

EFFECTO PLACEBO: NOVEDADES BIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y ETICAS

Lancet 2010; 375: 686-695

Traducido por INTRAMED

Introducción

La noción de lo que se conoce como "placebo" se inició con el error de traducción de San Jerónimo de la primera palabra de la novena línea del Salmo 116, cuando en lugar de traducir al hebreo "Voy a caminar delante del Señor", escribió "Placebo Domino in vivorum regione" ("voy a agradecer al Señor en tierra de los vivos"). En el siglo XIII, cuando dolientes contratados esperaban la Víspera de los Muertos para comenzar y a menudo cantaban la novena línea, por lo que su falsa conducta era descrita como "placebo". Más tarde, en *Los cuentos de Canterbury*, Chaucer nombró *Placebo* a su cortesano adulador. La introducción de un placebo en los controles, lo que implica la administración de procedimientos falsos para distinguir los efectos de la imaginación de los efectos reales, se inició en el siglo XVI con los esfuerzos de los católicos progresistas para desacreditar a los exorcismos de la derecha. A los individuos "poseídos" por el diablo se les suministró objetos sagrados falsos y reaccionaron con violencia y contorsiones, como si se tratara de reliquias auténticas de los santos y hostias consagradas; se concluyó que el poder de los objetos estaba en su imaginación.

Esta idea de los controles placebo fue utilizada en experimentos médicos, comenzando por desacreditar a la Comisión Franklin acerca de la fuerza psíquica del magnetismo animal del que hablaba el mesmerismo en 1784. El uso de la palabra **placebo**, en un contexto médico para describir los tratamientos inocuos para el paciente comenzó hacia fines del siglo XVIII. Las primeras conexiones desagradables con la reputación del placebo y sus efectos persistieron hasta muy recientemente. El interés general sobre los efectos del placebo solo comenzó con la adopción generalizada de la asignación al azar en los estudios controlados (ECA: estudios controlados aleatorizados), después de la II Guerra Mundial, cuando se notó que algunas veces, las personas del grupo control que reciben placebo mejoran en forma espectacular.

Poco después, en su famoso proto-meta-análisis, Henry Beecher afirmó que aproximadamente el 35% de los pacientes respondió positivamente a los tratamientos placebo. Sin embargo, Beecher alentó una noción exagerada del "placebo poderoso", porque fue incapaz de distinguir la respuesta al placebo de otros factores de confusión. Desde ese momento, ha crecido el interés en la

investigación del efecto placebo utilizando métodos rigurosos, especialmente en los últimos 10 años.

Marco conceptual

La asociación del efecto placebo con los ECA ha causado confusión, porque la respuesta en el grupo placebo no es necesariamente una respuesta psicosocial genuina al tratamiento simulado. De hecho, la respuesta al placebo en los ECA puede ser el reflejo de la evolución natural de la enfermedad, las fluctuaciones de los síntomas, el sesgo de respuesta con respecto a la información de los pacientes sobre sus síntomas subjetivos o de otros tratamientos simultáneos. Por otra parte, el enfoque tradicional sobre el contenido inerte del placebo ha hecho difícil definir y comprender el efecto placebo, por no hablar de su aplicación en la investigación y la práctica clínica. Gran parte de la controversia que rodea al efecto placebo se refiere a la forma en que fueron considerados y luego definidos.

En general, se considera al placebo compuesto por una sustancia inerte o un procedimiento simulado mientras que el **efecto placebo** (o respuesta) es algo que aparece luego de la administración de un placebo. La paradoja aquí es que si algo es inerte, por definición no puede provocar efecto alguno. Esta definición puede ser aún más confusa si se utilizan términos tales como placebo activo, placebo verdadero y placebo percibido, los que son intentos para mejorar y comprender el efecto placebo mientras que otros términos como efectos de contexto y respuestas significativas han cambiado el enfoque que se da al uso de la palabra placebo. Sin embargo, la terminología usada para el placebo, a pesar de sus defectos, está demasiado arraigada en la literatura científica como para ser sustituida en este momento, en especial en ausencia de una alternativa satisfactoria.

Para resolver estas confusiones y comprender mejor el efecto placebo en los ensayos y la práctica médica es necesario reconsiderar al placebo y sus efectos y cambiar el enfoque en el contenido inerte de un placebo o procedimiento de simulación a lo que en realidad provoca en el paciente la intervención del placebo, consistente en un tratamiento simulado rodeado de un contexto clínico.

