

## Efecto placebo en la medicina contemporánea

### Placebo effect in contemporary medicine

Lázaro Gómez Fernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8080-150X>

<sup>1</sup>Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [lazarog@neuro.ciren.cu](mailto:lazarog@neuro.ciren.cu)

---

#### RESUMEN

**Objetivo:** Explicar el concepto de placebo y efecto placebo, así como otros procesos vinculados con la respuesta terapéutica.

**Adquisición de la evidencia:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scopus y EMBASE hasta mayo 2020. Se utilizaron las palabras clave: “placebo”, “placebo effect”, “*placebo response*”, “*placebo intervention*”. Se seleccionaron 107 artículos en idioma inglés y español: revisión (35), ensayos clínicos (26), metaanálisis y revisiones sistemáticas (10), que abordaban aspectos metodológicos sobre el uso y el efecto del placebo. Se excluyeron 36 artículos por presentar diversos errores metodológicos.

**Resultados:** El efecto placebo está presente en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. En él influyen la expectativa del paciente, mecanismos de condicionamiento pavloviano, el aprendizaje y las características del tratamiento. El uso de placebos puede ser responsable de una mejoría de hasta un 60% de los síntomas en los enfermos. Existen también otros procesos que modulan la respuesta al tratamiento, como la observación (Hawthorne), la regresión a la media, la evolución natural de la enfermedad y el efecto Pygmalion. El desarrollo de ensayos clínicos bien diseñados es la clave para avalar la introducción exitosa de nuevos tratamientos.

**Conclusiones:** El placebo es cualquier sustancia o intervención inerte, utilizada con intención curativa. El efecto placebo consiste en la mejoría de los síntomas

que resulta del uso de un placebo. La observación experimental, la regresión a la media y la evolución natural de la enfermedad, son factores que influyen en la apreciación de la respuesta terapéutica.

**Palabras clave:** placebo; efecto placebo; respuesta placebo; intervención placebo.

## ABSTRACT

**Objective:** To explain the concept of placebo and placebo effect, as well as other processes related to the therapeutic response.

**Acquisition of evidence:** A bibliographic search was carried out in PubMed, Scopus and EMBASE databases until May 2020. The keywords were used: “placebo”, “placebo effect”, “and placebo response”, “placebo intervention”. One hundred seven articles were selected in English and Spanish: review (35), clinical trials (26), meta-analysis and systematic reviews (10), which addressed methodological aspects on the use and effect of placebo. Thirty six articles were excluded due to various methodological errors.

**Results:** The placebo effect is present in pharmacological and non-pharmacological interventions. It is influenced by patient expectation, Pavlovian conditioning mechanisms, learning, and treatment characteristics. The use of placebos can be responsible for improvement of up to 60% of symptoms in patients. There are also other processes that modulate the response to treatment, such as observation (Hawthorne), regression to the mean, the natural history of the disease, and the Pygmalion effect. Developing well-designed clinical trials is essential to supporting the successful introduction of new treatments.

**Conclusions:** Placebo is any inert substance or intervention, used with curative intent. The placebo effect consists of the improvement of symptoms that results from the use of a placebo. Experimental observation, regression to the mean and the natural history of the disease are factors that influence the appreciation of the therapeutic response.

**Keywords:** placebo; Placebo effect; placebo response; placebo intervention.

Recibido: 08/06/2020

Aprobado: 15/07/2020

---

## Introducción

La palabra placebo proviene del latín (*Placeré*), y significa 'yo te complaceré'. Su uso en la antigüedad se vinculaba con el alquiler de "dolientes profesionales" para participar en funerales acompañando a los familiares del difunto. La práctica médica primitiva dependía de ritos mágico/religiosos llevados a cabo por curanderos, hechiceros o chamanes. Generalmente para la sanación utilizaban objetos con poder curativo.<sup>(1,2)</sup>

Hoy se conoce que, en algunos casos, el efecto placebo puede ser responsable de hasta 60 % de la respuesta terapéutica al tratamiento farmacológico. Este dato es relevante, pues la introducción de nuevos medicamentos en el mercado no siempre cuenta con evidencias científicas suficientes.<sup>(3)</sup> Esta revisión tuvo como objetivo describir el concepto y el efecto del placebo, así como otros fenómenos que influyen en la respuesta terapéutica, y su papel en la medicina contemporánea.

## Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se efectuó una revisión en las bases de datos PubMed, Scopus y EMBASE, hasta mayo 2020. Como estrategia de búsqueda, se utilizaron las palabras clave: *placebo*, *placebo response*, *placebo effect* y *placebo intervention*. Se seleccionaron artículos en idioma inglés y español, sobre elementos históricos del uso del placebo, revisiones, metaanálisis y revisiones sistemáticas; así como ensayos clínicos representativos. Se analizaron varios ejemplos de enfermedades o síntomas neurológicos, para situarnos en el contexto del uso de placebos y sus efectos en las neurociencias.

Se excluyeron aquellos artículos cuyo contenido abordaba métodos de tratamiento con bases científicas dudosas, o en los que identificaron errores en el diseño experimental que podrían invalidar, al menos parcialmente, sus conclusiones.

Se analizaron un total de 107 artículos, y 36 fueron rechazados. Del total seleccionado (71), 35 correspondieron a revisiones y apuntes históricos sobre el uso de placebos; 10 a estudios de metaanálisis y revisiones sistemáticas, y 26 a ensayos clínicos.

