



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en

ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

TÍTULO:

**¿PUEDE UN PLACEBO SER TAN
EFECTIVO COMO UN MEDICAMENTO?**

Presentado por: Jose Luis Alemany Costa

Tutor/es: Javier Llop Donet

RESUMEN

¿Puede un placebo ser tan efectivo como un medicamento? El placebo está resultando cada vez ser más efectivo en la práctica clínica. Entendiendo por placebo sustancia que no posee acción farmacológica, puede dar lugar a una serie de efectos generalmente beneficiosos como consecuencia psicológica del hecho de la prescripción, a lo que llamamos efecto placebo.

En este trabajo se estudia cómo funciona el placebo y sus efectos (efecto placebo y efecto nocebo), los factores que pueden influir en éste, en el que cabe destacar la importancia de la relación sanitario-paciente, las teorías implicadas en el mecanismo de acción del placebo y los aspectos éticos. Siendo el objetivo principal demostrar que existen ciertas áreas cerebrales y vías neurobiológicas que se activan tras administrar un placebo. La metodología utilizada ha sido una revisión bibliográfica sistemática analizando estudios publicados entre 2008-2022 sobre el efecto placebo especialmente en relación al dolor y enfermedades de tipo neurológico. En cuanto a los resultados obtenidos se muestran diferentes ensayos clínicos que refuerzan la teoría del condicionamiento y de la expectativa. Se concluye que un placebo no puede curar enfermedades pero sí que resulta eficaz para tratar el dolor y síntomas neurológicos.

Palabras clave: Placebo, nocebo, efecto placebo, dolor, analgesia, ética placebo.

ABSTRACT

Can a placebo be as effective as a medicine? Placebos are proving to be more and more effective in clinical practice. Understanding that a placebo is a substance that has no pharmacological action, it can still give rise to a series of generally beneficial effects as a psychological consequence of the act of prescription, which we call the placebo effect.

This work studies how placebo works and its effects (placebo effect and nocebo effect), the factors that can influence it, in which it is worth highlighting the importance of the health-patient relationship, the theories involved in the mechanism of action of placebo and the ethical aspects. The main objective is to demonstrate that there are certain brain areas and neurobiological pathways that are activated after administering a placebo. The methodology used has been a systematic bibliographic review analyzing studies published between 2008-2022 on the placebo effect, especially in relation to pain and neurological diseases. As for the results obtained; different clinical trials are shown that reinforce the theory of conditioning and expectation. It is concluded that a placebo cannot cure diseases but it is effective in treating pain and neurological symptoms.

Key words: Placebo, placebo effect, pain, analgesia, placebo ethics.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Justificación

1.2 Marco teórico

1.2.1 Conceptos

1.2.2 Mecanismos implicados en el efecto placebo

1.2.2.1 Teoría de la expectativa

1.2.2.2 Teoría biológica

1.2.2.3 Teoría del condicionamiento

1.2.3 Factores que influyen en el efecto placebo

1.2.4 Estructuras implicadas en el efecto placebo

1.2.5 Neurotransmisoras

1.2.6 Ética del placebo

1.3 Hipótesis y objetivos

2. MATERIAL Y MÉTODOS

3. RESULTADOS

4. DISCUSIÓN

5. CONCLUSIÓN

6. BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE FIGURAS

FIGURA 1. % Población >15 años con alguna enfermedad o problema de salud crónico percibido.

FIGURA 2. Pasos de la relación médico-paciente.

FIGURA 3. Factores que favorecen al EP y factores que no.

FIGURA 4: Principales estructuras involucradas en la analgesia placebo y sus proyecciones.

FIGURA 5. Pacientes con Alzheimer.

FIGURA 6. Mecanismo de la analgesia del placebo.

FIGURA 7. Cerebro de un paciente con enfermedad de Parkinson.

ÍNDICE DE SIGLAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

RAE: Real Academia Española

EP: Efecto Placebo

EN: Efecto Nocebo.

CI: Consentimiento Informado

1. INTRODUCCIÓN

“La respuesta al placebo es como un recuerdo farmacológico que activa la misma parte del cerebro”¹.

Los placebos, sustancias que no tienen ninguna acción farmacológica, se observa en diferentes ensayos controlados, aleatorios y de doble ciego (en el que ni el investigador ni el paciente saben quién está tomando el placebo y quien el fármaco) que cada vez son más efectivos, lo que ha llevado a científicos a estudiar qué mecanismos pueden desencadenar este efecto, ya que podrían resultar eficaces para evitar la dependencia de ciertos medicamentos. Dado que la respuesta al placebo parece ser neurológica, estos funcionan mejor ante enfermedades producidas por el sistema neurológico.

1.1 Justificación

Tras leer el artículo Efecto placebo (EP) de Grainger¹ sobre un ensayo clínico, se plantea la pregunta ¿Puede un placebo ser tan efectivo como un medicamento?

Dicho artículo hace referencia a un paciente de 72 años diagnosticado de Parkinson, enfermedad caracterizada por temblor en reposo, rigidez muscular, lentitud de movimientos o bradicinesia y alteración de los reflejos posturales. En los ganglios basales de los pacientes afectados de enfermedad de Parkinson se observa una degeneración de las vías nigroestriadas y un déficit del neurotransmisor dopamina. Este paciente participaba en un ensayo clínico controlado aleatorizado de doble ciego, este tipo de ensayos están considerados el mejor diseño para valorar la eficacia de nuevos fármacos. Para poder aceptar que un medicamento es efectivo se tiene que demostrar, que sus efectos son mucho mayores que los del placebo. Durante el transcurso del ensayo tuvo una mejoría notable, no sola subjetiva sino también observada por sus familiares y conocidos. Las mediciones registradas en una herramienta de evaluación del Parkinson mejoraron significativamente por lo que estaba totalmente convencido de que estaba tomándose el medicamento, pero se quedó desconcertado al saber que, lo que se le estaba administrando era un placebo¹.

Los dolores crónicos padecidos por personas mayores de 55 años y más, según la encuesta Europea de Salud en España, (Instituto Nacional de Estadística 2020) más frecuentes en mujeres son la artrosis y el dolor de espalda lumbar y en los hombres, dolor de espalda crónico. Dolores que van aumentando con la edad. Debido a que estos dolores los inhabilita, consumen habitualmente analgésicos de tipo opioides, lo que genera tolerancia, dependencia y riesgo de adicción, además supone un gran coste para la sanidad, por esta razón sería interesante averiguar si el placebo podría sustituir a los analgésicos para el alivio del dolor².

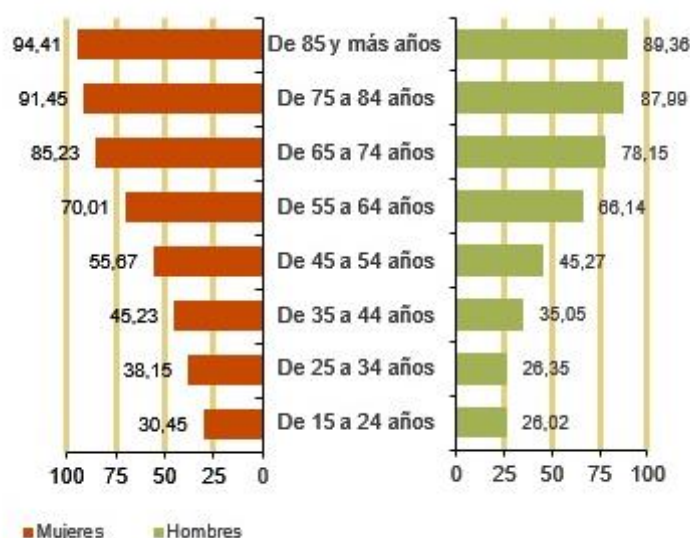


Figura 1: % Población >15 años con alguna enfermedad o problema de salud crónico percibido. (2020). Encuesta Europea de Salud en España³.

Según la revista Clínica Española el dolor crónico en la población adulta española tiene una prevalencia estimada de 20%. Los fármacos opioides, pese a las reservas sobre su efectividad y seguridad a largo plazo, se han convertido en el tratamiento de elección en pacientes con dolor crónico de intensidad media-alta, representando un 34% de la medicación prescrita con esta finalidad⁴.

1.2 Marco teórico

El termino placebo empieza a utilizarse a finales del siglo XVIII para designar sustancias que no curaban y solo se utilizaban con la finalidad de complacer al enfermo⁵.

Es a partir de la segunda mitad del siglo XX cuando la palabra placebo se incluye en la literatura médica debido a los ensayos aleatorios controlados en los que el medicamento tenía que ser comparado con una sustancia inerte.

Henry Beecher (1955) definió placebo como un falso tratamiento que servía de instrumento psicológico para tratar ciertas enfermedades mentales. En 1955 publicó “The Powerful Placebo” donde señalaba la importancia del placebo en la investigación médica⁵.

Beecher contribuyó a la necesidad de que los ensayos clínicos controlados por el placebo utilizaran la técnica del doble ciego. En la actualidad, es protocolo estándar para comprobar la eficacia de un medicamento o vacuna.

1.2.1 Conceptos

MEDICAMENTO

El medicamento se define según la Organización Mundial Salud (OMS): toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra⁶.

Según la Real Academia Española (RAE): Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta⁷.

El medicamento se define según el Diccionario de Medicina Marín: sustancia que puede producir un efecto curativo⁸.

PLACEBO

Es un procedimiento o medio químico, físico, quirúrgico o psicológico que simula un tratamiento terapéutico⁹.

Los placebos que se utilizan en medicina suelen estar compuestos por azúcar, almidón, agua con colorante, sueros salinos, etc. El placebo es biológicamente inactivo.

El diccionario de la RAE define placebo como, sustancia que careciendo por si misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si este la recibe convencido de que esta sustancia posee realmente tal acción⁷.

El Instituto Nacional del Cáncer lo define como una sustancia inactiva u otra intervención que tienen la misma apariencia y se administran de la misma forma que el medicamento o tratamiento activo que se está probando¹⁰.

Es un preparado farmacéutico inerte. Se utiliza en los estudios clinicofarmacológicos para comparar los efectos del fármaco a estudiar, y por lo tanto debe tener todos los caracteres organolépticos y de apariencia idénticas⁸.

