



Revisión

Efecto placebo y contexto terapéutico: un reto en investigación clínica



Antoni Morral^{a,*}, Gerard Urrutia^b y Xavier Bonfill^b

^a Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, España

^b Centro Cochrane Iberoamericano, Institut d'Investigació Biomèdica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de marzo de 2017

Aceptado el 28 de marzo de 2017

On-line el 15 de mayo de 2017

Palabras clave:

Efecto placebo
Efecto nocebo
Contexto terapéutico

Keywords:

Placebo effect
Nocebo effect
Therapeutic context

R E S U M E N

Cuando administramos un tratamiento físico o farmacológico, existen muchas variables que pueden explicar la mejoría clínica que experimenta un paciente. El principio activo del fármaco o el agente físico aplicado son importantes, pero también hay que sumarle otros elementos presentes en el contexto de la relación paciente-terapeuta. La evidencia científica ha demostrado que el efecto placebo existe. Se trata de un auténtico fenómeno biopsicosocial producido por el contexto en el cual se lleva a cabo una intervención. Sesgos al margen, las respuestas placebo y nocebo son cambios en los síntomas de los pacientes atribuibles a su participación en el encuentro terapéutico, con sus rituales, símbolos e interacciones. Esta multitud de señales inherentes a toda intervención son percibidas e interpretadas por los pacientes, generando expectativas positivas o negativas.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research

A B S T R A C T

When we apply a physical or pharmacological treatment, there are many things that may explain the clinical improvement experienced by a patient. The drugs or physical agents applied are important, but we must also add other elements in the context of the patient-therapist relationship. Scientific evidence has proven that the placebo effect exists. This is a true biopsychosocial phenomenon produced by the context in which an intervention is carried out. Biases aside, placebo and nocebo responses are changes in patients' symptoms, due to their participation at the therapeutic meeting, with its rituals, symbols and interactions. This multitude of signals inherent in any intervention, is perceived and interpreted by patients and can create positive or negative expectations.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Definición

La palabra *placebo* y la expresión *efecto placebo* tienen significados distintos. Placebo significa un tratamiento inerte, sin propiedades terapéuticas. Efecto placebo es la respuesta producida por la administración de un placebo. Efecto placebo y respuesta placebo son equivalentes. Estas definiciones contienen una gran paradoja: ¿cómo es posible que algo inerte genere una respuesta? Si algo es inerte, por definición, es incapaz de producir respuestas.

La palabra *placebo* es una conjugación del verbo latino *placere*, que significa complacer, agradar, satisfacer. El efecto placebo irrumpió con fuerza en la comunidad científica después de la Segunda Guerra Mundial, a partir del artículo de Henry Beecher «The powerful placebo», publicado en la revista *JAMA* en el año 1955. Beecher atendía soldados heridos durante la guerra. Observó que en algunos de ellos, el dolor podía mitigarse con una solución salina y que esta producía efectos similares a la morfina. El 35% de los pacientes respondían positivamente al tratamiento con placebo¹.

Los trabajos de Beecher sobre el placebo son el inicio de la era moderna de la medicina, donde el ensayo clínico aleatorizado representa el patrón oro para evaluar la eficacia de una intervención. No obstante, Beecher sobrestimó el efecto placebo porque no lo diferenció de otros factores de sesgo o confusión, como, por ejemplo, la evolución natural de la enfermedad o la regresión a la media.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: antonimf@blanquerna.url.edu, antonimf@blanquerna.url.edu (A. Morral).

Desde entonces ha habido un creciente interés en la investigación del efecto placebo, sobre todo en los últimos 15 años.

En un amplio sentido, el efecto placebo son mejoras en los síntomas de los pacientes que son atribuibles a su participación en el encuentro terapéutico, con sus rituales, símbolos e interacciones.

La relación paciente-terapeuta implica un ritual terapéutico compuesto por multitud de señales y símbolos que son percibidos de forma consciente e inconsciente. Estos mensajes percibidos son interpretados por los pacientes, generando expectativas y condicionamientos². Destacamos la comunicación verbal y no verbal, la empatía, el tacto, la mirada, el entusiasmo, la predisposición para escuchar y responder, la confianza, los instrumentos diagnósticos y terapéuticos, el uso de tecnología, la apariencia del despacho o habitación de hospital, la apariencia de la sala de espera, la bata blanca, el fonendo y el tipo de intervención (una píldora o un agente físico)³. Este contexto está siempre presente cuando un paciente recibe una intervención, tanto si administramos un comprimido que contiene azúcar como si suministramos un comprimido que contiene un potente analgésico. El comprimido puede ser inerte pero nunca lo es el contexto⁴.