## Aspectos históricos esenciales que precedieron al uso consciente de placebos en medicina

En las civilizaciones antiguas era más importante el poder mágico del curandero, brujo o chamán, que conocer las particularidades de una enfermedad, o los poderes curativos de plantas y otras sustancias. Posteriormente, la medicina se erigió como una profesión en la que se adquirían conocimientos transmitidos intergeneracionalmente. El uso de sustancias curativas era acompañado de actos ceremoniosos, que realizaban su efecto.<sup>(4)</sup>

Galeno describió que las expectativas de los pacientes, la confianza en el médico y su medicina, podían influir en su evolución. Paracelso escogía sus medicamentos teniendo en cuenta su efecto, pero también su color y forma. Hasta después del siglo XVI los médicos no se preocuparon por investigar la eficacia de sus intervenciones.<sup>(5,6)</sup> Como resultado de esta tendencia mantenida en el tiempo, aún se utilizan en la actualidad algunos tratamientos que no cuentan con bases científicas suficientes.

En medicina la palabra placebo se introdujo a finales del siglo XVIII. Describía sustancias inertes para tratar pacientes con diversas enfermedades, en las que la sustancia era inefectiva, pero complacían al paciente. En esa época, el placebo fue definido como “medicamento común” o como “algo que simulaba ser un medicamento”.<sup>(7,8)</sup>

En 1801 se realizó el primer ensayo clínico controlado con placebo. Se utilizó una imitación de tractores de Perkins, que originalmente eran objetos metálicos con forma de bastoncillos, cuyo mecanismo de acción se creía que residía en las propiedades electromagnéticas del metal. En dicha investigación se demostró que tanto los pacientes tratados con los tractores de Perkins verdaderos, como los tratados con unos de madera, mejoraban en la misma medida.<sup>(9)</sup>

En 1916, Macht comparó en un grupo de pacientes el efecto analgésico de la morfina con respecto a la inoculación del suero fisiológico. Se comenzó a reconocer la importancia de los controles en las investigaciones; se introdujo un cambio de pensamiento en la farmacología clínica. Nuevamente, en 1931 se desarrolló otro ensayo clínico para evaluar la eficacia de la Sanocrisina para el tratamiento de la tuberculosis; para ello se utilizó el agua destilada como tratamiento placebo.<sup>(10,11)</sup>

Después de la II Guerra Mundial se promulgó el Código de Nuremberg y, posteriormente, la Declaración de Helsinki. Desde entonces se comenzó a hacer un uso más racional y ético del placebo.<sup>(12)</sup> El Diccionario de la Real Academia Española (DRAE) define como placebo, aquella “sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si este la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción”.<sup>(13)</sup> Pero también la administración de una sustancia inerte puede desencadenar cambios negativos (efecto nocebo).<sup>(14)</sup> Esta última definición no se encuentra en el DRAE.

## Fenómenos a diferenciar del efecto placebo

Existen varios elementos que influyen en el resultado del tratamiento; además del propio principio activo y del efecto placebo. Ignorarlos muchas veces conduce a errores graves.<sup>(15)</sup>

## Historia natural de la enfermedad

La historia natural de la enfermedad depende de las características idiosincráticas del paciente, las particularidades de la enfermedad, y del ambiente que rodea al individuo. Todas estas cuestiones influyen en la evolución, y son independientes del efecto placebo. Un ejemplo es la evolución natural de varios tipos de epilepsia; en algunos casos con tendencia a mostrar un mejor control de las crisis con el paso del tiempo, y en otros con tendencia al empeoramiento. Cualquier intervención que se considere eficaz para este cuadro debería modificar el comportamiento, ya bien conocido, mejorar el control de las crisis sobre un patrón de comportamiento caracterizado individualmente.<sup>(16)</sup>

## Regresión a la media

Una variable puede modificar sus valores en mediciones repetidas en el tiempo en un individuo. En mediciones puntuales se pueden incluir valores extremos que posteriormente varían y se acercan más a la media poblacional. Este fenómeno es una fuente de confusión frecuente. La regresión a la media influye antes, durante y después de la intervención. Los efectos placebo y nocebo, solo se observan durante o después de la intervención.<sup>(17)</sup>

Debe tenerse especial cuidado cuando se analizan por separado pacientes con valores extremos. En estos casos parte de los efectos observados se deben al fenómeno de la regresión a la media. Dado que la variabilidad de la media es menor que la variabilidad de cualquier determinación aislada, con frecuencia se prefiere trabajar con la media de varias mediciones, para tener una estimación más confiable de cada sujeto.<sup>(18,19)</sup>

## Efecto Hawthorne

Entre los años 1924 y 1932, miembros de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos de América desarrollaron una investigación en una fábrica de la *Western Electric Company de Chicago*, con 35 000 trabajadores. Esta se encontraba en Hawthorne, un suburbio de Chicago. Inicialmente, se pensó que niveles crecientes de iluminación incrementaban la productividad; sin embargo, al restablecer los niveles anteriores de iluminación, se mantuvo la misma productividad, y se dio por terminada la investigación. Posteriormente, se describió que la productividad bajó cuando se retiraron los investigadores, sin modificar las condiciones de iluminación.<sup>(20)</sup> Se concluyó que la productividad no dependía de la iluminación, sino más bien de que los trabajadores modificaran su conducta al ser observados. A ello debe su denominación de efecto Hawthorne o efecto de la observación. Posteriormente, se identificó que la compensación económica era un factor clave en el incremento de la productividad.<sup>(21)</sup>

