

El placebo y el efecto placebo

Placebo and placebo effect

Dra. Rosa María Lam Díaz, Prof. DrC. Porfirio Hernández Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se denomina placebo a una intervención diseñada para simular una terapia médica, que no tiene efectos específicos para la condición que está siendo aplicada. 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. En este trabajo se abordan las definiciones de placebo, el origen de este término, los factores y mecanismos que intervienen en el efecto placebo, así como el uso de los placebos en la práctica médica y en la investigación clínica.

Palabras clave: placebo, efecto placebo, investigación clínica, ensayos clínicos controlados.

ABSTRACT

Placebo is an intervention designed to simulate a medical therapy, which has no specific effects for the condition that is being applied. The placebo effect is the change, often physiologically provable, which is produced in the body as a result of a psychological stimulus induced by the administration of an inert substance, a drug or a treatment. We hereby include the definition of placebo, the origin of this word, the factors and mechanisms involved in the placebo effect, and the use of placebos in medical practice and clinical research.

Keywords: placebo, placebo effect, clinical research, controlled clinical trials

EL PLACEBO

En la literatura médica se encuentran diversas definiciones de placebo. En algunos trabajos denominan así a una intervención diseñada para simular una terapia médica, que no tiene efectos específicos para la condición en que está siendo aplicada. Es un procedimiento que no tiene efectos fisiológicos ni bioquímicos sobre la enfermedad o condición en estudio.¹⁻³

El Diccionario de la Real Academia Española plantea que el placebo es una "sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si este la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción".^{4,5}

Según la definición de Shapiro, es algún procedimiento o componente terapéutico que es dado intencionalmente buscando tener un efecto en un paciente, síntoma, síndrome o enfermedad, pero objetivamente sin actividad específica para esa condición tratada.^{6,7}

Para las personas en general, el placebo es una sustancia inerte que se les da a los pacientes que son molestos, exigentes o a quienes no hay nada que hacerles.⁶

El término placebo proviene del verbo latino *placere* y se origina de un salmo que se cantaba en la Edad Media en el funeral de alguna persona, y que comenzaba con la frase "*Placebo Domino in regione vivorum*" que significa: "Yo complaceré al Señor en la tierra de los vivos". Debido a que en esa época se hizo popular el hecho de que los familiares del difunto pagaran a las plañideras para que le cantaran a sus muertos, el término se asoció al concepto de "sustitución casi fraudulenta de lo real".^{8,9}

El uso de la palabra placebo en un contexto médico para describir los tratamientos inocuos que se administraban a los pacientes, comenzó hacia finales del siglo XVIII, cuando se reconoció que muchas de las sustancias que se utilizaban para curar las enfermedades no tenían tales efectos y que solo se administraban con la finalidad de complacer al enfermo.^{9,10} En esa época, el vocablo fue definido en un diccionario médico como medicamento común y, en una edición posterior, como "algo" que simulaba ser un medicamento.^{5,8}

Antes del advenimiento de la medicina experimental, gran cantidad de los tratamientos eran placebo, y a pesar de que los médicos ya se daban cuenta de ello, no reconocían frontalmente este hecho, pues por un lado, eran pocas las cosas efectivas que tenían para ofrecer, y por otro, les lesionaba su autoestima profesional.¹¹

En 1955, Henry Beecher demostró que los pacientes respondían positivamente a los placebos y definió este término como un falso tratamiento que servía como instrumento psicológico para la terapéutica de ciertas afecciones mentales, como la neurosis; como recurso experimental para distinguir un efecto medicamentoso real de una sugestión, y como herramienta para estudiar los mecanismos de acción farmacológicos.^{12,13}

EL EFECTO PLACEBO

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.¹⁴ Es la reducción de los síntomas como resultado de la percepción de los pacientes de estar recibiendo una intervención terapéutica.³ No está limitado a medicamentos, sino que también es observado en procedimientos médicos, fisioterapia o cirugía.¹² En general, la evaluación de estos criterios integran el concepto del efecto que puede producir un placebo, según es aceptado en la literatura médica actual.