El efecto placebo se basa en complejos mecanismos neurobiológicos que implican neurotransmisores (por ejemplo, las endorfinas, los cannabinoides y la dopamina) y la activación de áreas específicas y cuantificables del encéfalo: la corteza prefrontal, la ínsula anterior, la corteza cingulada anterior rostral y la amígdala, áreas relacionadas con la anticipación y la recompensa^{5,6}. Muchos fármacos también actúan a través de estas vías.

Recientemente se están identificando genes que predisponen a una mayor respuesta placebo.

La evidencia actual muestra que los beneficios terapéuticos asociados con el efecto placebo existen, pero no alteran la fisiopatología de las enfermedades, tan solo sus manifestaciones sintomáticas. Por ejemplo, no hay evidencia de que los placebos puedan reducir el tamaño de un tumor. Sin embargo, los ensayos clínicos demuestran eficacia de los placebos para aliviar los síntomas más frecuentes del cáncer y para disminuir los efectos secundarios producidos por la quimioterapia, como son la fatiga, las náuseas, los sofocos y el dolor.

Efecto placebo y sesgos

Cuando administramos un fármaco o intervención, existen muchas variables que pueden influir en la mejoría clínica de un paciente. Hemos hablado del efecto placebo, pero debemos valorar otros fenómenos que también actúan como sesgos. Estos fenómenos pueden confundirnos y atribuir al efecto placebo respuestas que no le son propias⁷.

Efecto Hawthorne

El acto de participar en un ensayo clínico puede producir una mejora de los síntomas debido a las observaciones que el paciente recibe de los investigadores. El efecto Hawthorne fue descrito en los años 20 del siglo pasado. Tras años de trabajo, los investigadores de una fábrica de Chicago (EE. UU.) concluyeron que una parte del beneficio observado en la producción de los trabajadores se debía al hecho de sentirse estudiados, y no al efecto propio relacionado con el proceso productivo implementado⁸.

Regresión a la media

En estadística, la regresión hacia la media es el fenómeno en el que si una variable es extrema en su primera medición, tenderá a estar más cerca de la media en su segunda medición. La regresión a la media está muy relacionada con la historia natural de algunas enfermedades que cursan con oscilaciones o brotes⁹. Los

pacientes afectados por dolor crónico debido a trastornos musculoesqueléticos son un buen ejemplo. Estos pacientes suelen pedir ayuda cuando están en un brote agudo. Por tanto, en observaciones posteriores a la inicial, el paciente tiene más probabilidades de encontrarse mejor, de abandonar uno de los extremos y regresar a la media.

Evolución natural de la enfermedad

Todas las enfermedades tienen un curso natural que incluye las remisiones espontáneas y las fluctuaciones en la sintomatología. Es un importante sesgo atribuir estos cambios al tratamiento o al efecto placebo¹⁰.

Efecto Rosenthal

También conocido como efecto Pigmalión, fue descrito por R. Rosenthal en 1963. Las creencias y expectativas de una persona respecto a otro individuo afectan de tal manera a su conducta que el segundo tiende a confirmarlas. Se genera una relación muy estrecha entre los investigadores y los sujetos de un estudio. Existe un gran compromiso por parte de los pacientes con los resultados que se espera de ellos. Esta es la base del efecto Pigmalión, que la psicología encuadra como un principio de actuación a partir de las expectativas ajenas.

Otros sesgos

Existen otros sesgos que pueden afectar a la validez interna de los estudios y generar dudas sobre la autenticidad de las respuestas placebo. En epidemiología clínica el sesgo constituye una desviación de la verdad. A diferencia de los errores ocasionados por azar, el sesgo representa una distorsión sistemática que puede minimizarse mediante diseños rigurosos y creativos. En los estudios sobre el efecto placebo, destacamos a) los sesgos por la selección de participantes; b) los sesgos por las cointervenciones: los pacientes que no reciben tratamiento suelen buscar procedimientos fuera del protocolo del estudio con mayor frecuencia que los pacientes del grupo placebo. Este sesgo puede subestimar la respuesta placebo; c) los sesgos por el abandono de los pacientes: suelen abandonar más los pacientes que pertenecen al grupo sin intervención; d) los sesgos producidos por el consentimiento informado: se diseñó un ensayo clínico cruzado (*crossover*) para determinar si el consentimiento informado puede modificar el efecto analgésico del naproxeno y del placebo. La diferencia en la actividad terapéutica entre naproxeno y placebo fue moderadamente más alta en los pacientes desinformados. La información puede aumentar tanto la eficacia aparente del fármaco como la del placebo, y disminuir la diferencia percibida entre ambos¹¹, y e) los sesgos de publicación: se publican con mayor frecuencia los estudios con resultados significativos que los estudios sin diferencias entre grupos¹². Los ensayos clínicos con resultados positivos se publican más a menudo y más rápidamente que los ensayos clínicos con resultados negativos¹³.