La evidencia acumulada indica que el efecto placebo es un evento psicobiológico genuino atribuible al contexto terapéutico general.

La evidencia acumulada indica que el efecto placebo es un **evento psicobiológico genuino** atribuible al contexto terapéutico general. Este evento psicosocial puede consistir en factores de laboratorio y factores clínicos, y la interacción entre el paciente, el médico, y entorno terapéutico. Este último representa a

muchos factores asociados con un contexto terapéutico (como la naturaleza del tratamiento específico y la forma en que se administra) y la relación médico-paciente, que es un término que abarca a varios factores que intervienen la interacción terapéutica.

La intervención con placebo ha sido diseñada para simular un contexto terapéutico, de modo que el efecto de la intervención (efecto placebo) es atribuible al modo en que ese efecto de contexto afecta el cerebro del paciente, su cuerpo y su conducta. Cuando se hace un tratamiento activo, la respuesta general es el resultado del tratamiento en sí mismo y el contexto en el que se da. Tal concepto permite comprender mejor los diversos factores que conforman el contexto psicosocial que rodea al paciente y cómo estos factores y mecanismos cooperativos se pueden mejorar en la práctica clínica.

Mecanismos del efecto placebo

Los mecanismos pueden ser ampliamente analizados desde el punto de vista psicológico y neurobiológico.

Mecanismos psicológicos

Desde un punto de vista psicológico, hay muchos mecanismos que contribuyen al efecto placebo. Entre ellos se mencionan las expectativas, el condicionamiento, el aprendizaje, la memoria, la motivación, el enfoque somático, la recompensa, la reducción de la ansiedad, y el significado. Aunque hay una cantidad cada vez mayor de investigaciones sobre estos mecanismos, los dos principales están bien avalados.

El primer mecanismo consiste en la **expectativa**: los pacientes que reciben placebo tienen expectativas sobre las respuestas futuras. Muchos experimentos han utilizado simples señales verbales como moduladores de expectativas. Por ejemplo, a un participante se le indujo dolor en forma experimental y se le aplicó una crema placebo en un contexto de dos señales diferentes: una, que la crema era inerte y no suscitaría efectos y otra, que la crema era un analgésico fortísimo. Se han utilizado señales verbales para manipular las expectativas de los pacientes y mediar el efecto placebo inmediato, como el efecto placebo analgésico en el dolor experimental y clínico, en el rendimiento motor en la enfermedad, de Parkinson, las modificaciones de las emociones, y las respuestas del cerebro en pacientes drogadictos.

Por otra parte, la presencia de un protocolo condicionante para aumentar las expectativas da como resultado respuestas analgésicas al placebo más intensas, demostrando que la expectativa tanto puede mediar como modular el efecto

placebo, como interactuar con otras construcciones tales como el deseo y la emoción.

Un segundo mecanismo subyacente del efecto placebo implica el **condicionamiento clásico**. Las asociaciones repetidas entre un estímulo neutro y un fármaco activo (estímulo no condicionado) pueden hacer que el estímulo neutro obtenga por sí mismo la capacidad para generar una respuesta característica al estímulo no condicionado. Los mecanismos del condicionamiento clásico han sido demostrados tanto en animales como en seres humanos, aunque ha sido difícil excluir cualquier componente cognitivo en los seres humanos (como la expectativa).

A pesar de esto, el condicionamiento de los mecanismos en los seres humanos está justificado por el hecho de que el efecto placebo tiene una magnitud mayor después del condicionamiento impuesto por el protocolo utilizado (incluso si se hace presente un mecanismo de confianza). Por otra parte, los mecanismos condicionados median en los cambios inducidos por el placebo en los procesos fisiológicos inconscientes como la hormona de secreción y la respuesta inmunológica. La interacción y el condicionamiento de los mecanismos siguen siendo temas de investigación adicional, que puede ser especialmente pertinente para explorar las implicancias clínicas de esos mecanismos.

Aunque el condicionamiento clásico, que es la manifestación de un mecanismo inconsciente automático, existente en los seres humanos, también puede ser considerado como un proceso complejo integrado por componentes cognitivos y derivados de haber experimentado con anterioridad cualquier resultado terapéutico, positivo o negativo. En consecuencia, el condicionamiento y la expectativa están ciertamente involucrados en la producción de un efecto placebo en la práctica clínica.