EFFECTO PLACEBO

Definición de EP según el Diccionario de Medicina Marín⁸. Efecto producido por una medida terapéutica determinada mediante una acción psicológica que no tiene que ver con las propiedades físicas o farmacológicas inherentes a tal medida. Se trata de un fenómeno ampliamente extendido y que no está ligado exclusivamente a la prescripción de un placebo en el sentido estricto; de hecho, toda prescripción formulada por un médico, incluso la de una sustancia realmente activa, junto a los efectos derivados de su acción farmacológica estricta

puede originar un EP, en general beneficioso como consecuencia psicológica del hecho de la prescripción

Se denomina EP, al efecto terapéutico obtenido mediante la administración de un placebo. Tiene lugar cuando el cerebro convence al organismo de que un tratamiento falso es auténtico, lo que estimula la sensación de alivio, que muchas veces se puede demostrar fisiológicamente, como por ejemplo la liberación de endorfinas en la reducción del dolor, aumento de los niveles de dopamina endógena en pacientes con enfermedad de Parkinson¹.

Cuando hablamos de EP nos referimos a la respuesta clínica de los pacientes que reciben una sustancia inactiva. No siempre esta respuesta es exclusiva del placebo sino que puede resultar de la suma de varios factores, por lo que determinar que el efecto es realmente producto del placebo resulta muy complejo¹¹.

EFEECTO NOCEBO

Se define efecto nocebo según la RAE: efecto dañino, adverso o indeseable de un placebo o de un procedimiento inerte sobre el estado clínico, la enfermedad o el trastorno de un sujeto, al que contribuyen decisivamente las expectativas terapéuticas y el estado emocional del sujeto, así como el contexto sociocultural. Es el aspecto negativo del EP. Respuesta disfórica o mórbida al tratar a un individuo con un placebo⁷.

Los pacientes experimentan respuestas desagradables e indeseables al administrarles un placebo, más bien como consecuencia de las expectativas negativas del sujeto al pensar que el fármaco le causaría efectos dañinos, dolorosos y desagradables. Entre estos efectos indeseables cabe destacar: cefalea, náuseas, astenia, mareos etc¹².

1.2.2 Mecanismos implicados en el efecto placebo

Las teorías más aceptadas para explicar los mecanismos del EP están basadas en la expectativa, los cambios en las funciones biológicas y aprendizaje (condicionamiento clásico), las cuales se van a explicar a continuación.

1.2.2.1 Teoría de la expectativa

La teoría de la expectativa se basa en la curiosidad, interés o afán que tienen los pacientes de mejorar al creer que está siendo tratado¹³.

La actitud del paciente influye de forma importante. Las acciones sugestivas como palabras de aliento por parte de los profesionales de la salud, el ambiente hospitalario, el manejo del tratamiento pueden activar diferentes neurotransmisores y desencadenar una respuesta fisiológica.

Las expectativas del paciente son un producto del procesamiento selectivo de la información que este recibe, se cree que los efectos de la expectativa puedan ser debidos a la disminución de la ansiedad.

Es más difícil que se produzca una influencia en las expectativas del paciente cuando los efectos que se le atribuyen al placebo son poco creíbles, por lo que disminuye la probabilidad de que se produzca el EP.

Cuando un paciente no tiene conocimiento de que está siendo tratado con un fármaco, no adquiere la expectativa de mejorar, por lo que el efecto global del fármaco se reduce.

La teoría de la expectativa también podría explicar el efecto nocebo ya que cuando a los pacientes se les advierte de ciertos efectos secundarios, puede que los experimenten¹¹.

1.2.2.2 Teoría biológica

La teoría biológica se basa únicamente en que el paciente sepa que está tomando un tratamiento puede activar la misma parte del cerebro que procesa sensaciones físicas como los síntomas¹.

La mayoría de estudios en esta área hacen referencia al EP en analgesia. Los efectos de la endorfina sugieren que la respuesta al placebo puede estar mediada por opioides endógenos que son liberados bajo ciertos estímulos por el sistema nervioso central, inhibiendo la actividad de la vía nerviosa del dolor. Además del sistema opioide participa el sistema cannabinoide y dopaminérgico¹¹.

1.2.2.3 Teoría del condicionamiento

La teoría del condicionamiento es el tipo de aprendizaje que opera cuando una señal nueva es apareada con una señal que tiene la propiedad de provocar una respuesta incondicionada.

La exposición repetida a los tratamientos farmacológicos condiciona, que al sustituir el medicamento activo por el placebo produzca efectos similares¹¹.

1.2.3 Factores que influyen en el efecto placebo

En una revisión de estudios en relación al placebo (Lancet 2004) se analizó un estudio en el que para controlar el dolor en el postoperatorio, a unos pacientes se les administraba un opiáceo en un sistema de bomba sin que estos fueran conscientes de ello, estos obtuvieron menor beneficio, que aquellos a quienes los sanitarios les administraban la medicación y les explicaban que les ayudaría a sentirse mejor. Por tanto, se puede considerar que el EP puede

ser resultado de varios factores: Entre los cuales se incluye: relación sanitario-paciente, actitud del paciente frente a la enfermedad, enfermedad, placebo¹.

-Relación sanitario-paciente:

Para el paciente lo más importante es la confianza depositada en la persona que lo va a tratar, al estar convencido de que lo puede curar, es posible que provoque un cambio fisiológico que refuerce la acción del medicamento⁵.

Cuando el paciente no tiene una expectativa de la eficacia por ejemplo de un analgésico, el personal de enfermería puede mediante una sugestión verbal antes de la administración, condicionarlo para que el efecto analgésico sea mayor¹².

Por otra parte los ensayos clínicos implican un mayor seguimiento de la enfermedad del paciente, controles y una mayor atención médica.

El hecho de que se les explique mejor los tratamientos terapéuticos, que se siga más de cerca su evaluación da lugar a que el paciente cumpla mejor los tratamientos, lo que produce un efecto de mejora sobre la enfermedad.

También es posible que al recibir más atención médica disminuya la ansiedad y el estrés causado por la enfermedad lo que contribuye a una mejoría¹³.

En la figura 2 se refleja la importancia de la relación sanitario-paciente y el flujo de la comunicación.

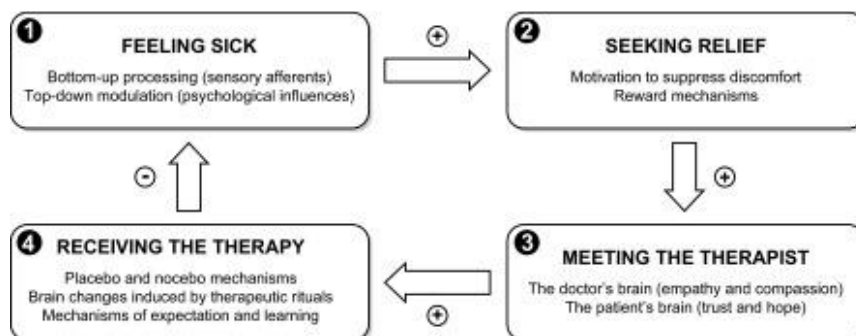


Figura 2.

Pasos de la relación médico-paciente.

Adaptado de National Library of Medicine por Frabizio Benedetti, 2013.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899563/>

-Actitud del paciente frente a la enfermedad:

Cuando un paciente adopta una actitud positiva ante su enfermedad convencido de que se va a curar aunque no esté siendo tratado con un medicamento activo, implica que este haga caso de los consejos médicos y siga mejor los tratamientos añadidos que pueda tener, provocando así una mejoría¹³.

-Enfermedad:

En relación a la enfermedad debido a que la respuesta cuerpo-cerebro que controla el EP es neurológica el placebo será más eficaz en enfermedades de tipo neurológico, como el dolor, Parkinson, depresión, pero no servirá para tratar enfermedades de tipo infeccioso, tumorales, diabetes ya que placebo carece de principio activo¹.

Las enfermedades se manifiestan por un conjunto de síntomas y signos característicos siendo su curso más o menos previsible. La evolución de la enfermedad, sin intervención médica dependerá de las características del paciente, de los síntomas y signos de la enfermedad y del ambiente biopsicosocial que rodea al paciente⁸.

La mayoría de las enfermedades varían en intensidad en un periodo de tiempo, por lo que una mejoría de ésta no tiene por qué deberse al EP.

-Placebo:

En este punto influyen en el EP las características físicas del medicamento en referencia al: tamaño, color y forma. Las capsulas de mayor tamaño resultan ser más efectivas que las tabletas pequeñas, así como los placebos de colores oscuros o brillantes también son más efectivos que los de colores claros⁵.

Los medicamentos administrados por vía intravenosa tienen mayor EP que los administrados por vía oral porque psicológicamente los pacientes consideran que la medicación administrada por vía IV es más potente y más rápida⁵.

-Efecto Hawthorne o de la observación:

En las investigaciones experimentales, debido a que existe un mayor control y observación, puede dar lugar a un cambio de conducta en los sujetos que forman parte de estos ensayos. Como son más conocedores y conscientes de su enfermedad puede que modifiquen sus hábitos, dando lugar a una mejoría.

Los pacientes que saben que son objeto de un estudio con seguimiento clínico, evolucionan mejor que aquellos que forman parte del mismo estudio y no son conscientes de que forman parte de este. A la hora de valorar el EP hay que tener en cuenta que el efecto Hawthorne o de la observación y el curso de la enfermedad son independientes del EP¹⁴.

En la figura 3 se representa de forma gráfica cuando se administra un placebo a un paciente que factores se consideran que pueden favorecer el EP y cuales se consideran que no son debidos al EP.