En la actualidad, el efecto placebo tiene acérrimos defensores, otorgándole en muchas enfermedades o afecciones una fuerza similar al efecto de los principios activos. Pero algunos autores, capitaneados por el danés Hróbjartsson, consideran que el efecto placebo está sobrestimado y que son necesarios ensayos clínicos creativos y rigurosos para reducir sesgos. Los estudios deben comparar un grupo de intervención placebo con un grupo sin intervención. Estos estudios permitirían demostrar el verdadero efecto de las intervenciones placebo e investigar los elementos que intervienen en la respuesta placebo¹. En las figuras 1–3 podemos observar como el diseño de un ensayo clínico puede sobrestimar el efecto placebo o los resultados debidos al tratamiento.

Resultados obtenidos en un ensayo clínico

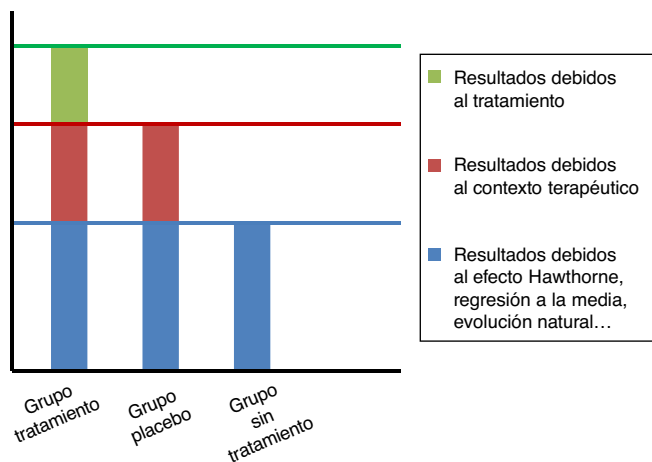


Figura 1. Un ensayo clínico con 3 grupos (tratamiento, placebo y sin tratamiento) permite diferenciar los resultados debidos al tratamiento, al contexto terapéutico y los producidos por la participación de un paciente en un estudio.

Resultados obtenidos en un ensayo clínico

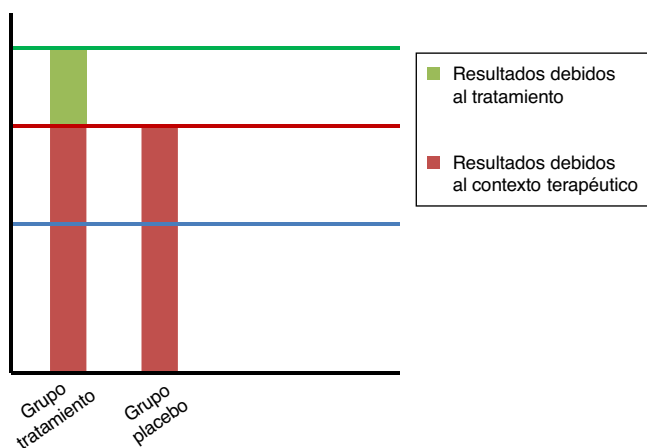


Figura 2. Si el ensayo clínico no dispone de grupo «sin tratamiento», estaremos sobrestimando el efecto placebo.

Resultados obtenidos en un ensayo clínico

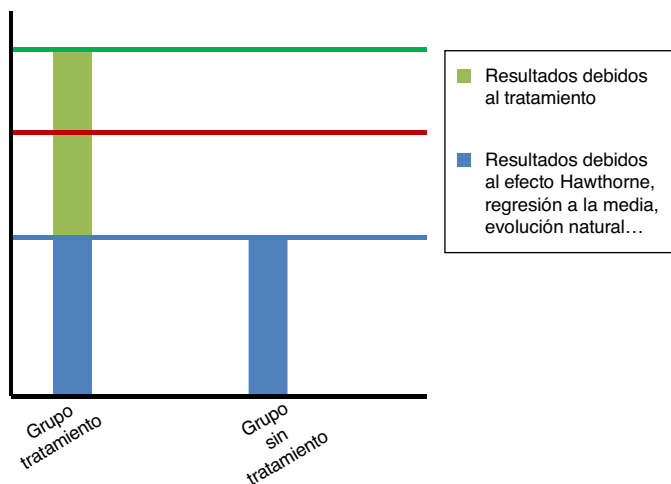


Figura 3. Si el ensayo clínico no dispone de grupo «placebo», estaremos sobrestimando los resultados del tratamiento.