Este fenómeno, si bien se describió y se estudia en el contexto de la psicología social, se expresa de diversas formas en ambientes hospitalarios. Por ejemplo, internacionalmente las inspecciones de acreditación hospitalarias mueven gran cantidad de recursos para la satisfacción de las exigencias regulatorias. Se documentan todos los procesos y los pacientes experimentan una mejor atención

en general en servicios acreditados.<sup>(22)</sup> En consecuencia, las exigencias en el período de la inspección se incrementan, con un mejor cumplimiento de los protocolos establecidos para garantizar un buen funcionamiento del hospital. La repercusión de este proceso es tal que puede explicar una reducción de hasta un 6 % en la mortalidad en los períodos inspeccionados. Esto ocurre únicamente debido a la necesidad de hacer mejor las cosas, bajo una observación rigurosa.<sup>(23)</sup> En las investigaciones experimentales se ha descrito un comportamiento similar. Existen evidencias de que los sujetos que están conscientes de estar formando parte de un estudio de seguimiento clínico, muestran mejor evolución en las puntuaciones de las escalas clínicas, que los que no son informados y están incluidos en el mismo estudio.<sup>(24)</sup> En pacientes con hemiparesias secuelas de infartos cerebrales se ha descrito que la presencia de observadores durante las evaluaciones de la marcha puede influir en el nivel de ejecución de los pacientes, con sobreestimación de su capacidad para caminar. Es por ello que se recomienda valorar el uso de mediciones de su actividad locomotriz en la vida diaria, y también en mediciones repetidas para evitar el efecto potencial tanto de la observación, como de la regresión a la media.<sup>(25)</sup>

### Efecto Pygmalion

*Rosenthal y Jacobson* describieron que, si a sus alumnos se les elevaban las expectativas académicas, ellos mejoraban su rendimiento. Su nombre surgió del mito sobre el Rey y el escultor chipriota Pygmalion, quien se enamoró de una estatua de mujer esculpida en marfil por el mismo, llamada Galatea. Actualmente, también se conoce como el efecto Rosenthal. Lo contrario, es decir, obtener peor resultado del esperado, es conocido por efecto Golem.<sup>(26)</sup>

### Placebo por poderes

A veces, es el observador quien percibe la mejoría, y no el paciente que recibe el placebo. Este fenómeno se da, principalmente, en padres o en cuidadores de pacientes, impedidos de expresar los cambios. El uso de escalas o encuestas en las que interviene un tercer observador cercano al paciente tiene este riesgo. Los padres se ven influenciados si creen que a su hijo le han administrado un nuevo fármaco experimental.<sup>(27)</sup>

## Mecanismo de acción del efecto placebo

Para comprender los mecanismos que explican el efecto placebo, se debe interiorizar algo que damos por hecho, pero que es clave en este proceso: el paciente acude al médico con la expectativa de curar su padecimiento. Cuando se acepta la indicación terapéutica de su médico, se desencadenan mecanismos que pueden modificar favorablemente el estado de salud. Por ejemplo, si el motivo de consulta es la cefalea; su expectativa será lograr un alivio total y rápido del dolor. En este proceso influye el aprendizaje de que el tratamiento indicado se asocia con alivio del dolor (condicionamiento). Muchas veces el paciente ya siente el alivio, tan solo al ser atendido en la consulta, aún sin tomar la primera dosis prescrita. En este proceso intervienen redes neuronales involucradas en el control nociceptivo, que incrementan su nivel de actividad. El efecto de la expectativa sobre la percepción y tolerancia al dolor es demostrable en intervenciones terapéuticas a pacientes; pero también tiene efecto modulador en sujetos sanos.<sup>(28,29,30)</sup>

El efecto placebo es un fenómeno psicobiológico complejo, en el que influye el tratamiento, pero también las palabras, rituales y símbolos vinculados con este. Se asocia con la activación de mecanismos vinculados con el efecto terapéutico, que van más allá de la acción del principio químico activo (**Fig. 1**).<sup>(31,32)</sup> Otro ejemplo puede ser lo descrito en pacientes con depresión mayor que reciben placebo, en los que el manejo de la expectativa favorece una respuesta clínica equivalente a la observada con la administración de la fluoxetina (antidepresivo).<sup>(33)</sup>