Tanto las magnitudes subjetivas como las objetivas responden a los placebos. Como consecuencia del efecto placebo se pueden producir modificaciones en variables tan objetivas como la presión arterial, la colesterolemia, la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca.¹²

El efecto placebo es mensurable y varía notablemente en el grado con que se manifiesta. Para su medición se han descrito curvas dosis-respuesta, efectos acumulativos, curvas de efecto en función del tiempo, similares a las curvas farmacológicas de las drogas activas. La duración de la respuesta al placebo no ha sido estudiada extensivamente. En algunas circunstancias, la duración de los efectos atribuibles al placebo ha mostrado ser tan prolongada como los de un tratamiento activo.¹²

Los estudios con relación al efecto placebo, frecuentemente incluyen síntomas de la esfera psíquica, tales como depresión o dolor. Sin embargo, el efecto placebo se puede traducir en cambios fisiológicos, como la liberación de endorfinas en la reducción del dolor, aumento de los niveles de dopamina endógena en pacientes con enfermedad de Parkinson y cambios en el tono de la musculatura bronquial y en el valor de flujo espiratorio máximo en asmáticos.³

La administración de un placebo, además de producir efectos beneficiosos, también puede causar efectos negativos, como por ejemplo, las reacciones adversas. Cuando ocurre esto se habla de efecto nocebo, el cual aparece cuando las personas albergan expectativas negativas sobre los efectos de una terapia o un medicamento y eso puede llegar a empeorar la enfermedad y dificultar su curación.¹²

A continuación se exponen distintos aspectos relacionados con el efecto placebo.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL EFECTO PLACEBO

El efecto placebo es un fenómeno psicobiológico genuino atribuible al contexto terapéutico general y a diferentes mecanismos, como la expectativa de mejoría y el condicionamiento.^{8,15} En él influyen una combinación de factores como son: las características del paciente, del médico, la relación entre ambos y la apariencia de los procedimientos médicos o de los medicamentos.^{10,12}

Características del paciente

Pueden influir: la personalidad, la ansiedad del paciente, la confianza en los médicos que lo tratan, sus creencias, las expectativas depositadas en el tratamiento.^{2,8,16} El simple hecho de acudir al médico y sentirse atendido, constituye hasta cierto punto, un efecto placebo para el paciente.^{2,10}

Características del médico

Influyen: el prestigio y autoridad del médico, el tipo de atención hacia los pacientes, su actitud positiva frente a la enfermedad, etc.¹⁶ La adecuada atención por parte de un profesional respetado que alivia la ansiedad del paciente; la exploración física meticulosa, los exámenes de laboratorio, la bata blanca, el nombre de la institución y su reputación, pueden potencialmente tener efecto placebo.¹⁵ De igual manera, las palabras de aliento y confianza por parte de un médico también pueden tener efecto placebo, lo que se conoce como poder placebogénico del médico. Muchos pacientes pueden sentirse mejor cuando el clínico les manifiesta la razón de su padecimiento ya sea científicamente correcta o no.^{8,17}

La relación médico paciente

Una buena relación ayuda a aumentar la adherencia al tratamiento y favorece el efecto placebo. Fenómenos tales como la transferencia, la sugestión, la reducción de la culpa, la persuasión y el condicionamiento, pueden desempeñar un papel importante en este aspecto. La convicción que tiene el médico respecto a la potencia del fármaco, transmite una poderosa expectativa a un paciente esperanzado y puede constituir un significativo mediador de la eficacia terapéutica.¹⁸

La enfermedad

Parece influir el tipo de enfermedad, la gravedad, la intensidad y su curso natural.¹⁶

