



# EL EFECTO PLACEBO EN LA HISTORIA, Y SU APLICACIÓN EN PACIENTES CON DOLOR.

Alumna: Paula Martín Rodríguez

Tutora: Natalia Rodríguez Novo

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD: SECCIÓN ENFERMERÍA | TENERIFE

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | JUNIO 2020

## ÍNDICE

<b>Resumen y palabras clave</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract and keyword</b> .....	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
1.1. Antecedentes .....	7
1.2. Marco conceptual .....	10
1.2.1. Mecanismos de acción del placebo.....	12
1.2.2. Ética en el uso de placebo .....	13
1.2.3. El placebo y el dolor .....	18
1.3. Justificación .....	19
1.4. Objetivos.....	19
<b>2. METODOLOGÍA</b> .....	<b>20</b>
<b>3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>22</b>
3.1. Hallazgos del placebo a lo largo de la historia .....	22
3.2. Dolor y ensayos con placebo .....	28
<b>4. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>37</b>
<b>5. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>39</b>

*“[La cura para el dolor de cabeza] era una clase de hoja que requería acompañarse de un conjuro, y si la persona repetía el conjuro al tiempo que se aplicaba la cura, quedaría bien; pero sin el conjuro la hoja no tendría ningún efecto”.*

*SÓCRATES, según Platón*

## **RESUMEN**

En la historia de la medicina, los procesos de curación se han explicado en tres métodos generales: según los efectos del tratamiento médico establecido; conforme al poder sanador de la naturaleza y por el efecto placebo. Una definición completa del efecto placebo sería un efecto que, siendo farmacológico o no farmacológico, produce una mejoría sobre la condición a tratar del sujeto, sobretodo contribuye al beneficio en el plano psicológico del mismo. El efecto placebo está especialmente pronunciado en enfermedades donde el dolor es un síntoma prioritario, donde el cerebro, el condicionamiento previo y las expectativas juegan un papel fundamental en el mecanismo de acción del placebo.

El presente trabajo constituye una revisión bibliográfica del efecto placebo en la historia, donde se abarcarán los hallazgos más importantes de los autores que han dedicado varios años al estudio del placebo, así como la aplicación del mismo en pacientes con dolor y se revisarán los aspectos éticos que se han de tener en cuenta a la hora de utilizar el placebo.

**Palabras clave:** placebo, efecto placebo, analgesia, dolor, ética.

## **ABSTRACT**

In the history of medicine, the healing processes have been explained in three general methods: according to the effects of the established medical treatment; according to the healing power of nature and as a result of the placebo effect. A definition of the placebo effect would be an effect that being pharmacological or non-pharmacological, produces an improvement on the condition to be treated on the subject, above all, contributes to the psychological benefit of the same. The placebo effect is especially pronounced in diseases where pain is a main symptom, where the brain, prior conditioning and expectations play a fundamental role in the mechanism of action of placebo.

The following work constitutes a bibliographic review of the placebo effect in history, where the most important findings of authors who have spent several years of their careers on the placebo study will be covered. In addition, the application of the study in patients with pain will be reviewed as well as the ethical aspects that need to be taken into account when using a placebo.

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

## 1. INTRODUCCIÓN

El placebo, término de gran trascendencia a lo largo de los años, y hasta hoy en día, no se ha localizado una definición clara y concreta para explicar la utilidad, la indicación y el efecto que puede producir <sup>(1)</sup>.

El placebo, según el Diccionario de la Real Academia Española, es una “sustancia que careciendo por si misma de acción terapéutica produce algún efecto favorable en el enfermo, si este la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción” <sup>(2)</sup>, pero hasta llegar a esta definición ha habido un largo viaje a lo largo de la historia de la medicina. Existen muchas definiciones con cosas en común, pero con matices diferenciales. Se puede afirmar que el placebo se utiliza para complacer a un enfermo, generalmente hipocondríaco. Este “medicamento” no produce ningún efecto en el plano fisiológico de forma directa, pero, psicológicamente, puede proporcionar al enfermo sugestionable considerables alivios. Esto se considera efecto placebo, que está constituido por las modificaciones objetivas o subjetivas del estado de la persona a la que se administra. El placebo permite a los profesionales sanitarios tranquilizar al enfermo, o disminuir las dosis de un medicamento habitual sin que quede atenuado el efecto, ya que el paciente se encontrará en cierto modo condicionado <sup>(3)</sup>. También se utiliza para investigar la estabilidad psíquica de un paciente o para estudiar estadísticamente la acción farmacológica de un medicamento activo, administrando a un grupo de enfermos el medicamento y a otro grupo el placebo, de características organolépticas similares <sup>(4)</sup>.

En este trabajo se revisarán artículos que hagan referencia a aquellos pacientes con dolor de agudo moderado a severo, pacientes que sufren la interrupción de las actividades de su vida diaria a causa de alguna dolencia. Se pretende mostrar la utilidad del placebo, así como su efecto en los diferentes ensayos clínicos en pacientes con dolor.

A lo largo de la exposición, se explicará más detalladamente qué es el placebo, qué efecto puede llegar a tener en los pacientes, la cronología del mismo y hallazgos de diferentes autores, y cómo está visto en la actualidad en el mundo sanitario su uso en pacientes con dolor.

## 1.1. ANTECEDENTES

Según refiere la historia, Platón ya conocía “el placebo”, aunque sin aplicarle dicha denominación. En un diálogo entre los filósofos Sócrates y Cármides, escrito por Platón, se aprecia cómo Cármides sentía un dolor muy fuerte en la cabeza, las palabras de Sócrates fueron: *“Le respondí que mi remedio consistía en cierta yerba, pero que era preciso añadir ciertas palabras mágicas; que pronunciando las palabras y tomando el remedio al mismo tiempo se recobraba enteramente la salud; pero que por el contrario las yerbas sin las palabras no tenían ningún efecto”* a lo que añadió: *“Es tal su poder, que no curan sólo los males de cabeza. Quizá has oído hablar de médicos hábiles. Si se les consulta sobre males de ojos, dicen que no pueden emprender sólo la cura de ojos, y que para curarlos tienen que extender su tratamiento a la cabeza entera”* <sup>(5)</sup>. Resulta curioso como un filósofo que se estima que su nacimiento fue en el año 427 a.C. <sup>(6)</sup> tuviese estas nociones acerca de lo que hoy en día se denomina placebo.

En la Edad Media surge el término placebo a través de las plañideras profesionales, mujeres que lamentaban la muerte llorando y cantando en funerales, siendo recompensadas económicamente por ello. Esto se tomó como una actitud de hipocresía y fraude <sup>(7)</sup>. En la antigüedad se utilizaba numerosos remedios, los cuales totalizaban 4.785 drogas y casi 17.000 prescripciones registradas. Es probable que casi todos ellos fueran placebos. Medicamentos de dudosa eficacia terapéutica como los excrementos de cocodrilo; se decía que se podía utilizar para combatir la ceguera, como anticonceptivo y como agua de emulsión para la resaca <sup>(8)</sup>, o la sangre de lagarto utilizada para curar afecciones oftálmicas <sup>(9)</sup>, éstos eran los fármacos que contaban con la mayor exaltación popular en la antigua civilización egipcia <sup>(10)</sup>.

La primera definición aparece en el s. XVIII, concretamente en el año 1785 en el Motherby's New Medical Dictionary, donde el “placebo” se define como *“método banal o medicina”* <sup>(11)</sup>. Sin embargo, dos ediciones más tarde, se define como *“medicina falsa, supuestamente inerte o inofensiva la que, no obstante, puede tener efectos importantes, tanto positivos como negativos”* <sup>(12)</sup>.

En 1811, el Hooper's Medical Dictionary definió el placebo como "calificativo que se aplica a toda medicación prescrita más para complacer al enfermo que para resultarle útil", apareciendo así la importancia del componente psicológico <sup>(13)</sup>.

Vrhovac, B. lo definió como "*un efecto terapéutico, farmacológico o no farmacológico, sobre la condición tratada aún sin tener una acción específica*" <sup>(14)</sup>. En el mismo artículo Vrhovac señala que, en enfermedades donde el dolor es un síntoma bastante significativo, el efecto placebo está especialmente pronunciado. La respuesta de este efecto, según Vrhovac, dependerá también de la personalidad del médico que la receta, así como de su actitud y de la personalidad del paciente <sup>(14)</sup>.

El concepto ha sufrido variaciones a lo largo de los años. Durante mucho tiempo el efecto estuvo relacionado con terapias "engañosas". Antes de la mitad del siglo XX, concretamente antes del año 1955, la medicina precientífica menciona que el placebo no tiene efectos objetivos, el placebo sólo consuela, no cura <sup>(15)</sup>. No obstante, desde la mitad del siglo XX, se ha incorporado como herramienta utilizada en la investigación clínica. La definición del placebo posterior a 1955 (medicina científica), narra que tiene efectos objetivos y que éstos son de una naturaleza e intensidad que podrían falsear seriamente los resultados de un estudio clínico.

Esta segunda definición fue objetada por Hrobjartsson y Gotzche. Estos dos autores realizaron dos metaanálisis (2001 y 2004), en los que se elaboró un ensayo clínico, en el cual, a un grupo de pacientes sometidos a un tratamiento experimental, se les separó entre pacientes que recibieron placebo, y pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento y concluyeron que el placebo no es objetivo, sino subjetivo y que esta subjetividad es transitoria y de baja intensidad <sup>(15)</sup>.

Pero en realidad este concepto ha variado, y fue en 1950 cuando A. D. Berg, al separar el placebo de su efecto, afirma: "*toda intervención terapéutica, incluido el propio placebo, tiene efecto placebo*" <sup>(16)</sup> Berg disocia dos conceptos, placebo y efecto placebo, no obstante, muchos autores, médicos y filósofos afirman que la relación médico-paciente, tanto como las creencias del mismo, interfiere en dicho efecto.