La interpretación más razonable hallada en publicaciones recientes es que el condicionamiento sigue a la expectativa y depende del éxito de la primera entrevista. Esta idea conduce a la posibilidad de que la primera entrevista es crucial para el desarrollo de respuestas futuras al placebo más potentes: cuanto mayor es la expectativa mayor es el efecto placebo y, potencialmente, mayor será el condicionamiento asociado al consumo de fármacos en el futuro. Además del condicionamiento clásico, en el efecto placebo median otros procesos como el aprendizaje, las experiencias pasadas y la observación social. Por ejemplo, los participantes que observaron a un manifestante simular una

respuesta al tratamiento tuvieron respuestas analgésicas al placebo de una magnitud similar a la experimentada por los pacientes que recibieron un procedimiento de condicionamiento clásico.

Mecanismos neurobiológicos

Desde el enfoque neurobiológico se destaca que existen varios efectos placebo, los que en voluntarios sanos y pacientes con diversas patologías pueden ocurrir en varios sistemas fisiológico en.

La mayoría de las investigaciones sobre la neurobiología de la capacidad de respuesta al placebo se han ocupado de la analgesia placebo; por consiguiente, la neurobiología del efecto placebo generalmente se considera en términos de mecanismos opioides y no opioides. Varios estudios han demostrado que el efecto placebo puede ser completa o parcialmente reversible por la naloxona, un antagonista opiáceo, lo que apoya la participación de los opioides endógenos en algunos efectos analgésicos placebo. Asimismo, el efecto analgésico placebo puede ser inhibido por el péptido colecistoquinina, dado que tales efectos son potenciados en los pacientes tratados con antagonistas de la colecistoquinina. Varios estudios han demostrado que el efecto placebo puede producirse en regiones específicas del cuerpo. Esta especificidad regional es revertida por la naloxona, lo que indica que las respuestas analgésicas placebo implican la liberación de opioides endógenos altamente específicos, en lugar de de una liberación más generalizada de opioides (como el aumento de la concentración de opiáceos en el líquido cefalorraquídeo). Estos resultados han sido demostrados y ampliados por técnicas por imágenes del cerebro como la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la resonancia magnética funcional. En un estudio de TEP se observaron cambios en el cerebro en respuesta a un placebo similares a los cambios que aparecen luego del tratamiento con opiáceos. Las respuestas al placebo mediadas por opioides también se extendieron allá de las vías del dolor. Algunos estudios han demostrado que la depresión respiratoria inducida por el placebo (un efecto colateral al placebo condicionado) como así la bradicardia y la disminución de la actividad B-adrenérgica pueden ser revertidas por la naloxona.

Muchos efectos placebo están mediados por mecanismos no opioides, como la liberación de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores. En un estudio, la naloxona revirtió la respuesta al placebo en los participantes que habían sido condicionados anteriormente con un fármaco opiáceo. Sin embargo, no hubo reversión en los participantes que habían sido condicionados con un fármaco no opiáceo. Por lo tanto, puede haber mecanismos placebo completamente diferentes, dependiendo del fármaco utilizado en el protocolo de

condicionamiento. Aunque desde la perspectiva neurobiológica se han investigado otros trastornos médicos, los mecanismos del placebo que en ellos intervienen son poco conocidos en comparación con los del dolor y analgesia. Por ejemplo, en los pacientes con enfermedad de Parkinson, la administración de placebo lleva a la liberación de dopamina en el cuerpo estriado dando lugar a cambios en los ganglios basales y en las neuronas talámicas. Otros estudios han demostrado que en los pacientes con depresión y después de la manipulación de las expectativas también se han observado cambios en la actividad metabólica cerebral, como sucede con la administración de placebo en pacientes drogadictos.

En cuanto al efecto nocebo, un efecto opuesto al efecto placebo, las investigaciones realizadas son menos. La razón de la escasez de datos se debe principalmente a las limitaciones éticas, ya que la administración de un nocebo implica la inducción de expectativas negativas. La colecistoquinina tiene un papel clave en la hiperalgesia nocebo que se produce a través de mecanismos de ansiedad anticipatoria. La desactivación de la liberación de dopamina también se ha encontrado en el núcleo accumbens durante la hiperalgesia nocebo, lo que indica la participación de diferentes neurotransmisores. Por otra parte, un estudio de neuroimágenes ha demostrado que la activación cerebral del efecto nocebo es diferente a la del placebo, incluso en el hipocampo y las regiones involucradas en la ansiedad de anticipación.