La propia intervención

Las características físicas del medicamento, la vía de administración, el sabor, su costo, la novedad, entre otros elementos, intervienen en el efecto placebo. Se plantea que los medicamentos caros, nuevos y administrados por vía endovenosa, tienen mayor efecto placebo que los fármacos baratos, conocidos desde hace tiempo y de administración oral.¹⁶ Se ha sugerido que las expectativas basadas en el tamaño de las píldoras, su tipo, color y cantidad influyen sobre la mejoría clínica del paciente. Se ha señalado que múltiples cápsulas y de gran tamaño ejercerían un mayor efecto placebo que una sola tableta de tamaño pequeño. Además, el color puede sugerir potencia y eficacia.¹⁸

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PLACEBOS

Se han propuesto diferentes teorías para explicar los mecanismos subyacentes al efecto placebo; entre las más aceptadas están las teorías basadas en el aprendizaje, las expectativas, la sugestión y los cambios en las funciones biológicas.^{15,16,19-23}

Estudios recientes apoyan la naturaleza del efecto placebo como un fenómeno de aprendizaje en el que el ser humano aprende a producir un beneficio a través de las expectativas verbalmente inducidas y el condicionamiento o aprendizaje.²⁴ Las expectativas específicas relacionadas con el conocimiento del agente terapéutico, las circunstancias de su administración y la condición a ser tratada, están directamente vinculadas al efecto placebo.¹²

La teoría de las expectativas postula que las acciones sugestivas, como las palabras de aliento, junto con la administración de un placebo, pueden desencadenar una respuesta fisiológica.¹⁷ Las expectativas verbalmente inducidas pueden activar diferentes neurotransmisores, como sucede en el dolor, donde los opiáceos, los cannabinoides, la dopamina y la colecistoquinina, logran modular su percepción en diferentes grados de intensidad. Por otra parte, los efectos analgésicos con placebo pueden ser provocados por instrucciones verbales que anticipan un beneficio, lo que crea expectativas de analgesia y hace recordar las experiencias adquiridas anteriormente para aliviar el dolor.²⁴

Las expectativas también pueden ser inducidas por el ritual del acto terapéutico, que está constituido por los profesionales de la salud, los instrumentos médicos y el ambiente hospitalario. Se ha planteado que los fármacos son menos eficaces sin rituales terapéuticos. La administración oculta de drogas, mediante la cual un paciente es tratado con un agente farmacológico sin su conocimiento, podría ser menos eficaz en comparación con una administración abierta a la vista del paciente; lo que se debe a que, en la condición oculta el paciente no adquiere expectativas de mejorar, por lo que el efecto global de la droga se reduce. Las expectativas del paciente pueden aumentar el efecto farmacodinámico de los fármacos.²⁵

El condicionamiento tiene su base en la teoría de condicionamiento pavloviano clásico.¹⁷ Puede ser inducido por la exposición repetida a los tratamientos farmacológicos y produce efectos similares a los medicamentos cuando el fármaco activo se sustituye por un placebo. Las bases neurológicas de esta teoría no han sido establecidas. Se han señalado otros factores psicológicos importantes, como por ejemplo, se plantea que los tratamientos percibidos como "más potentes" tienden a mostrar un efecto placebo más poderoso y más frecuente, en comparación con aquellos percibidos como menos potentes. Se ha referido que los placebos inyectados tienen más efecto que los ingeridos, las cápsulas tienen más efecto que las tabletas, y los placebos de colores oscuros o brillantes son más eficaces que los de colores claros.^{24,25}

Otra teoría que explica el efecto placebo es la presencia en el sistema nervioso de sustancias capaces de modular nuestra percepción del dolor, conocidas como opioides endógenos, entre las que se encuentran: las encefalinas, la β -endorfina y la dinorfina, que son liberadas bajo ciertos estímulos e inhiben la actividad de la vía nerviosa del dolor, con efectos notables. La intervención de los opioides endógenos en la supresión del dolor, está bien demostrada.^{15,24,25}

