estos ensayos indican que la respuesta al placebo en una segunda fase es incluso mayor que en la primera<sup>21</sup>.

Todos los aspectos no controlables dentro de un ensayo clínico pueden alterar el resultado. Un ejemplo es el metaanálisis que relacionó la eficacia de los tratamientos en el SII con el número y la gravedad de los eventos adversos registrados durante el tratamiento. Una correlación positiva y estadísticamente significativa entre ambas medidas fue evidente. Los autores concluyeron que la causa de las observaciones fue una pérdida espontánea en el enmascaramiento. A más eventos adversos

experimentaron los pacientes, más se convencieron de ser tratados por un fármaco eficaz. Esta percepción podría ser la razón de las respuestas bastante bajas al placebo en los ensayos más recientes<sup>22</sup>.

En el mismo aspecto, se ha visto que la actitud del investigador o su grupo puede tener una influencia positiva o negativa sobre la respuesta. Por ejemplo, un ECA en pacientes a quienes en forma programada se les dijo, independientemente del grupo al que fueran asignados aleatoriamente, que la sustancia administrada provocaba efectos de «autocorrección mente-cuerpo» o ningún efecto, reportó que el 59% de los sujetos asignados al grupo placebo tuvieron una mejoría global de los síntomas en comparación con el 35% de aquellos que no recibieron ningún tratamiento (p = 0.03). Este fenómeno puede corresponder a un efecto precebo que afecta al efecto placebo<sup>23</sup>.

Otro ejemplo son los estudios de placebo para el control del dolor visceral, en donde el estímulo se provocaba por medio de distensión esofágica o rectal, que se centran en el papel de la expectativa mediante frases verbales<sup>17</sup>. Las instrucciones verbales redujeron el dolor percibido<sup>24</sup>. Para reforzar este efecto, posteriormente se efectuaron estudios que vieron que el estímulo producía cambios en la actividad de la corteza cingular dorsal anterior<sup>25,26</sup>. En este tipo de estudios se demostró que la analgesia al dolor visceral se modula por opioides endógenos<sup>27</sup>.

En este aspecto, y desde una perspectiva clínica, saber cuáles son los probables respondedores podría modificar el enfoque del tratamiento, las interacciones paciente-proveedor

y permitiría hacer evaluaciones sobre las dosis de un medicamento.

En la práctica clínica, al atender un paciente vemos este fenómeno, en el cual el contexto clínico psicosocial influye en la respuesta al placebo. En este caso no es por la sustancia inerte en sí, sino que el efecto puede ocurrir por el simple hecho de acudir al médico y sentirse bien atendido. Es el ritual del acto terapéutico. La interacción de un conjunto de estímulos sensoriales y sociales le dicen al paciente que se le está dando una terapia benéfica. Es un verdadero fenómeno psicobiológico. Los estímulos sociales como las palabras y el ritual médico cambian la química y el circuito cerebral<sup>28</sup>.

Cuando se reporta una baja respuesta al placebo en estudios relacionados con TFGI, puede ser producto de situaciones como la que ocurre cuando hay una alta eficacia del fármaco en estudio, como en los ensayos con rifaximina en el SII, lo cual fue propuesto por Kim, et al.<sup>15</sup> Los pacientes esperaban una mayor eficacia para los tratamientos con los que estaban familiarizados (antibióticos) en comparación con un procinético o antidepresivo (efecto «precebo»).

Es decir, el conocimiento previo adquirido del paciente es en ocasiones difícil de evaluar. El aumento en el uso de las redes sociales por parte de los pacientes inscritos en algún ECA puede ser la causa de corromper el verdadero enmascaramiento y una evaluación justa de la eficacia del fármaco. La comunicación con otros pacientes y el intercambio de información sobre los medicamentos y sus efectos adversos puede romper el enmascaramiento de los estudios farmacológicos<sup>29</sup>.

Como conclusión vemos que la variabilidad de la respuesta al efecto placebo depende de factores específicos (relacionados con la intervención) e inespecíficos (relacionados con el placebo), que dan como resultado la eficacia del tratamiento, en parte por una modulación neurobiológica, aunque no es la única razón, por lo que se debe seguir explorando la naturaleza del fenómeno<sup>30,31</sup>.

## **FACTORES PSICOLÓGICOS, METODOLÓGICOS-ESTADÍSTICOS Y NEUROBIOLÓGICOS DEL EFECTO PLACEBO**

Cada uno de estos aspectos se revisará en forma individual, a pesar de que existe información que vincula a todos entre sí, por lo que fragmentarla en ocasiones no es sencillo.

### ***Factores psicológicos***

Si vemos al efecto placebo desde un punto de vista psicológico, existen diversos mecanismos que lo podrían explicar, incluyendo expectativa, condicionamiento, aprendizaje, memoria, motivación, enfoque somático, recompensa, reducción de la ansiedad y significado; los principales son la expectativa y el condicionamiento<sup>32</sup>. El condicionamiento se logra por procesos de aprendizaje y la expectativa principalmente mediante los estímulos verbales, que inducen cambios en los procesos fisiológicos como la secreción de hormonas, entre las que se encuentra el cortisol y hormona del crecimiento, generando la respuesta al placebo<sup>33,34</sup>.

Aunque algunos de estos factores fueron discutidos al hablar sobre la variabilidad de la

respuesta al placebo, se debe hacer énfasis en que la interacción entre el clínico, el paciente y la intervención juega un papel importante para el efecto placebo-nocebo-precebo<sup>28</sup>.