Implicancias para la práctica clínica

La comprensión de cómo actúa clínicamente en el tiempo el efecto placebo en ciertas poblaciones de pacientes no ha seguido el ritmo de las investigaciones recientes sobre los mecanismos del efecto placebo, basadas sobre todo en experimentos de laboratorio realizados en periodos cortos de tiempo en participantes sanos. En el caso de las poblaciones clínicas, el estudio de la capacidad de respuesta a largo plazo con placebo se ha limitado a los ECA. Sin embargo, estos estudios rara vez incluyen grupos de participantes que no recibieron tratamiento para controlar la historia natural y la regresión a la media, lo que hace difícil identificar un verdadero efecto placebo. Varios meta-análisis han tratado de analizar la presencia y la magnitud de los efectos placebo en los ECA, incluyendo algunos estudios en los que no se utilizaron grupos descontrol.

Estos análisis concluyeron que los efectos placebo son pequeños y se limitan a resultados subjetivos cuando los placebos son utilizados como una condición de control en los ECA. Sin embargo, los efectos placebo son mucho más grandes en los estudios que investigan el mecanismo del placebo. Este hallazgo no es en

absoluto sorprendente, dado que las manipulaciones verbales controladas en los experimentos mecanicistas y el contexto podrían representar más la práctica clínica habitual que el contexto de un estudio clínico. Por tanto, es importante cerrar esta brecha mediante la investigación en ciencias básicas, ensayos clínicos y perspectivas éticas, en un intento por comprender mejor cómo operan los efectos placebo en la clínica.

Un ECA ciego de 262 pacientes con síndrome del intestino irritable investigó si el efecto placebo puede desglosarse en dos componentes principales (intervención del placebo solo e intervención del placebo más el apoyo de la relación médico-paciente) y luego progresivamente combinado para producir mejoras clínicamente significativas en comparación con el tratamiento no placebo. La intervención placebo consistió en un dispositivo validado de acupuntura placebo que fue utilizado en ambos grupos terapéuticos: en lugar de penetrar la piel, la aguja se retrae en su propio asidero. El apoyo clínico mediante la relación médico-paciente utilizó un solo grupo, fue guiado prospectivamente y consistió en atención, calidez, confianza, y silencio reflexivo.

A las 3 semanas, el 62% de los participantes del grupo placebo más apoyo clínico mediante la relación médico-paciente, el 44% del grupo con solo intervención placebo y el 28% del grupo no tratado sintieron un alivio adecuado del síndrome de colon irritable, evidenciado por una medición válida. Los resultados fueron similares, con otras tres medidas validadas para el síndrome de intestino irritable y que fueron utilizadas en el estudio. En ECA del síndrome del intestino irritable, el tamaño del efecto en el 62% de los participantes con alivio adecuado fue similar a la mejoría registrada en los pacientes tratados con alosetrón.

Los resultados fueron similares después de un seguimiento adicional de 3 semanas. Además de mostrar que en las poblaciones clínicas el efecto placebo auténtico puede ser estadístico y clínicamente significativo con el paso del tiempo, este estudio demostró que los efectos placebo pueden sumarse de forma incremental siguiendo un modo que se asemeja a una escalada de dosis graduadas de los factores componentes. En un análisis separado del estudio, la extroversión, la afabilidad y la disposición a la experiencia de los pacientes participantes de la intervención placebo más la atención de apoyo se asoció con la aparición de respuestas, pero no en el grupo tratado con placebo solo. Los investigadores también informaron diferencias significativas en los resultados informados por los profesionales. La integración futura de dichos diseños de estudio de los ECA con

los estudios de laboratorio mecanicista permitirá comprender mejor estos mecanismos placebo y la forma en que pueden ser aumentados en la práctica clínica.