Shapiro, en 1960, sorprende con unas declaraciones en las que afirma que la medicina está integralmente relacionada con las mejores tradiciones científicas, religiosas, culturales, religiosas y éticas, en la mayoría de los períodos de la historia, y que a pesar de la aparición efímera y bastante cuantitativa de drogas o procedimientos que eran verdaderamente cuestionables, se puede preguntar ¿cómo los médicos mantuvieron su posición de honor y respeto a lo largo de los años, tras prescribir lo que ahora se sabe de los medicamentos utilizados, inútiles para Shapiro y a menudo peligrosos? A pesar de que las técnicas en un pasado eran bastante fraudulentas, los pacientes se curaban, los pacientes no respondieron al médico en sí, sino a la relación médico-paciente que se creaba. El autor sugiere que, buena parte de la práctica médica hasta el siglo XVIII se basaba en la confianza que el paciente depositaba en el físico <sup>(17)</sup>.

Platón escribe en La República: *“Una mentira es sólo útil como medicina. Su uso debería ser exclusivo de los físicos.”* <sup>(18)</sup> Hipócrates consideraba de suma importancia la creencia del enfermo en el médico. Paracelso no trataba al «incrédulo», mientras Burton escribía en 1628 que «en muchos casos un charlatán hace más curaciones que un médico, pues el enfermo confía en él» <sup>(19)</sup>.

Walter Modell, uno de los pioneros de la farmacología clínica, en 1960, hizo famosa la definición de efecto placebo como *“la única característica común a todos los medicamentos”* <sup>(11)</sup>, refiriéndose así al efecto favorable que aparece en un paciente por recibir una intervención potencialmente curativa. De hecho, muchas curaciones o alivios producidos por la mayoría de los remedios populares utilizados a lo largo de la historia como el excremento de cocodrilo, mencionado anteriormente, pueden atribuirse al efecto placebo, ya que ninguno de los remedios poseía actividad terapéutica propia <sup>(20)</sup>.

Surgió la necesidad de evaluar el placebo en la investigación, para observar si los cambios producidos en un enfermo eran generados por el medicamento en cuestión o por la propia evolución natural de la enfermedad. Actualmente, por cuestiones éticas y por conocerse la evolución natural de la mayor parte de las enfermedades, la aplicación de un placebo implica valorar los beneficios y los riesgos que puede tener el paciente con dicha terapéutica, siendo su uso habitual y aceptado en el marco de la investigación farmacológica.

La neurobiología del placebo nació en 1978, cuando se demostró que la analgesia del placebo podía ser bloqueada por un antagonista opioide como la naloxona<sup>(21)</sup>, es la primera investigación que vincula directamente al placebo con una respuesta cerebral medible. La naloxona es un antagonista de receptores a opiáceos, de modo que el resultado significa que la respuesta placebo implica la activación de sistemas de analgesia interna. En 2005, Zubieta y otros, con el uso de técnicas de imagen molecular, demuestran que la expectativa de alivio del dolor era capaz de activar respuestas dependientes de receptores  $\mu$ -opiáceos en áreas cerebrales diversas. Estas incluyen: la corteza cingulada rostral y prefrontal dorsal, la ínsula, el núcleo accumbens, la amígdala, el tálamo, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal. Algunas, como la última mencionada, han sido identificadas hace tiempo como parte del sistema de analgesia interno. Otras como el accumbens, y la amígdala, sugieren la implicación de componentes motivacionales en la analgesia por placebo<sup>(22)</sup>.

## 1.2. MARCO CONCEPTUAL

Existen muchas definiciones del término "Placebo". Según el relato tomado de Moerman y Jonas, se deduce que ya Sócrates y Platón conocían bien los componentes de un placebo y su efecto: un elemento o sustancia inerte, acompañado de una intervención curativa que le confiere el efecto terapéutico<sup>(23)</sup>.

El placebo aparece con mayor frecuencia en farmacología, psicología y en el ámbito médico. Años atrás no tenía tanta relevancia como la tiene actualmente. Recientes investigaciones demuestran que este efecto, está comprendido en el contexto terapéutico y hay evidencia de que incluso sin su administración puede existir dicho efecto, esto se puede ver por ejemplo en las cirugías placebo. Ahora bien, ¿de dónde procede la palabra "placebo"? Etimológicamente proviene del término latín "placere", y significa "yo complaceré"<sup>(24)</sup>, se originó en la Edad Media a través de un salmo que se cantaba en los funerales, y empezaba con la frase: "Placebo Domino in regione vivorum", que significa: "Yo complaceré al Señor en la tierra de los vivos"<sup>(25)</sup>. En esta época se hicieron populares las plañideras, mujeres que contrataban los familiares del difunto para

que cantasen en el funeral, dicho término se relacionó al concepto de “sustitución casi fraudulenta de lo real” <sup>(26)</sup>.

Este término es utilizado desde el s. XVIII para describir tratamientos de complacencia al paciente. A partir del s. XX se fue incluyendo la palabra placebo en la literatura médica internacional y, a raíz de los ensayos aleatorios controlados (EAC), el placebo se convirtió en el tratamiento patrón (“gold estándar”), contra el cual se comparan los tratamientos de los ensayos clínicos. El objetivo es discriminar acciones farmacológicas de las drogas de otros factores físicos o psicológicos que puedan modificar los resultados observados <sup>(27)</sup>.

Así, se descubrieron tanto los beneficios terapéuticos, como los efectos secundarios que se le atribuían al placebo, ello dio la necesidad de introducir el término *nocebo*<sup>(23)</sup>. El efecto nocebo se conoce como la presencia de un efecto no deseado y proviene del latín *noere* (“te haré daño”). Al igual que el efecto placebo, el sistema nervioso central es el responsable de su acción la cual va en contra del propio paciente <sup>(28)</sup>.

Se deben distinguir dos términos que tienden a confusión “placebo” y “el efecto placebo”, lo que resulta una controversia, dado a que, si el placebo es una sustancia o procedimiento inerte sin ningún principio activo, no podría tener efecto alguno <sup>(29)</sup>.

Una definición reciente dice que el efecto placebo es: “*beneficio que resulta de un tratamiento simulado o de una experiencia de recibir cuidados médicos*” <sup>(23)</sup>. Otra definición más completa dice que el efecto placebo es la modificación, muchas veces fisiológicamente demostrable, que se produce en el organismo como resultado del estímulo psicológico inducido por la administración de una sustancia inerte, de un fármaco o de un tratamiento. Es la reducción de los síntomas, como resultado de la percepción de los pacientes de estar recibiendo una intervención terapéutica. No está limitado a medicamentos, sino que también es observado en procedimientos médicos, fisioterapia o cirugía. En general, la evaluación de estos criterios integra el concepto del efecto que puede producir un placebo, según es aceptado en la literatura médica actual <sup>(24)</sup>.

Es de destacar los diferentes tipos de placebos que se disponen. Por un lado, los placebos puros (inactivos), sustancias sin acción ni efecto farmacológico constituidos por sustancias inertes, como por ejemplo la lactosa o el almidón, cuyo medio es la investigación clínica, y por otro lado, los placebos impuros (activos), contienen alguna sustancia con cierta actividad farmacológica que no es de relevancia para la condición a tratar, como por ejemplo preparados, minerales o vitaminas a dosis bajas para terapia de cáncer, el medio sería la asistencia clínica<sup>(23)</sup> <sup>(30)</sup>.

### 1.2.1. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL PLACEBO

#### *Mecanismos psicológicos*

Los múltiples mecanismos psicobiológicos que se involucran en la respuesta placebo se han resumido en dos modelos: el modelo de la expectativa, el modelo del condicionamiento clásico.

- *El modelo de la expectativa:* en este modelo se explica la correlación entre la magnitud del efecto placebo y las expectativas generadas por la intervención terapéutica. Se expone, así como entre otros factores, el efecto placebo es mayor de acuerdo con el prestigio y autoridad del médico que prescribe, que tan invasivo sea el procedimiento o el número de veces que se deba tomar una píldora inerte.
- *El modelo del condicionamiento clásico,* también llamado condicionamiento pavloviano, es un tipo de aprendizaje asociativo que fue demostrado por primera vez por Ivan Pavlov. Estudiar la fisiología digestiva era el principal objetivo de Pavlov, a través de experimentos realizados en perros.” *Existe una relación natural, no condicionada, entre un estímulo y una respuesta no condicionada, los perros salivan naturalmente ante la presencia de comida. Sin embargo, en virtud de la continuidad temporal, es posible que otro estímulo pase a evocar también la respuesta, aunque antes no lo hiciera. Así, por ejemplo, ante la presencia del sonido de un diapasón unos segundos antes de la presentación de la comida, después de algunos ensayos, el ruido del diapasón evocaría confiablemente y por sí solo la respuesta de salivación, convirtiéndose así en un estímulo condicionado que produciría una respuesta condicionada*” <sup>(31)</sup>. Esta teoría comparada a la

respuesta placebo quiere decir que la exposición repetida del paciente a un estímulo condicionado (contexto global en el que se inscribe el acto terapéutico) y a un estímulo incondicionado (principio activo) va a generar un condicionamiento. De esta manera se observa la respuesta fisiológica esperada con la administración del principio activo tras la exposición al estímulo condicional <sup>(32)</sup>.

*“El mecanismo de la expectativa va a provocar una activación dopaminérgica mientras que el mecanismo del condicionamiento implica a la amígdala, al hipocampo y al núcleo accumbens a través del proceso de la memorización”* <sup>(33)</sup>.

### **Mecanismos neurobiológicos**

En el efecto placebo están implicados dos sistemas neurobiológicos:

- *El sistema dopaminérgico*: la satisfacción generada por la sugestión tras la aplicación de un placebo provoca la liberación de la dopamina, origen de la mejoría sintomática. La dopamina desempeñará una función en el componente motivacional del circuito de la recompensa.
- *El sistema opioide*: la hipótesis de los cambios neurobioquímicos con la toma de placebo ha sido confirmada. La administración de un placebo y de un opioide genera los mismos cambios cerebrales observados en las pruebas de imagen funcional, lo que hace pensar que la secreción de opioides endógenos se activa por la aplicación de un placebo. Asimismo, este efecto se confirma por la inhibición del efecto placebo tras la administración de la naloxona, antagonista de los opioides <sup>(33)</sup>.