TIPOS DE PLACEBOS

Los placebos pueden ser puros o inactivos e impuros o activos. Los puros o inactivos son sustancias inertes que no tienen acción farmacológica en el paciente, como es el caso de los comprimidos o cápsulas de lactosa utilizadas en los ensayos clínicos. Los impuros o activos son sustancias con efectos farmacológicos potenciales, pero sin actividad específica para la condición tratada, como por ejemplo, el uso de una vitamina para tratar la fatiga no relacionada con la deficiencia de esta, el uso de antibióticos en el tratamiento de virosis y el uso de diuréticos para tratar la obesidad.^{12,16,26}

USOS DE PLACEBO EN LA PRÁCTICA MÉDICA Y EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Aunque los médicos no deberían recetar placebo a sus pacientes, existen estudios que demuestran que este hecho ocurre en la práctica clínica, como lo manifiestan algunas encuestas realizadas en Dinamarca, en las que los médicos reportaron detalles sobre el uso de la terapia con placebo y sus motivaciones para prescribirla. Comúnmente prescribieron antibióticos, fisioterapia, sedantes y vitaminas; y argumentaron como principal motivación la de aceptar la voluntad del paciente y evitar conflictos, lo que constituye una acción de complacencia médica.²⁶

En el ámbito de la investigación clínica, el uso de placebo está restringido a probar la eficacia de un nuevo fármaco o procedimiento terapéutico.²⁷ En ese sentido, se plantea que el ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo a doble ciego, es considerado el mejor diseño para la evaluación de nuevos tratamientos, según los principios científicos vigentes; mediante este, un grupo de pacientes reciben tratamiento con la droga en evaluación y el otro solo recibe el placebo.^{2,5,12,13}

Los estudios controlados con placebo son ventajosos por su capacidad para determinar la eficacia y seguridad del nuevo tratamiento. Son eficientes, pues requieren menos pacientes y proporcionan un resultado más rápido. También minimizan el efecto de las expectativas del sujeto en estudio y de los investigadores.^{7,12,27} Por otra parte, tienen la desventaja de que, si el tratamiento activo resulta beneficioso, la mitad de los pacientes habrá perdido la oportunidad de recibir ese beneficio. Otro problema es que si la enfermedad que se pretende tratar tiene un pronóstico mortal o si produce daños irreversibles en el enfermo, entonces no resulta ético el uso de placebo.²⁷

Aspectos éticos relacionados con la utilización de placebo como control en los ensayos clínicos

La investigación en seres humanos es tan importante como peligrosa para la sociedad, porque los sujetos están expuestos a algún riesgo a cambio de promover el avance de la ciencia. Por lo tanto, la investigación éticamente justificada debe brindar un balance favorable de beneficios para el sujeto y la sociedad, sobre los riesgos a los que se expone.²⁷

El uso de placebo como control implica que ese grupo de participantes no recibirá un tratamiento farmacológicamente activo, lo cual no genera problemas cuando no existe otro tratamiento disponible. Pero si existe un tratamiento estándar de eficacia probada, el uso de placebo desafía la obligación terapéutica de brindar el

mejor tratamiento existente a estos pacientes y por tanto, no se considerara ético.^{2,13}

No resulta ético someter a un grupo de pacientes a riesgos notables o mortales con el simple propósito de aumentar nuestro conocimiento sobre algo, como tampoco es ético privar a un grupo de pacientes de un tratamiento concreto.^{5,13,27}

Algunos autores consideran que el control con placebo puede incluso considerarse una obligación ética, pero el médico que participa en la investigación debe tener presente lo siguiente:

- No debe existir ninguna terapia adecuada para la enfermedad ni presumirse que existan efectos secundarios importantes.
 - El tratamiento con placebo no debe durar demasiado tiempo.
 - El tratamiento con placebo no debe infligir riesgos inaceptables.
- El sujeto de experimentación debe ser adecuadamente informado y dar su consentimiento para participar en dicha investigación.^{2,27}