Los factores asociados al médico son el prestigio y la autoridad, el tipo de atención, una adecuada atención, la actitud positiva, la naturaleza afectuosa, una exploración física meticulosa y el uso de la bata blanca, entre otros<sup>35</sup>. Las palabras de aliento y la confianza son fundamentales para una buena respuesta. La palabra, el significado, los símbolos y el ritual del acto médico son elementos fundamentales<sup>6</sup>.

Con esto, los aspectos más relacionados y que influyen en el efecto placebo han sido la expectativa y el condicionamiento. La expectativa es el deseo y la esperanza de mejoría, aunque no siempre correlaciona con la realidad<sup>35</sup>. Cada vez que se experimenta una nueva sensación, también se recuerdan experiencias pasadas, por medio de un mecanismo de transferencia. Esto es parte del modelo psicosocial que se considera la base para explicar los TFGI<sup>18</sup>, en donde factores como creencias personales, expectativa al tratamiento, esperanza/desesperación, sugestión, persuasión y la reducción de la culpa intervienen en el proceso<sup>35-37</sup>. Esto fue señalado por Benedetti, quien estudió que la transición de los chamanes al médico moderno es reciente y esto fue posible por el desarrollo de la metodología científica. Sin embargo, durante siglos el chamán perteneció al estatus social más alto en comparación con cualquier otro grupo social en diferentes culturas debido a la confianza de los enfermos en sus capacidades curativas (chamanismo prehistórico), a pesar de que sus procedimientos se basaban en creencias

religiosas y el origen sobrenatural de enfermedades<sup>38</sup>.

Desde una perspectiva evolutiva, la relación médico-paciente consiste en una interacción especial, una característica social/biológica de la humanidad. Desde una perspectiva fisiológica y neurocientífica, el proceso del encuentro médico-paciente se divide en, al menos, cuatro pasos: 1) el «sentirse enfermo», lo cual, por medio de la conciencia, desencadena el comportamiento que involucra sistemas sensoriales que transmiten información del órgano y aparato afectado al sistema nervioso; 2) la «búsqueda de alivio», un tipo de comportamiento motivado que tiene como objetivo suprimir la incomodidad; 3) el momento en que «conoce al terapeuta», una interacción social especial y única, en la que el terapeuta representa el medio para suprimir la incomodidad, y 4) el momento en que «recibe la terapia», el último y quizás el acto más importante de la interacción médico-paciente. El mero ritual del acto terapéutico genera un efecto terapéutico, a través de las expectativas y creencias del paciente o respuesta placebo<sup>38</sup>.

Tal vez dentro de los efectos placebo más potentes se encuentran aquellos producidos por intervenciones físicas, como la acupuntura. En un estudio experimental en 252 pacientes con síntomas de SII invitados a un tratamiento con acupuntura, en el cual esta se llevó a cabo utilizando agujas de acupuntura retráctil, es decir, sin penetrar la piel, el objetivo fue observar el efecto de una mejor atención médica<sup>39</sup>.

En el estudio, los pacientes se dividieron en tres grupos, los dos primeros recibieron acupuntura simulada dos veces por semana durante tres semanas y el tercer grupo no recibió

tratamiento alguno. La diferencia estuvo en que en el primer grupo hubo una conversación de 45 minutos en la visita inicial con respecto a la condición del paciente y las expectativas positivas de alivio exitoso; en el segundo grupo, la comunicación inicial fue formal y se limitó a 5 minutos. La respuesta fue mayor después del «tratamiento» en el primer grupo comparado con el grupo placebo-ritual solo o el grupo control (62 vs. 44% vs. 28%;  $p = 0.01$ ) desde el primer encuentro o a las tres semanas<sup>39</sup>. Este experimento demostró el efecto en forma estadística y clínica a lo largo del tiempo. El efecto placebo es mayor cuando se mejora la comunicación de apoyo<sup>3,39</sup>.

En otro ejemplo, en un metaanálisis se reportó una razón de momios de 2.45 (IC 95%: 2.05-2.93) a favor de la homeopatía en 89 estudios, disminuyendo la respuesta a 1.6 (1.33-2.08) en 26 estudios de alta calidad, y después de la corrección del sesgo de publicación fue de 1.78 (1.03-3.10)<sup>40</sup>. Esto lleva nuevamente al factor mencionado previamente de que la evaluación de los sesgos en los ECA de la homeopatía ( $n = 110$ ) y la medicina convencional ( $n = 110$ ) dependen del tamaño de muestra, y un tamaño muestral pequeño y de menor calidad parecen demostrar un efecto benéfico. Pero cuando se seleccionaron estudios de calidad y mayor número de participantes la razón de momios disminuyó a 0.88 (IC 95%: 0.65-1.19) para la homeopatía (8 ensayos) y a 0.58 (0.39-0.85) para la medicina convencional (6 ensayos). Los autores concluyeron que los efectos de la homeopatía son compatibles con la noción de que sus efectos clínicos son, en gran parte, por efecto placebo<sup>41</sup>.

Con esto se podría decir que la expectativa juega un papel importante en el resultado de

un tratamiento y, por lo tanto, debe considerarse como una herramienta clínica valiosa. Lo anterior se discutirá con detalle más adelante. Así mismo, la sugestión tiene un efecto poderoso sobre la expectativa y condiciona cambios neurobiológicos. Sin embargo, también pueden ocurrir en una dirección opuesta (hiperalgesia-nocebo)<sup>39,42</sup>. La persuasión es otro factor a tomar en cuenta porque incrementa la respuesta clínica<sup>23,43</sup>.

## EXPECTATIVA

Es la creencia de que un tratamiento va a ser efectivo y/o el deseo de mejorar. Las señales verbales modulan la expectativa. Su manipulación puede mediar y modular el efecto placebo interactuando con otros aspectos como el deseo y la emoción<sup>33</sup>.