### **1.2.2. ÉTICA EN EL USO DE PLACEBO**

El uso de placebos en el ámbito clínico aún es muy controvertido en cuanto a su validez ética. Se dice que se pueden emplear placebos en ciertas patologías en las cuales no existan guías de tratamiento específico o no haya un medicamento adecuado. Como base está la Declaración de Helsinki, documento internacional que describe los principios éticos para la realización de investigación clínica. En ella se afirma que sólo se emplearán placebos en los ensayos clínicos cuando no exista

tratamiento ya probado. Para determinar qué tan seguro y eficaz es un método diagnóstico, terapéutico o profiláctico, siempre deberá tomarse como base la frase *“primero no dañar”* <sup>(34)</sup>.

En la declaración de Helsinki, uno de los temas más polemizados fue el del placebo en las revisiones del 2008 y 2013 <sup>(35)</sup>. En el punto 33, se expone los usos del placebo y dice 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.*
- *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”* <sup>(36)</sup>.

El problema ético surge cuando el profesional de la salud, conociendo la importancia que el efecto placebo puede ejercer en el paciente, trate a éste sólo con medicamentos o terapias capaces de inducir en el enfermo el efecto placebo. ¿Es apropiado el uso de placebo en pacientes que quieren ser tratados con criterios científicos y que no han manifestado ningún consentimiento? Se tiene que tener en cuenta que en los ensayos clínicos es indispensable el consentimiento informado de los sujetos antes de empezar dicho ensayo, pero en el ámbito clínico no se cumple este criterio.

Clásicamente, el debate ético sobre el uso del placebo se abordaba en dos enfoques distintos. *“Una corriente de pensamiento ha centrado el debate en las consecuencias del acto: el utilitarismo. Para los utilitaristas la legitimidad de las*

*acciones debe valorarse en función de sus consecuencias*"<sup>(18)</sup>. Así, se deberá valorar únicamente la utilidad del placebo para el tratamiento del paciente. Frente al utilitarismo, otros autores han creído que la acción debe ser legítima en sí misma, independientemente de sus consecuencias positivas. Para estos autores el placebo, resulta inaceptable ya que implica el engaño al paciente <sup>(18)</sup>. Hoy en día, la bioética, con sus cuatro principios básicos (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia), puede permitir valorar los problemas médico-éticos de una forma más global:

- *Principio de autonomía*: este ha sido el principio que mayor rechazo ha generado con respecto al placebo. Tiende a ser rechazada la prescripción de medicamentos placebos ya que no ubica en un plano de igualdad, al que lo prescribe o administra y al paciente. En su contra, autores como Broggi, consideran que, *“aunque el principio de autonomía es un aspecto a considerar, el código deontológico obliga al profesional sanitario a hacer todo lo que esté en sus manos para curar al paciente”* <sup>(18)</sup>, por ende, los deseos y creencias del paciente debe resultar compatibles con este deber. En un intento de compatibilizar el derecho de la información del paciente con el compromiso de los sanitarios, se ha sugerido que el clínico podría utilizar el placebo y respetar el principio de la autonomía limitando la información que se le da al paciente («no mentir, pero no decir toda la verdad»). De Abajo considera que *“el principio de autonomía es gestionado en el ámbito privado de la relación médico-paciente, de lo que cabría deducir que sólo a ambos corresponde delimitar exactamente los límites de este principio bioético”* <sup>(11)</sup>. Es decir que para él es aceptable que en el plano de la relación privada que médico y paciente llegan a establecer en el proceso, pudiese estar aceptado el hecho de no decir toda la verdad.
- *Principio de la beneficencia*: este principio bioético exige buscar el mayor bienestar posible basado en la evidencia científica. No obstante, la evidencia científica se basa en la experimentación, el saber el potencial efecto beneficioso que el placebo otorga, más una buena relación médico-paciente, ejercerá la curación del enfermo. También se ha argumentado que, como en el caso principio de autonomía, su gestión corresponde al ámbito privado de la relación médico-enfermo, por lo que sólo les corresponde a ellos delimitar los términos. Por el

contrario, otros autores como Silber, apuntan que no se debe obviar el riesgo que supone el hecho de que el paciente llegase a ser consciente del engaño, lo cual, además de volver el tratamiento totalmente ineficaz, podría destruir la confianza que el paciente consigue tener en el clínico <sup>(18)</sup>.

- *Principio de no maleficencia y justicia*: estos principios están por encima del individuo y están gestionados por la Administración sanitaria. “*El principio de no maleficencia obliga a la Administración a garantizar que los medicamentos autorizados presenten seguridad, calidad, eficacia e información veraz. De igual modo, el principio de justicia impone a la Administración sanitaria una oferta debidamente ajustada a las necesidades sanitarias, sostenible en tiempo y financiada públicamente según criterios de eficiencia social*” <sup>(18)</sup>. Así, conforme con estos dos principios, y aunque en el plano privado de la relación médico-paciente pueda resultar ética la utilización del medicamento placebo, probablemente resulte complicado que la Administración sanitaria asuma la prescripción con estos criterios. La Administración debe garantizar un uso racional de los medicamentos, así como elevar los niveles de responsabilidad de los usuarios en su relación con la sanidad.

El uso del placebo puede verse desde distintas perspectivas, desde la mirada de paciente y desde el punto de vista del profesional de enfermería. En base a ello, se puede realizar un listado de problemas o inquietudes (Tablas 1 y 2), en función de cada caso en estudio. Por un lado, se tiene el punto de vista moral de la enfermera como es el que un paciente padezca dolor y se esté administrando una sustancia que carece de componente farmacológico y, por otro lado, el paciente sufre un engaño premeditado y puede incluso llegar a perder confianza en los profesionales sanitarios que le atiende.



**Tabla 1: Listado de problemas o inquietudes desde la perspectiva del profesional de enfermería.**

<b>Desde el profesional de enfermería</b>
Velar por la beneficencia del paciente “querer lo mejor para el usuario”.
Velar por la no maleficencia del paciente, evitando los riesgos de los efectos adversos que pueden llegar a ocasionar la muerte.
Entregar lo que corresponde y que es justo para el usuario.
El deber de cuidar al paciente y velar por su bienestar físico y psicológico.
Mirar de manera hostil o con desconfianza la dependencia del usuario al fármaco.
Falta de empatía y compasión con el usuario respecto a su proceso de enfermedad.
Engaño deliberado al paciente

Fuente: Villalobos C. Uso de placebo en usuarios dependientes de opiáceos: Una mirada desde la ética profesional de enfermería fundamentada por Epicuro y Aristóteles. Portafolio de bioética. 2019; pp: 50-58.

**Tabla 2: Listado de problemas o inquietudes desde la perspectiva del paciente.**

<b>Desde el paciente o usuario</b>
Necesidad y deseo de manejo del dolor
Prescripción médica realizada por el tratante, siendo parte de sus cuidados como cualquier paciente
Dependencia física y psicológica al fármaco.
Aspectos psicológicos y de entorno (institucionalización, soledad, alteración de la imagen corporal)
Efecto placentero y bienestar general que le otorga el fármaco.
Necesidad de atención y contención por parte del profesional de enfermería “Yo soy importante y necesito de tu atención”
Respeto de autonomía del usuario ¿está en capacidad de decidir, teniendo en cuenta esta drogodependencia?

Fuente: Villalobos C. Uso de placebo en usuarios dependientes de opiáceos: Una mirada desde la ética profesional de enfermería fundamentada por Epicuro y Aristóteles. Portafolio de bioética. 2019; pp: 50-58.

### 1.2.3. EL PLACEBO Y EL DOLOR

En la población general, la presencia de dolor de agudo moderado a severo deteriora la calidad de vida y reduce su funcionalidad. Si el alivio es insuficiente, puede tener consecuencias negativas a medio y largo plazo, como el desarrollo de dolor agudo persistente, cronificación del dolor, descompensación de la patología médica concomitante y secuelas psicológicas <sup>(37)</sup>.

El dolor crónico constituye un problema en la sanidad pública, se estima que el 20% de la población española sufre algún tipo de dolor cronificado. Pese a las dudas de sus efectos a largo plazo, los opioides se han convertido en el tratamiento de elección para aquellos pacientes que padecen dolor crónico de intensidad media-alta, representando así un 34% de la medicación prescrita con esta finalidad <sup>(38)</sup>.

Se conocen como opiáceos a aquellos fármacos cuya acción analgésica se produce gracias a su interacción con los receptores opioides de las neuronas del sistema nervioso central. El riesgo de adicción es la principal contraindicación de uso de estos analgésicos, por esta razón, se suele reservar su uso para tratamientos de corta duración en dolor muy agudo o esencialmente para aliviar el dolor en pacientes terminales. Existen cuatro tipos de receptores, aunque son tres los que presentan actividad farmacológica en relación con el dolor. La interacción de los opiáceos con los receptores depende de dos factores: la afinidad respecto al receptor y el tipo de acción sobre ellos. Se suelen clasificar en:

- *“Agonistas puros tipo morfina, entre ellos el fentanilo, la propia morfina y la metadona.*
- *Agonistas parciales: buprenorina.*
- *Agonistas puros: naloxona y naltrexona*
- *Agonistas-antagonistas: pentazocina, nalorina”<sup>(39)</sup>.*

Los del primer grupo, los agonistas puros, son muy adictivos. Presentan, además de su acción analgésica, una acción euforizante. Además de utilizarse para disminuir el dolor, los opiáceos tienen diversos usos como en anestesia, junto con el anestésico y un

bloqueante neuromuscular, o para conseguir analgesia, sedación y supresión de la respiración autónoma en el tratamiento de pacientes sometidos a ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos <sup>(39)</sup>.

### 1.3. JUSTIFICACIÓN

Este trabajo pretende estudiar el placebo, su efecto y su relación con el dolor. Se trata de revisar diversos estudios de autores desarrollados a lo largo de la historia, utilizando placebos para determinar su efecto, y cómo influyen en el alivio del dolor.