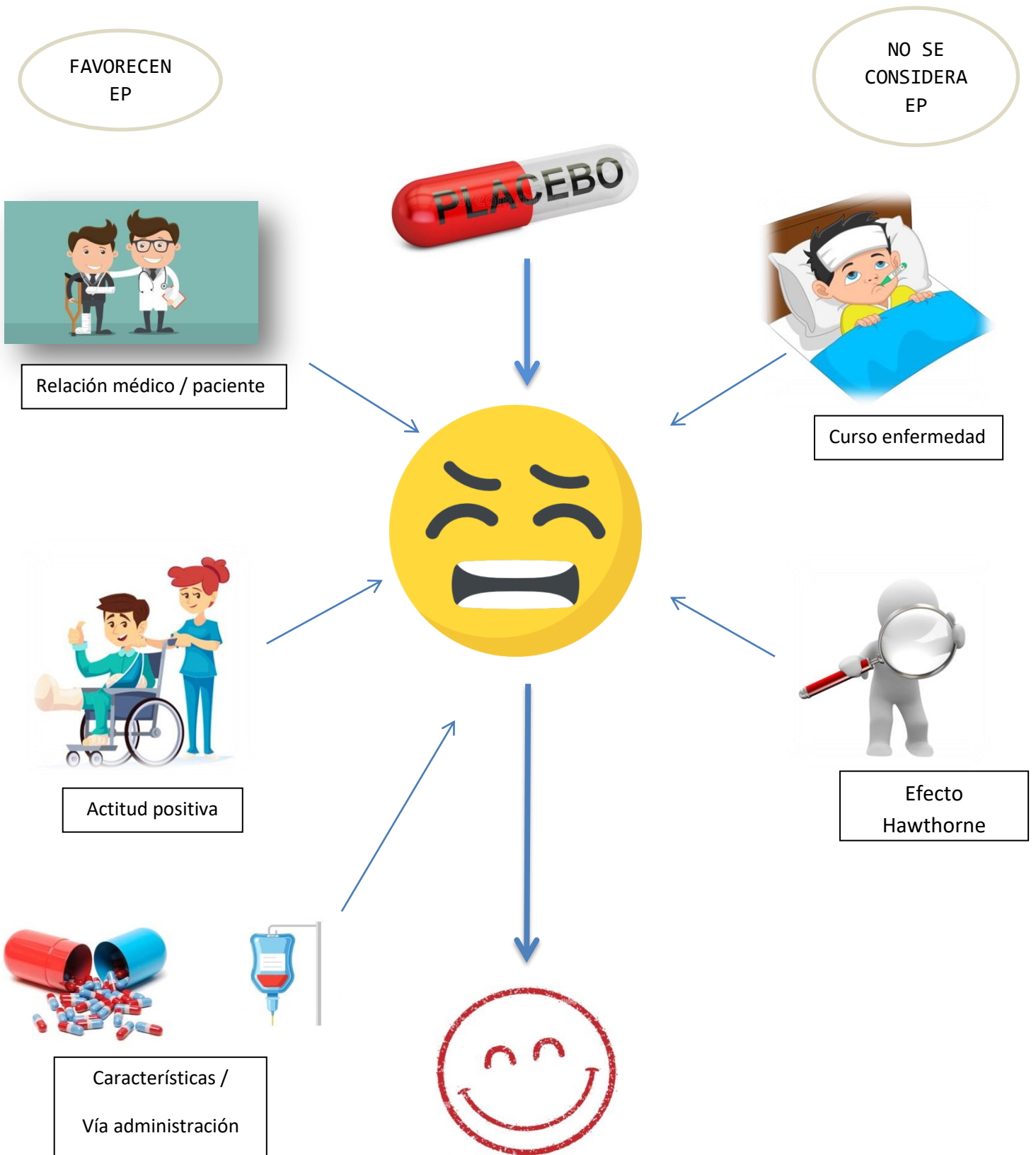


Figura 3. Factores que favorecen al EP y factores que no. Obtenido de: Elaboración propia.

1.2.4 Estructuras implicadas en el efecto placebo

El EP que más se ha estudiado es en el campo de la analgesia, por lo que normalmente, se hace referencia a los mecanismos vinculados con el dolor.

En investigación, sobre el EP en relación con la analgesia se ha podido determinar a través de neuroimágenes que las áreas implicadas en el procesamiento del dolor cambian su actividad que se expresa en modificaciones de la conectividad entre ellas. Se puede observar que en el tálamo, ínsula y corteza somatosensorial se produce una disminución de la actividad y un aumento de ésta en las regiones frontales, giro cingular, sustancia gris periacueductal, hipotálamo y amígdala, dando lugar a una inhibición activa de las referencias antinociceptivas¹⁴.

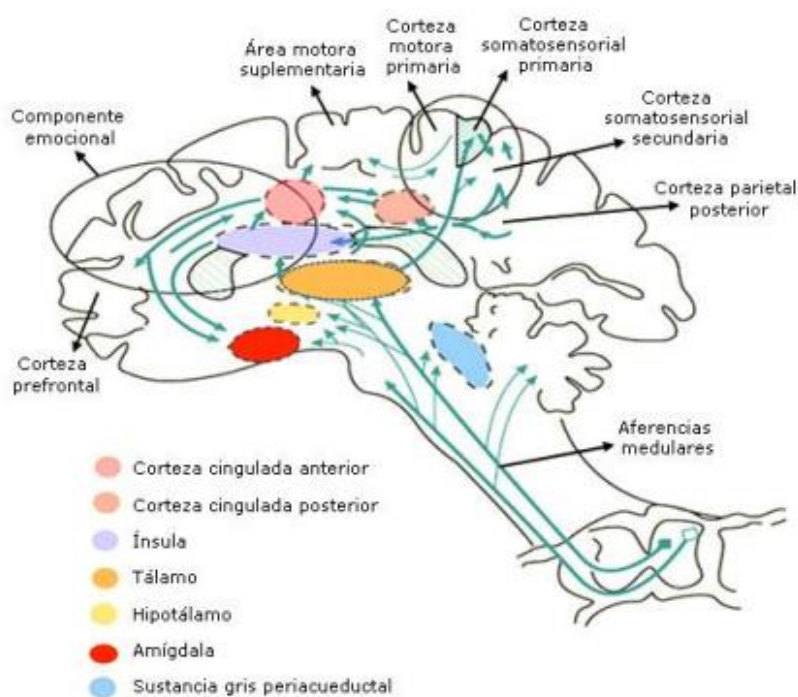


Figura 4: Principales estructuras involucradas en la analgesia placebo y sus proyecciones. (Benedetti, 2013).

Petrovic et al. (2002) han demostrado que existe una relación del EP con un aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza cingulada anterior y en la sustancia gris periacueductal, zonas ricas en opioides endógenos¹³.

Benedetti¹⁵ (experto en placebo, profesor de fisiología y neurociencia de la Universidad de Turín en Italia) concluye que en pacientes con Alzheimer la respuesta analgésica al placebo es menor en relación con la degeneración frontal que padecen, ya que la corteza prefrontal es esencial para que se produzca el EP, debido a que en ella existen sistemas neuroquímicos que

están involucrados en la formación del efecto opioide, dopaminérgico y serotoninérgico entre otros¹⁵.

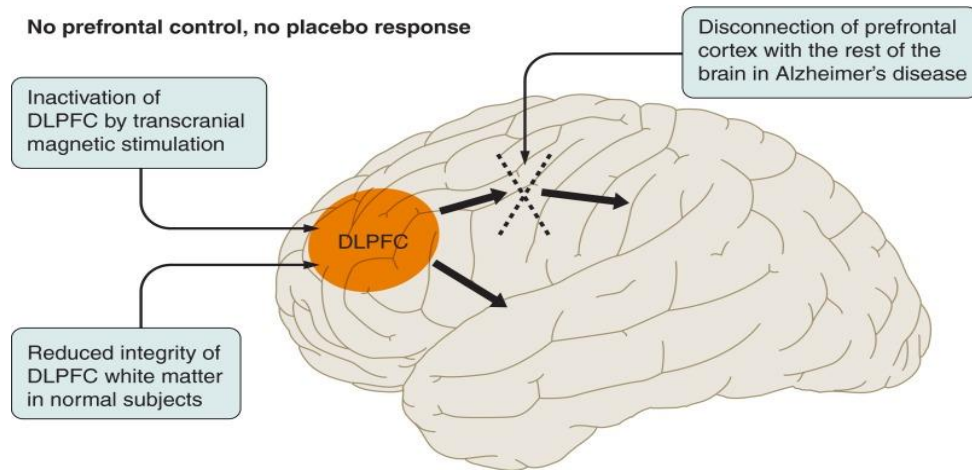


Figura 5. Pacientes con Alzheimer (Benedetti, 2008).

Según Benedetti (2013) enfermos de Alzheimer con desconexión funcional de los lóbulos prefrontales con el resto del cerebro las respuestas analgésicas del placebo están reducidas o están ausentes.

La reducción de sustancia blanca prefrontal da lugar a respuestas analgésicas reducidas.

La inactivación de la corteza prefrontal dorsolateral con estimulación magnética transcraneal produce bloqueo de la analgesia placebo¹⁵.

1.2.5 Neurotransmisores

El EP también puede producir cambios fisiológicos, como la liberación de endorfinas (opioides endógenos) en el alivio del dolor y de dopamina endógena en pacientes con enfermedad de Parkinson.

-Sistema opioide

En relación al sistema opioide, cuando se administra a un sujeto un placebo se producen los mismos cambios cerebrales que cuando se administra un medicamento, cambios que se pueden observar mediante pruebas de imagen cerebral funcional, lo que confirma la secreción de opioides endógenos producida por el placebo. Diferentes experimentos demuestran la implicación de los opioides en el EP¹³.

En primer lugar, Levine et al.1978. Indica que el efecto analgésico de un placebo es inhibido por la acción de la naloxona (antagonista de receptores opioides)¹⁶.

Por otra parte Benedetti et al. 2005 concluye que pacientes con dolor crónico que responden al placebo presentan mayores concentraciones de endorfinas en el líquido cefalorraquídeo¹³.

Cuando se administra un antagonista de la colecistoquina (esta posee un efecto anti-opioide), se ha visto que se produce un aumento del EP analgésico¹³.

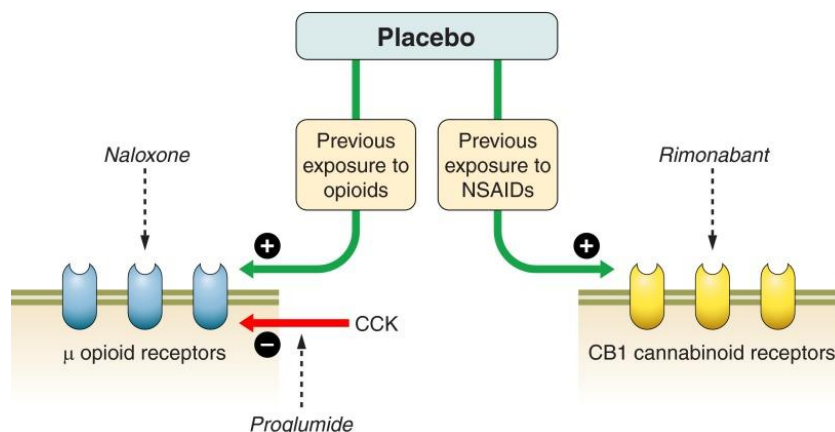


Figura 6. Mecanismo de la analgesia del placebo. (Benedetti 2013)

Adaptado de National Library of Medicine por Fabrizio Benedetti, 2013. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899563/>)

En esta figura se observa como las respuestas al placebo mediadas por opioides y cannaboides pueden bloquearse mediante fármacos antagonistas, como la naloxona antagonista opioide, proglumida antagonista de la colecistoquinina (CCK), rimonabant antagonista cannabinoide¹⁵.