En 1985, Kisch introdujo el concepto de expectativa de respuesta, que es la anticipación a un evento externo, como factor causal del efecto placebo<sup>4,44</sup>. Para explicarlo tenemos que visualizar al cerebro, el cual evoluciona para proporcionar alguna ventaja adaptativa a modo de «máquina anticipatoria», que permite interpretar y responder de forma efectiva y eficiente ante su entorno. Esto parte de un patrón de activación neuronal formado por el choque de dos ondas colisionantes, una de ellas entrante (receptores) y otra saliente (anticipatoria). El ser humano está biológicamente estructurado para responder al ambiente, y para ello usa plantillas perceptuales o expectativas para resolver los estímulos ambiguos<sup>45</sup>.

Dentro de la eficacia de un tratamiento existen factores relacionados con la intervención, como las características físicas de tamaño,

tipo, color, cantidad y sabor, así como la vía de administración, el costo y la novedad. Dos tabletas inertes pero distintas físicamente no siempre tienen la misma eficacia. La apariencia del placebo hace diferencia en la expectativa del paciente, lo que se traduce en diversos grados de efectividad. Los medicamentos más caros, nuevos y que son administrados por vía endovenosa son más eficaces que aquellos que son más económicos, conocidos y de administración oral<sup>30,31,34,35,44</sup>.

Hay dos aspectos, que son los elementos del contexto y la contaminación social, que actúan directamente en la expectativa y que requieren de ser analizadas en forma puntual. Los elementos del contexto son todos aquellos independientes del fármaco activo o el placebo. Pueden subdividirse en los que el cerebro del paciente va a percibir e interpretar y se conocen como elementos de contexto externo (el tratamiento, el lugar, las actitudes sociales y las sugerencias verbales), y los elementos de contexto interno (el recuerdo, las emociones, la expectativa) y la evaluación del significado del contexto para la supervivencia y el bienestar futuros. Estas características se combinan para conformar el contexto del tratamiento y constituyen los «ingredientes activos» del efecto placebo<sup>28</sup> (Fig. 1).

Por ejemplo, en un estudio experimental en sujetos a quienes se les indujo dolor, estos recibieron una crema tópica de placebo en el contexto de dos señales diferentes: 1) la crema es inerte y no tendrá efecto, y 2) que la crema es un poderoso analgésico. Las señales verbales lograron modificar la expectativa de los sujetos y mediaron el efecto placebo<sup>49</sup>. Existen diversos estudios similares utilizando ansiolíticos u otros fármacos, con resultados similares<sup>36,46</sup>.



**FIGURE 1.** Interacción en el efecto placebo. Existen tres factores principales que interactúan para la presencia del efecto placebo y que van a determinar su magnitud y tamaño.

Para explicar esto se efectuó un ensayo con resonancia magnética funcional (fMRI) en 24 adultos sanos investigando la activación neural en respuesta a estímulos asociados con las diferentes expectativas. En tres sesiones por separado (entrenamiento, acondicionamiento y exploración) en días diferentes, los participantes recibieron un estímulo doloroso (calor) durante 12 segundos en el antebrazo derecho. En las sesiones de entrenamiento a todos se les aplicó sobre la piel una crema inerte antes del estímulo doloroso térmico. La primera crema fue etiquetada como «lido-caína» (expectativa positiva), la segunda como «neutral» y la última como «capsaicina» (expectativa negativa). Se observaron diferencias entre las condiciones de expectativa positivas y negativas, pre o postestímulo, en la corteza cingulada anterior dorsal, corteza prefrontal (PFC), ínsula anterior, núcleo estriado ventral izquierdo, corteza orbitofrontal, sustancia gris periacueductal, opérculo

izquierdo y putamen. La correlación fue positiva entre la «capsaicina» y la crema neutra ( $r: 0.56; p = 0.006$ ) y entre la «lidocaína» y la crema neutra ( $r: 0.54; p = 0.005$ ), y no hubo correlación entre la «capsaicina» y la «lidocaína» ( $r: -0.08; p = 0.07$ )<sup>47</sup>.

Para seguir, tenemos que la contaminación social es un elemento de la expectativa que es difícil de evitar en ocasiones y que afecta al resultado de un estudio<sup>48</sup>. La propagación de expectativas negativas como la diseminación síntomas y enfermedades en una determinada población produce cambios bioquímicos que conducen a la modificación de parámetros fisiológicos. Es decir, se genera una expectativa negativa y observamos su efecto. Un grupo de sujetos a quienes una persona les informó que presentarían cefalea cuando alcanzaran los 3.500 m sobre el nivel del mar desarrollaron con mayor frecuencia el síntoma, así como cambios inflamatorios (prostaglandinas y tromboxano), a diferencia de aquellos que no tuvieron dicha información negativa<sup>6</sup>.

## CONDICIONAMIENTO

El condicionamiento aumenta la expectativa y modula una mayor respuesta analgésica al placebo. El aprendizaje hace que un estímulo condicionado sea efectivo si se asocia repetidamente a un estímulo no condicionado<sup>49</sup>. Es decir, cuando el placebo se usa por primera vez, el grado del efecto será pequeño, a diferencia de si se emplea más de dos veces, preferentemente después del uso de un fármaco analgésico eficaz, entonces la magnitud del efecto será mayor.

La asociación repetida entre un estímulo neutral (píldora de azúcar) y un estímulo condicionado (un fármaco activo como un analgésico) puede lograr que un estímulo neutral tenga la misma respuesta que el estímulo condicionado. Así, los consumidores de ácido acetilsalicílico han asociado la forma, el color y el sabor de la tableta con la disminución de la cefalea crónica<sup>49</sup>.