Se sabe que el placebo puede aliviar procesos dolorosos, pero ¿cómo es posible si carece de cualquier acción farmacológica? ¿Qué mecanismo de acción posee el placebo como para que el cerebro emita un estímulo positivo en el paciente? Estas preguntas se las podría preguntar cualquier persona que sienta interés por este concepto, pero el fin de este trabajo es investigar los beneficios atribuibles a los pacientes usando placebo, así como, despertar el interés de los sanitarios acerca de su uso.

Como se ha dicho con anterioridad, de este trabajo se podría extraer información para los profesionales sanitarios, con el fin de conocer los diferentes criterios de diversos autores a la hora de describir el placebo y su efecto; poder observar algunos ensayos clínicos de pacientes con dolor y sus efectos con el placebo, y por último se podrían revisar los aspectos éticos, que muchos sanitarios se han preguntado a la hora de prescribir o administrar placebos en el ámbito clínico.

### 1.4. OBJETIVOS

#### **Objetivo general**

Explorar investigaciones acerca del placebo a lo largo de la historia y el efecto que puede generar en los pacientes que padecen dolor.

#### **Objetivos específicos**

- Analizar resultados de investigaciones elaboradas por diferentes autores expertos en el placebo.

- Revisar ensayos clínicos realizados a pacientes que padecen dolor de agudo, moderado a severo, y cómo puede contribuir la utilización del placebo en el alivio del dolor de los mismos.
- Sintetizar los aspectos éticos acerca de la administración del placebo.

## 2. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo, se ha realizado una revisión bibliográfica, utilizando los términos: “placebo”, “efecto placebo”, “dolor”, “nocebo”, “ética”, “analgesia placebo”, que combinándolos con los descriptores booleanos +, AND y OR, como resultado generó varios artículos.

Las bases de datos utilizadas para la realización de esta búsqueda bibliográfica fueron:

- ScELO (Scientific electronic library online).
- MEDES (Medicina en español).

La mayor parte de los datos se han obtenido mediante la consulta directa y acceso a través de internet en las bases de datos o buscadores anteriormente citados como son ScELO (Scientific electronic library online), a través de los buscadores: Punto Q y Google Académico; siendo este último el que ofrece la posibilidad de acceso más amplio a publicaciones de interés para la elaboración del trabajo. Los medios de publicación utilizados y consultados han sido las revistas científicas: Revista de medicina respiratoria, Enfermería 21, Revista de investigación y ciencia... y diversas páginas oficiales (página oficial de la OMS, periódico el Mundo.)

La realización y búsqueda de información y material se realizó durante el mes de marzo y abril del 2020, limitándose a la búsqueda de artículos y publicaciones en inglés y español, aunque la gran mayoría fueron artículos en español. Los excluidos fueron aquellos que no se encontraban relacionados directamente con el objetivo del trabajo. En la tabla 3 se exponen los criterios de inclusión y exclusión de los artículos encontrados.

<b>Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión.</b>	
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Aquellos artículos que se puedan acceder de manera gratuita y que el texto esté completo.	Artículos de pago.
Artículos en español e inglés.	Artículos que no sean en español o inglés.
Artículos que traten directamente del placebo, su efecto y la historia.	Artículos con más de 30 años de antigüedad.
Estudios en los que se investiga el dolor relacionado con el placebo.	Aquellos estudios en los que se relaciona el placebo con enfermedades mentales, parkinson, asma.

Elaboración propia.

En la tabla 4, se expone la estrategia de búsqueda en bases de datos utilizada.

<b>Tabla 4: Artículos encontrados y seleccionados con la estrategia de búsqueda en bases de datos</b>			
<b>Bases de datos</b>	<b>Palabras claves</b>	<b>Artículos encontrados</b>	<b>Artículos seleccionados</b>
<b>Scielo</b>	Placebo	233	6
	Efecto placebo	100	3
	Ética	88	2
<b>MEDES</b>	Analgesia placebo	36	2
	Placebo	104	2
	Nocebo	5	1

Elaboración propia.

Tras la búsqueda en las bases de datos y habiendo excluido aquellos artículos que no interesaban, se seleccionó un total de 16. El motor de búsqueda utilizado fue google académico, tal y como se especifica en la tabla 5, encontrando los artículos que se exponen a continuación.

Tabla 5: Artículos seleccionados utilizando el motor de búsqueda Google Académico		
Buscador	Palabras claves	Artículos seleccionados
Google académico	Placebo	9
	Efecto placebo	3
	Dolor	2
	Ética	4

Elaboración propia.

Con google académico se seleccionó un total de 18 artículos

### 3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

#### 3.1. HALLAZGOS DEL PLACEBO A LO LARGO DE LA HISTORIA

Fue a finales del siglo XVIII cuando el término "placebo" formó parte de la literatura médica. En contraste con la opinión de William Cullen (1710-1790), quien incluyó esta expresión en la jerga médica en 1772, el mérito debe ser dado a Alexander Sutherland de los cuales es complicado obtener información biográfica. Éste, en su libro, *Intentos de revivir antiguas doctrinas médicas: I. De las aguas en general (1763)* ridiculiza a un cierto tipo de médico de moda a quien llama "Placebo" <sup>(40)</sup>.

Cerca de diez años más tarde, en 1772, William Cullen, utilizó el término por primera vez en sus conferencias clínicas, en relación con un paciente al que le dio una "medicina" de polvo de mostaza y aunque no estaba convencido de su efecto específico: "*No confío mucho en esta aplicación, pero lo di porque es necesario dar un medicamento, y como lo llamo yo, un placebo. Si hubiera pensado en alguna medicina interna habría sido una dosis de los polvos de Dover*" <sup>(40)</sup>. Los polvos Dover a los que hace referencia se trata de

un medicamento antiguo contra el frío y la fiebre que introdujo el doctor Thomas Dover y que se usó hasta la década de 1960. Contenía un 10% de opio, otro tanto de ipecacuana y sulfato de potasio <sup>(40)</sup>. Su principal preocupación no era qué prescribir, sino cómo satisfacer el deseo del paciente de algún remedio.

Michel de Montaigne <sup>(41)</sup>, en 1580, crea un nuevo género literario, el ensayo. Destinó una de sus obras al papel que ejerce la imaginación en el origen y curso de las enfermedades. Narró el episodio de una mujer que, creyendo haberse tragado un alfiler con el pan que comía, gritaba y sufría como si sintiera un dolor insoportable en la garganta, donde a su entender lo tenía atascado; una persona habilidosa que estaba cerca de ella, al no observar hinchazón ni otras complicaciones apreciables, consideró que era un tema de aprensión, y pensó que podría ser algún trozo de pan que le había arañado al tragar; por ello hizo vomitar a la mujer y puso a escondidas en su vómito un alfiler torcido. La paciente, creyendo haberlo expulsado, se sintió de pronto libre de todo mal y dolor <sup>(41)</sup>. Aquí se ve el poder de la mente, cómo creyendo que se había tragado un alfiler y el hecho de verlo en el momento en el que vomitó le quitó todo dolor que sentía al haberse arañado con el pan en la garganta.

En 1801, John Haygarth, mostró los resultados de lo que pudo haber sido el primer ensayo controlado con placebo. Un remedio común para varias enfermedades en ese momento era aplicar barras metálicas, conocido como tractores Perkins, en el cuerpo. Se cree que estas barras aliviaban los síntomas a través del efecto electromagnético del metal. Haygarth trató a cinco pacientes con tractores de imitación hechos de madera y se encontró con que cuatro aliviaron sus síntomas. Él utilizó los tractores de metal en los mismos cinco pacientes al día siguiente y obtuvo resultados idénticos: cuatro de cinco sujetos informaron de sentir alivio <sup>(42)</sup>. Se puede deducir que Haygarth tenía el conocimiento del efecto placebo cuando afirmó que *“una lección importante en la física está aquí para ser aprendido, la influencia maravillosa y poderosa de las pasiones de la mente sobre el estado y el desorden del cuerpo. Esto se pasa demasiado a menudo por alto en la cura de las enfermedades”* <sup>(42)</sup>. Además, escribió que el experimento *“demuestra claramente qué efectos maravillosos pueden producir en la enfermedad las pasiones de la esperanza y la fe, excitadas por la mera imaginación”* <sup>(42)</sup>. De hecho,

Haygarth no había abandonado la idea renacentista de que la imaginación era el mediador principal entre el cuerpo y la mente.

La primera vez que se utiliza placebo como tal en el grupo control está documentada en el ensayo publicado en 1927 por F.R. Ferguson, A.F.C. Davey y W.W.C. Topley <sup>(41)</sup>. Ellos compararon la vacuna contra el resfriado común con solución salina, desconociendo los individuos participantes, en cuál de los dos tratamientos habían sido asignados. Desde entonces, se ha utilizado el placebo en los ensayos clínicos en una metodología que alcanzó su punto máximo con la aportación fundamental de Austin Bradford Hill. Este autor define el ensayo clínico como un *“experimento diseñado cuidadosa y éticamente con el fin de contestar a preguntas concretas formuladas previamente”* <sup>(41)</sup>. Bradford Hill recalca en su libro *Principles of Medical Statistics*, la necesidad de realizar estudios que permitan la comparación de dos intervenciones terapéuticas. Él publicó en 1952, en el *New England Journal of Medicine* un artículo titulado *The Clinical Trial*, en el que abordó los principales aspectos científicos de esta nueva metodología. Durante los años siguientes el ensayo clínico se centró en el paradigma de la experimentación clínica y éste creció de forma exponencial <sup>(41)</sup>.

Otro autor innovador en los ensayos clínicos con placebo fue Lilienfeld <sup>(43)</sup>. Se llevó a cabo alrededor de 1931, cuando se comparó un medicamento llamado Sanocrysin con agua destilada para tratar la tuberculosis. Desde entonces, el placebo se ha relacionado con el tratamiento de ciertas enfermedades como el asma, el dolor o la ansiedad, e incluso con la medicina alternativa <sup>(43)</sup>.