Varios ECA han examinado si diferentes métodos para la administración del placebo producen diferentes respuestas. El estudio de mayor envergadura realizado en 270 pacientes con dolor crónico del brazo causado por el uso repetitivo comparó un dispositivo simulado (acupuntura de placebo) con una dosis oral de comprimidos inertes. A las 2 semanas de tratamiento, los pacientes asignados a los comprimidos placebo mejoraron más su funcionamiento (principalmente, el sueño era menos molesto por el dolor) que los pacientes asignados a la acupuntura simulada. Sin embargo, el dolor no era diferente entre ambos grupos. Al final del estudio (6 semanas), los pacientes asignados a la acupuntura simulada tuvieron una reducción significativa del dolor en comparación con el grupo que recibió comprimidos placebo. Dependiendo del cumplimiento y la duración del tratamiento con placebo, diferentes placebos tuvieron diferentes efectos. No todas las indicaciones médicas son lo mismo: los comprimidos de placebo son mejores para el sueño y las agujas falsas son mejores para el dolor.

El efecto nocebo también fue diferente entre los grupos intervenidos. A los pacientes del grupo que recibió comprimidos placebo se les dijo que podrían sufrir los efectos adversos (por ej., somnolencia) de un medicamento (amitriptilina) y el grupo de acupuntura simulada fue informado sobre los efectos colaterales de la acupuntura. Aunque el 30% de las personas en ambos grupos informó efectos adversos, el tipo de estos efectos adversos imitó la información proporcionada durante el proceso de consentimiento informado.

Algunos investigadores han sugerido que las terapias alternativas con procedimientos elaborados y distintas señales ambientales podrían haber pronunciado y adjudicado importancia clínica al efecto placebo. Recientes ECA con acupuntura, aunque no están diseñados para examinar el efecto placebo,, han proporcionado resultados que dan apoyo a esta hipótesis. Una serie de ensayos realizados en Alemania compararon la acupuntura de la medicina tradicional china con la acupuntura simulada (la aplicación superficial de agujas en puntos que no son los de la acupuntura), la ausencia de tratamiento o, la atención clínica habitual. Las afecciones estudiadas fueron la migraña, la cefalea tensional, el dolor crónico de espalda baja, y la gonartrosis. En general, los diferentes trabajos no hallaron resultados diferentes entre la acupuntura tradicional y la acupuntura simulada en los grupos en estudio. Sin embargo, los

participantes de ambos grupos notaron una mejoría mucho mayor de los síntomas que en los pacientes sin tratamiento y los pacientes control tratados con la atención clínica habitual.

Linde y col. informaron que en cuatro de estos ECA (n = 864), la expectativa del paciente acerca del alivio del dolor fue el predictor más fuerte de la eficacia de la acupuntura, independientemente del grupo al que fueron asignados, la acupuntura tradicional verdadera o la simulada. El efecto de la expectativa positiva sobre el resultado se prolongó durante 1 año. Por lo tanto, los resultados avalan la hipótesis de que la acupuntura funciona mediante un efecto placebo. Un estudio más reciente realizado en 640 pacientes con dolor crónico de espalda baja mostró que a los participantes asignados a un tratamiento de 8 semanas con acupuntura simulada más la atención habitual tuvieron una mejoría clínicamente significativa comparados con los asignados a la atención clínica habitual sola; el efecto también duró 1 año. Sin embargo, en este estudio no se correlacionó la medida de las expectativas con los resultados.

Algunas de las evidencias más claras que respaldan la participación del efecto placebo en la atención clínica provienen de ensayos abiertos con un diseño de estudio oculto. En este enfoque experimental, el tratamiento es administrado de manera rutinaria (tratamiento abierto), con el aditamento del contexto psicosocial que rodea a la administración del tratamiento y, de manera oculta, es decir, el tratamiento se realiza sin el conocimiento del paciente. En el caso de una intervención farmacológica, el tratamiento abierto imita la atención clínica habitual, el médico inyecta un medicamento a la vista de los pacientes con interacciones verbales y contextuales. Para el tratamiento oculto, el fármaco se administra mediante un equipo de bomba en ausencia del contexto clínico y terapéutico. Los pacientes que reciben el tratamiento oculto tienen conocimiento de que en algún momento van a recibir un medicamento, pero no experimentan la expectativa del componente o de otros factores contextuales que rodean al tratamiento.