El racional del condicionamiento, que se ejemplifica con el experimento de Pavlov, es que se trata de un mecanismo inconsciente, automático, con componentes cognitivos influenciados por expectativas positivas o negativas. En pocas palabras, es un aprendizaje mediante un estímulo condicionado<sup>28</sup> que causa cambios en los procesos fisiológicos en forma inconsciente, como mediante secreción hormonal y respuesta inmunitaria<sup>50,51</sup>.

## Factores metodológicos y estadísticos

El efecto placebo no siempre es una respuesta psicobiológica genuina. El efecto específico de un tratamiento, ya sea farmacológico u otro, se modifica por diversas situaciones como es la propia historia natural de la enfermedad, pero en estudios científicos existen además los efectos estadísticos, como la regresión a la media, y sesgos metodológicos debido a fluctuaciones en síntomas, sesgo del reporte de la respuesta y el uso de tratamientos concurrentes, entre otros<sup>52</sup>. Es decir, la contribución relativa de cada componente depende de la condición clínica, el diseño del estudio y la naturaleza de las variables de desenlace.

Los estudios clínicos que comparan los efectos de un medicamento activo frente a una sustancia inerte en condiciones de enmascaramiento o doble enmascaramiento permiten estimar el tamaño del efecto por el cual el fármaco excede el efecto inespecífico del tratamiento con placebo. Aun así, los resultados se alteran por la duración de la acción, la variabilidad del efecto y la magnitud del efecto<sup>28,32</sup>.

La diferencia entre el placebo y los tratamientos activos es clara. En primer lugar, la duración del efecto del medicamento activo debe ser más larga que la del placebo. En segundo lugar, la variabilidad de la respuesta es mayor por la administración de placebo. Por último, la magnitud de la respuesta después de la administración de placebo puede ser equiparable al medicamento<sup>53</sup>.

Benedetti, et al. refieren que en la práctica clínica un objetivo terapéutico es maximizar el efecto placebo, de modo que la principal premisa sería “¿Cómo podemos disminuir la variabilidad y aumentar la duración y la magnitud del efecto placebo?”. Pero en los ensayos clínicos lo que se desea es minimizar la respuesta placebo, por lo que la pregunta es “¿Cómo disminuir la variabilidad, la duración y la magnitud del efecto placebo?”<sup>53</sup>.

Generalmente en los ECA doble ciego y controlados con placebo se calcula la eficacia verdadera del medicamento al restar el posible efecto placebo o eficacia en el grupo placebo de la eficacia de la intervención en el grupo del tratamiento activo. Esto es conocido como el modelo aditivo, en el que en ambos grupos se obtendrán similares respuestas inespecíficas que incluyen la respuesta al placebo<sup>54</sup>. El modelo aditivo postula que la

detección de las diferencias entre el fármaco y el placebo es independiente del diseño del estudio, tomando en cuenta que los efectos específicos del fármaco es un factor constante. Si existe una respuesta al placebo mayor, dificulta detectar las diferencias<sup>28</sup>. Por otra parte, los mecanismos relacionados con la presencia del placebo aumentan la acción de un medicamento activo, lo cual permite una diferencia sustancial entre el fármaco y el placebo en ensayos clínicos<sup>28</sup>. Para explicar este efecto global se sugiere en un modelo interactivo que postula que el efecto del fármaco depende del efecto específico o farmacocinético, de aquellos inespecíficos, a los que hemos denominado como factores contextuales y factores metodológicos y, finalmente, su interacción. La magnitud de la interacción es variable y depende de la farmacodinámica y el grado de involucramiento de los demás factores<sup>53</sup>.

La dificultad para determinar el efecto de un tratamiento específico complica el descubrimiento de nuevos fármacos cuando los diseños de estudio son diversos, debido a paradigmas sobreenriquecidos vs. empobrecidos, en donde se pueden activar o no diferentes mecanismos del efecto placebo<sup>3,28</sup>. Por tanto, existen factores que afectan la interpretación de los resultados de una investigación y que deben ser analizados con cuidado:

- Remisión espontánea. Esto ocurre cuando se reporta mejoría y esta es malinterpretada como efecto del placebo en sí, aunque hubiera ocurrido de todas maneras.
- Regresión a la media. Es un fenómeno estadístico en donde un valor extremo en la medición inicial está cercano al promedio en la segunda medición. A valores

más extremos, mayores regresiones. La regresión a la media se relaciona a la historia natural de algunas enfermedades que cursan con oscilaciones o episodios<sup>9</sup>. Los pacientes afectados por un dolor crónico buscan ayuda cuando presentan un episodio agudo. Por lo tanto, en observaciones posteriores a la inicial, el paciente tendrá una mayor probabilidad de sentirse mejor. Mientras más extrema es la puntuación inicial, mayor será la regresión.

- Evolución natural de la enfermedad. La enfermedad tiende a presentar remisiones espontáneas y fluctuaciones sintomáticas. Un sesgo es atribuir estos cambios al efecto placebo. Para poder evaluar el efecto placebo de las fluctuaciones de los síntomas es necesario agregar un tercer brazo sin tratamiento (historia natural de la enfermedad) y ver los cambios en el tiempo<sup>28</sup>.