Contexto y efecto placebo

Las investigaciones en neurociencia han demostrado que el efecto placebo es un fenómeno biológico real, debido al contexto psicosocial presente en todo encuentro terapéutico.

La magnitud cuantitativa del efecto placebo fue demostrada en estudios de dolor dental posquirúrgico^{14,15}. Se informó a los pacientes de que se les estaba administrando un analgésico, cuando en realidad solo recibían una solución salina. El estudio demostró que ese placebo era tan eficaz como una dosis intravenosa de 6-8 mg de morfina administrada de forma oculta. Para el paciente, la vista y la presencia de un médico inyectando un supuesto analgésico era un potente analgésico en sí mismo. Estos estudios fueron pioneros en el diseño experimental oculto-abierto, que desde entonces ha sido utilizado ampliamente para estudiar el efecto placebo¹⁶⁻¹⁸.

En la opción abierta, el paciente que lleva colocada una vía de medicación parenteral, observa claramente como se le administra un analgésico real. En la opción cerrada, el mismo analgésico real es administrado también por la misma vía, pero a través de una bomba de infusión, sin la presencia del médico y sin que el paciente sepa el momento de administración. Si la mejora del paciente es debida únicamente al principio activo, no debería haber ninguna diferencia entre la opción abierta y la cerrada. Es una forma creativa de aislar los efectos producidos únicamente por el fármaco de los efectos producidos al sumar el fármaco y las variables del contexto. Los estudios al respecto muestran que el efecto global de la administración de un fármaco de forma abierta para tratar la ansiedad, el dolor, la depresión y la enfermedad de Parkinson es siempre superior a la administración del fármaco de forma oculta¹⁹.

En la práctica clínica diaria, el efecto terapéutico producido por muchos tratamientos es inseparable del contexto en el que se administra. Por tanto, además de los principios activos existe el efecto placebo. Se trata de utilizar los componentes que desencadenan las respuestas placebo en beneficio del paciente. El efecto placebo puede potenciar el efecto del principio activo.

La interacción entre el paciente y el terapeuta es posiblemente el factor psicosocial más importante en la generación de la respuesta placebo.

En un ensayo clínico sobre la eficacia de la acupuntura placebo en pacientes afectados de colon irritable, se investigaron distintos tipos de relación médico-paciente. El grupo con una buena interacción médico-paciente obtuvo tan buenos resultados como cualquier medicamento aprobado para esta enfermedad por la *Food and Drug Administration* (Agencia del Gobierno de los EE. UU., responsable de la regulación de fármacos y alimentos)²⁰.

Tipo de intervención y efecto placebo

El tipo de intervención puede influir en la respuesta placebo²¹. Cuando se comparan 2 comprimidos placebo, si uno lleva grabada la marca de unos conocidos laboratorios farmacéuticos y el otro se administra sin marca, los resultados en la reducción del dolor son superiores en el comprimido placebo con marca. También se han encontrado diferencias en los resultados cuando en los estudios se comparan comprimidos placebo con distinto color, forma^{22,23} o precio^{6,24}.

En un ensayo clínico aleatorizado cruzado con pacientes afectados de párkinson grave o moderado, se compararon 2 placebos iguales (inyección de solución salina). Se valoró la función motora y la activación de áreas corticales mediante resonancia magnética funcional. El placebo etiquetado como novedoso y caro fue más eficaz para mejorar la función motora que el placebo etiquetado como novedoso y barato.

Algunas intervenciones placebo producen mayores efectos placebo que otras. Cuando se compara una píldora placebo con una

máquina placebo que simula acupuntura, los resultados analgésicos son superiores a favor de la máquina²⁵.

En la prevención de la migraña, una revisión sistemática demuestra que la cirugía simulada y la acupuntura simulada tienen mayor respuesta placebo que un placebo administrado por vía oral²⁶.

En un ensayo clínico cruzado, se demostró que una misma persona responde de forma distinta a diferentes tipos de placebo (comprimido placebo o acupuntura simulada). La respuesta al placebo es un fenómeno complejo que tiene multitud de variables y va más allá de los rasgos característicos del paciente. Esto podría explicar la dificultad de detectar un patrón para personas «respondedoras a placebo»²⁷.