Sistema dopaminérgico

En estudios realizados con enfermos de Parkinson, se ha observado que la analgesia placebo, se asocia con un aumento de la liberación de dopamina¹³.

Los enfermos de Parkinson ante la expectativa de mejorar tras administrarles un placebo provocaban la liberación de dopamina en el núcleo estriado, lo que se traducía en una mejora sintomática.

1.2.6 Ética del placebo

Artículo 8 de la declaración de Helsinki: Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación¹⁷.

En las investigaciones clínicas, con el fin de poner en evidencia un determinado efecto terapéutico, se pueden producir alteraciones del proceso salud-enfermedad del paciente, por lo que será indispensable el CI y firmado por los sujetos antes de comenzar el ensayo clínico.

En la actualidad el método más utilizado para la investigación clínica, son los ensayos clínicos de doble ciego, en los que la selección del grupo control y de quienes van a beneficiarse de la terapia experimental se realizará al azar.

El problema ético se plantea con respecto al grupo control, ya que en realidad, no está recibiendo ningún tipo de tratamiento¹⁸.

En 1979 se publica el informe Belmont en el que se establecen los cuatro principios referentes a la ética médica:

Principio de la autonomía:

En primer lugar el principio de autonomía el cuál se basa en el que el paciente debe decidir por sí mismo sobre cualquier tipo de acto que pueda afectar directa o indirectamente su salud.

El paciente deberá otorgar su permiso a través de un CI, de que se le pueda practicar cualquier acto médico siendo consciente de que puede sufrir un riesgo razonable con la expectativa de obtener un beneficio.

Principio de beneficencia:

En segundo lugar el principio de beneficencia los actos médicos basándose en la evidencia científica deben buscar, el mayor beneficio y menor número de daños para la persona en la que se realiza el acto.

Principio de maleficencia:

En tercer lugar el principio de maleficencia trata de respetar la integridad física y psicológica de la persona. Cualquier acto médico debe evitar hacer daño ya sea directa o indirectamente. Obliga a la administración sanitaria que los medicamentos sean de calidad, seguros, eficientes, etc.

Principio de justicia:

En cuarto lugar el principio de justicia se basa en que la selección de los sujetos de experimentación debe ser equitativa.

Todo paciente debe de ser tratado como le corresponde¹⁴.

DECLARACIÓN DE HELSINKI

Por otra parte la Asociación Médica Mundial (2017) ha promulgado la declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos.

En relación al CI:

Artículo 25: La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

Artículo 26: En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

El artículo 33 de dicha declaración hace referencia al uso del placebo indicando que “Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

- Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o
- Cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.
- Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción”¹⁷.

Éticamente a nivel mundial se acepta el uso del placebo en:

- Ante la falta de un tratamiento efectivo
- Si el tiempo de duración de los ensayos clínicos es corto.
- No se asocia a su patología de base un riesgo no relacionado con esta.
- El consentimiento firmado por el paciente ha sido claro al respecto¹⁸.

En vista a los dolores crónicos y enfermedades del sistema neurológico que padece la población adulta y tendencia al alza futura, así como la importancia de los factores que influyen en el EP y su ética, se va a estudiar en profundidad si un placebo puede ser tan efectivo como un medicamento.

1.3 Hipótesis y objetivos

En cuanto a la hipótesis del trabajo se plantea la siguiente pregunta; ¿Puede un placebo ser tan efectivo como un medicamento?

OBJETIVO GENERAL

- Descubrir que el placebo puede estimular al cerebro para que dé una respuesta de alivio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar que vías y mecanismos son los que dan lugar a una mejoría tras administrar un placebo.
- Establecer ante qué tipo de enfermedades puede ser efectivo el placebo.
- Reducir la dependencia de los medicamentos.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal mediante una revisión bibliográfica sistemática a partir de la pregunta de investigación ¿Un placebo puede ser tan efectivo como un medicamento?, en la que se han seleccionado estudios publicados comprendidos entre los años 2008-2022.

2.2 DEFINICIÓN PREGUNTA PICO

A partir de la pregunta de investigación y los objetivos que se quieren conseguir, nos planteamos como pregunta PICO:

¿Es posible aliviar el dolor y síntomas neurológicos de la población de cierta edad con placebo?

P: Población mayor de 55 años que padece enfermedades de tipo neurológico y dolor crónico.

I: Revisión de ensayos clínicos aleatorizados con placebo.

C: Comparativa de las diferentes enfermedades.

O: Disminución del consumo de fármacos.

2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Para seleccionar los diferentes trabajos se han planteado los siguientes criterios de búsqueda:

-Criterios de inclusión:

Artículos que correspondían a la pregunta de investigación.

Ensayos clínicos representativos.

Artículos publicados en inglés y español.

Artículos publicados entre el 2008-2022.

Estudios de enfermedades con síntomas neurológicos y relacionados con el dolor crónico.

Artículos que traten directamente sobre el placebo y su efecto

-Criterios de exclusión:

Artículos de pago.

Artículos sin resumen disponible.

Artículos relacionados con ciertas enfermedades en las que no hay evidencia de que el placebo pueda ser efectivo.

Artículos duplicados

Efecto placebo en animales.

2.4 FUENTES DE INFORMACIÓN

La búsqueda se realizó en las bases de datos científicos: Pubmed (considerada una de las mejores en el ámbito sanitario), Scielo, Google Académico, World of Science, también se han consultado otras fuentes como diccionario médico, páginas oficiales de la OMS e INE.

2.5 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Las palabras clave o términos DeCS introducidos en los buscadores han sido: “placebo”, “efecto placebo”, “nocebo”, “dolor”, “analgesia”, “enfermedades neurológicas”, “ética”.

Los MeSH introducidos en los buscadores han sido: “placebo”, “placebo effect”, “nocebo”, “pain”, “analgesia”, “neurological diseases”, “ethics”.

Los operadores booleanos empleados fueron; AND, OR.

Para poder obtener una mayor información también se han revisado ciertos ensayos clínicos controlados aleatorizados de doble ciego.

A continuación, se muestran las ecuaciones de búsqueda bibliográfica:

BUSCADOR	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS OBTENIDOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
PUBMED/MEDLINE	(Placebo and placebo effect)	87	4
	(Placebo and pain)	13	2
	(Placebo and ethics)	23	2
	(Placebo or deception)	6	1
WEB OF SCIENCE	(Placebo and placebo effect)	19	2
	(Placebo and pain)	12	2
	(Placebo and ethics)	21	1
	(Placebo or deception)	5	1
SCIELO	(Placebo and placebo effect)	27	3
	(Placebo and pain)	2	0
	(Placebo and ethics)	5	0
	(Placebo or deception)	0	0
GOOGLE ACADÉMICO	(Placebo and placebo effect)	11	2
	(Placebo and pain)	6	1
	(Placebo and ethics)	8	1
	Placebo or deception)	16	1
TOTAL:		348	23

2.6 DIAGRAMA DE FLUJO DE BÚSQUEDA EN LAS BASES DE DATOS.

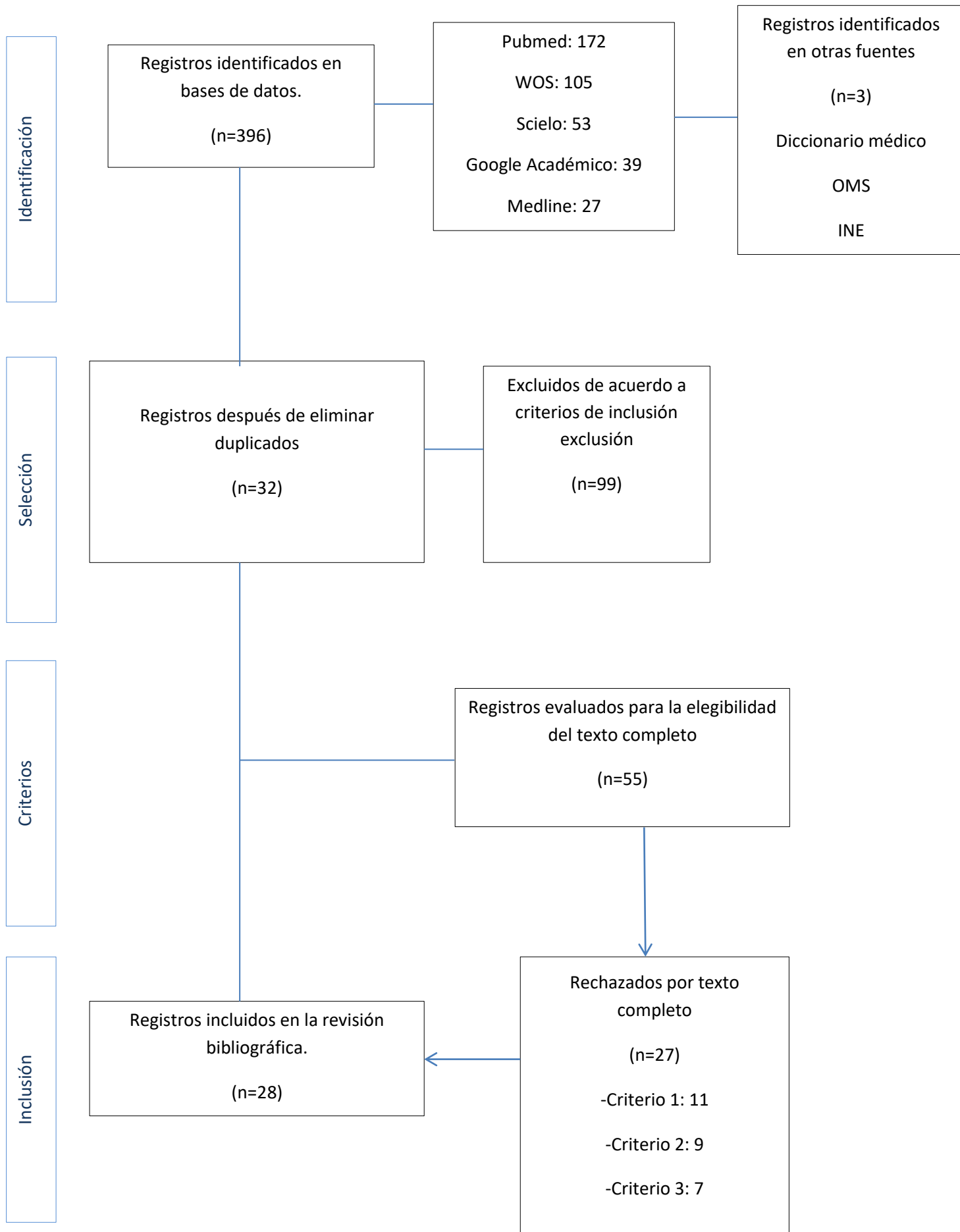


Figura 7: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados

Los 27 estudios evaluados que no se eligieron fue por detectar los siguientes criterios de exclusión: criterio 1: por tratar únicamente datos genéticos, criterio 2: por tratar datos en animales, criterio 3: por enfermedades no demostración efectiva del placebo.