Houston <sup>(44)</sup> fue uno de los primeros en creer y mantener la tesis de que la Historia de la Medicina es, en gran medida, la historia del efecto placebo. Él defiende que, el aliado más eficaz con que ha contado el médico a través de los siglos para llevar a cabo su labor ha sido su relación personal con el enfermo. Houston escribe que: *“Los agentes terapéuticos por medio de los cuales conseguían las curaciones eran sus propias personas. Sus procedimientos terapéuticos, tanto si eran inertes como peligrosos, fueron placebos, símbolos gracias a los cuales se sostenía la fe de los pacientes y la suya propia”* <sup>(44)</sup>. De hecho, el razonamiento de Houston apareció en el importante trabajo de "Principios y práctica médica de Osler" publicado en 1892, y se considera el mejor texto



en lengua inglesa de ese momento. En ella puede leerse: *“La fe en los dioses o en los santos cura a uno, la fe en las pequeñas píldoras a otro, la sugestión hipnótica a un tercero, la fe en un afable doctor a un cuarto... la fe en nosotros, la fe en nuestros métodos y drogas (es) el gran capital de la profesión... la piedra de toque del éxito en Medicina”*. Shapiro <sup>(44)</sup>, uno de los autores que más estudió a lo largo de su vida el efecto placebo, señaló sin rodeos que las 800 remedios y 700 drogas mencionadas en el famoso papiro de Ebers –que resume todos los conocimientos médicos del antiguo Egipto-, como los procedimientos usados por Esculapio, Hipócrates, Galeno y cientos de otros médicos destacados, han sido básicamente terapias no específicas o placebos a lo largo de la historia. Se considera que esta afirmación debería matizarse, ya que por ejemplo el opio y el cáñamo indio, han sido reconocidos y utilizados por muchas culturas en la antigüedad dado a que sus propiedades analgésicas les permitían realizar operaciones quirúrgicas, lo peligroso o inseguro que resultaba utilizar estos analgésicos era la dificultad para dosificar dichas drogas <sup>(44)</sup>.

Beecher <sup>(43)</sup> escribió una revisión clínica en el año 1955, de 15 estudios publicados en el Journal of the American Medical Association, que hicieron historia. El estudio no solo discutió la gran importancia del placebo, sino que también pidió el establecimiento de un nuevo modelo de investigación médica para asignar sujetos al azar y que a los mismos se les administre medicamentos activos o placebos. Lo que ahora llamamos ensayos controlados aleatorios, para que este poderoso efecto placebo no distorsione los resultados. Este autor demostró que los pacientes respondieron bien al placebo y definió el término placebo como: *“una falsa terapia, que puede usarse como una herramienta psicológica para el tratamiento de ciertas enfermedades mentales (como la neurosis); como recurso experimental para distinguir los efectos y recomendaciones reales de los medicamentos, así como una herramienta para estudiar el mecanismo de acción farmacológica”* <sup>(43)</sup>.

A partir de los años cincuenta del siglo pasado, se empezó a tratar el placebo como una entidad propia, fue una época especialmente relevante para el ámbito de la ciencia. En esa década, y en la siguiente, se comenzó a analizar, de forma sistemática, la propiedad curativa de tratamientos inespecíficos (tratamientos que estaban funcionando,

pero no se entendía el por qué) y necesariamente, de estas investigaciones se empezó a concebir el efecto placebo como un fenómeno no precisamente asociado con los atributos despectivos de “engaño” o estafa. Los científicos, desde hace unos 30 años, han empezado a analizar el placebo por sí mismo, es decir, intentan ir aclarando cuándo funciona, cómo funciona, en quién funciona y hasta qué punto funciona. Todavía se está lejos de obtener todas las respuestas para todas estas preguntas, pero cada vez se intenta alejar más de lo milagroso o inexplicable.

Punnet, en el año 2012, entrevistó a Kirsch el director asociado de la Universidad de Harvard en la investigación del placebo. Este científico informa que los efectos secundarios que tienen algunos pacientes a causa de algún tratamiento médico, los efectos negativos no se deben al tratamiento en sí, sino a la mera creencia de que podrán sufrir esos efectos. Es bien sabido que alrededor de un 25% de los pacientes que participan en ensayos clínicos de nuevos fármacos, que no perciben dicho fármaco (reciben una sustancia inocua), experimentan los mismos efectos secundarios dañinos que los que reciben el medicamento de verdad <sup>(45)</sup>. Las personas que creen tener un riesgo alto de contraer alguna enfermedad, las que son consideradas hipocondriacas, son más propensas a adquirir esas dolencias que las personas que no tienen dicha preocupación o creencia. Según se demostró en un estudio, las mujeres que pensaban que eran propensas a padecer algún infarto tenían casi cuatro veces más probabilidades de morir de enfermedades coronarias que otras mujeres con los mismos factores de riesgo. Kirsch, en la entrevista, concluye: *“a veces, los peores hechiceros no están en la calle, sino dentro de nuestros propios cerebros”* <sup>(45)</sup>. Punnet, recordaba el suceso de un joven que intentó suicidarse después de que su pareja lo dejara. El chico, que se había tomado 29 pastillas que tenía en su mesa de noche, al reaccionar de la gravedad del asunto se arrepintió de lo que había hecho y fue llevado al hospital por un vecino. El joven llegó ansioso, con una tensión arterial muy baja y su respiración era casi inexistente. Los médicos hicieron todo lo que debía hacerse en estos casos, pero el chico no mejoraba. El examen toxicológico no indicaba ningún envenenamiento. El joven se encontraba participando en un ensayo clínico de un medicamento nuevo y, sin saberlo, estaba en el grupo placebo. El chico se había dado literalmente una sobredosis de

placebo. Pocos minutos después de conocer la verdad, el chico se sintió muy aliviado y sus constantes vitales se estabilizaron <sup>(45)</sup>.

El efecto nocebo puede circular en una ruta muy similar al efecto placebo. Ocurre a lo largo de un continuo donde las expectativas y creencias manipulan la realidad nuevamente (de manera negativa). Las experiencias previas activan un inadecuado pesimismo, un fatalismo, una actitud de desesperanza, porque sabemos que se puede aprender a ser pesimista, a generar expectativas negativas sobre nosotros mismos, nuestro futuro y el mundo que nos rodea <sup>(45)</sup>.

### **Efecto nocebo**

En el año 1961, Kennedy introdujo el término nocebo, su hallazgo se produjo después de notar reacciones adversas inespecíficas a los medicamentos, él realizó una hipótesis para tener paralelismos con el efecto placebo <sup>(46)</sup>. Desde un punto de vista psicológico, el efecto nocebo implica la anticipación negativa en forma de ansiedad, miedo o repulsión al tratamiento. Se puede decir que los humanos tienden a percibir lo que desean percibir. Esta expectativa negativa no solo determina la aparición de reacciones adversas, sino que también reduce la eficacia del tratamiento o interfiere con el curso de la enfermedad <sup>(47)</sup>. Un ejemplo muy utilizado para explicar el fenómeno nocebo, es el experimento realizado por Schweiger and Parducci en 1981 <sup>(47)</sup>, en el que reunieron a un grupo de estudiantes y les dijeron que podrían sentir dolor de cabeza ya que iban a ser sometidos a un procedimiento (administración de corriente eléctrica en sus cabezas). Finalmente, no se les expuso a la corriente eléctrica y la gran mayoría de los estudiantes indicaron que les dolía la cabeza. ¿Esto quiere decir que, si se condiciona a una persona diciéndole que va a experimentar una reacción negativa, aunque no la experimente, el impacto psicológico será realmente negativo?

Unos años más tarde, Kissel y Barrucand expusieron el concepto nocebo, lo distinguieron del placebo, solo basándose en resultados positivos y negativos, con este concepto Kennedy estaba de acuerdo <sup>(42)</sup>. Hahn, en 1997, extendió el concepto, observando que la mayoría de los síntomas negativos estaban ligados a la expectativa del paciente y las emociones asociadas, y esto podría generar efectos indeseables. La

expectativa puede ser, en algunas situaciones, un mediador más potente en la respuesta clínica que el propio tratamiento<sup>(46)</sup>. Hahn sugirió que el efecto nocebo es, en realidad, un efecto secundario del placebo, propone una definición que tiene en cuenta el efecto nocebo en base al resultado esperado por el receptor. Esto significa que, si la gente espera un impacto negativo y ocurre, se llamaría el verdadero efecto nocebo<sup>(42)</sup>.

Los conceptos éticos dificultan el conocimiento del efecto nocebo. Primero, como en los estudios sobre el efecto placebo, los estudios experimentales de efectos nocebo implican el engaño de los participantes. Así pues, los participantes no pueden intervenir con información completa, lo que dificulta el consentimiento informado. En segundo lugar, se espera que estos estudios sobre los efectos del nocebo produzcan resultados perjudiciales. Ambos inconvenientes dificultan la investigación de los efectos del nocebo<sup>(42)</sup>.

El efecto nocebo es un factor importante en los resultados clínicos. Los científicos deben ser conscientes de su existencia e impacto, y ser capaces de reconocer este fenómeno. Existen estrategias sobre cómo gestionar y minimizar el efecto nocebo, incluyendo cómo presentar información de manera óptima a los pacientes, dar forma a sus expectativas y manejar los efectos secundarios emergentes. Sólo siendo consciente de los infortunios, uno puede dirigir alrededor de ellos.

### 3.2. DOLOR Y ENSAYOS CON PLACEBO

En las últimas semanas de la segunda Guerra Mundial, Henry Beecher mencionado anteriormente, pionero anesthesiólogo y gran investigador del placebo, se quedó sin morfina. Beecher estaba de misión en la guerra y tenía que operar a un soldado gravemente herido. Este médico tenía miedo de que sin administrar la analgesia, pudiese provocar un colapso circulatorio. La enfermera preparó una inyección y se la administró al paciente. Pero en vez de cargar morfina, cargó solución salina. El soldado se tranquilizó igual que si le hubiesen administrado morfina, esto sorprendió a este autor. El paciente afirmó que no sintió apenas dolor. Gracias a esto Beecher estudió y profundizó en el efecto placebo y se convirtió en un pionero de la investigación placebo<sup>(48)</sup>.