Debido a que la administración oculta elimina el contexto psicosocial del tratamiento, el efecto placebo está definido solo por los resultados del tratamiento abierto/oculto, aunque no se haya administrado un placebo. El diseño abierto del estudio oculto ha sido utilizado en varios contextos clínicos. El tratamiento oculto con la utilización de una amplia gama de analgésicos (morfina, buprenorfina, tramadol, ketorolac, metamizol) ha demostrado ser notablemente menos efectivo para reducir el dolor que el tratamiento abierto.

Estos hallazgos se han observado tanto en voluntarios sanos a los que se les indujo el dolor de modo experimental (el puntaje del dolor fue más elevado en el grupo con tratamiento oculto que en el grupo con tratamiento abierto) y en pacientes con dolor posoperatorio (la dosis necesaria para reducir el dolor un 50% fue mucho mayor en el grupo con tratamiento oculto que en el grupo con tratamiento abierto).

Se hallaron diferencias similares entre ambos grupos cuando se estudiaron pacientes con ansiedad y otros con enfermedad de Parkinson a quienes se les hizo tratamiento farmacológico y estimulación cerebral profunda, respectivamente. En pacientes drogadictos se utilizaron métodos algo diferentes; la ausencia de un componente de expectativas en los pacientes que recibieron un tratamiento farmacológico estimulante redujo el metabolismo regional de la glucosa en el cerebro y los informes verbales de eficacia. Así, el resultado global de un tratamiento combina la acción farmacológica o psicosocial específica del tratamiento con el contexto en el que se administró. El contexto psicosocial representa el componente placebo, el cual se basa en las expectativas de los pacientes.

El diseño del estudio abierto/oculto ha proporcionado un medio para explorar la interacción entre el placebo y las respuestas a los tratamientos activos. Este análisis no ha sido posible en los ECA estándar diseñados para evaluar la eficacia terapéutica, ya que solo comparan la respuesta al placebo con la respuesta a la intervención índice, sin ofrecer una comprensión de la interacción entre ambos.

Por ejemplo, los hallazgos de un trabajo clínico realizado en 1995 demostraron que la proglumida, un antagonista de la colecistoquinina, era más efectiva para reducir la intensidad del dolor posoperatorio que el placebo, el que a su vez fue más efectivo que no haber aplicado ningún tratamiento. De acuerdo con los métodos de análisis utilizados en los ensayos clínicos clásicos, estos resultados indican que el analgésico proglumida actúa bien en las vías del dolor, mientras que el placebo reduce el dolor mediante la activación de mecanismo analgésico placebo (a través de la expectativa).

Sin embargo, esta conclusión es errónea, ya que una inyección oculta de proglumida no obtuvo efecto analgésico. Si el fármaco es un modulador efectivo de las vías del dolor, no se observaría tal diferencia entre el tratamiento abierto y el oculto. En este caso, el fármaco logra una respuesta interactuando con los mecanismos del placebo (vías de esperanza) y no actuando en las vías del dolor.

Por lo tanto, solo es efectivo cuando se combina con los mecanismos del placebo inherentes a la entrevista clínica. Los mecanismos del placebo pueden interactuar con los tratamientos farmacológicos, incluso si no se administra el placebo, ya que cada tratamiento es indicado en un contexto terapéutico que tiene el potencial de activar y modular los mecanismos del placebo, muchos de los cuales pueden actuar sobre las vías bioquímicas similares a las utilizadas por el fármaco real.

Un ensayo experimental a corto plazo realizado en 2001 permitió comprender las consecuencias clínicas de la modulación del efecto placebo en la atención clínica de rutina. En este estudio, se evaluó el dolor posoperatorio durante varios días durante los cuales los pacientes recibieron suero fisiológico por vía intravenosa (placebo) como infusión de base, además del tratamiento analgésico habitual (buprenorfina a demanda).

A un grupo de pacientes se le dijo que la infusión era una solución de rehidratación (grupo de control que siguió su evolución natural) y al otro se le dijo que era un potente analgésico (contexto de placebo máximo). Durante la pruebas se controló el consumo total de buprenorfina. Las diferencias claras en el contexto de la perfusión basal (principalmente los beneficiarios de las expectativas) dieron como resultado diferencias importantes en el consumo de ese fármaco. El grupo que creyó que la solución estaba prestando asistencia analgésica consumió 33% menos de buprenorfina para el mismo puntaje de dolor que el grupo control, mostrando un importante efecto clínico y mostró la posibilidad de usar el efecto placebo en combinación con un tratamiento activo, con el fin de reducir el consumo de fármacos en general.