Por otro lado, otro fenómeno que se presenta en un reporte de investigación corresponde a los sesgos, los cuales son una desviación de la verdad. Estos fenómenos confusores son diversos y los podemos dividir en:

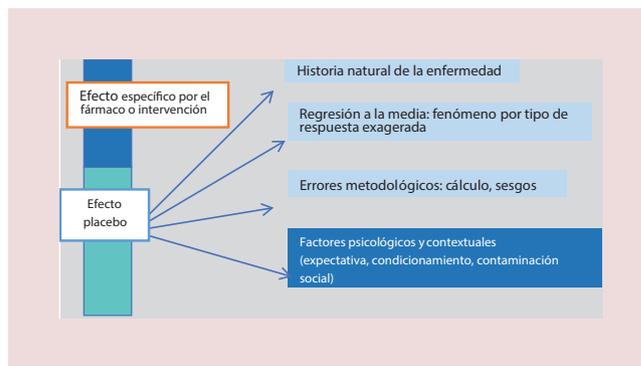
- Sesgos de las cointervenciones. Los pacientes del grupo sin tratamiento tienden a buscar con frecuencia procedimientos fuera del protocolo a diferencia de aquellos en el grupo placebo, lo cual subestima la respuesta placebo debido al abandono de los pacientes<sup>55</sup>.
- Sesgos producidos por el consentimiento informado. La información aumenta tanto la eficacia aparente del fármaco como la del placebo y disminuye la diferencia percibida entre ambos<sup>55</sup>.
- Sesgo de publicación. Generalmente se publican los estudios con resultados significativos en contraste con estudios sin diferencias entre grupos. Los ensayos clínicos con resultados positivos se publican con mayor frecuencia y más rápido que los de resultados negativos<sup>56</sup>.
- Efecto Hawthorne. El acto de participar en un ensayo clínico puede producir una mejoría de los síntomas debido al sentimiento de estar vigilados. Este efecto se refiere que el beneficio observado está relacionado a la observación por los evaluadores y no a un efecto propio implementado en la intervención<sup>57</sup>.
- Efecto Rosenthal o Pigmalión. Las creencias y expectativas de una persona respecto a otro individuo afectan de tal manera su conducta, que el segundo tiende a confirmarlas. Se genera una relación estrecha entre el investigador y el sujeto de un estudio. Existe un compromiso de parte de los pacientes con el resultado que se espera de ellos. Esta es la base del efecto Pigmalión que la psicología encuadra como un principio de actuación a partir de expectativas ajenas<sup>57</sup>.
- Sesgo de decisión. Es la suma de sesgos en ausencia de cambios significativos en la patología (o la función). Los pacientes pueden informar una menor intensidad de dolor después del placebo debido a que lo comparan con el punto de referencia o inicial, relacionan la información sobre experiencia y expectativas previas, es decir construcción de experiencias subjetivas en su reporte, o sesgo de respuesta bayesiana, juzgan que informar una mayor intensidad de dolor es costoso o sesgo de informe, o deciden informar una menor intensidad para complacer al experimentador, lo que es una característica de demanda<sup>28</sup>.

De todo se deduce que la carencia de validez interna en los estudios genera dudas sobre la autenticidad de la respuesta placebo. Todos estos sesgos se disminuyen, se previenen y se anulan al emplear diseños metodológicos rigurosos para disminuir la distorsión sistemática. Uno de los principales sesgos en estudios que evalúan el efecto placebo está en la selección de los participantes<sup>55</sup>. Por ejemplo, la administración oculta de un medicamento elimina las expectativas del tratamiento, los efectos del medicamento y la mejoría funcional causada por el contexto del tratamiento (interpretación del cerebro). El paradigma oculto abierto permite investigar el componente placebo, tanto cuantitativamente (magnitud) como cualitativamente (identificación de factores contribuyentes)<sup>58</sup> (Fig. 2).

Para finalizar este apartado sobre los problemas metodológicos, debemos añadir que algunos autores comentan que el efecto placebo se sobreestima y que son necesarios ensayos clínicos creativos y rigurosos para reducir los sesgos<sup>55</sup>.

### **Factores neurobiológicos**

El conocimiento de los mecanismos neurobiológicos de la respuesta al placebo inició con el reporte de que los efectos que la analgesia inducida por placebo era revertida por el antagonista opioide naloxona, lo cual sugería el posible papel mediador de los opioides endógenos (encefalinas,  $\beta$ -endorfina y dinorfina). Los opioides son sustancias moduladoras de la percepción del dolor que inhiben la actividad de la vía del dolor (neural)<sup>59</sup>. En esta línea también se comprobó que la reversión de la



**FIGURA 2.** Componentes del efecto placebo sobre la acción de un fármaco o intervención en ensayos clínicos. Los errores de medición de una enfermedad están constituidos por factores propios del enfermo, como el momento o temporabilidad en que se presenta la enfermedad, la variabilidad del sujeto estudiado, los instrumentos de medición utilizadas y su circunstancia social. Además, existen confusores propios durante el análisis que parecieran modificar la medición del efecto placebo, como son los efectos de la cronicidad, tamaño de la muestra, espectro de la enfermedad, las fluctuaciones que existen en el tiempo y que se conoce como regresión a la media, las comorbilidades y factores contextuales como la expectativa y el condicionamiento que tiene cada paciente.

depresión respiratoria inducida por placebo se inhibía con naloxona<sup>60,61</sup>.

La liberación de endorfinas y dopamina activa receptores de opiáceos y dopamina, distribuidos y agrupados en regiones cerebrales específicas<sup>62</sup>. Los receptores opioides ( $\mu$ -opioide,  $\delta$ -opioide y  $\kappa$ -opioide) tienen funciones sobre la regulación del estado del ánimo, la homeostasis, la proliferación celular y la neuroprotección. Al parecer la acción de la dopamina y los receptores opioides aumenta en los respondedores y disminuye en los no respondedores al placebo, actuando en las mismas regiones cerebrales. La presencia de hiperalgesia del efecto nocebo afecta a los receptores de la colecistoquinina (CCK), que es bloqueada por la proglumida<sup>63</sup>. Se describe la existencia de una red opioidérgica-colecistoquinérgica-dopaminérgica que modula y afecta al eje hipotalámico-hipofisiario<sup>46</sup>. También se

comprobó que en el efecto placebo se activan las mismas vías bioquímicas que son activadas por los medicamentos, lo que representa un desafío tanto desde la perspectiva evolutiva como desde la neurobiológica<sup>53</sup>. Como ejemplo tenemos que la proglumida, un antagonista de la CCK, se catalogó erróneamente como un fármaco con mayor eficacia analgésica que el placebo. Su aplicación de manera oculta (enmascarada) no logró tener la misma eficacia que el fármaco abierto (información). Se concluyó que aunque no tiene propiedades analgésicas, el efecto placebo se debe a la activación de opiáceos endógenos<sup>64</sup>.