Hoy en día se sabe que la expectativa de recibir un tratamiento tiene efecto terapéutico. No obstante, el efecto puede variar según la enfermedad y el tratamiento. Los detalles cuentan: las pastillas rojas son más efectivas que las azules, cuatro píldoras resultan más efectivas que dos y un placebo caro surte más efecto que uno barato <sup>(48)</sup>.

Durante mucho tiempo, se creyó que el éxito del placebo se debía a la subjetividad de los pacientes. Se sospechaba que en los ensayos que se vinculaba el efecto placebo con el dolor, los pacientes solían informar que el dolor se había aliviado, con el fin de satisfacer a los investigadores. Sin embargo, cuando hoy en día es posible comprender su impacto en el cerebro y el cuerpo humano, estas declaraciones llegan a su fin.

El ámbito donde mejor se puede observar este efecto es en los procesos dolorosos. El dolor recorre un largo camino: si nos hacemos daño, la señal dolorosa viaja desde las terminaciones nerviosas libres en los tejidos del encéfalo, desplazándose por las largas fibras nerviosas periféricas y la médula espinal <sup>(48)</sup>.

Hoy, a través de la investigación, el proceso del dolor y el placebo se pueden dividir en tres etapas. En primer lugar, el efecto calmante de un placebo comienza en la médula espinal. En el asta posterior de la médula, las señales se transmiten a través de los nociceptores (sensores del dolor) de la piel o la periferia del organismo, hasta el encéfalo. En esta fase los opioides endógenos frenan esa transmisión. En segundo lugar, las expectativas previas, así como la esperanza del paciente, se reflejan en las estructuras profundas del encéfalo, como en el núcleo amigdalino o el núcleo accumbens, que forma parte del sistema de recompensa neuronal. En estas estructuras, diferentes neurotransmisores ayudan a la relajación. Y en tercer lugar actúa la corteza prefrontal que es la máxima autoridad de la corteza cerebral, que inhiben las áreas encargadas del procesamiento del dolor y de la negatividad <sup>(48)</sup>.

El conocimiento de los procesos neurobiológicos de la respuesta placebo ha progresado mucho. Cualquier tratamiento farmacológico tiene dos componentes: el específico farmacodinámico y el placebo. Este último, es inducido por el contexto psicosocial en que se da el tratamiento y produce expectativas de beneficio terapéutico.

El analgésico, por ejemplo, tiene un efecto farmacodinámico sobre las vías ascendentes (bottom-up) del dolor, pero también actúa sobre los mecanismos descendentes (top-down) del control doloroso, las vías de la expectación <sup>(49)</sup>. El uso del placebo no es ausencia de tratamiento, sino la falta de medicamento activo. Es una respuesta al acto de ser tratado, no al tratamiento mismo. Sin embargo, hay dudas; por ejemplo, cómo y cuándo los mecanismos opioides y no-opioides participan en la analgesia placebo.

La administración del placebo combinada con la sugestión de que es un analgésico (contexto verbal) puede reducir el dolor tanto por mecanismos opioides como no opioides. Pero ¿dónde ocurren estos procesos? Estudios con tomografía por emisión de positrones muestran imágenes de zonas cerebrales que participan en la analgesia placebo y también apoyan la hipótesis opioide <sup>(49)</sup>. Se observó que las regiones cerebrales alteradas por el placebo y por el agonista opioide remifentanil son las mismas, lo cual señala un solo mecanismo relacionado con la analgesia inducida por placebo (efecto psicosocial) y por un opioide (efecto farmacodinámico). La administración del placebo activó la corteza del cíngulo anterior rostral (CCAr), la corteza orbitofrontal (OrbF) y la ínsula anterior (INSa); también hubo una significativa covariación de actividad entre la CCAr y el puente inferior más bulbo, y una covariación subsignificativa entre CCAr y sustancia gris periacueductal (GPA) <sup>(49)</sup>. Los datos indican que un circuito descendente CCAr–GPA–puente–bulbo, modulador del dolor, está involucrado en la analgesia placebo; esto sugiere que el circuito modulador GPA–puente–bulbo está relacionado con las funciones cognitivas complejas como la analgesia placebo <sup>(49)</sup>.

Otro estudio usó resonancia magnética para el análisis de las regiones cerebrales implicadas en la analgesia placebo. Éste mostró que la actividad de las regiones del dolor, particularmente tálamo, INSa y CCAr disminuye con el tratamiento placebo, lo cual señala que los placebos reducen la transmisión nociceptiva a lo largo de las vías del dolor <sup>(49)</sup>. Es más, durante la fase de anticipación de la respuesta placebo analgésica, se halló activación de las cortezas prefrontal dorsolateral, OrbF, prefrontal medial y anterior, parietal superior y de la GPA, lo cual sugiere que se activa una red cognitiva evaluativa justo antes de la respuesta placebo <sup>(49)</sup>. La elevada actividad de la GPA parece indicar

que una liberación de opioides endógenos es activada en la fase anticipatoria de la respuesta placebo <sup>(49)</sup>.

En la historia de la investigación de la farmacología los placebos fueron clave. Cuando se empezó a investigar esta área, se dieron cuenta que no era suficiente someter a un grupo de pacientes que siguiesen el tratamiento y compararlo con otro que no lo llevase a cabo. Los investigadores se dieron cuenta que el mero hecho de “hacer algo” podía influir en el efecto de esa sustancia. A partir de ahí era imprescindible que para que un fármaco se comercializará se incluyera un grupo experimental (pacientes a los que se le administraba el fármaco), un grupo control (pacientes que no recibían ningún tratamiento) asimismo con un grupo placebo (pacientes a los que se les administraba una sustancia inocua). La resta del efecto entre el grupo experimental del obtenido del grupo control y del grupo placebo era el efecto “real” de ese fármaco <sup>(45)</sup>.

En la actualidad se sabe que detrás del efecto placebo están las convicciones y las expectativas. Es muy importante la persona que suministra el placebo, su actitud. La sensación de consuelo y calidez cuando alguien se preocupa por nosotros puede contribuir a que nos sintamos mejor. Esto se demostró en un estudio de sobre el síndrome del intestino irritable (Kaptchuk et al.,2010) en el que se administró a los pacientes placebo de dos formas diferentes. En la primera, los médicos atendían poco tiempo y en un modo neutro a los pacientes, diciéndoles de forma escueta «aquí tenéis la medicación, esto forma parte de un ensayo clínico». Con el otro grupo de pacientes, sin embargo, el médico pasaba más tiempo, era más cercano y los escuchaba, es decir, prestaba atención a lo que los pacientes querían decir y preguntar. Los que fueron atendidos por un sanitario atento y cariñoso mejoraron mucho más que los otros <sup>(45)</sup>.

Goldk, Wit y Otto en uno de los trabajos pioneros en los que aplicaron las llamadas técnicas «a ciegas», demostraron, en 1937, el importante papel que desempeña la confianza del médico en el tratamiento que aplica, en los resultados terapéuticos que obtiene. Al utilizar una técnica «simple ciego» estrategia en la que los sujetos no pueden diferenciar la sustancia inerte de la droga activa pero el administrador sí, consiguieron mejores resultados con la droga activa que con el placebo, pero al repetir la experiencia con una técnica «doble ciego», en la que ni el sujeto ni el administrador pueden

diferenciarlas, los resultados obtenidos con la droga activa y con el placebo fueron similares <sup>(44)</sup>.

También, los científicos Park y Covi en un ensayo realizado en el Johns Hopkins, Hospital de Baltimore, mostraron que, aunque se dijera explícitamente a los pacientes que se les administraba un placebo, éstos mejoraban. Estos autores llevaron a cabo su investigación con 15 sujetos neuróticos a los que se facilitó la siguiente explicación:

*“Muchas personas con el mismo tipo de problema que usted han mejorado al administrarle una píldora de azúcar, esta píldora no contiene ningún medicamento. Estoy seguro de que si la toma mejorará. ¿Está dispuesto a probarla?”* <sup>(44)</sup>.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- De los 15 pacientes, 14 volvieron a la segunda cita.
- 13 de los 14, experimentaron una disminución de los síntomas hasta un 41%.
- 3 se quejaron de efectos secundarios.
- 9 se manifestaron seguros de que el motivo de su mejoría era la píldora de azúcar.
- 4 afirmaron que la píldora de azúcar “era el mejor tratamiento que habían recibido en su vida”.
- No existieron diferencias entre los efectos observados en los 8 sujetos que creyeron en la información facilitada en la primera visita, y los 6 que, a pesar de dicha información, estaban convencidos de que se les estaba administrando una droga activa <sup>(44)</sup>.

Un trabajo interesante de Evans proporciona la misma evidencia. Este autor, tras analizar varias investigaciones en las que se comparaban los efectos de diferentes analgésicos activos y placebos, llega a la conclusión de que la eficacia de un placebo en relación con la de una dosis normalizada de un agente analgésico, administrada a través de una técnica doble ciego, se mantiene constante alrededor del 50 %. En otras palabras, que la eficacia de un placebo es directamente proporcional a la eficacia aparente del agente farmacológico activo. Si bajo la técnica doble ciego, se administran morfina y placebo, la eficacia de este último será, aproximadamente, de



un 50% respecto al efecto analgésico de la morfina; pero si los que se comparan son la aspirina y un placebo, este último conseguirá, un efecto analgésico de un 50 % respecto al obtenido con la aspirina. Este autor considera que las expectativas del administrador respecto a la potencia de la droga que está administrando se comunican a través de algún medio al paciente y constituyen un poderoso mediador de la eficacia terapéutica que se consigue <sup>(44)</sup>.