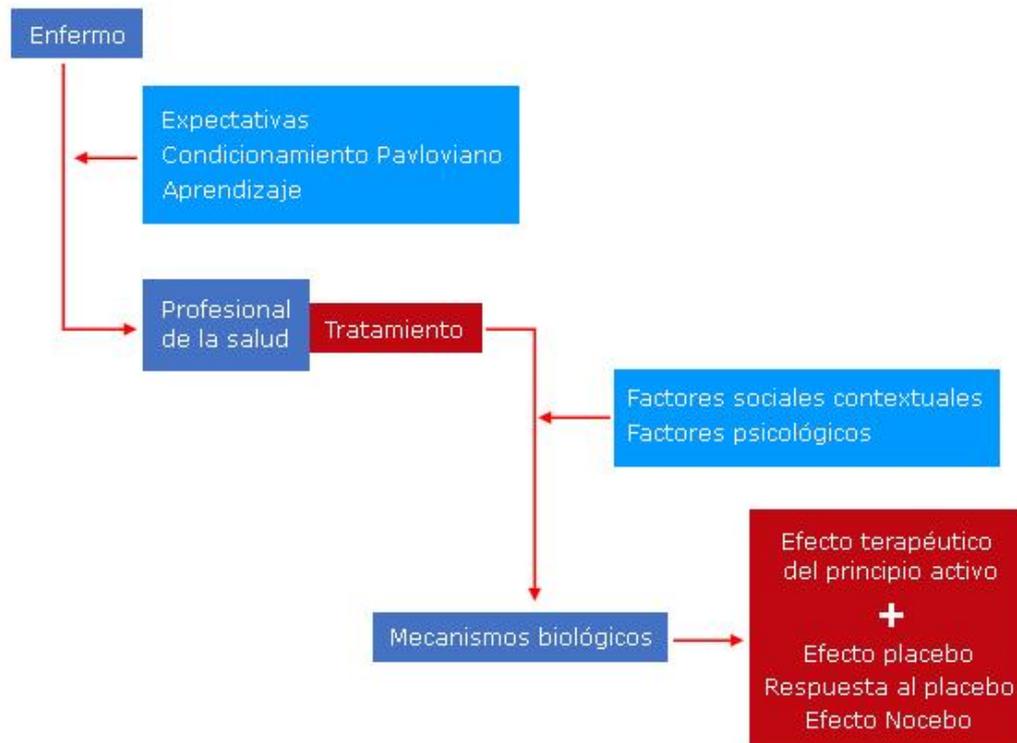


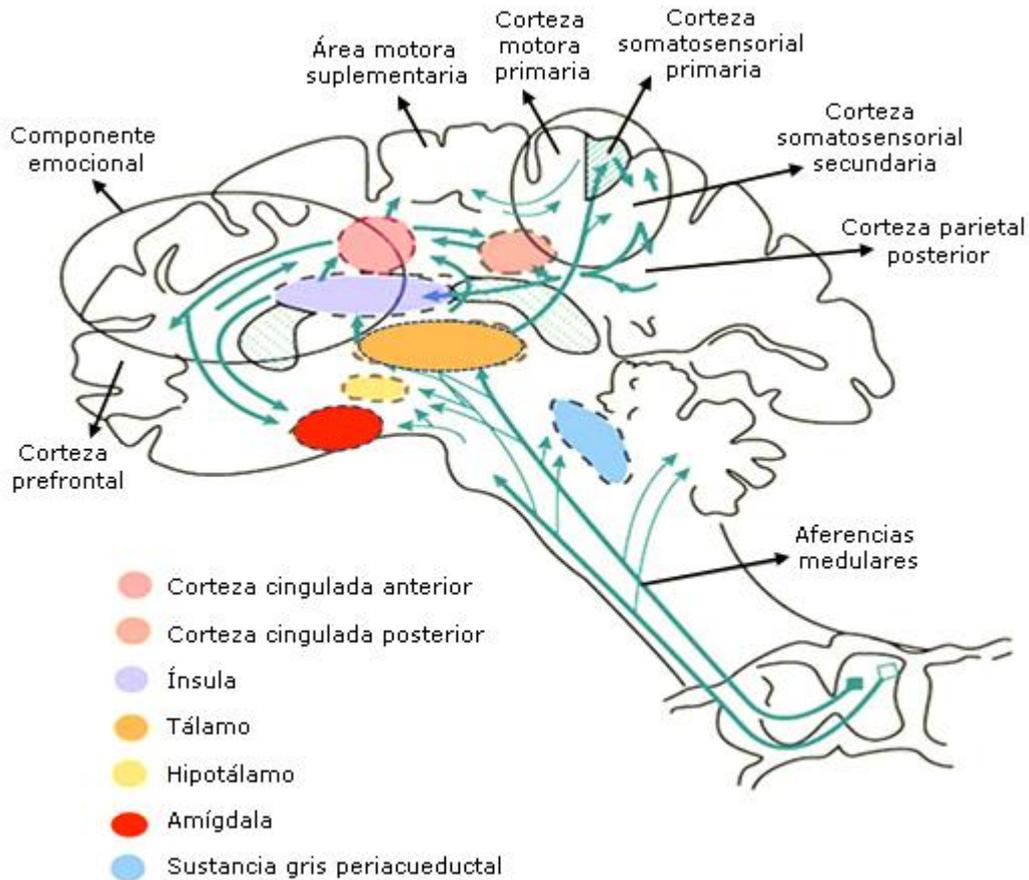
Fig. 1 - Componentes de la respuesta terapéutica como un todo.

El efecto del uso de una sustancia inerte se basa en mecanismos de condicionamiento clásico (pavloviano), y también operante (de tipo Skinner), que es más común en el aprendizaje en los humanos. La experiencia adquirida propicia la activación de redes neuroquímicas vinculadas con un efecto determinado, y que, a su vez, es fundamento de la teoría de la transformación del comportamiento humano de Skinner. El alivio sintomático ocurrirá si dicha sustancia se ha asociado previamente de forma repetida con la sustancia activa. Por ejemplo, desde el punto de vista neuroquímico, se cuenta con evidencias de que la liberación de opioides endógenos es el mediador de la analgesia placebo. La analgesia placebo es por excelencia el modelo más estudiado; por ello en este acápite se hace referencia constantemente a los mecanismos vinculados con el control del dolor. De forma equivalente ocurre con la mejoría en la enfermedad de Parkinson ante la administración de un placebo, en este caso, con incremento en la liberación de dopamina endógena.<sup>(32,34,35)</sup>