Expectativas y condicionamiento

Desde el punto de vista psicológico, el efecto placebo puede explicarse mediante 2 mecanismos: las expectativas y el condicionamiento clásico. Definimos expectativa como la posibilidad razonable de que algo suceda, la esperanza de conseguir algo. Es un proceso cognitivo consciente que implica un deseo de alivio y una anticipación positiva al tratamiento^{28,29}. Pero también puede implicar la anticipación negativa en forma de ansiedad, miedo o repulsión. En este caso se le denomina «efecto nocebo».

Existe evidencia de que una mejora en las expectativas de los pacientes influye positiva y significativamente en los resultados clínicos. Las palabras que usan los profesionales de la salud pueden tener repercusiones sobre las expectativas del paciente. Por ejemplo, acompañar un placebo con la frase «este es un potente analgésico» produce analgesia³⁰.

Añadir una información verbal a una condición placebo aumenta las expectativas del paciente y produce un incremento de la actividad neuronal en las áreas implicadas en la memoria y el procesamiento semántico. Estas áreas pueden influir en las zonas del cerebro involucradas en las emociones y la analgesia. Añadir una información verbal disminuye significativamente la actividad de las áreas del cerebro que procesan el dolor.

El aprendizaje a partir de información que proviene de expertos tiene un gran impacto en nuestra toma de decisiones, creando prejuicios difíciles de cambiar. El condicionamiento es un tipo de aprendizaje mediante el cual se asocian 2 episodios. Es un proceso de predicción que puede ser consciente o inconsciente. El condicionamiento clásico, también llamado condicionamiento pavloviano o modelo estímulo-respuesta, es un tipo de aprendizaje asociativo que fue demostrado por primera vez por I. Pavlov (1849-1936), y desarrollado por J. Watson (1878-1958).

Un ejemplo lo encontramos en la quimioterapia en pacientes afectados de cáncer; las náuseas y los vómitos anticipados son efectos secundarios experimentados con frecuencia como resultado de la quimioterapia. La prevalencia oscila entre el 10 y el 63%³¹. Incluso administrando tratamientos antieméticos, la prevalencia puede llegar al 59%³². Estos efectos pueden ser, en parte, atribuidos a un efecto nocebo condicionado³³. El condicionamiento se construye al emparejar diferentes estímulos contextuales (por ejemplo, un olor presente en el entorno clínico) con las náuseas y los vómitos resultantes de la quimioterapia³⁴.

Es posible que esta respuesta nocebo sea un fenómeno de aprendizaje mediado por mecanismos de condicionamiento, y que pueda volver a reconstruirse a través de una técnica llamada *overshadowing* (eclipsando)³⁵. Esta técnica consiste en generar una nueva relación condicionante positiva a través de una bebida dulce. Los pacientes que recibieron esta técnica mostraron menos náuseas y vómitos anticipatorios que los del grupo control³⁶.

Este tipo de condicionamiento, basado en componentes del contexto psicosocial, puede ser una herramienta muy útil desde

el punto de vista terapéutico. Cuando un placebo se administra por primera vez como un sustituto de un fármaco, el efecto placebo puede aparecer. Pero el efecto placebo es superior cuando el placebo se administra a un paciente que ya ha experimentado previamente los beneficios del fármaco real. Si un placebo se da después de 2 experiencias previamente eficaces con un fármaco analgésico real, el efecto placebo es mucho mayor³⁷.

Anatomía y fisiología del efecto placebo

Los 3 principales neurotransmisores analgésicos que se han relacionado con los mecanismos neurobiológicos involucrados en la generación del efecto placebo son: los opiáceos endógenos, la dopamina y los cannabinoides.

Los opiáceos endógenos y los cannabinoides intervienen en las expectativas y en el condicionamiento³⁸. La dopamina está presente en los mecanismos de motivación, expectativas y recompensa. Los cannabinoides intervienen en la analgesia placebo que no está mediada por opiáceos³⁹. Cuanto mayor sean las expectativas de analgesia, mayor será la liberación de estos neurotransmisores y mayor será la analgesia experimentada. La mayoría de los modelos neurobiológicos para el estudio de la respuesta al placebo se han construido a partir de estudios sobre el dolor y sobre la enfermedad de Parkinson⁴⁰⁻⁴².