También existen ensayos donde el placebo no ha demostrado ser útil en el control del dolor. Un ensayo aleatorizado, doble ciego realizado por varios médicos, quiso determinar la eficacia de la morfina vía epidural postparto, comparando dosis de 2 mg o 3 mg frente a placebo. En el ensayo participaron 114 pacientes, a las cuales les separaron en tres grupos:

- a) En el primer grupo agruparon a 38 personas administrando 2 mg de morfina.
- b) En el segundo administraban 3 mg de morfina a 39 pacientes
- c) Y el tercero, fue el grupo control (placebo), en el cual se agruparon a 37 personas.

A los grupos a) y b) se les administró la morfina 1 hora después del parto al igual que al grupo control el placebo, para evitar el efecto analgésico residual del anestésico local y de los opiáceos suministrados para la analgesia epidural durante el trabajo de parto <sup>(50)</sup>.

El número de mujeres que pidieron la aplicación de analgésico adicional fue de 4 del total de 38 en el grupo de 2 mg y de 2 de las 39 del grupo de 3 mg, en comparación con 12 de 37 del grupo control. La reacción adversa más común fue el prurito, especialmente en las primeras cuatro horas después del parto; su incidencia fue del 36,8% (14 pacientes) del grupo experimental de 2 mg de morfina, 30,7% (12 pacientes) en el grupo de morfina y 8,1% (3 pacientes) en el grupo control. Las náuseas y el vómito estuvieron presentes en el 15,4% de las mujeres del grupo tratado con 3 mg en comparación con el 2,7 % del grupo control. Se hallaron dos casos de retención urinaria en el grupo de 3 mg, los cuales requirieron de colocación de sonda vesical <sup>(50)</sup>.

Con esto se puede concluir que en el estudio del grupo placebo, el manejo analgésico fue deficiente, que los efectos adversos fueron mayores en los grupos experimentales, especialmente cuando se aplicaron 3 mg de morfina.

Es decir, se tienen opiniones positivas acerca del uso del placebo en el dolor dentro de un aspecto psicológico, dentro de los mecanismos de expectativa y condicionamiento es visible gracias a estudios anteriormente comentados que ejerce una importante misión en el campo psiológico. Así mismo, las zonas cerebrales que se activan cuando se le hace creer al paciente que está siendo sometido a un tratamiento que va a ser beneficioso para su salud (expectativa), son similares a las zonas que se activan cuando se administran opiáceos. Cabe destacar la importancia de la relación del profesional sanitario con el paciente, así como las experiencias previas de cada uno, y las creencias.

En su contra, en el estudio en el que se compara la morfina por vía epidural con el placebo, se concluyó a través de los resultados que, el uso de la morfina fue más resolutivo en cuanto al dolor postparto que el placebo, pero los efectos adversos, lógicamente, fueron menores en las pacientes tratadas con placebo.

En las siguientes tablas (tablas 6 y 7) se presentan los autores con más relevancia en la historia del placebo y en la investigación de este, resumidamente, para fijar los conceptos establecidos a lo largo del trabajo.

**Tabla 6: Hallazgos de autores en la antigüedad hasta mitad del s. XX en relación al placebo y su efecto.**

Autor	Fecha	Cita/ Hallazgo	Resultados
Michel de Mointagne <sup>(41)</sup>	1580	Ejemplo: la mujer y el alfiler.	Creador del género literario del ensayo, destinó una de sus obras al papel que ejerce la imaginación en el origen y curso de las enfermedades.
Alexander Sutherland <sup>(40)</sup>	1763	En su libro, <i>Intentos de revivir antiguas doctrinas médicas: I. De las aguas en general (1763)</i> , ridiculiza a un cierto tipo de médico de moda a quien llama "placebo".	Es el primer autor en introducir en la literatura médica el término placebo.
John Haygarth <sup>(42)</sup>	1801	Realizó un ensayo con los tractores de Perkins y una imitación de los tractores en madera y obtuvo los mismos resultados.	Mostró los resultados de lo que pudo haber sido el primer ensayo controlado con placebo.
F.R Ferguson, A.F.C. Davey y W.W.C Topley <sup>(41)</sup>	1927	1ª vez que se utiliza el placebo en un ensayo.	Se comparó vacuna para el catarro común con suero salino, desconociendo los individuos a qué tratamiento habían sido asignados
Lilienfeld <sup>(43)</sup>	1931	Pionero de los ensayos controlados, comparó una droga conocido como sanocrysin con agua destilada.	Esto fue utilizado para la investigación de la tuberculosis.
Houston <sup>(44)</sup>	1938	<i>"Los agentes terapéuticos por medio de los cuales conseguían las curaciones eran sus propias personas. Sus procedimientos terapéuticos, tanto si eran inertes como peligrosos, fueron placebos, símbolos gracias a los cuales se sostenía la fe de los pacientes y la suya propia"</i>	Él defiende que, el aliado más eficaz con que ha contado el médico a través de los siglos para llevar a cabo su labor ha sido su relación personal con el enfermo.

**Tabla 7: Hallazgos de autores desde la mitad del s.XX hasta la actualidad en relación con el placebo y su efecto.**

Autor	Fecha	Cita/ Hallazgo	Resultados
A. D. Berg <sup>(16)</sup>	1950	«toda intervención terapéutica, incluido el propio placebo tiene efecto placebo»	Disocia los conceptos placebo y efecto placebo.
Austin Bradford Hill (41)	1952	En su libro <i>Principles of Medical Statistics</i> , la necesidad de realizar estudios que permitan la comparación de dos intervenciones terapéuticas.	La metodología de los ensayos clínicos llega a su punto máximo gracias a sus aportaciones.
Beecher <sup>(43)</sup>	1955	Publicó 15 estudios, en los que se enfatizó el placebo y lo más importante, creyó necesario la asignación aleatoria de sujetos a los que se les administrase placebo o medicamento activo.	El ensayo controlado aleatorio.
Walter Modell <sup>(12)</sup>	1960	Hizo famosa la definición de efecto placebo como “la única característica común a todos los medicamentos”.	Refiriéndose así al efecto favorable que aparece en un paciente por recibir una intervención potencialmente curativa
Kennedy <sup>(46)</sup>	1961	Primer autor que describe el término nocebo.	Su hallazgo se produjo después de notar reacciones adversas inespecíficas a los medicamentos, él realizó una hipótesis para tener paralelismos con el efecto placebo.
Hahn <sup>(46)</sup>	1997	Extendió el concepto nocebo, ya que observó que la mayoría de los síntomas negativos estaban ligados a la expectativa del paciente y las emociones asociadas, y esto, podría dar lugar a efectos indeseables	La expectativa puede ser, en algunas situaciones, un mediador más potente en la respuesta clínica que el propio tratamiento
Sauro y Greenberg (15)	2005	Deducen que el efecto analgésico del placebo desaparece con la administración de la naloxona.	A través de la realización de 122 ensayos clínicos, deducen que los opiáceos endógenos parecen ser uno de los mecanismos mediadores del efecto placebo, esta conclusión ha sido corroborada a través de estudio de imagen y resonancia magnética nuclear.

## 4. CONCLUSIÓN

Analizando la información, ¿se debería usar placebos? Está claro que tiene factores positivos y factores negativos. Pueden ser beneficiosos para el tratamiento de dolor psicológicamente hablando, pero no hay placebos universales, por lo que no se puede asegurar su éxito en todas las patologías. De cualquier manera, los placebos han sido utilizados desde la antigüedad, pero en lo que respecta con el conocimiento actual, ¿es ético? ¿Se está engañando al paciente? Depende del placebo y del uso dado al mismo. Sí existen evidencias de que el uso del placebo trae consecuencias positivas para aliviar o tratar el dolor, no se está mintiendo al paciente, simplemente se le está aconsejando un tratamiento que puede ayudarle. Se puede generar la duda de que los placebos no sirvan para mitigar el dolor, pero por los casos en que sí ayuda, Spiegel <sup>(44)</sup> comenta ¿no es mejor usarlos que no hacerlo? Está claro que los placebos no tienen una eficacia 100% demostrable al igual que muchos otros medicamentos o terapias. Si hay un medicamento con mayor eficacia a la de un placebo, será recomendable utilizar el de mayor evidencia científica. Los placebos no curan condiciones fisiológicas, por tanto, a la hora de usarlos hay que hacerlo con bastante precaución. El placebo es efectivo a nivel psicológico gracias a las teorías que se mencionaron: el condicionamiento y la expectativa. Se debe tener en cuenta que existe el dolor psicológico con consecuencias fisiológicas. Por ejemplo, un tumor puede ser la causa, y el placebo u otras terapias pueden reducir el dolor, pero no puede eliminar la causa: el tumor.

El dolor y el placebo deben estudiarse de manera compleja: hay muchos tipos, muchas influencias, muchas causas, por ello es complicado encontrar una solución general, y la prueba de su especificidad son los diferentes efectos de las diferentes poblaciones. El que se razone que en algunos casos es conveniente el uso del placebo en ciertos tipos de dolor, no quiere decir que siempre sea adecuado. Pero en casos particulares, es mejor que no usar nada. Para distinguir, es necesaria la realización de más ensayos clínicos donde el placebo sea el núcleo de la investigación. En varios casos la acupuntura u homeopatía se desacredita por ser placebos y/o pseudocientífico, no obstante, es cierto que pueden causar efectos desfavorables, es decir, pueden actuar como nocebo, pero se puede apreciar en varios testimonios la utilidad en el tratamiento

del dolor. Con la incorporación de más estudios científicos, se podría observar la validez de los efectos positivos y suprimir los efectos negativos.

En cuanto a los aspectos éticos, se tienen que tener en cuenta los dos puntos de vista que competen, el del paciente, que es “engañado” con un buen propósito, y el del sanitario, que se ve en ciertos casos en la tesitura de tener que utilizar placebo en casos donde, por ejemplo, ya no se pueda administrar más analgesia, pero el paciente siga refiriendo dolor, o en aquellos casos en los que se le quiere bajar la dosis de algún medicamento al paciente. Por ello, es necesario el uso del consentimiento informado, no sólo en los ensayos clínicos, sino en el ámbito clínico.