Tras esta búsqueda se han seleccionado un total de 28 artículos.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

-DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El dolor crónico según evidencia epidemiológica procedente en su mayoría de países desarrollados, ha resultado ser un problema importante de salud pública, siendo una de las causas más frecuentes de consulta médica. En España la incidencia del dolor crónico en la población adulta es elevada, en encuestas basadas en la Comunidad de Madrid un 15-25% de los adultos sufren dolor crónico en algún momento de la vida y en mayores de 65 años aumenta al 50%¹⁹.

Un estudio epidemiológico realizado en las consultas de Atención Primaria en España muestra que un 30,9% presenta dolor crónico con un alto componente neuropático.

Debido a los diversos factores que pueden intervenir en las investigaciones resulta difícil comparar el EP en diferentes enfermedades, pero varias revisiones sistemáticas muestran que el beneficio que se le concede al placebo es del 62% en relación al dolor de tipo neuropático y del 40% en fibromialgia y síndrome de piernas inquietas.

En el área psiquiátrica el EP resulta ser mayor en alteraciones neuróticas que en las psicóticas. La tasa media estaría en el 25% en pacientes con esquizofrenia y 67,6% en depresión unipolar.

En el área quirúrgica la extracción del cartílago degenerado de la rodilla mediante artroscopia, no resulta más beneficiosa para el manejo del dolor crónico que la cirugía placebo.

Pacientes con Parkinson la cirugía placebo puede aliviar algunos síntomas durante largo tiempo¹⁶.

En 2021, en Dinamarca, se realizó un metanálisis en el que se observó que en ciento ochenta ensayos clínicos de un fármaco, más de la mitad de los efectos logrados podrían atribuirse al placebo¹.

En 1801, John Haygarth, fue el primero en mostrar que con un objeto farmacológicamente inerte se podía conseguir una respuesta terapéutica. Realizó lo que se considera el primer ensayo clínico controlado cuando utilizó una imitación con madera de los tractores de Perkins, que eran como unos bastoncillos de metal cuya acción curativa se creía que era debida a las propiedades electromagnéticas del metal. En dicho estudio los resultados fueron similares para los pacientes tratados con los verdaderos tractores que para los tratados con los de madera²⁰.

Los ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego son considerados el mejor diseño para probar nuevos fármacos. En este tipo de ensayos al tener que ser los pacientes informados

sobre los efectos secundarios del fármaco a estudio y no percibirlos, éstos concluyen que no están recibiendo el fármaco, pero resulta curioso que cuanto más brazos posea el ensayo, mayor es la eficacia del placebo, debido a que el sujeto tiene más expectativas de ser tratado con el principio activo²¹.

-TEORIAS DE LOS MECANISMOS DEL EFECTO PLACEBO

Las teorías que compiten en la actualidad para poder explicar los mecanismos del EP son:

-Teoría del condicionamiento operante o del condicionamiento farmacológico: Se produce un aprendizaje de situaciones beneficiosas que son memorizadas y después son restablecidas en las mismas condiciones a excepción del fármaco⁵.

En una investigación se les explica a los participantes que una señal visual como puede ser un color determinado estará asociada a un grado de intensidad de dolor. En la fase de condicionamiento, cada color precederá a un estímulo doloroso de diferente intensidad. En la fase de evaluación todos los participantes serán expuestos a la misma intensidad del estímulo doloroso independientemente del color que se anticipe a este. Sin embargo cada uno asocia la intensidad del dolor en relación al color que se anticipa¹².

En otro estudio en el que se utiliza una crema azul que carece de principio activo se realiza un condicionamiento verbal asociado a expectativas de analgesia frente a estímulos térmicos. Tras esta fase de condicionamiento, se les advierte a los pacientes que esta crema no contiene principio activo, pero a pesar de ello, experimentan una disminución del dolor, que podría explicarse por el hecho de que los pacientes ya han creado una expectativa de analgesia. De manera análoga cuando se administra un medicamento o fármaco sin un condicionamiento previo y etiquetado como inactivo, el efecto de éste disminuye debido a que el paciente no posee expectativa de eficacia analgésica¹².

En una revisión del 2015 publicada en la revista Pain, indica que a los pacientes que se les había administrado anteriormente varias dosis de un analgésico verdadero seguido de un placebo, presentaban mejor respuesta a éste último como si realmente se les hubiera administrado el analgésico, aunque no eran informados de lo que se les estaba administrando.

La Dr Colloca¹ (médica y profesora de la Universidad de Maryland en Estados Unidos) afirma: “Cuando comenzamos una intervención o tratamiento activo, el EP es mayor y más duradero”.

Al estudiar mediante resonancias magnéticas funcionales y otras técnicas objetivas de medición en diferentes situaciones, se observa que el placebo utiliza las mismas vías neurobiológicas del cerebro que los fármacos activos, por lo que la Dr Colloca¹ afirma: “La respuesta al placebo es como un recuerdo farmacológico que activa la misma parte del cerebro”

H. Benson¹³ describe el EP con la expresión “bienestar recordado”.

En un estudio realizado por neurocientíficos italianos liderado por Fabrizio Benedetti se demostró que las células encefálicas de pacientes con enfermedad de Parkinson podían entrenarse para responder al placebo. El entrenamiento desaparece a las 24 horas pero el efecto demuestra que es posible reducir las dosis de los medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson intercalando en la medicación activa el placebo.

Estudiaron a 42 pacientes que padecían Parkinson en un estado avanzado, para ello implantaron unos electrodos en sus encéfalos para así poder realizarles una terapia de estimulación directamente en las zonas encefálicas afectadas. Este tipo de cirugía permite medir la actividad de las neuronas aisladas en el tálamo, zona que está inhibida por falta de dopamina en pacientes de Parkinson. Si durante la cirugía se les administraba suero fisiológico diciéndoles que se trataba de un medicamento sin un condicionamiento previo con apomorfina no se producía respuesta, pero si los días anteriores a la cirugía habían recibido entre una y cuatro inyecciones diarias de apomorfina, al administrar el suero fisiológico las neuronas aumentaban su actividad reduciendo la rigidez muscular (esto fue evaluado por un neurólogo que no implica en el estudio). A mayor número de inyecciones previas de apomorfina mayor respuesta tras la administración de suero fisiológico.

Según Benedetti²² si a los pacientes se les había administrado previamente cuatro inyecciones de apomorfina no había “diferencia entre la respuesta al medicamento o al placebo”. (Estos resultados no pueden deberse a apomorfina residual ya que esta se elimina del cuerpo a pocas horas)²².

Esta teoría no serviría para explicar el EP en una situación en la que no hubiera habido un condicionamiento anterior⁵.

-Teoría de las expectativas: En la actualidad es la más aceptada. Basada en la expectativa hipotética que tiene el paciente de que una sustancia le produzca unos efectos beneficiosos.

Un medicamento no funciona solo dependiendo del principio activo, depende también de si el paciente cree que puede funcionar.

Como ya se ha mencionado en la introducción existen varios factores que influyen en el tratamiento aparte del principio activo y del EP.

Según Claridge²³, el efecto total de un fármaco no depende exclusivamente del principio activo sino de una serie de factores que también se le pueden atribuir también al placebo:

- el fármaco mismo (color, forma, presentación, marca, nombre y precio)
- el prescriptor (su actitud, creencias, autoconfianza, autoridad, vestimenta)
- el receptor (estado psíquico, inteligencia, personalidad, sugestionabilidad)

-el ambiente físico en el que la prescripción tiene lugar (domicilio, consulta, lugar)³⁵.

Se sabe que la morfina es un fuerte analgésico pero cuando el paciente no es consciente de que se le está administrando no resulta tan beneficiosa. Según Kirsch (director de la Universidad de Harvard) la mitad de su acción analgésica es debida al principio activo y la otra mitad tiene que ver con la mente²⁴.

En un estudio sobre el dolor de espalda crónico realizado en el 2014 un grupo de investigadores liderado por Jorge Fuentes demostraron la importancia que tiene la comunicación verbal a la hora de aplicar un tratamiento.

En la primera parte del estudio la mitad de los pacientes, fueron estimulados con una corriente leve y la otra mitad el estímulo aplicado fue simulado. De los que recibieron una estimulación real, la intensidad del dolor disminuyó un 46% y de los que recibieron el tratamiento simulado, el dolor disminuyó un 25%.

En una segunda parte del estudio cada uno de estos grupos se subdividió en dos subgrupos. Una mitad (formada por la mitad de los que estaban en el grupo de la estimulación real más la mitad del estímulo placebo) recibió información limitada por parte del personal sanitario y la otra mitad mantuvieron una conversación activa con los sanitarios a quienes podían hacer todo tipo de preguntas. Los sanitarios expresaron empatía por los pacientes a quienes les ofrecieron palabras de ánimo y esperanza. Se obtuvieron los siguientes resultados: pacientes tratados con estimulación simulada (placebo) y comunicación activa disminuyeron el dolor un 55% y de los tratados con estimulación eléctrica y comunicación activa el dolor se redujo un 77%. Lo que demuestra que la comunicación por si sola fue más eficaz que el tratamiento²⁵.