La corteza prefrontal es esencial en la aparición del efecto placebo en todos los modelos de enfermedad; también el cerebro basal anterior, la sustancia gris periacueductal, y la porción anteroventral del tallo cerebral. En estas

regiones existen sistemas neuroquímicos que están involucrados en la génesis de este efecto (opioide, dopaminérgico y serotoninérgico, entre otros).<sup>(34)</sup> *Benedetti* y otros describieron que en pacientes con enfermedad de Alzheimer existe una menor respuesta analgésica al placebo en correspondencia con la degeneración frontal.<sup>(36)</sup> De hecho hay una correspondencia entre la magnitud del efecto placebo y el estado neuropsicológico de los pacientes con Alzheimer; a mayor deterioro en las escalas clínicas, menor efecto placebo.<sup>(37)</sup> Las aferencias nociceptivas de la médula espinal proyectan a la sustancia gris periacueductal, porción anteroventral del tallo cerebral, tálamo, hipotálamo, amígdala y corteza prefrontal ventromedial. Los centros del tallo cerebral y del cerebro anterior integran la aferencia de niveles inferiores del neuroeje, y también la información contextual (modulación ascendente) (Fig. 2).<sup>(38,39)</sup>

En la analgesia placebo hay cambios en la actividad de varias estructuras cerebrales, que se expresan en modificaciones en la conectividad entre ellas. Se ha descrito una disminución de la actividad talámica, insular y de corteza somatosensorial, con incremento de actividad en regiones frontales, giro cingular, sustancia gris periacueductal, hipotálamo y amígdala. Esto refleja un proceso de inhibición activa de las eferencias antinociceptivas (de arriba abajo).<sup>(38)</sup>



**Fig. 2** - Principales estructuras involucradas en la analgesia placebo y sus proyecciones.

La expectativa de alivio del dolor activa respuestas dependientes de receptores opiáceos ( $\mu$ ) en giro del cíngulo anterior, corteza prefrontal dorsal, ínsula, *nucleus accumbens*, amígdala, tálamo, hipotálamo y sustancia gris periacueductal. Todas estas estructuras están vinculadas a circuitos opiáceos mediadores de la analgesia y también a la amígdala y al cíngulo. El efecto placebo puede verse en grado variable en diferentes modelos experimentales de enfermedades, entre 10 % y 60 %. Ejemplos: fibromialgia (30 %), migraña (18 %), dolor neuropático (26 %).<sup>(40,41,42)</sup>

## Otros aspectos que influyen en la magnitud del efecto placebo

Las características físicas del medicamento, vía de administración, el sabor, su costo y novedad, su naturaleza farmacológica o no, también influyen en el efecto placebo. Los medicamentos caros, nuevos y administrados por vía endovenosa,

tienen mayor efecto placebo que los fármacos baratos. Es necesario diferenciar el efecto placebo (común a toda intervención) de la respuesta al placebo (respuesta a la sustancia inerte).<sup>(43,44)</sup>

Con respecto a la vía de administración, en 1961 se publicaron los resultados de un ensayo clínico de cuatro brazos, en el que se probó la efectividad de un antihipertensivo intravenoso con respecto a un placebo también administrado por vía intravenosa, un tratamiento antihipertensivo oral y otro placebo oral. Concluyeron que la vía más efectiva de administración del placebo fue la parenteral.<sup>(45)</sup>

*Shiv* y otros, investigando el impacto del costo sobre el efecto placebo en sujetos sanos, utilizaron dos bebidas energéticas para evaluar su influencia sobre el rendimiento físico, la resistencia a la fatiga y la eficacia para resolver puzles. Partieron del supuesto de que un grupo consumiría la bebida adquirida al precio regular, mientras que el otro consumiría la misma bebida adquirida a precio de descuento. Concluyeron que los sujetos que consumían las bebidas al precio regular (más costoso) alcanzaban mejores resultados en términos de intensidad percibida de trabajo físico, resistencia a la fatiga y mayor capacidad para resolver puzles.<sup>(46)</sup>

En otro ensayo clínico con un objetivo similar, se estudiaron pacientes parkinsonianos que se dividieron en dos grupos. El primero recibió la información de que se utilizaría un agonista dopaminérgico común (suero fisiológico); mientras que en el segundo se emplearía un novedoso agonista dopaminérgico más costoso (también suero fisiológico). En todos los casos se evaluó el efecto a la administración de levodopa oral, en una visita previa a la intervención con placebos. Como resultado principal, se observó que la respuesta al placebo fue mayor en el grupo que recibió la intervención supuestamente más costosa, aunque, indudablemente, el beneficio mayor se observó en los pacientes que recibieron la levodopa.<sup>(47)</sup>

Aunque no existen datos suficientes para ser concluyentes, en las comparaciones entre las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (poco invasivas), la evidencia existente sugiere que, de forma inmediata (1-2 semanas), el uso de tabletas placebo analgésicas es más efectivo que una intervención no farmacológica (acupuntura placebo). Pero, a mediano plazo (seis semanas),

parece más efectiva la intervención no farmacológica para el control sintomático.<sup>(48,49)</sup> Este aspecto, por supuesto, no ha sido completamente resuelto, por lo que se requieren nuevas investigaciones para arribar a conclusiones más certeras.

### Intervenciones quirúrgicas y efecto placebo

¿Puede una cirugía placebo contribuir al control sintomático en un paciente? Existen varios ejemplos muy ilustrativos en la literatura que apoyan esta posibilidad. En la década del cincuenta (siglo XX), la ligadura de la arteria mamaria interna se consideraba un procedimiento efectivo para mejorar la circulación coronaria. Dos ensayos clínicos descartaron esta hipótesis; demostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron la intervención placebo y la ligadura arterial verdadera. Todos los pacientes mejoraron significativamente el dolor, la capacidad de ejercicio y la necesidad de medicamentos. En consecuencia, se abandonó la práctica de dicho tratamiento. Posteriormente, se escribió que el tamaño del efecto de la intervención era de un 37 %, estaba en el rango esperado como efecto placebo.<sup>(50,51)</sup>