A un tercer grupo se les dijo que "la solución puede ser poderosa o no", lo que representa a los clásicos tratamientos doble ciego utilizados en ensayos controlados con placebo. En este grupo, los pacientes consumieron un 20% menos de buprenorfina que los controles. En estudios más recientes se han hallado modulaciones similares del efecto placebo en el corto plazo, en pacientes con síndrome del intestino irritable.

En estos estudios, los pacientes fueron expuestos a un estímulo doloroso (distensión rectal con balón) bajo dos condiciones: anestesia local y placebo. En un estudio, al primer grupo de pacientes se le informó que "podían recibir un agente activo o un placebo" mientras que al segundo grupo se le dijo que "en algunos pacientes, el agente ha logrado reducir significativamente el dolor". Los

cambios sutiles en las expectativas afectaron la intensidad de las respuestas al placebo. Las más potentes se presentaron en el segundo ensayo, en el cual los pacientes recibieron instrucciones más definidas. Las expectativas de los clínicos también parecen afectar las respuestas placebo. En un pequeño ensayo doble ciego realizado en 1985, los pacientes con dolor dental posoperatorio se dividieron en dos grupos y se les dijo que podrían recibir un medicamento que aumentaría su dolor (naloxona), o que lo disminuiría (fentanilo) o que no tiene efecto (placebo). Por el contrario, se dijo a los médicos que en uno de los grupos no había ninguna posibilidad de recibir un analgésico activo, y en esta medida fueron los médicos los manipulados y no los pacientes. La respuesta al placebo fue sustancialmente menor en el grupo que los médicos creían que no había recibido tratamiento analgésico.

El doble carácter ciego del estudio sugiere que las alteraciones en las creencias de los clínicos pueden alterar sutilmente el contexto terapéutico (y el efecto placebo), ya que los pacientes no eran conscientes de la información que se había brindado a los médicos. La pérdida de los mecanismos del placebo puede tener importantes derivaciones clínicas. Por ejemplo, un estudio abierto/oculto en pacientes con enfermedad de Alzheimer mostró que el componente placebo (diferencia entre el tratamiento abierto y oculto) se correlacionó con el estado cognitivo y la conectividad funcional entre las regiones del cerebro. Las reducciones tanto en el estado cognitivo como de la conectividad funcional se correlacionaron con la reducción de los mecanismos del placebo y del efecto analgésico global, por lo que fue necesario aumentar la dosis para lograr el mismo nivel de analgesia. Este hallazgo muestra la importancia no solo de tratar de aumentar los componentes placebo de los tratamientos sino también de evaluar las situaciones en las que la pérdida de los mecanismos del placebo podría requerir un aumento de la dosis terapéutica.

Principios éticos para mejorar los efectos placebo en la atención clínica

Cualquier evaluación ética de los esfuerzos para promover los efectos placebo en la práctica clínica requiere conocer la importancia clínica y la importancia de los efectos placebo. Las pruebas revisadas aquí describen el potencial de las intervenciones placebo y el contexto terapéutico para promover el alivio de los síntomas clínicamente importantes. No obstante, se requieren más estudios sobre el efecto placebo en entornos clínicos específicos antes de ser aplicados terapéuticamente, con el objetivo principal de promover respuestas al placebo que puedan recomendarse para la práctica basada en evidencias.

Una segunda consideración ética importante se refiere a si se puede promover el efecto placebo sin engaño y cómo hacerlo. Dado que los efectos placebo son inherentes a la atención clínica habitual y el contexto psicosocial que rodea al paciente (incluyendo la relación médico-paciente, la interacción y el procedimiento terapéutico) pueden mejorarse para mejorar estos efectos placebo, es éticamente aceptable, por no decir clínicamente relevante, proporcionar una entrevista de apoyo clínico que alivie la ansiedad y promueva las expectativas positivas, junto con la divulgación honesta de los beneficios esperados del tratamiento indicado por el médico. Por lo tanto, los intentos concientes rutinarios para identificar y explotar las características de las visitas médicas para aumentar los efectos placebo representan una manera ética (no engañosa) de aplicar lo que se sabe de los mecanismos del placebo, con el fin de mejorar los resultados clínicos.