La mayoría de estudios en relación con el EP se focalizan en la eficacia que presentan en patologías de tipo sugestivo como son el dolor, ansiedad, y depresión pero también existen investigaciones que demuestran que el placebo puede tener efectos a nivel fisiológico⁵.

La teoría de la expectativa defiende que la administración de un placebo junto con instrucciones verbales como son palabras de aliento, pueden anticipar un beneficio activando diferentes neurotransmisores como ocurre en el caso del dolor donde los opiáceos, los cannaboides, la dopamina y la colecistoquina pueden cambiar la percepción del dolor en diferentes grados de intensidad²⁶.

Fabrizio Benedetti²⁷ 2009 investiga el fenómeno placebo en diferentes enfermedades del sistema inmunitario, ansiedad, depresión, dolor y alteraciones motoras desde el punto de vista neurofarmacológico y a través de neuroimagen.

Refiere la neurobiología de la respuesta al placebo como la neurobiología de la sugestión o de la expectativa.

Estudios basados en el condicionamiento previo especialmente con la sugestión verbal junto a otro tipo de estímulos visuales, auditivos, etc, en relación al placebo frente al dolor demuestran que las expectativas de los pacientes pueden ser modificadas por diversas manipulaciones externas.

Las sugerencias verbales pueden explicar tanto el EP como el efecto nocebo. Sugerencias verbales positivas dan lugar a expectativas positivas activando así los sistemas opioides y cannabinoides produciendo analgesia: EP.

Sugerencias verbales negativas dan lugar a expectativas negativas que activan a la colecistocinina y desactivan a la dopamina: EN

Estos cambios bioquímicos tienen lugar en zonas que controlan el dolor como son la corteza prefrontal, dorsolateral, corteza del cíngulo anterior y la sustancia gris periacueductal y en el circuito de recompensas espacialmente en el núcleo acubens.

De estas investigaciones se puede deducir que las palabras y los fármacos utilizan los mismos mecanismos que los neurotransmisores. La morfina y el cannabis se unen a receptores opioides y cannaboides produciendo una disminución de la intensidad del dolor, del mismo modo las sugerencias verbales positivas pueden actuar sobre estos mismos receptores disminuyendo el dolor.

De igual modo, en los enfermos de Parkinson que reciben sugerencias verbales sobre la mejoría motriz activan los mismos receptores de dopamina que los fármacos antiparkinsonianos.

Se concluye que la misma vía de receptores se puede activar de dos maneras diferentes, una por el fármaco en sí y otra por la expectativa con respecto al fármaco²⁷.

Cuando el paciente sabe que va a recibir un tratamiento este libera neurotransmisores, generando cambios psicológicos que produce un efecto terapéutico. “Si esperas que se te va a aliviar el dolor liberas opiáceos endógenos. Si esperas una mejora de la movilidad, liberas dopamina”²⁰.

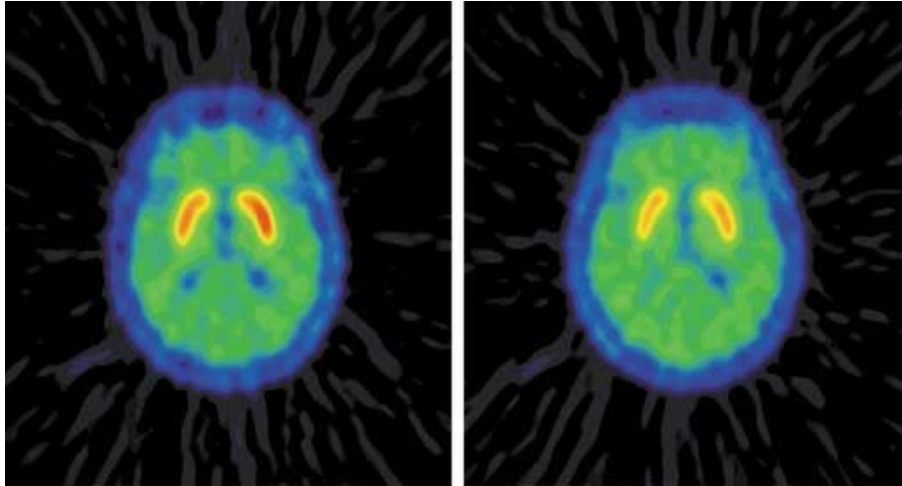


Figura 7: Cerebro de un paciente con enfermedad de Parkinson (se caracteriza por un déficit de dopamina).

Mediante tomografía por emisión de positrones se puede observar la cantidad de un compuesto marcado isotópicamente (raclopride) que compite con la dopamina por los receptores dopaminérgicos. La figura de la izquierda antes y la de la derecha después de la administración del placebo, en el que el color rojo menos intenso indica un aumento de dopamina que impide la unión del raclopride²⁰.

A la hora de producir expectativas positivas no solo las sugerencias verbales son el único medio sino también estarían influenciadas por el ritual del acto terapéutico (profesionales sanitarios, entorno, material, etc.) En el caso de administrar un fármaco sin que el paciente sea consciente de ello, éste resulta menos eficaz ya que el paciente no tiene expectativas de mejoría. Por tanto al efecto farmacodinámico de los fármacos se le deben añadir las expectativas del paciente²⁷.

La mejor manera de demostrar que la expectativa forma parte del resultado terapéutico es mediante la administración de terapias ocultas en las que se puede observar una disminución de la efectividad farmacológica.

En un estudio, en el que se trataba el dolor postoperatorio se demostró que la administración oculta de una inyección de seis-ocho miligramos de morfina obtuvo el mismo resultado que una inyección de suero fisiológico (placebo) a la vista del paciente.

En otro estudio, la administración de un placebo a la vista del paciente, a quién el sanitario le explicó que se trataba de un fuerte analgésico redujo más el dolor que cuando el analgésico fue administrado en infusión automática sin que estuviera presente el personal sanitario, de modo que el paciente no sabía que se le estaba administrando. En ambos casos el efecto pudo ser eliminado por la naloxona, lo que indica que la administración abierta activa los sistemas opioides endógenos por la vía de la expectativa²⁸.

Cuando el sanitario muestra empatía con el sufrimiento del paciente se refuerza el estado afectivo de esta:

Colloca y Benedetti²⁹ realizaron un trabajo experimental en el que se provocaría un estímulo doloroso que sería contrarrestado por un placebo. En este experimento participaron 16 sujetos sanos que no sabían que se trataba de un estudio placebo. Se les informó que se les aplicaría un estímulo doloroso mediante shock eléctrico en el dorso de la mano, y que en el dedo medio de la misma mano se les aplicaría un electrodo que cuando fuese estimulado se produciría una disminución del dolor. En realidad este electrodo era el placebo y no producía ninguna estimulación. Cada uno de ellos de forma individual observaron a un sujeto que de acuerdo con los investigadores simulaba recibir el shock eléctrico en el dorso de la mano y la estimulación del electrodo del dedo. Si previamente a la estimulación simulada en la mano del cómplice se encendía una luz verde, éste decía no sentir dolor, mientras que si la luz previa era roja, éste manifestaba dolor. Los participantes del experimento influenciados por esta observación en el cómplice dijeron no sentir dolor cuando la luz era verde y sentirlo cuando la luz era roja. En este estudio se constata que la reacción frente al dolor varía en relación a la reacción que una persona de referencia tenga frente al mismo.

NEUROBIOLOGIA DEL PLACEBO

La primera prueba en la que se demuestra que el sistema opioide endógeno (soe) estaba implicado en el EP fue en 1978 cuando Levine et al demostraron que la naloxona (antagonista de los receptores opioides) reducía la respuesta placebo en el dolor postoperatorio. Más tarde, el efecto de la analgesia placebo se equiparó a ocho miligramos de morfina¹⁶.

“Se pueden observar picos en la actividad cerebral y cambios en las descargas neuronales con un tratamiento de placebo” afirma la doctora Luana Colloca¹.

Investigaciones posteriores confirman que el EP está mediado por los opioides endógenos:

-Petrovic¹³ et al 2002. Demostraron que la analgesia placebo se corresponde con un aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza cingulada anterior y en la sustancia gris periacueductal al igual que cuando se administraban opioides.

-Benedetti¹³ et al 2005. “El EP aparecía solo cuando se administraba un placebo y el paciente cree que está siendo tratado; cuando el placebo se administra sin que el paciente lo sepa, ese efecto no se produce”.

Pacientes con dolor crónico que respondieron al placebo presentaban mayores concentraciones de endorfinas en el líquido cefalorraquídeo que los pacientes que no respondieron al placebo. También demostraron que al administrar un antagonista de la colecistoquinina ya que esta tiene un efecto anti-opioide, mejora el EP en relación al dolor¹³.

-Warner¹³ et al 2004-2007. Han demostrado que en zonas ricas en receptores opioides se produce un aumento de la actividad opioide al administrar un placebo. Mediante resonancia magnética funcional se ha visto que al aplicar un estímulo doloroso en la piel se activaron áreas cerebrales implicadas en el dolor. Cuando este estímulo doloroso se producía en una zona de la piel a la que se le había aplicado antes una crema placebo, el tálamo, la ínsula y la corteza cingulada anterior se activaban en menor medida.

-De la Fuente Fernández¹³ et al 2001. Al realizar un estudio con enfermos de Parkinson se observó que los opioides no son los únicos elementos implicados en el EP. Estudiaron a doce enfermos de Parkinson a los que se les intervino con placebo y mediante tomografía por emisión de positrones demostraron que el placebo se asociaba con un aumento de la liberación de dopamina en el estriado dorsal.

-Kong¹³ et al 2006, Scott et al 2007. Experimentos en personas voluntarias sanas a las que se les induce dolor, evaluaron como el placebo disminuía la intensidad de éste, por lo que dedujeron que el efecto placebo sería el alivio del dolor producido por la creencia de la persona de que se le está tratando ese dolor.

Mediante un estudio con resonancia magnética en el que se analizaron las regiones cerebrales implicadas en la analgesia placebo dio a conocer que la actividad en el tálamo, ínsula anterior, cíngulo anterior disminuía tras la administración del placebo, lo que indica que estos reducen la transmisión nociceptiva a través de las vías del dolor²⁸.

En la fase de anticipación del EP analgésico se vio que la corteza prefrontal dorsolateral, orbitofrontal, prefrontal medial y anterior, parietal superior y de la sustancia gris periacueductal presentaban actividad, lo que indica que los opioides endógenos son liberados en la fase anticipatoria de la respuesta placebo.