Dos metaanálisis sobre ensayos clínicos con antidepressivos mostraron que los pacientes con respuestas placebo liberan opiáceos endógenos, dopamina y cannabinoides, y activan las vías serotoninérgicas^{43,44}. La oxitocina^{45,46} y el óxido nítrico⁴⁷ también se han postulado como posibles mediadores de la respuesta al placebo. En los primeros estudios, la relación entre opiáceos y expectativas se comprobó farmacológicamente. El efecto placebo podía ser completa o parcialmente anulado por la naloxona, un antagonista opiáceo. Este hecho demostró la participación de los opiáceos endógenos en la analgesia placebo^{48,49}.

Las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones, han permitido conocer las áreas involucradas en la analgesia placebo. Un metaanálisis, a partir de 25 estudios de neuroimagen, analizó la analgesia placebo mediada por las expectativas. Demostró que se produce una reducción de la actividad en regiones relacionadas con la gestión del dolor, como el tálamo, la ínsula y la amígdala. En otras regiones, existe un aumento de la actividad cuando se producen expectativas positivas de disminución de dolor, como, por ejemplo, la corteza prefrontal, el cerebro medio que rodea la sustancia gris periacueductal, y la corteza cingulada anterior rostral⁵⁰.

Un placebo puede influir en la activación de regiones cerebrales implicadas en el procesamiento afectivo y en el control cognitivo de las emociones. Se ha demostrado que un placebo puede modular la actividad de la corteza visual primaria, disminuyendo su interacción con la amígdala y la ínsula⁵¹. La amígdala interviene en el efecto placebo y en la regulación de las emociones⁵², por tanto, las redes corticales involucradas en la analgesia placebo se superponen en gran medida a las redes que participan en la regulación de los procesos emocionales⁵³. Las técnicas de neuroimagen también han permitido confirmar, por un lado, la relación entre las expectativas y la liberación de opiáceos endógenos⁵⁴, y por otro, que las vías seleccionadas son las mismas que utilizan los opiáceos farmacológicos (exógenos)⁵⁵.

La motivación y la recompensa utilizan vías dopaminérgicas. Su relación con la expectativa se describió a partir de un estudio intracraneal, donde se liberó dopamina en el núcleo accumbens⁵⁶. La dopamina es el principal neurotransmisor en los mecanismos de recompensa⁵⁷. Los placebos que prometen una recompensa esperada de alivio del dolor producen, en primer lugar, una liberación de dopamina en el núcleo accumbens, y posteriormente,

una liberación de opioides en el propio núcleo accumbens, en el putamen ventral (responsable del aprendizaje asociativo), la corteza dorsolateral prefrontal, la amígdala y las ínsulas posterior y anterior. Estas 3 últimas estructuras están relacionadas con el sistema límbico y participan en el control de las emociones básicas⁴⁰.

En el efecto placebo también intervienen los endocannabinoides. Se trata de vías distintas a las de los opioides y, por tanto, el beneficio analgésico no es revertido por la administración de naloxona. Se ha demostrado el papel de los receptores cannabinoides tipo 1. Su activación es responsable también de los efectos psicoactivos del consumo de tetrahidrocannabinol, principio activo de la planta de la marihuana y la resina de hachís³⁹.

Recientemente, se ha confirmado que la analgesia placebo está mediada por la modulación cortical y no por la inhibición de las entradas sensoriales nociceptivas a nivel espinal, como se creía inicialmente⁵⁸.

Una mayor comprensión de los mecanismos neurobiológicos y genéticos que influyen en el efecto placebo es fundamental para la evaluación de las intervenciones sanitarias.

Efecto nocebo

Nocebo, al igual que placebo, se define como un tratamiento inerte, sin propiedades terapéuticas. Y efecto nocebo es la respuesta negativa producida por la administración de un nocebo. Al igual que el efecto placebo, el efecto nocebo es producido por el contexto. El término *nocebo* fue introducido por W. Kennedy en 1961.

Las expectativas negativas en forma de miedo y ansiedad pueden producir un efecto nocebo. Hay datos que muestran que informar sobre las intervenciones dolorosas aumenta la intensidad del dolor percibido. Existe una delicada línea que separa la información adecuada de la excesiva.

Mediante un diseño abierto-oculto, se demostró que cuando un paciente ve abiertamente la interrupción de la infusión analgésica de morfina o diazepam, el dolor aparece más rápidamente y es de mayor intensidad que cuando se interrumpe de forma oculta⁵⁹.

El efecto nocebo debe tenerse en cuenta en la interpretación de los efectos adversos que aparecen en los ensayos clínicos.