En esta misma línea de las enfermedades cardiovasculares, el estudio multicéntrico ORBITA (*Objective randomised blinded investigation with optimal medical therapy of angioplasty*), fue el primer ensayo multicéntrico a doble ciegas sobre la cirugía coronaria percutánea para el alivio de la angina de pecho con estenosis de un solo vaso. Incluyó 368 pacientes y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la evolución del grupo con angioplastia y el placebo, al menos a corto plazo. El tamaño del efecto fue inesperadamente grande para el procedimiento placebo.<sup>(52)</sup>

Una causa de dolor por mecanismos nociceptivos es la artritis de rodilla, donde la cirugía es una opción terapéutica frecuente. En una investigación que incluyó pacientes con este trastorno, se demostró que no existían diferencias evolutivas entre los que se les practicaba el desbridamiento intrarticular, el lavado intrarticular, o solo una artroscopía endoscópica. Los tres grupos mostraron igual nivel de mejoría. Al margen de algunos problemas metodológicos, existió un claro efecto placebo.<sup>(53)</sup>

En neurocirugía podemos citar el uso de los trasplantes de tejido fetal en ganglios basales para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se ha utilizado tejido de médula suprarrenal, tejido embrionario dopaminérgico y células epiteliales retinianas. Después del entusiasmo inicial por la mejoría de algunos pacientes, pocos resultados en humanos con el uso de controles placebo han sido alentadores, a pesar de contar con un sustento teórico racional. En la mayoría de los ensayos clínicos publicados, no se han identificado diferencias entre los grupos placebo y experimental. Hoy continúa siendo objeto de investigación.<sup>(54,55)</sup>

### **Efecto placebo en intervenciones neuromoduladoras**

Existen intervenciones no farmacológicas de gran complejidad. Es el caso de la implantación de electrodos para la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés), la estimulación transcraneal con corriente, los estimuladores medulares y la estimulación magnética transcraneal (EMT).<sup>(56)</sup>

Utilizando la DBS, se demostró que los pacientes parkinsonianos alcanzaban mejores puntuaciones en la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS), mientras podían observar todo el proceso con el estimulador encendido, que cuando experimentaban el mismo proceso, pero con los ojos cerrados, especialmente la bradicinesia. Hoy se sabe que, si el tamaño del efecto placebo de una intervención es muy grande, es más difícil apreciar el efecto de la intervención verdadera. Esto, a veces, plantea la necesidad de comparar un placebo más sofisticado con otro estándar (placebo del placebo o efecto placebo diferencial).<sup>(57)</sup>

El uso de la EMT como método de estimulación cerebral no invasiva ha aportado resultados interesantes. Un ejemplo de eso es un ensayo clínico realizado en pacientes con migraña, que utilizó un esquema de tratamiento profiláctico de ocho semanas de EMT a alta frecuencia y un grupo placebo; se logró un mejor control sintomático en el grupo placebo. Otras investigaciones con abordajes diferentes al protocolo utilizado han demostrado ser eficaces.<sup>(58,59,60)</sup> Este es uno de los métodos de neuromodulación que requiere de un equipamiento sofisticado, con procedimientos relativamente complejos; es necesario en todo momento una estrecha interacción entre el médico y el paciente. Por lo general, se realizan en

instituciones terciarias de salud o centros de investigaciones altamente especializados, lo que refuerza su efecto.<sup>(56)</sup>

El diseño de una intervención placebo debe cumplir varios requisitos para que logre su función. A veces, se necesita construir instrumentos específicos para este fin. Por supuesto, puede no obtenerse el mismo resultado cuando se utiliza un placebo menos sofisticado (“estándar”), que cuando se emplea uno más elaborado.<sup>(56)</sup>

### **El uso no ético de controles placebos**

La Declaración de Helsinki proscribió explícitamente el uso del placebo como tratamiento exclusivo en grupos de pacientes controles, mientras exista una alternativa de tratamiento efectiva. Un problema actual es que algunas agencias reguladoras como la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) exigen la inclusión de un grupo control de tratamiento placebo, y controles sin tratamiento. Esto contradice las normas éticas vigentes. Los argumentos se basan en la necesidad de poder diferenciar la respuesta al placebo, el efecto placebo, y el propio de la intervención experimental en estudio. Solo en aquellas enfermedades para las que no existe tratamiento efectivo, la comparación con un grupo placebo es inevitable.<sup>(61)</sup>

Tres ejemplos de uso no ético de placebos que recoge la historia son: el estudio sobre la eficacia de la Ivermectina para el tratamiento de la oncocerciasis (1985), en el que la comparación se realizó con un placebo. En este caso se obvió el uso de la dietilcarbamazina como terapia estándar en esos años; y además se realizó en una población vulnerable constituida por marineros analfabetos de Liberia.<sup>(62)</sup>

Otra investigación con serias deficiencias éticas y de diseño fue el ensayo clínico con ondasetron para el control de los vómitos posquimioterapia; donde se obvió el uso de medicamentos reconocidamente efectivos (metoclopramida, benzodiazepinas).<sup>(63)</sup> Por último, se puede mencionar un ensayo clínico sobre el uso de la risperidona para el control de la manía en 290 pacientes con trastorno bipolar. A estos pacientes se les suspendió su medicación de base; se alegó que ya su producción había sido discontinuada, cosa que era falsa. De igual forma, no se describió claramente si dicho ensayo estuvo sujeto a revisión por un Comité de

Ética, con elementos preocupantes en el proceso de obtención del consentimiento informado en una población vulnerable, entre otros aspectos.<sup>(64,65)</sup>

Hoy se reconocen tres condiciones en las que podría ser permisible el uso de un grupo solo con tratamiento placebo: 1). Cuando no exista tratamiento efectivo reconocido; 2) Si la ausencia del tratamiento estándar durante un período de tiempo controlado no deteriora la condición clínica; 3) Si las condiciones en las que se realizará la investigación son bien explicadas al paciente, él está consciente y las acepta por escrito, y se respeta su derecho a retirarse de la investigación cuando lo estime conveniente.<sup>(66,67)</sup>

## Conclusiones

El placebo es cualquier sustancia o intervención inerte, utilizada con intención curativa. El efecto placebo consiste en la mejoría de los síntomas que resulta del uso de un placebo. La observación experimental, la regresión a la media y la evolución natural de la enfermedad, son factores que influyen en la apreciación de la respuesta terapéutica.