En un ensayo clínico de doble ciego, sobre la fluoxetina en pacientes a efectos de depresión mayor unipolar, mediante tomografía por emisión de positrones se evaluaron los cambios metabólicos de la glucosa. Tras seis semanas de tratamiento en ocho de quince pacientes hubo remisión de los síntomas. De los que respondieron cuatro habían sido tratados con el fármaco activo y otros cuatro con placebo. En todos los respondedores se produjeron los mismos cambios regionales. La respuesta placebo al igual que la fluoxetina mostraron cambios metabólicos de la glucosa en las regiones neocorticales y límbico-paralímpicas²⁸.

EFEECTO NOCEBO

Al igual que el EP, el efecto nocebo se puede explicar cómo el poder de nuestra mente para bloquear las expectativas positivas e inhibir las acciones que podrían resultar beneficiosas para la recuperación de la salud.

Según Kirsch²⁴ (director asociado de la Universidad de Harvard) los efectos secundarios que sufren algunos pacientes cuando se les administra un medicamento no se deben en sí a éste sino a la mera creencia que pueden sufrírselos.

En ensayos clínicos de nuevos medicamentos, alrededor de un 25 % de los pacientes que reciben placebo, presentan los mismos efectos secundarios que los que han recibido el medicamento. Kirsch concluye la entrevista realizada por Punset en 2012 con “a veces los peores hechiceros no están en la calle sino dentro de nuestros cerebros”.

En dicha entrevista Punset hizo mención del caso de un chico al que su novia le había dejado y que intentó suicidarse tomándose veintinueve pastillas que tenía en su mesilla de noche. Al darse cuenta de lo que había hecho, se arrepintió y pidió ayuda a un vecino que lo llevó al hospital. Presentaba temblores, tensión arterial baja y respiración superficial, a pesar de que los médicos emplearan todas las medidas necesarias para su recuperación, este no mejoraba. En el análisis toxicológico se vio que no existía ningún tóxico que pudiese estar provocando los síntomas. Resultó ser que lo que había ingerido eran pastillas de azúcar, ya que este chico participaba en un ensayo clínico y lo que se estaba tomando era el placebo, es decir, había tomado una sobredosis de placebo. Al saber la verdad, los síntomas que presentaba se estabilizaron²⁴.

PLACEBO DE ETIQUETA ABIERTA

Consiste en la prescripción de pastillas de placebo con el conocimiento y consentimiento del paciente.

Ted Kaptchuk¹ (director del programa de estudios sobre el placebo y Encuentro terapéutico de la Universidad de Harvard) afirma “el ingrediente clave para un tratamiento con placebo es la honestidad no los trucos”.

En 2010 Kaptchuk y su equipo administraron de forma aleatoria a enfermos de síndrome de colon irritable pastillas inactivas etiquetadas como placebo, a los que se les informó que las pastillas de placebo eran inertes pero que se había demostrado en ensayos clínicos que podían producir procesos autocurativos. Todos los pacientes recibieron la misma atención, tiempo y controles. Los pacientes tratados con el placebo tuvieron una mejoría del 60%, mientras que los que no recibieron tratamiento solo mejoraron un 35%¹⁹.

Park y Covi²³ realizaron un pequeño estudio en el Hospital Johns Hopkins de Baltimore en el que demostraron que el placebo sin engaño podía tener efectos positivos.

Este estudio se realizó con 15 pacientes neuróticos a los que se les administraron pastillas de azúcar con la siguiente instrucción: “Estas son pastillas de azúcar y no contienen ningún

medicamento. Pero creemos que estas pastillas te ayudaran, como lo han hecho a otros muchos ¿desea tomarlas?”

-14 de los 15 pacientes tomaron la pastilla y mejoraron según comprobaron sus médicos.

- 8 aceptaron siendo conscientes de que se trataba de pastillas de azúcar.

- 6 estaban convencidos de que en realidad se trataba de un medicamento.

-3 de los 6 refirieron tener efectos secundarios.

-4 afirmaron que había sido el mejor tratamiento que habían recibido.

-5 pidieron seguir con este tratamiento.

INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL PLACEBO ABIERTO O DESCUBIERTO

“Bien, voy a ponerle una crema en el brazo. Se trata de un tratamiento placebo. No sé si sabe en qué consiste. Básicamente no tiene ningún ingrediente activo, sin embargo sabemos que las cremas placebo son efectivas para reacciones alérgicas como la suya, haciendo que la reacción alérgica desaparezca más rápidamente. Esto es debido a diversas razones. Una es que crea expectativas positivas que pueden curarle. No se trata de expectativas conscientes. Sabemos que el cuerpo humano puede responder con cambios fisiológicos a situaciones asociadas con la curación, como tomar una pastilla o aplicar una crema. Este es el efecto placebo. Sabemos que la crema actúa sobre el sistema nervioso parasimpático para reducir el estrés, esto disminuye la inflamación. Hay poderosas y diversas razones que sustentan la utilidad de la crema placebo y justifican su utilidad³⁰.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DEL PLACEBO

En la primera conferencia de la Sociedad para Estudios Interdisciplinarios de Placebo en 2017 Benedetti, Vase, Kaptchuk, Colloca y otros 26 investigadores de placebo reconocidos mundialmente se reunieron en la ciudad holandesa de Leiden para desarrollar recomendaciones oficiales para el uso en la práctica clínica habitual de placebo de etiqueta abierta. Los expertos coincidieron en la importancia de informar a los pacientes sobre el EP y EN, y capacitar a los profesionales de la salud en la comunicación sanitario-paciente para maximizar el EP y minimizar el EN.

Resumen de las recomendaciones formuladas por el grupo de expertos.

1. Considere los efectos del placebo como parte del tratamiento regular

2. Informar a los pacientes sobre los efectos placebo y nocebo de tal manera que se maximicen los efectos del tratamiento y se minimicen los efectos secundarios
3. Asegurar una relación médico-paciente que se caracterice por la confianza, la calidez y la empatía para maximizar los efectos placebo y minimizar los efectos nocebo
4. Capacite a los proveedores de atención médica en la comunicación médico-paciente para maximizar los efectos placebo y minimizar los efectos nocebo
5. Preferir la prescripción abierta en lugar de la prescripción oculta de placebo en aquellos casos en los que existe evidencia de eficacia y donde la prescripción de un placebo es legal

No hacer

1. No tome riesgos (p. ej., prescribir tratamientos invasivos) para maximizar los efectos del placebo
2. No considere el engaño como un componente necesario de los efectos placebo ³¹.

PRINCIPIOS MORALES PARA EL USO DEL PLACEBO

Principios planteados por Gold y Lichtenberg²¹ para el uso moral del placebo.

- La intención del médico debe ser beneficiante, y su única preocupación, el bienestar del paciente
- El placebo no puede administrarse en lugar de otra medicación de la que pueda esperarse razonablemente una mayor efectividad
- El placebo es una opción a considerar cuando el paciente no responda a tratamientos estándar, presente efectos secundarios derivados del mismo o no exista un tratamiento estándar para su problema
- El placebo puede ser definido tal y como es, pero no es necesario hacerlo. Basta con hacer una declaración entre líneas de que la sustancia que se administra ha demostrado ser eficaz en el problema de que se trate, aunque su mecanismo de acción no está del todo determinado
- Los placebos solo deben usarse cuando exista evidencia empírica que permita considerarlos potencialmente beneficiosos para el paciente (por ejemplo: dolor, depresión, otras)
- Cuando resulte ser inefectivo deberá retirarse el placebo
- El médico no debe mentir. Debe responder honestamente cuando el paciente le pregunte acerca de la naturaleza del tratamiento con placebo que ofrece y el efecto que puede esperarse del mismo. Además, explicar los las intervenciones “top-down” puede ser oportuno y contribuye a corregir la tendencia quimicocéntricas que impera en Medicina.

DISCUSIÓN

En diferentes ensayos clínicos se está demostrando que el placebo es cada vez más potente lo que podría ser la clave para reducir la dependencia de los medicamentos.

El EP sigue siendo un misterio, pero los científicos afirman que por el mero hecho de saber que se está recibiendo un tratamiento, se activan vías y mecanismos que afectan a la misma parte del cerebro que procesa sensaciones físicas como los síntomas.

Tratándose el placebo de una sustancia inerte o inactiva y habiendo demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados ser tan eficaz como el fármaco a estudio ha llevado a los investigadores a cuestionarse, si el placebo podía tener algún sustrato biológico en sí mismo o si solo se trataba de la subjetividad del paciente quien expresaba cambios en su realidad como consecuencia de su interpretación.

Un impedimento para poder reconocer la eficacia del placebo, son los muchos factores que pueden resultar confundentes como: el tiempo de duración del ensayo, la evolución natural de la enfermedad, sesgos en los estudios, el efecto Hawthorne, cointervenciones no identificadas o la observación de inconsistencias en un mismo paciente a la hora de reproducir el EP.

Kradin¹⁶ postuló “que la respuesta placebo no sigue un modelo lineal de modo que leves cambios en las condiciones iniciales pueden desencadenar eventos finales totalmente diferentes”.

“Los hallazgos de Li et al. plantean una perspectiva interesante en cuanto a que pacientes más graves estarían más dispuestos a permanecer en estudios con placebo, mientras por otra parte Hegerl y Mergl⁵ plantean que el hecho de no tener conocimiento de qué se está consumiendo, junto a la participación de pacientes que provienen de países con cobertura de salud deficiente donde el hecho de participar en ensayos clínicos podría significar eventualmente recibir el anhelado componente activo, incitaría por un lado al participante a falsear la información entregada en la escala de Hamilton, con objetivo de presentar mayor severidad de los síntomas, y por tanto ser incluidos en los estudios, y por otra parte influiría en la actitud del paciente al recibir la pastilla”

Si tenemos en cuenta que el EP se presenta en todo tipo de intervenciones como consecuencia de la expectativa que tiene el paciente de verse beneficiado por un tratamiento, se puede entender que el placebo, que en si es inactivo forma parte de toda posibilidad de curación.

También existe la posibilidad de que haya pacientes que sean susceptibles de responder al placebo y pacientes que no lo sean. En el caso de que así fuera el verdadero efecto placebo podría estar enmascarado en los diferentes análisis.