Las investigaciones neurobiológicas analizan los mecanismos relacionados a la acción de opiáceos endógenos; sin embargo, existen otros mecanismos no opiáceos (relacionados con la serotonina y la secreción de hormonas)<sup>54</sup>. La sinergia de múltiples factores biológicos y psicológicos es mediada por diferentes variables contextuales e individuales. A pesar de la variabilidad, el tipo de vías de la respuesta al placebo es consistente con la activación de neurotransmisores, aunque no siempre ocurre en todos aquellos que experimentan el mismo estímulo<sup>28</sup>. El papel de los neurotransmisores, neuropéptidos u hormonas, incluida la oxitocina, el sistema endocanabinoide, el óxido nítrico o la dopamina se encuentra en estudio también en la gastroenterología.

El efecto placebo, por tanto, afecta las respuestas hormonales mediadas por el cerebro anterior, a través del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Las sugerencias de expectativas negativas o efecto nocebo al tratamiento aumenta los niveles de cortisol (humanos); este efecto se bloquea por una

benzodiazepina, por ejemplo el diazepam<sup>49</sup>. El sistema autonómico y neuroendocrino son gobernados por las regiones cerebrales «superiores» como la PFC y es influenciado por situaciones psicológicas e instrucciones verbales<sup>8,49</sup>. Ambas se modifican por factores psicológicos e instrucciones verbales. La analgesia con placebo se asocia a cambios en la actividad autonómica, aunque se reporta que también puede existir algún efecto autonómico<sup>65</sup>.

La respuesta sistémica al efecto placebo también se relaciona tanto con las funciones neuroendocrinas como con las inmunológicas mediante paradigmas como el condicionamiento del comportamiento, pero no por el factor cognitivo, como la mera expectativa<sup>66</sup>.

Tratando de integrar la información vertida en estos tres apartados vemos que la confianza es una característica de la relación médico-paciente que está influenciada por la personalidad y que se han identificado las regiones del cerebro en la respuesta al efecto placebo. La pregunta es qué sucede si no existe una respuesta al efecto placebo o terapéutico, o si la relación médico-paciente no es adecuada. Así, la desconfianza activa a la amígdala y se modula por la oxitocina. De manera similar, la esperanza y la desesperanza activan los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, que tienen un efecto directo sobre el sistema de neurotransmisores implicados en el estado de ánimo. La admiración y la compasión activan centros localizados dentro de la corteza cortical posteromedial. Un sentimiento de impotencia afecta la regulación de la serotonina. Existe una relación entre el dolor y el estrés y el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y el cortisol<sup>67</sup>. La expectativa negativa y

positiva son las principales impulsoras de respuesta placebo y nocebo, inducen cambios en el circuito de recompensa en el *nucleus accumbens* y, similarmente, el condicionamiento induce cambios en el mecanismo de aprendizaje<sup>38</sup>.

El estudio del efecto placebo y su relación neurobiológica y social se ha complementado por medio de técnicas de neuroimagen, como la fMRI<sup>26</sup>. Mediante esta se obtienen imágenes moleculares del metabolismo de la glucosa, así como la actividad dopaminérgica y opioide, mientras que otras, como la tomografía con emisión de positrones (PET), el electroencefalograma y la magnetoencefalografía, permiten evaluar los mecanismos neuronales del efecto placebo. Los objetivos de los diferentes estudios que se han planteado son para: a) proporcionar mediciones cuantitativas y cualitativas directas de los procesos cerebrales que dan lugar a dolor (y otros síntomas), evaluando los sitios blanco del efecto placebo y otras intervenciones; b) identificar los sistemas funcionales que participan en los tratamientos con placebo y dar información sobre los mecanismos por los que influye sobre la salud y el bienestar, y c) identificar los factores que diferencian a los respondedores de los no respondedores al placebo o, de manera equivalente, identificar las características del cerebro que predicen la magnitud de una respuesta individual al placebo<sup>28,58</sup>.

Se ha observado además que existe una similitud en el patrón de activación cerebral en las imágenes de PET entre sujetos tratados con una inyección de placebo y opioides<sup>58</sup>. Lo anterior sugiere que la vía descendente que modula el dolor por opioides está relacionada con la analgesia debida a placebo. Los

sistemas procesadores de dolor que reciben impulsos directos o indirectos desde las vías nociceptivas espinales y codifican la intensidad de los estímulos dolorosos orientan a los sitios para la intervención del placebo; estos incluyen al tálamo medial, la corteza somatosensorial primaria y secundaria, así como la isla posterior dorsal, la isla media y anterior y la corteza cingulada anterior dorsal. Los tratamientos con placebo pueden reducir la actividad en todas estas regiones<sup>28</sup>.

Se reportan diferencias significativas en la actividad metabólica cerebral cuando el fármaco se administra como fármaco activo (fármaco abierto) vs. placebo (fármaco cerrado). Cuando se administra un medicamento abierto es esperable una mayor actividad metabólica cerebral que cuando damos un medicamento oculto<sup>20</sup>.

## ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON EL EFECTO PLACEBO EN INVESTIGACIÓN

### Los usos del efecto placebo

Los ensayos clínicos con placebo están restringidos a estudios que evalúan la eficacia de un nuevo fármaco. El mejor diseño metodológico es el ECA con doble ciego y controlado con placebo. Las ventajas son que permite evaluar la eficacia, la seguridad y la eficiencia, así como disminuir el efecto de las expectativas. Las desventajas son la pérdida de oportunidad en la mitad de los casos si el tratamiento es benéfico y el problema ético cuando se trata de una enfermedad mortal o que puede causar un daño irreversible<sup>68-70</sup> (Tabla 1).

**TABLE 1. ASPECTOS ÉTICOS DEL PLACEBO EN ENSAYOS CLÍNICOS**

1. No someter al paciente a riesgos (conocimiento)
2. No privar de un tratamiento concreto
3. El control con placebo es una obligación ética
4. No debe existir terapia adecuada
5. No debe presumirse que existan efectos secundarios
6. El placebo no debe durar demasiado tiempo
7. El placebo no debe infligir riesgos inaceptables
8. Los sujetos en experimentación deben ser informados
9. Los sujetos en experimentación deben dar consentimiento

Adaptado de la World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000<sup>68</sup> y de Bleese, et al., 2017<sup>69</sup>.

## **Declaración de Helsinki (Código ético)**

La Declaración de Helsinki es el estándar de oro sobre cómo llevar la investigación clínica mediante estudios controlados en humanos de conformidad con los principios éticos.

El artículo 9 de la declaración autoriza el uso del placebo evaluando los «beneficios, riesgos, cargas y efectividad (nuevo método) comparado con los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos». No excluye su uso en caso de que no exista método diagnóstico o terapéutico demostrado<sup>70</sup>. El placebo es aceptable en ciertos casos, incluso si se dispone de terapia probada. Todo este fundamento tiene su base en la bioética<sup>71</sup>:

- 1) Principio de autonomía. Capacidad de realizar actos con conocimiento de causa y sin coacción (el ser humano es inviolable).
- 2) Principio de justicia. Todos los seres humanos tienen iguales derechos.
- 3) Principio de beneficencia. No hacer daño a otro ser humano sin necesidad.
- 4) Principio de no maleficencia. No dañar.

## **Los ensayos clínicos en investigación**

Una revisión en el año 2000 de la Declaración de Helsinki hizo énfasis en: 1) los derechos de los pacientes, 2) las condiciones en cómo llevar a cabo ECA en personas vulnerables, 3) los ensayos clínicos en personas socialmente desfavorecidas, 4) la importancia del conflicto de intereses, 5) la importancia de la transparencia y 6) la importancia de publicar ensayos negativos<sup>70</sup>.

En los ensayos clínicos, previa firma del consentimiento informado, se requiere que los investigadores proporcionen a los participantes una información precisa, completa y comprensible acerca del estudio y las investigaciones. Es esencial garantizar que todos los involucrados estén completamente informados sobre los posibles beneficios y riesgos del estudio; así mismo, se deberán incluir descripciones comprensibles de la función de los placebos y sus efectos. Los investigadores también tienen la obligación ética de asegurarse de que los participantes comprendan la naturaleza de investigación del estudio<sup>71</sup>.

## **CONCLUSIONES**

Los mecanismos psicológicos y neurobiológicos del efecto placebo son consecuencia de un conjunto de factores que van a determinar la complejidad de la interacción mente-cuerpo. Aunque el término de efecto placebo pareciera que se limita al uso de sustancias inertes que no curan, lo cierto es que sí proporciona alivio sintomático. A pesar de que no se modifica la

fisiopatología de las enfermedades, sí se mejoran sus manifestaciones sintomáticas.

El contexto clínico juega un papel fundamental incluso para mejorar la efectividad de los fármacos. La práctica clínica se modifica por la respuesta al placebo (poder de las palabras de los médicos). Los factores psicosociales tienen también el potencial de causar consecuencias adversas (efectos nocebo).

El paradigma abierto-oculto (información sobre el fármaco) detecta y cuantifica factores involucrados en el componente inespecífico de un tratamiento, incrementando la eficacia (práctica clínica) y explorando aún más la experiencia compleja del dolor e interacción mente-cuerpo. El uso del paradigma oculto (fármaco) en ensayos clínicos debería ser una alternativa ética.

La historia del placebo no es la historia de la medicina precientífica, es un tema de actualidad. El conocimiento del clínico y del investigador sobre las características del efecto placebo, nocebo y precebo, los factores psicológicos, los mecanismos fisiológicos y los sesgos metodológicos que intervienen para alcanzar una respuesta clínica contribuirá a una mejor comprensión del uso de los placebos en la práctica médica y en la investigación clínica. El efecto placebo, o respuesta, es un excelente modelo para tratar de entender cómo funciona el cerebro.