La Declaración de Helsinki es el principal código ético de comportamiento en la investigación con seres humanos en el ámbito internacional y establece en su artículo 29 del año 2000, cuándo se puede utilizar placebo en la investigación clínica. Este código plantea que: "Los beneficios, los riesgos, las cargas y la efectividad de un nuevo método deben ser evaluados frente a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales o disponibles. Ello no excluye el uso de placebo o del no tratamiento en los estudios en los que no exista un método diagnóstico o terapéutico demostrado".^{1,2,12}

En el año 2002 se le agregó a este punto una nota aclaratoria que establece que los ensayos con placebo son aceptables únicamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada, pero si se cumplen las siguientes condiciones:

- a) Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico.
- b) Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menor importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo.^{2,9}

En general, las características del efecto placebo, los factores y mecanismos que intervienen en él, se mantienen como un tema de gran actualidad y su conocimiento contribuye a una mejor comprensión del uso de los placebos en la práctica médica y en la investigación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Ávila M. Epidemiología: Diseño y análisis de estudio. Argentina: Médica Panamericana; 2009. (citado: octubre 2013). Disponible en: <http://books.google.com/cu/books?id=A97ke8RlhrkC&printsec=frontcover&dq=inau>

thor:%22Mauricio+Hern%C3%A1ndez+%C3%81vila%22&hl=es&sa=X&ei=ipSaUMeZFKuOyQG0-HABw&ved=0CDAQ6AEwAQ#v=onepage&q&f

2. Celedón C. Criterios para el uso de placebo. Aspectos éticos. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2008;68(3):275-8.
3. Placebo y el efecto del placebo [Citado en 2007]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/Recursos/recepidem/estExper05.htm>. Actualizado 2007
4. Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. 22ed. España: Espasa Libros; 2001. (citado: octubre 2013). Disponible en: <http://lema.rae.es/drae/?val=placebo>
5. Tempote SG. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. An Med Interna. 2007;(citado: octubre 2013). 24(5): Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S02121992007000500010&script=sci_arttext
6. Franco A. Dilemas éticos sobre el uso de placebo en investigación terapéutica. Rev Colomb Psiquiatr. [Serie en Internet]. 2003 [citado Octubre 2013];32(1):93-107. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502003000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
7. Busso C. El uso del placebo en investigación clínica. Dermatol Argent. 2011[citado Octubre 2013];17(6):461-4. Disponible en: http://www.google.com.cu/url?q=http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/619/456&sa=U&ei=RxNoUqSfE5CekAfKjYHIBA&ved=0CCEQFjAB&usq=AFQjCNH8_gOj5pD85g_vOpT9OwUushVKvQ
8. Blanco HE, Rodríguez JT, Schneider R. Síndrome de intestino irritable y otros trastornos relacionados. Fundamentos biopsicosociales. Argentina: Médica Panamericana, 2010 [citado Octubre 2013]. Disponible en: http://books.google.com.cu/books?id=jtye3Q_EYwC&pg=PA576&dq=efecto+placebo&hl=es&sa=X&ei=tAxgUtuNM0ONygHMgoCYDg&ved=0CCoQ6AEwAg#v=onepage&q=efecto%20placebo&f=false
9. Carné FX. Uso de placebo en ensayos clínicos. HUMANITAS Humanidades Médicas, Tema del mes on-line. No 7, septiembre 2006 [citado Octubre 2013]. Disponible en: www.bioeticanet.info/investigacion/placebo-xcarne.pdf
10. Finnissa DM, Kaptchukb TJ, Millerc F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. Lancet. 2010 Feb 20;375(9715):686-95.
11. Cosacov E. Diccionario de términos técnicos de la psicología 3ra. ed. Argentina: Brujas; 2007 [citado Octubre 2013]. Disponible en: <http://books.google.com.cu/books?id=v5umU5ItpBsC&pg=PA111&dq=efecto+placebo&hl=es&sa=X&ei=tAxgUtuNM0ONygHMgoCYDg&ved=0CDIQ6AEwBA#v=onepage&q=efecto%20placebo&f=false>
12. Molieri CS. Ventajas y desventajas de la utilización de placebos en estudios de farmacología clínica [tesis]. Buenos Aires: Departamento de Investigaciones, Universidad de Belgrano; 2009.
13. Lazovski J. Problemas éticos en el diseño de ensayos clínicos (Parte II). Rev Argent Salud Pública. 2010;1(2):36-9.
14. Silva LC. La investigación biomédica y sus laberintos. En defensa de la racionalidad para la ciencia del siglo XXI. España: Díaz de Santos; 2008.
15. Sobrino S, Alonso O. Efecto placebo. Endoscopia. 2006;18(3):188-91.
16. Farmacodinamia. Efecto placebo. En: Tema 24. Medicamentos. Formas de clasificación y vías de administración. Fisiomedic. [Citado Octubre 2013]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>