En los ensayos clínicos aleatorizados las expectativas de los pacientes con respecto al resultado del tratamiento generalmente no se evalúan. El mismo sujeto responde de manera diferente a diferentes placebos. A parte de identificar los factores estables que influyen en los análisis (variables demográficas, rasgos de personalidad, perfiles genéticos, características de la enfermedad, etc.) podría resultar más útil evaluar la expectativa que presentan los pacientes en la intervención terapéutica y probar como influye en el resultado.

Scott¹³ et al 2007, hay pacientes que muestran alivio del dolor cuando lo espera y otros no, estas diferencias individuales están relacionadas con la activación de la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens.

El descubrimiento de la implicación de las diferentes vías opioide, dopaminérgica y serotoninérgica en el EP constituye en una importante fuente de investigación con objeto de evaluar con mayor eficacia los fármacos y de optimizar los tratamientos de ciertas enfermedades.

Las investigaciones sobre el placebo en la actualidad son un campo de estudio independiente con el fin de poder incorporar las mejores estrategias para la práctica clínica.

Los ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego (la mitad recibe el fármaco a estudio y la otra mitad el placebo) son considerados el mejor diseño para la evaluación de nuevos tratamientos. El problema que se plantea en estos casos es que siempre en virtud del azar hay un grupo de pacientes que está en desventaja porque se le priva de la oportunidad de recibir el fármaco activo que en el caso de ser efectivo, el grupo que recibe el placebo no se beneficiaría, lo que podría considerarse no ético.

En cuanto al problema de ética respecto al uso del placebo hay que tener en cuenta las dos vertientes de uso: en los ensayos clínicos aleatorizados y en la práctica clínica habitual. En lo referente a los ensayos clínicos aleatorizados existen comités de ética, que exigen un examen riguroso del estudio y la obligatoriedad de firmar el consentimiento informado, previa información exhaustiva de los procedimientos y fármacos a estudiar, con lo que los aspectos éticos estarían razonablemente resueltos.

En una revisión de estudios realizada en 2018 en 13 países se indicó que del 15% al 89% de los médicos prescribían tratamientos con placebo al menos una vez al mes para tratar dolencias no específicas o para satisfacer a los pacientes que esperan que se les administre algún tratamiento¹.

En la práctica clínica habitual aprovechar los efectos del placebo resulta ser problemático debido a la creencia generalizada de que para conseguir los beneficios de éste, es necesario el engaño, lo que vulneraría el principio ético de la autonomía del paciente y del consentimiento informado y se introduciría la deshonestidad en la relación sanitario-paciente.

El que no haya diferencia de si el engaño proviene de un médico o de un curandero puede servir como justificación para el uso del EP en la práctica de ciertos rituales aberrantes y otros fenómenos mágicos en el campo de la pseudoneurociencias.

Si consideramos que la honestidad es el mejor argumento a la hora de administrar placebos, el placebo de etiqueta abierta podría sustituir al placebo convencional resolviendo así los problemas éticos relacionados con el engaño al paciente, para ello se recomienda informar a los pacientes sobre el EP, promover relaciones sanitario-paciente, y formar a los sanitarios para que puedan comunicarse con los pacientes de forma que permita maximizar el EP.

Kapchuk¹ “Proponemos establecer el placebo como terapia legítima cuando es honesta, transparente y con consentimiento informado”.

Investigaciones futuras podrían centrarse en el estudio del placebo de etiqueta abierta y en educar y capacitar a los profesionales en la relación sanitario-paciente.

4. CONCLUSIONES Y BIBLIOGRAFIA

-Los placebos no pueden curar enfermedades ya que al carecer de principio activo, no tiene ninguna acción bioquímica sobre las diferentes patologías por lo que no podrán sustituir a los medicamentos que si tienen capacidad de actuar sobre nuestro organismo alterando nuestra fisiología y sobre los gérmenes, por tanto el placebo no puede resolver infecciones virales, diabetes, niveles de colesterol, reducir tumores etc.

Las expectativas positivas del paciente también pueden aumentar el efecto de los medicamentos.

-Benedetti²⁰ “El efecto placebo es en realidad un fenómeno neurobiológico, algo sucede en el cerebro del paciente”.

“las expectativas del cerebro pueden desencadenar la liberación de unos neurotransmisores específicos”.

La analgesia placebo junto a expectativas positivas por parte del paciente puede estimular las mismas áreas cerebrales que los fármacos opioides. Mediante resonancia magnética se ha comprobado que tras la administración de un placebo disminuye la actividad en el tálamo, ínsula cíngulo anterior y corteza somatosensorial disminuyendo la transmisión nociceptiva a través de las vías del dolor.

El placebo utiliza las mismas vías neurobiológicas de cerebro que los medicamentos. El efecto placebo se explica mediante mecanismos neurobiológicos. El condicionamiento farmacológico y la expectativa de mejora activan vías neuroquímicas principalmente a través de opioides

endógenos, cannabinoides y dopamina implicados en la modulación cognitiva del dolor y en los sistemas de recompensa.

-Las expectativas del paciente tienen un papel importante a la hora que un placebo funcione. El EP es el efecto de la expectativa de mejoría. El efecto placebo y el efecto nocebo dependen de las expectativas del sujeto, expectativas positivas dan lugar al EP y expectativas negativas dan lugar al EN.

-La magnitud del efecto placebo está influenciada por experiencias previas, sugerencias verbales y el ritual del acto terapéutico que acompaña a la administración del placebo.

-La relación sanitario-paciente es fundamental para optimizar los efectos del placebo por lo que se recomienda que se les capacite y eduque en estrategias de comunicación verbal y no verbal a la hora de informar a los pacientes sobre el EP.

-El placebo resulta ser más efectivo en alteraciones regidas por el sistema neurológico como son el dolor, ansiedad, depresión, colon irritable, Parkinson ya que la respuesta cerebro-cuerpo que controla el efecto placebo es neurológica.

-Los efectos placebos aprendidos pueden perdurar en el tiempo, aun sabiendo el sujeto que se le está administrando un medicamento falso.

En la práctica clínica, sin recurrir al engaño, los placebos pueden ayudar a retardar a tolerancia y dependencia a los medicamentos intercalando el placebo con las dosis del medicamento real siempre que se le informe al paciente.

El placebo de etiqueta abierta se considera la forma honesta del uso del placebo en la práctica clínica. La respuesta al placebo no se neutraliza cuando este se administra abiertamente.

El placebo de etiqueta abierta son una buena opción para tratar los dolores crónicos en la población adulta.

-El uso del placebo debe respetar los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki. Es necesario que el paciente firme el consentimiento informado previa información detallada.

BIBLIOGRAFIA

1. Grainger Lia. El efecto placebo. Selecciones, pag 50, 2022, Septiembre
2. Casals M, Samper D. Epidemiology, prevalence and quality of life of non-malignant chronic pain. ITACA study. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 260-269
3. Instituto Nacional de Estadística. 2020.
4. Coloma-Carmona, J.L. Carballo, J. Rodríguez-Marín, A. Pérez-Carbonell, Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género, Revista Clínica Española, Volume 217
5. Silva (Marzo 2021). El placebo y el efecto placebo. Revista Cubana de Hematología. Inmunología y Hemoterapia vol. 30.
6. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud (who.int)
7. RAE (2022) URL: <https://dle.rae.es/placebo>
8. Diccionario de Medicina Marin. En diccionario de Medicina. Editorial Marin. 1986.
9. Campagne (2002). La gradación del efecto placebo. Un estudio N=1, doble ciego, con belladona homeopática 30C. Psiquis. (p 148-154)
10. Instituto Nacional del Cancer (s.f). En diccionario de cáncer. URL: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/placebo>
11. Abarca A, Octavio, Chacón S, Alexander, Esoinosa S, Fabiola, Vera-Villarroel, Pablo. Placebo y Psicología Clínica. Terapia Psicológica, vol 23 num 1, junio 2005, (p 73-82)
12. Gijón, Cobos (Junio 2019). El efecto placebo: Revisión bibliográfica sobre estudios de dolor. Trabajo realizado en la Universidad de Granada, Facultad Ciencias de la Salud.
13. Porras A, del Arco A, Segovia G, Martínez R. El poder curativo de la mente: el efecto placebo. El escéptico. 2010.
14. Gómez (Enero 2021). Efecto placebo en medicina contemporánea. Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía.
15. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. Physiol Rev. 2013 Julio.
16. Aceituno Diana, Santander Jaime. Vigencia del efecto placebo: su biología desde la genética a la conducta. Revista médica de Chile vol 145, Santiago, Chile, 2017.
17. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 2017. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
18. Celedón, (2008). Criterios para el uso del placebo: Aspectos éticos. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, n3.
19. Palanca Sánchez I (Dir.), Puig Riera de Conías MM (Coord. Cient.), Elola Somoza J (Dir.), Bernal Sobrino JL (Comit. Redac.), Paniagua Caparrós JL (Comit. Redac.), Grupo de Expertos. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011
20. Brown A. ¿Solo efecto placebo? Science in School. 2012. Febrero

21. Medrano J. A propósito de Gold a. y Lichtenberg p. y el placebo. Revista Folia Humanistica. Nº 1, 2015, Setiembre-octubre.
22. Marchant J. Pacientes de Parkinson entrenados para responder a placebos. Nature News. 2016.
23. Sanchis J. El placebo y el Efecto Placebo. Medicina respiratoria vol 5, pag 37-46, Barcelona, 2012.
24. Capafons J, Sosa D. El efecto placebo o el poder de la sugestión. Siglo XXI.
25. Alonso JR. El efecto placebo. Revista de neurociencia. 2023, marzo
26. Lam RM, Hernández P. El placebo y el efecto placebo. Revista Cubana de Hematología. Inmunología y Hemoterapia, vol 30L Ciudad de la Habana, 2014 j, Julio-Septiembre.
27. Benedetti F. La respuesta placebo: ciencia frente a ética y vulnerabilidad del paciente. Department of Neuroscience, University of Turin Medical School and National Institute of Neuroscience, Corso Raffaello 30, 10125 Turin, Italy
28. Efraín A. Neurobiología de la respuesta placebo. Medigraphic. 2008
29. Bleichmar H. Analgesia placebo por observación de la reacción de otro ante un estímulo doloroso. 2011.
30. Vallejo L. Escuchando al placebo, o cómo averiguar por qué funcionan los tratamientos. Papeles del psicólogo. 2020.
31. Colloca et al. Implicaciones de los efectos placebo y nocebo para la práctica clínica: consenso de expertos 2018.