Otros elementos que pueden influir en la respuesta placebo

La magnitud del efecto placebo depende de las variables propias del ensayo clínico y su diseño; por ejemplo, la razón o *ratio* de aleatorización. La *ratio* 4:1 (por cada 4 pacientes asignados al fármaco activo uno será asignado al grupo placebo) tiene mayor efecto placebo que las *ratios* 3:1 y 2:1. La menor respuesta placebo la obtiene la *ratio* 1:1. Cuando el fármaco que se utiliza en el ensayo clínico es un opioide se obtienen mayores respuestas placebo que cuando se usa un fármaco no opioide. A mayor número de visitas de control programadas, mayor es la magnitud del efecto placebo; por ejemplo, 8 visitas de seguimiento frente a 5. No obstante, el tipo de fármaco activo, la *ratio* de asignación al azar y las visitas de control programadas solo representan el 10% de la variabilidad en las respuestas placebo. Por tanto, se puede concluir que la mayor parte del efecto placebo se debe a factores individuales todavía no identificados⁶⁰. Existe un creciente interés en determinar los factores individuales que pueden predecir la respuesta placebo.

Futuras líneas de investigación

La investigación del efecto placebo se ha centrado en 2 áreas principales: el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos activados después de la administración de un placebo y el análisis de las situaciones en las que se produce la respuesta placebo.

La mayor parte del conocimiento acerca de las respuestas placebo y nocebo se ha conseguido a través de estudios con voluntarios sanos y con diseños que se alejan de la práctica clínica habitual. Aunque la neurociencia que sustenta el efecto placebo es extensa, existe un déficit en investigación clínica que explore, en entornos asistenciales, el contexto y las respuestas placebo que acompañan a toda intervención terapéutica.

Pensamiento creativo e investigación deben ir de la mano para diseñar estudios que identifiquen de forma rigurosa los elementos que intervienen en el efecto placebo y determinen su papel en los resultados clínicos.

La relación entre el paciente y el terapeuta es posiblemente el factor más importante en la generación de las respuestas placebo y nocebo. Y es posible que las habilidades comunicativas del terapeuta actúen reforzando las propiedades del fármaco o la intervención aplicada.

Los futuros ensayos clínicos que estudien el contexto de las relaciones paciente-terapeuta deben diseñarse para diferenciar las respuestas placebo y nocebo de otros fenómenos de confusión, como son la regresión a la media, el curso natural de las enfermedades o los beneficios no específicos de la participación de los pacientes en un estudio. No tener en cuenta estos factores produciría una sobrestimación de las respuestas placebo y nocebo.

Conclusiones

En definitiva, es necesaria una mayor investigación sobre los elementos contextuales que influyen en los efectos placebo y nocebo. Se trata de fenómenos biológicos reales con importantes implicaciones para la práctica clínica, cuyo contexto incluye numerosos símbolos y señales que son interpretados por el paciente y pueden alterar la eficacia de los tratamientos. Sin embargo, el potencial que puede significar esta superposición aún no ha sido suficientemente estudiado. El reto es apasionante; aumentar el conocimiento en este campo permitirá mejorar las interacciones entre los profesionales de la salud y los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bensing JM, Verheul W. The silent healer: The role of communication in placebo effects. *Patient Educ Couns*. 2010;80:293-9.
2. Summerfield C, de Lange FP. Expectation in perceptual decision making: Neural and computational mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:745-56.
3. Kaptchuk TJ. Placebo studies and ritual theory: A comparative analysis of Navajo, acupuncture and biomedical healing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366:1849-58.
4. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: Connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:403-18.
5. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375:686-95.
6. Geuter S, Eippert F, Hindi Attar C, Büchel C. Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *Neuroimage*. 2013;67:227-36.
7. Hróbjartsson A. What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:430-5.
8. Parsons HM. What happened at Hawthorne?: New evidence suggests the Hawthorne effect resulted from operant reinforcement contingencies. *Science*. 1974;183:922-32.
9. Whitney CW, von Korff M. Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain*. 1992;50:281-5.
10. Hróbjartsson A, Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1223-9.
11. Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, Deblois P, Kanis JA, Segrestaa JM, et al. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal*. 1994;29:41-7.
12. Häuser W, Tölle TR. Meta-analyses of pain studies: What we have learned. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:131-46.