## Referencias bibliográficas

1. Walach H. Placebo controls: historical, methodological and general aspects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366:1879-88.
2. Schott H. On the history of the placebo effect: a brief outline. *J Clin Med Sci.* 2018;2(1):1-3.
3. Kirsch I. Placebo Effect in the Treatment of Depression and Anxiety. *Clin Drug Investig.* 2019;39(10):917-26.
4. de Craen AJ, Kaptchuk TJ, Tijssen JP, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J Roy Soc Med.* 1999;92(10):511-5.
5. Piñero JM. Paracelsus and his work in 16th and 17th century. *Spain Clio Med.* 1973;8:113-41.
6. Nutton V. The fatal embrace: Galen and the history of ancient medicine. *Sci Context.* 2005;18(1):111-21.

7. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010;1(1):6-10.
8. Motherby G. A new medical dictionary, 2d ed. ed. London: Lonfon, J. Jhonson; 1785.
9. Dolan JP, Holmes GR. Some important epochs in medicine. *South Med J.* 1984;77:1022-6.
10. Benson H, Friedman RS. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it “remembered wellnes. *Annu Rev Med.* 1996;47:193-9.
11. Amberson JBM, Pinner M. A clinical trial of Sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1931;24:401-35.
12. WMA. Declaración de Helsinski de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64 Asamblea General, Brasil. mayo 2015 [citado: 20/05/2020]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>.
13. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. 23.<sup>a</sup> ed. Madrid: RAE. [citado: 20/05/2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/placebo>.
14. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med.* 2020;382(6):554-61.
15. Zion SR, Crum AJ. Mindsets Matter: A New Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. *International Review of Neurobiology.* 2018;138:137-60.
16. Goldenholz DM, Moss R, Scott J, Auh S, Theodore WH. Confusing placebo effect with natural history in epilepsy: A big data approach. *Ann Neurol.* 2015;78(3):329-36.
17. Weimer KE. Traditional and Innovative Experimental and Clinical Trial Designs and Their Advantages and Pitfalls. In: Bennedetti FE, Erick P, Frisaldi E, Schedlowski M, eds. *Handbook of experimental pharmacology Placebo.* London: Springer, 2004:238-56.
18. Salanti G, Chaimani A, Furukawa TA. Impact of placebo arms on outcomes in antidepressant trials: systematic review and meta-regression analysis. *Schizophr Bull.* 2019;45(2):680-8.

19. Razza LB, Moffa AH, Moreno ML. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *J Am Coll Nutr.* 2018;81(3):105-13.
20. Parsons HM. What happened at Hawthorne?: New evidence suggest the Hawthorne effect resulted from operant reinforcement contingencies. *Science (New York, NY).* 1974;183:922-32.
21. McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *Chin J Integr Med.* 2007;13(2):103-8.
22. Andres EB, Song W, Johnston JM. Can hospital accreditation enhance patient experience? Longitudinal evidence from a Hong Kong hospital patient experience survey. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(623). Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s12913-019-4452-z>.
23. Barnett M, Olenski A, Jena AB. Patient Mortality During Unannounced Accreditation Surveys at US Hospitals. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):693-700.
24. Donatella De Amici D, Klersy K, Ramajoli F, Politi P. Impact of the Hawthorne Effect in a Longitudinal Clinical Study: The Case of Anesthesia. *Controlled Clinical Trials.* 2000;21(2):103-14.
25. Ardestani MM1, Hornby TG2. Effect of investigator observation on gait parameters in individuals with stroke. *Biomech.* 2020 Feb 13;100:109602. Doi: 10.1016/j.jbiomech.2020.109602.
26. Rosenthal RL, Jacobson L. *Pygmalion in the classroom: teacher expectation and pupils' intellectual development.* Enl. Ed. New York: Irvington Publishers 1992.
27. Czerniak E, Oberlander TF, Weimer K, Kossowsky J, Enck P. Placebo by Proxy and Nocebo by Proxy in Children: A Review of Parents' Role in Treatment Outcomes. *Front Psychiatry.* 2020;11:169. Doi: 10.3389/fpsy.2020.00169.
28. Zilcha-Mano S, Wang Z, Peterson BS. Neural mechanisms of expectancy-based placebo effects in antidepressant clinical trials. *J Psych Res.* 2019;116(7):802-9.
29. Vase L, Baad-Hansen L, Pigg M. How May Placebo Mechanisms Influence Orofacial Neuropathic Pain? *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(2):920-31.
30. Tu Y, Park J, Ahlfors SP. A neural mechanism of direct and observational conditioning for placebo and nocebo responses. *Neuroimage.* 2019;184:954-63.