Se ha hecho esta revisión bibliográfica con el fin de conocer la historia de este término tan utilizado desde la antigüedad, y que hoy en día se le denomina placebo. Cabe destacar la gran labor de autores como: Beecher que, gracias a la aparición heroica de una enfermera, se dedicó a estudiar este fenómeno; Berg por disociar los conceptos placebo y efecto placebo; Shapiro por indagar, en lo que en la antigüedad se conocía como “poder milagroso” y sanaba al enfermo, él expuso que todos los remedios utilizados para ese fin, eran placebo; Kennedy por descubrir que el placebo también podría tener efectos adversos, lo que hoy se conoce como efecto nocebo.

Se concluye que el uso del placebo está aprobado si: se respetan los aspectos éticos recogidos en la Declaración de Helsinki; cuando no haya una mejor alternativa de tratamiento, y sobre todo cuando el fin sea buscar el bienestar del paciente y la progresión de la ciencia.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Díaz Novás J. El placebo: luces y sombras. Rev habancienméd [Internet]. 2008 Dic [citado 2020 Abr 13]; 7(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2008000400011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000400011&lng=es).
- (2) Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. 22ed. España: Espasa Libros; 2001. [Citado: abril 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/placebo?m=form>
- (3) Balboa R, Ballesté S, Barres JM, Font N, Forés R, Brisa A. Enciclopedia Gran Vox. Placebo. Barcelona. Colás J. Octava edición; 2001, vol 8, pp: 3151-3152.
- (4) Albet M, Cardona M, García-Pelayo R, Izard M, Oliver G, Pareja L, et col. Enciclopedia Larousse. Placebo. Editorial Planeta. Tercera edición. 1984 nov; vol 15; pp: 7832
- (5) Platón. Cármides. Biblioteca digital. Menorca. 2017 feb; texto nº2497, pp: 7-8. [Citado 2020 Abr 14]. Disponible en: <https://www.textos.info/platon/carmides>.
- (6) Brea-Claramonte M. El signo en el nacimiento de la gramática general: De Platón al Brocense. Signa: Revista de la Asociación Española de Semiótica 2000;9(9):457-476. [Citado 2020 Abr 14]. Disponible en: <http://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmckd298>
- (7) Walter O. Sete notas sobre a cura pelo nada. Revista Portuguesa de Psicossomática [en línea]. 2003, 5(2), 155-159[fecha de Consulta 25 de Marzo de 2020]. ISSN: 0874-4696. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28750215>
- (8) Cupul-Magaña F. Cocodrilo: medicina para el alma y el cuerpo. Historia de la Medicina.RevBiomed 2003; 14:45-48. [Citado 2020 abril 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v14i1.339>
- (9) Corradi T, Young P. Imhotep (2700-2650 a. C.): el gran médico egipcio. Fronteras en Medicina 2016;11(2):60-64. [Citado 2020 abril 15]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/323397484\\_Imhotep\\_2700-2650\\_a\\_C\\_el\\_gran\\_medico\\_egipcio](https://www.researchgate.net/publication/323397484_Imhotep_2700-2650_a_C_el_gran_medico_egipcio)

- (10) Benedí J, Martín-Aragón S. Placebos pasado y presente. JAMA 2014 Oct 22;18(9): 74-77
- (11) J. de Abajo F, M. García D. Ética del uso del placebo en investigación clínica. Scientific American. 1997 nov; pp: 4-13.
- (12) Abarca A, Chacón S, Espinosa S, Fabiola; Vera-Villaruel et al. Placebo y Psicología Clínica: Aspectos Conceptuales, Teóricos e Implicancias. Terapia Psicológica de Psicología Clínica Chile. 2005 jun; 23(1); pp: 73-82
- (13) Fernández C, Chavarría I. Investigación clínica de medicamentos: reseña histórica. Ecrin. 2012 may; 2 (5): pp: 1-5
- (14) Vrhovac B. Placebo and its importance in medicine. Int J Clin PharmacolBiopharm. 1977 Apr; 15 (4): 161-5.
- (15) Forcades T, Caminal J, Rodríguez N, Gutiérrez T. Efecto placebo frente a efecto terapéutico en la práctica clínica y medicinas complementarias y alternativas. Atención Primaria 2007;39(2):99-102.
- (16) Franco, M.D. Álvaro. Dilemas éticos sobre el uso de placebo en investigación terapéutica. rev.colomb.psiquiatr. [Internet]. 2003 Mar [cited 2020 Mar 30] ; 32( 1 ): 93-107.
- (17) Shapiro AK. A contribution to a history of the placebo effect. BehavSci 1960; 5: 398-430.
- (18) Caamaño F, Lado E, Gestal-Otero JJ. ¿Es legítimo el uso de placebo en atención primaria? Atención Primaria 2000 Jan1,;26(10):700-702
- (19) McMahon CE. The placebo effect in renaissance medicine. J Am Soc Psychosom Dent Med 1975; 22: 3-9.
- (20) Demirdjian G. Pediatría basada en la evidencia: Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. Researchgate. 2006 Enero; 104(1):58-67
- (21) Scublinsky D. El efecto placebo y el dolor. RevArgReumatol. 2014;25(1): 06.
- (22) Bergado JA. El Homo sapiens, la fe y el efecto placebo. Revista Cubana de Salud Pública 2012;38 (5):679-685.



- (23) Sanchis J. El Placebo y el efecto placebo. Medicina respiratoria[internet]. 2012[citado 2020 abr 1 3]; 5 (1): 37-46. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/volumen5/vol5-n1-5.pdf>
- (24) Lam Díaz RM, Hernández Ramírez P. El placebo y el efecto placebo. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 2014 Sep1;30(3):214-222.
- (25) Lemoine P, B Lachaux. Placebo y efecto placebo. Enciclopedia práctica de medicina. 2002;6(1):1-3
- (26) Carné F. Uso de placebos en ensayos clínicos. Humanitas. Barcelona. 2006 sep; nº7, pp: 1-10.
- (27) Tempone Pérez SG. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. Anales de Medicina Interna 2007 May1;24(5):249-252.
- (28) Ferreres J, Baños J, Farré M. Efecto nocebo: la otra cara del placebo. Medicina Clinica 2004;122(13):511-516.
- (29) Rodríguez Martín BC, Rivas Suárez SR. Placebo: la «mancha» más brillante de la Medicina. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas 2013 Sep1;32(3):366-378.
- (30) Benedí J, Martín-Aragón S. Placebos pasado y presente. JAMA 2014 Oct 22;18(9): 74-77.
- (31) Alfonso I. Placebo. Enciclopedia de bioderecho y bioética. [Internet][Citado 5 May 2020]. Disponible en :<https://enciclopedia-bioderecho.com/voces/251>
- (32) Verdugo R. El efecto placebo revisitado. Revchilneuro-psiquiatria, 2018, 56 (2): 75-76.
- (33) Bardot V, Petron-Bardou C, Airagnes G, Le Covec G, Diquet B. Placebo y efecto placebo. EMC - Tratado de Medicina 2014;18 (4):1-4.
- (34) Robles A, Rojas J.L, Ruiz C. Placebos y nocebos. Booksmedicos.org. 2015; pp: 160-164.
- (35) Barrios Osuna I, Anido Escobar V, Morera Pérez M. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. Revista Cubana de Salud Pública 2016 Mar 1;42(1): 132-142.

- (36) Declaración de Helsinki de la AMM- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Internet]. Asociación médica mundial de la Salud. 2013, [actualizado 21 mar 2017; citado 5 may 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- (37) Acuña P. Tratamiento del dolor en el paciente dependiente de sustancias. Revista médica Clínica Las Condes. (2014) 25 (4) pp 664 – 673.
- (38) Coloma-Carmona A, Carballo JL, Rodríguez-Marín J, Pérez-Carbonell A. Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género. Revista Clínica Española 2017;217(6):315-319.
- (39) Divins MJ. Analgésicos opiáceos. Farmacia empresa. 2012. 26(1); pp: 22-26.
- (40) Jütte R. The early history of the placebo. Complementary Therapies in Medicine 2012;21(2):94-97.
- (41) Alfonso I. Placebo. Enciclopedia de bioderecho y bioética. [Internet][Citado 5 May 2020]. Disponible en :<https://enciclopedia-bioderecho.com/voces/251>
- (42) Craen AJ, Kaptchuk TJ, Tijssen JG, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. Journal of the Royal Society of Medicine 1999 Oct;92(10):511-515.
- (43) Lospitao S. Placebo & nocebo. Nigthingale& co. [Internet]. 2016 Abril. [Citado 5 may 2020]. Disponible en :<http://nigthingaleandco.es/placebonocebo/>
- (44) Bayés R. Análisis del efecto placebo. Quaderns de psicología. 1984; 1; 161-183.
- (45) Capafons J, Sosa D. XII el efecto placebo o el poder de la sugestión. Siglo XXI. 2019; pp:192-202.
- (46) Data J, Berck M. The nocebo effect: a clinicians guide. ANZJP. 2015; 47(7); pp: 617-623.
- (47) Madrideojos R, Diego L. Efecto nocebo. Formación médica continuada en atención primaria. [Internet]. 2019 mar. [Citado 2020 May 15]. Disponible en :<https://www.fmc.es/es-efecto-nocebo-articulo-S1134207219300180>

- (48) Wolf C. El poder curativo de la esperanza. Investigación y ciencia. 2018 oct; pp:42-47.
- (49) Efrain A. Neurobiología de la respuesta placebo. RevMexNeuroci. 2006; 7(4): 300-307.
- (50) Perea Solano DJ, Ricardo Navarro J, Herrera P, Castillo V, González A, García A, et al. Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, para evaluar la analgesia posparto con morfina epidural: efectividad analgésica de dos dosis diferentes, comparadas con placebo. Revista Colombiana de Anestesiología 2012 Feb 1,;40(1):8-13. [Citado 2020 May 17]. Disponible en: [https://journals.lww.com/rca/Fulltext/2012/40010/Randomized\\_double\\_blind\\_controlled\\_clinical\\_trial.5.aspx](https://journals.lww.com/rca/Fulltext/2012/40010/Randomized_double_blind_controlled_clinical_trial.5.aspx)