13. 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.
14. Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL. Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain*. 1981;1:379–89.
15. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 1985;312:755–6.
16. 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.
17. Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: A placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:648–53.
18. Benedetti F, Colloca L, Lanotte M, Bergamasco B, Torre E, Lopiano L. Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull*. 2004;63:203–11.
19. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3:679–84.
20. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, et al. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*. 2009;71:789–97.
21. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000;53:786–92.
22. Buckalew LW, Ross S. Relationship of perceptual characteristics to efficacy of placebos. *Psychol Rep*. 1981;49:955–61.
23. Khan A, Bomminayuni EP, Bhat A, Faucett J, Brown WA. Are the colors and shapes of current psychotropics designed to maximize the placebo response? *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;211:113–22.
24. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299:1016–7.
25. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, et al. Sham device v inert pill: Randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006;332:391–7.
26. Meissner K, Fässler M, Rücker G, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Schneider A, et al. Differential effectiveness of placebo treatments: A systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*. 2013;73:1941–51.
27. Kong J, Spaeth R, Cook A, Kirsch I, Claggett B, Vangel M, et al. Are all placebo effects equal? Placebo pills, sham acupuncture, cue conditioning and their association. *PLoS One*. 2013;8:e67485.
28. Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull*. 2004;130:324–40.
29. Kirsch I. Conditioning, expectancy, and the placebo effect: Comment on Stewart-Williams and Podd (2004). *Psychol Bull*. 2004;130:341–3.
30. 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.
31. Stockhorst U, Spennes-Saleh S, Körholz D, Göbel U, Schneider ME, Steingrüber HJ, et al. Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: Features of a classically conditioned response. *Brain Behav Immun*. 2000;14:198–218.
32. Tyc VL, Mulhern RK, Barclay DR, Smith BF, Bieberich AA. Variables associated with anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients receiving ondansetron antiemetic therapy. *J Pediatr Psychol*. 1997;22:45–58.
33. Jacobsen PB, Bovbjerg DH, Schwartz MD, Andrykowski MA, Futterman AD, Gilewski T, et al. Formation of food aversions in cancer patients receiving repeated infusions of chemotherapy. *Behav Res Ther*. 1993;31:739–48.
34. Nesse RM, Carli T, Curtis GC, Kleinman PD. Pretreatment nausea in cancer chemotherapy: A conditioned response. *Psychosom Med*. 1980;42:33–6.
35. Stockhorst U, Wiener JA, Klosterhalfen S, Klosterhalfen W, Aul C, Steingrüber HJ. Effects of overshadowing on conditioned nausea in cancer patients: An experimental study. *Physiol Behav*. 1998;64:743–53.
36. Stockhorst U, Enck P, Klosterhalfen S. Role of classical conditioning in learning gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3430–7.
37. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999;19:484–94.
38. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. 2011;36:339–54.
39. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011;17:1228–30.
40. De la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The biochemical bases for reward. Implications for the placebo effect. *Eval Health Prof*. 2002;25:387–98.
41. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppel RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:220–31.
42. De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: Clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2004;56:67–71.
43. Brunoni AR, Tadini L, Fregni F. Changes in clinical trials methodology over time: A systematic review of six decades of research in psychopharmacology. *PLoS One*. 2010;5:e9479.
44. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, Hofmann SG, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32:1041–56.
45. Enck P, Klosterhalfen S. The story of O—Is oxytocin the mediator of the placebo response? *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:347–50.
46. Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Wiech K, Bingel U. Effect of oxytocin on placebo analgesia: A randomized study. *JAMA*. 2013;310:1733–5.
47. Fricchione G, Stefano GB. Placebo neural systems: Nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Med Sci Monit*. 2005;11:MS54–65.
48. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 1984;312:755–6.
49. Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature*. 1983;306:264–5.
50. Atlas LY, Wager TD. A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: Consistent findings and unanswered questions. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;225:37–69.
51. Schienle A, Übel S, Scharmüller W. Placebo treatment can alter primary visual cortex activity and connectivity. *Neuroscience*. 2014;263:125–9.
52. Zhang W, Guo J, Zhang J, Luo J. Neural mechanism of placebo effects and cognitive reappraisal in emotion regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;40:364–73.
53. Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Hum Brain Mapp*. 2013;34:738–52.
54. Zubieta JK, Yau WY, Scott DJ, Stohler CS. Belief or need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain Behav Immun*. 2006;20:15–26.
55. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo, opioid analgesia—Imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295:1737–40.
56. Garris PA, Kilpatrick M, Bunin MA, Michael D, Walker QD, Wightman RM. Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature*. 1999;398:67–9.
57. Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*. 2005;307:1642–5.
58. Martini M, Lee MC, Valentini E, Iannetti GD. Intracortical modulation, and not spinal inhibition, mediates placebo analgesia. *Eur J Neurosci*. 2015;41:498–504.
59. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: Unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007;147:260–71.
60. Vase L, Vollert J, Finnerup NB, Miao X, Atkinson G, Marshall S, et al. Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: A meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. *Pain*. 2015;156:1795–802.