31. Carlino E, Vase L. Can knowledge of Placebo and Nocebo Mechanisms Help Improve Randomized Clinical Trials? *Int Rev Neurobiol.* 2018;138:329-57.
32. Holmes RD, Tiwari AK, Kennedy JL. Mechanisms of the placebo effect in pain and psychiatric disorders. *The Pharmacogenomics Journals.* 2016;16(6):491-500.
33. Macias-Cortes EC, Llanes-Gonzalez L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized homeopathic treatment and fluoxetine for moderate to severe depression in peri- and postmenopausal women: a randomized, double-dummy, double-blind, placebo-controlled trial. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(2):768-72.
34. Jensen KB, Kaptchuk TJ, Chen X. A Neural Mechanism for Nonconscious Activation of Conditioned Placebo and Nocebo Responses. *Cereb Cortex.* 2015;25(10):3903-10.
35. Quattrone A, Barbagallo G, Cerasa A, Stoessl AJ. Neurobiology of placebo effect in Parkinson's disease: What we have learned and where we are going. *Mov Disord.* 2018 Aug;33(8):1213-27. Doi: 10.1002/mds.27438.
36. Benedetti F, Arduino C, Costa S. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain.* 2006;121(1-2):133-44.
37. Ningyuan Z. Quantifying placebo responses in clinical evaluation of neuropsychiatric symptoms in alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(4):497-509.
38. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Molecular neurobiology.* 2019;56(2):1137-66.
39. Koban L, Kross E, Woo CW, Ruzic L, Wager TD. Frontal-Brainstem Pathways Mediating Placebo Effects on Social Rejection. *Stroke.* 2017;48:1412-5.
40. Upadhyaya HP, Arnold LM, Alaka K, Qiao M, Williams D, Mehta R. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12(7):481-90.
41. Arakawa A, Kaneko M, Narukawa M. An investigation of factors contributing to higher levels of placebo response in clinical trials in neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):433-41.
42. Winner P, Linder S, Hershey AD. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a randomized placebo-controlled, cross-over

- study for the acute treatment of migraine in adolescence. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):870-80.
43. Testa M, Rossettini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther*. 2016;24:65-74.
44. Rossettini G, Carlino E, Testa M. Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19:27. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1943-8>.
45. Grenfell RF, Briggs AH, Holland WC. A double-blind study of the treatment of hypertension. *JAMA*. 1961;176:124-8.
46. Shiv BC, Ariely D. Placebo Effects of Marketing Actions: Consumers May Get What They Pay For. *Journal of Marketing Research*. 2005;XLII:383-93.
47. Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC. Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology*. 2015;84(8): 794-802.
48. Kaptchuk T, Stason WB, Davis RB, Legedza AT, Schnyer RN, Kerr KE, et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006 (1 February). Doi: 10.1136/bmj.38726.603310.55
49. Chae Y, Lee YS, Enck P. How Placebo Needles Differ From Placebo Pills? *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9(243). Doi: 10.3389/fpsyt.2018.00243
50. Cobb LAT, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. An evaluation of internal mammary artery ligation by a double-blind technic. *NEJM*. 1959;260:1115-8.
51. Dimond EG, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *J Cardiol*. 1960;5:483-9.
52. Al-Lamee RT, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40.
53. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *NJEM*. 2002;347:81-8.
54. Goetz CGW, McDermott MP, Adler CH, Fahn S, Freed CR, Hauser RA, et al. Placebo response in Parkinson's disease: Comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Mov Disord*. 2008;23(5):690-9.

55. Asif AH, Iswat S, Choudry UK, Siddiqa IA. Recent Advances in Stem Cell Therapy for Parkinson's Disease. *AJBSR*. 2020;7(3):279-91.
56. Burke MJ, Kaptchuk TJ, Pascual-Leone A. Challenges of differential placebo effects in contemporary medicine: The example of brain stimulation. *Cancer*. 2019;125(7):1081-90.
57. Mercado RM, Kumar A, Schulzer M, Stoessl AJ, Honey CR. Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2006;21(9):1457-61.
58. Conforto AB, Amaro E, Gonçalves AL, Prieto J, Zukerman V, Ferreira J. Randomized, proof of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalgia*. 2014;34(6):464-72.
59. Granato A, Fantini J, Monti F, Furlanis G, Musho S, Semenic M, et al. Dramatic placebo effect of high frequency repetitive TMS in treatment of chronic migraine and medication overuse headache. *J Clin Neurosci*. 2019;60:96-100.
60. Irwin SL, Qubty W, Allen IE, Patniyot I, Goadsby PJ, Gelfand AA. Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine Prevention in Adolescents: A Pilot Open-Label Study. *Headache*. 2018;58(5):724-31.
61. Skierka AS, Michels KB. Ethical principles and placebo-controlled trials - interpretation and implementation of the Declaration of Helsinki's placebo paragraph in medical research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(A):267-71.
62. Greene BMT, Cupp EW. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *NEJM*. 1985;313:133-8.
63. Gandara DRH, Monaghan GG. The delayed-emesis syndrome from cisplatin: phase III evaluation of ondansetron versus placebo. *Semin Oncol*. 1992;19(Suppl 1):67-71.
64. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania Double-blind, placebo-controlled study. *British Journal Of Psychiatry*. 2005;187:229-34.
65. Srinivasan S, Pai S, Bhan A, Jesani A, Thomas G. Trial of risperidone in India - concerns. *British Journal of Psychiatry*. 2006;188(5):489. Doi: 10.1192/bjp.188.5.489

66. Lam RMH. El placebo y el efecto placebo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30:214-22.
67. Rothman KJM. The Continuing Unethical Use of Placebo Controls. NEJM. 1994;331(6):394-8.

### **Conflicto de intereses**

El autor declara no tener conflictos de intereses.