Una cuestión más compleja y controvertida es si es ético recomendar un tratamiento cuyo objetivo principal es producir un efecto placebo. La mayoría de los estudios sobre el efecto placebo ha usado el engaño para administrar el placebo, como un elemento clave del diseño experimental. Considerando que el uso del engaño en la investigación plantea sus propios problemas éticos, el problema del engaño en la práctica clínica plantea preocupaciones aún más fuertes. La recomendación engañosa de una intervención con placebo como un tratamiento con especificaciones de eficacia viola la condición del consentimiento informado que firma el paciente y pone en peligro la confianza que es fundamental para la práctica médica. Los datos recientes indican que las recetas de comprimidos de azúcar y las inyecciones de solución salina son raras, pero que a menudo los médicos prescriben diferentes tratamientos activos con la intención de promover una respuesta placebo, o cumplir con los deseos del paciente. Las pruebas disponibles evidencian que revelar a los pacientes los tratamientos con placebo es engañoso, o al menos no es lo suficientemente transparente.

¿Se puede indicar un tratamiento para promover el efecto placebo sin engañar y sin menoscabar su potencial terapéutico? Como ejemplo, los autores proponen considerar el caso de un médico que indica la acupuntura a un paciente con dolor de espalda crónico que no ha obtenido beneficios mediante el tratamiento médico estándar. Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos más nuevos sobre acupuntura, este médico piensa que la misma podría promover una respuesta placebo.

El médico podría proporcionar la siguiente revelación al paciente: "Le recomiendo que pruebe la acupuntura. Varios estudios importantes han mostrado que la

acupuntura tradicional no es mejor que la acupuntura falsa, pero que ambas producen una mejoría mucho mayor de los síntomas en los pacientes con dolor crónico de espalda baja comparados con los pacientes que no recibieron ningún tratamiento o recibieron un tratamiento médico convencional. Aunque el tipo específico de pinchazo no parece provocar ninguna diferencia, es posible que la acupuntura funcione por un mecanismo psicológico que promueve la autocuración, conocido como efecto placebo". En cuanto a su valor, esta información parece honesta. No obstante, un paciente que recibió esta información y posteriormente mejora con la acupuntura puede desarrollar una falsa creencia acerca de por qué funcionó el tratamiento. Sin embargo esto no significa que el paciente haya sido engañado por su médico.

¿Es ético que los médicos prescriban comprimidos inertes diciendo que el tratamiento indicado "ha demostrado ser efectivo porque altera la transmisión del dolor de manera similar a otros tratamientos"? Como sucede en la mayoría de los estudios sobre el efecto placebo, está en juego un elemento de engaño. En este caso, el elemento de engaño se refiere a que la información sobre el contenido del placebo no es completa y que no se informa por completo cuál es la razón de por qué se está dando, es decir, que no solo para modular la transmisión del dolor sino también para hacerlo a través de un efecto placebo. Por lo tanto, igual que la acupuntura, la eliminación total del engaño exige la revelación adicional de que el placebo no contenía ningún fármaco activo y estaría trabajando a través de mecanismos psicológicos que promueven la autocuración.

¿De qué modo podría afectar la revelación al efecto placebo? La respuesta se desconoce, y aparte de dos ensayos pequeños en pacientes con diferentes síntomas psiquiátricos leves (y sin un grupo control con ningún tratamiento), no existen investigaciones que se hayan ocupado de esta importante cuestión. Por lo tanto, es importante que los médicos que indican tratamientos con el objetivo principal de mejorar el efecto placebo tengan en cuenta las implicancias éticas de estos diferentes tipos de revelación y las posibilidades de engaño.

La investigación se centró clínicamente en la necesidad de explorar técnicas no engañosas para la prescripción de tratamientos destinados a promocionar el efecto placebo.

Conclusiones

Las pruebas de laboratorio apoyan la existencia de varios mecanismos de placebo y efectos placebo, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diversas afecciones médicas. Por otra parte, la evidencia clínica más importante muestra que el efecto placebo puede tener un sentido terapéutico, por su magnitud y

duración en poblaciones de pacientes. Aunque e ha avanzado considerablemente en la comprensión el efecto placebo, todavía quedan por hacer estudios de laboratorio y ensayos clínicos, con el objetivo final de aprovechar el efecto placebo para mejorar la atención al paciente.