en: <http://www.fisiomedicvalencia.com/imgs/ficheros/Tema%2024-%20Medicamentos.pdf>

17. Haga SB, Warner LR, O' Daniel J. The potential of a placebo/nocebo effect in pharmacogenetics. *Public Health Genomics*. 2009;12(3):158-62.
18. Silva H. El efecto placebo en los ensayos clínicos con antidepressivo. *Acta Bioethica* 2009 [citado Octubre 2013];15(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2009000200007<http://www.google.com/cu/search?q=19.%09El+efecto+placebo+en+los+EC+con+antidepressivo.+Acta+Bioethica+2009&btnG=Buscar&hl=es-CU&gbv=2>
19. López-Muñoz F, Álamo C. Historia de la psicofarmacología. La consolidación de la psicofarmacología como disciplina científica: aspectos ético-legales y perspectivas de futuro. Vol 3. Argentina: Médica Panamericana; 2007.
20. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*. 2008 Jul 31;59(2):195-206. doi:10.1016/j.neuron.2008.06.030
21. Tapia-Paganini P. Placebo. Aspectos conceptuales, teórico e implicancia. Facultad de Salud, Psicología y Rehabilitación. 2011. (citado octubre 2013). Disponible en: <http://www.slideshare.net/kinepaganini/informe-placebo>
22. Abarca O, Chacón A, Espinosa F, Vera -Villaroel P. Placebo y psicología: aspectos conceptuales, teóricos e implicancias. *Ter Psicol*. 2005;23(1):73-82.
23. Meissner K, Bingel U, Colloca L, Wager TD, Watson A, Flaten MA. The placebo effect: advances from different methodological approaches. *J Neurosci*. 2011 Nov;31(45):16117-24.
24. Colloca L, Klinger R, Flor H, Bingel U. Placebo analgesia: psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*. 2013 April;154(4):511-4.
25. Benedetti F. The placebo response: science versus ethics and the vulnerability of the patient. *World Psychiatry*. 2012 Jun;11(2):70-2.
26. Colloca L, Miller FG. Harnessing the placebo effect: the need for translational research. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jun 27; (citado: octubre 2013). 366(1572):1922-30. Disponible en <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/366/1572/1922.full>
27. Cortesi MC. Experimentación con seres humanos : Dilemas éticos sobre el uso de placebo en investigación clínica. *Bioetia-Debat. Org*. 2006.[citado octubre 2013]. Disponible en: <http://www.bioetica-debat.org/modules/news/article.php?storyid=94>

Recibido: 11 de enero de 2014.

Aceptado: 26 de febrero de 2014.

Dra. *Rosa María Lam Díaz*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 643 8268. Fax (537) 644 2334. Email: rchematologia@infomed.sld.cu