## BIBLIOGRAFÍA

- McDonald CJ, Mazzuca SA, McCabe GP. How much of the placebo 'effect' is really statistical regression? *Stat Med.* 1983;2:417-27.
- Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Disc.* 2013;12:191-204.
- Tavel ME. The placebo effect: the good, the bad, and the ugly. *Am J Med.* 2014;127:484-8.
- Kaptchuk TJ, Kerr CE, Zanger A. Placebo controls, exorcisms and the devil. *Lancet.* 2009;374:1234-5.
- Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J Royal Soc Med.* 2008;101:222-5.
- Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron.* 2014;84:623-37.
- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA.* 2002;287:1840-7.
- Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience.* 2015;307:171-90.
- Thompson W. Placebos: a review of the placebo response. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1637-43.
- Bernstein CN. Placebos in medicine. *Semin Gastrointl Dis.* 1999;10(1):3-7.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010;375:686-95.
- Benedetti F, Shaibani A. Nocebo effects: more investigation is needed. *Exp Opin Drug Saf.* 2018;17:541-3.
- Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med.* 2011;73:598-603.
- Irvine EJ, Jan Tack J, Crowell MD, Gwee KA, Ke M, Schmulson MJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol.* 2016;150:1469-80.
- Kim SE, Kubomoto S, Chua K, Amichai MM, M P. "Pre-cebo": an unrecognized issue in the interpretation of adequate relief during irritable bowel syndrome drug trials. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:686-90.
- Ford AC, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:144-58.
- Elsenbruch S, Enck P. Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:472-85.
- Drossman DA HW. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150:1257-61.
- Cremonini F, Ziogas DC, Chang HY, Kokkotou E, Kelley JM, Conboy L, et al. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:29-42.
- Spiller RC. Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials. *Am J Med.* 1999;107:91-7.
- Rao SS, Lembo A, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-Week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1714-24.
- Shah E, Triantafyllou K, Hana AA, Pimentel M. Adverse events appear to unblind clinical trials in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:482-8.
- 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:e15591.
- Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain.* 2003;105:17-25.
- Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, et al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *NeuroImage.* 2004;22:447-55.
- Schmid J, Langhorst J, Gaß F, Theysohn N, Benson S, Engler H, et al. Placebo analgesia in patients with functional and organic abdominal pain: a fMRI study in IBS, UC and healthy volunteers. *Gut.* 2015;64:418-27.
- Lee HF, Hsieh JC, Lu CL, Yeh TC, Tu CH, Cheng CM, et al. Enhanced affect/cognition-related brain responses during visceral placebo analgesia in irritable bowel syndrome patients. *Pain.* 2012;153:1301-10.
- Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neuroscience.* 2015;16:403-18.
- Lipset CH. Engage with research participants about social media. *Nat Med.* 2014;20:231.

30. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt vs. covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2004;3:679-84.
31. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain.* 2005;114:3-6.
32. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Ann Rev Psychol.* 2008;59:565-90.
33. Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:33-60.
34. Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain.* 2009;144:28-34.
35. Dodd S, Dean OM, Vian J, Berk M. A review of the theoretical and biological understanding of the nocebo and placebo phenomena. *Clin Ther.* 2017;39:469-76.
36. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. *Pain.* 2005;115:338-47.
37. Musial F, Klosterhalfen S, Enc KP. Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2007;132:3425-9.
38. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev.* 2013;93:1207-46.
39. Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med.* 2002;136:817-25.
40. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet.* 1997;350:834-43.
41. Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005;366:726-32.
42. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet.* 2001;357:757-62.
43. Ballou S, Kaptchuk TJ, Hirsch W, Nee J, Iturrino J, Hall KT, et al. Open-label vs. double-blind placebo treatment in irritable bowel syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18:234.
44. Kirsch I. Placebo: the role of expectancies in the generation and alleviation of illness. En: Halligan PW, Mansel A, editores. *The power of belief: Psychosocial influence on illness, disability and medicine.* Oxford: Oxford University Press; 2006. pp 55-68.
45. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychol.* 1985;40:1189-202.
46. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacol.* 2011;36:339-54.
47. Freeman S, Yu R, Egorova N, Chen X, Kirsch I, Claggett B, et al. Distinct neural representations of placebo and nocebo effects. *NeuroImage.* 2015;112:197-207.
48. Kirsch I. Response expectancy and the placebo effect. *Internat Rev Neurobiol.* 2018;138:81-93.
49. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neuroscience.* 2006;26:12014-22.
50. Bartley H, Faasse K, Horne R, Petrie KJ. You can't always get what you want: The influence of choice on nocebo and placebo responding. *Ann Behav Med.* 2016;50:445-51.
51. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain.* 2006;124:126-33.
52. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med.* 2002;136:471-6.
53. Benedetti F, Frisaldi E, Shaibani A. Placebo effects: the need for a new perspective and conceptualization. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2018;11:543-4.
54. Enck P, Klosterhalfen S. The placebo response in clinical trials--the current state of play. *Complement Ther Med.* 2013;21:98-101.
55. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Efecto placebo y contexto terapéutico: un reto en investigación clínica. *Med Clin.* 2017;149:26-31.
56. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):MR000006.
57. McCambridge J, Witton J, Elbourne D. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:267-77.
58. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science.* 2002;295:1737-40.
59. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet.* 1978;2:654-7.
60. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems vs. conditioning-activated specific subsystems. *J Neuroscience.* 1999;19:484-94.
61. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain.* 2001;90:205-15.
62. Zubieta JK, Stohler CS. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1156:198-210.
63. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y. Current research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets.* 2012;13:230-46.
64. Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet.* 1995;346:1231.
65. Nakamura Y, Donaldson GW, Kuhn R, Bradshaw DH, Jacobson RC, Chapman CR. Investigating dose-dependent effects of placebo analgesia: A psychophysiological approach. *Pain.* 2012;153:227-37.
66. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neuroscience.* 2003;23:4315-23.
67. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: A psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther.* 2014;94:1816-25.
68. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2000;284:3043-5.
69. Blease C, Bishop FL, Kaptchuk TJ. Informed consent and clinical trials: where is the placebo effect? *BMJ.* 2017;356:j463.
70. Vrhovac B. Placebo and the Helsinki Declaration--what to do? *Sci Eng Ethics.* 2004;10:81-93.
71. Collazo E. Consentimiento informado en la práctica médica. Fundamentos bioéticos y aspectos prácticos. *Cir Esp.* 2002;71:319-24.