

EL PODER CURATIVO DE LA MENTE: EL EFECTO PLACEBO

Alberto Porras, Alberto del Arco, Gregorio Segovia y Rodrigo Martínez

La discusión sobre el efecto placebo lleva ocupando a la comunidad científica varias décadas, particularmente desde la publicación de un artículo titulado «The powerful placebo» en 1955 en *Journal of the American Medical Association*. En él se afirmaba que sustancias inactivas (placebos) tenían un efecto terapéutico (Beecher, 1955).

Esta discusión es de enorme interés entre los escépticos porque, en muchas ocasiones, se ha atribuido al efecto placebo la posible eficacia de ciertas medicinas alternativas y otros fenómenos «mágico» en el campo de las pseudoneurociencias.

Pero ¿existe realmente el efecto placebo? ¿Qué es y cómo funciona?

El diccionario de la Real Academia Española define placebo como «sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si este la recibe convencido de que esta sustancia posee realmente tal acción». El efecto placebo sería el efecto beneficioso que esas sustancias pueden producir en enfermos que creen que están tomando medicamentos eficaces, aún sin tener cualidades terapéuticas.

Se establecen en la definición los dos aspectos clave:

- (a) el placebo no tiene acción terapéutica por sí mismo;
- (b) sin embargo, produce algún efecto curativo si el paciente está convencido de que tiene eficacia.

El placebo, por tanto, tendría un efecto terapéutico derivado de la creencia o de la expectativa del paciente en su eficacia. Esto es como afirmar que el ser humano tiene el poder de curarse a sí mismo, ya que es capaz de mejorar no por el efecto farmacológico de una sustancia, sino por la creencia en la existencia de ese efecto. La explicación que se aporta para entender este fenómeno es que el cerebro dispone de una capacidad «autocurativa» que es capaz de mejorar el estado del propio organismo con solo desearlo o con solo creer que está realmente ocurriendo.



Muchas veces, por el simple hecho de ingerir pastillas podemos sentir que nos estamos curando. (Archivo)

¿Es así? ¿Tenemos el poder de autocuración? Parece una afirmación suficientemente extraordinaria como para requerir pruebas concluyentes de su existencia o, al menos, indicios razonables... o, en último caso, ausencia de pruebas que contradigan la hipótesis.

Y lo que es más importante, en caso de que exista este efecto ¿de dónde «surge» este «poder curativo»? ¿Forma parte de esas supuestas «capacidades ocultas» de nuestra mente de las que tanto se oye hablar?

Tratemos de poner un poco de orden.

El efecto placebo ¿está causado por el placebo?

Cuando hablamos del efecto placebo, nos referimos al efecto que se observa en los pacientes que reciben una sustancia inactiva. Si la sustancia no tiene ninguna actividad ¿por qué discutimos sobre el efecto que produce? Se trata de una contradicción aparente que descansa sobre la confusión que se produce entre el concepto de «efecto placebo» y el concepto de «efecto causado por el placebo». El hecho de que un paciente al que le damos un placebo mejore no significa necesariamente que haya mejorado gracias al placebo. Si queremos estudiar cómo puede funcionar

“Es importante darse cuenta de que el hecho de que un 30% de los pacientes se hayan curado tras recibir placebo no significa que se hayan curado gracias al placebo.”

el «efecto placebo» definido como el efecto que tiene la creencia del paciente en que está siendo tratado con un medicamento eficaz, debemos eliminar el resto de posibles «efectos».

Parte del «efecto placebo» se debe a la historia natural de la enfermedad

Cuando se estudian nuevos tratamientos, para evaluar si son eficaces y seguros debemos compararlos con sustancias que no son activas. Esto se hace en los ensayos clínicos, en condiciones controladas, previa autorización de un Comité de Ética y con el consentimiento de cada paciente implicado en el estudio, al que se le explica previamente que puede recibir el fármaco en estudio o la sustancia inactiva y que ni su médico ni él saben cuál de las dos recibe.

¿Por qué debe utilizarse una sustancia inactiva para comprobar la eficacia de un nuevo medicamento? Puede entenderse fácilmente con un ejemplo sencillo. Imaginemos que queremos evaluar la eficacia de una nueva terapia para la bronquitis. Para ello trataremos a un grupo de 100 pacientes con bronquitis. Tras quince días de tratamiento en 60 de los 100 pacientes la bronquitis se ha resuelto, pero otros 40 pacientes continúan enfermos. ¿Podría decirse que este medicamento es eficaz para la bronquitis? Para responder a esta pregunta ¿no sería necesario saber cuántos pacientes se habrían curado sin tratamiento? Si el porcentaje de pacientes que se curan sin tratamiento es similar a este 60%, parece claro que el nuevo tratamiento no es más eficaz que no hacer nada (es decir, el tratamiento no es eficaz). De la misma forma, si la tasa de curación espontánea es menor de esa 60% (significativamente menor), se acepta que el medicamento es eficaz y si es superior, el medicamento sería perjudicial para los pacientes (menos pacientes se curan con el tratamiento que sin él).

Es decir, para saber si el medicamento es eficaz, debemos conocer el porcentaje de pacientes que se curan sin tratamiento para la enfermedad en estudio. Para conocer este dato, en los ensayos clínicos se utiliza un grupo de pacientes a los que se trata con una sustancia inerte (placebo). Así podremos comparar

la eficacia del medicamento frente a la ausencia de tratamiento y «descontar» de la aparente eficacia del tratamiento las curaciones que se darían de todas formas.

Ahora supongamos que el ensayo clínico se hace con dos grupos de pacientes: uno de los grupos es tratado con el medicamento y el otro con un placebo y se han obtenido los siguientes resultados: en el grupo tratado con placebo el 30% de los pacientes se curaron mientras que en el grupo tratado con el medicamento en estudio se curaron el 60% de los pacientes. Ante estos resultados, tras hacer los tests estadísticos apropiados, se concluye que el medicamento es eficaz. Pero... ¿y ese 30% de pacientes que se curaron en el grupo tratado con placebo? ¿Es que el placebo (una sustancia inactiva) es capaz de curar al 30% de los pacientes con bronquitis?

Es importante darse cuenta de que el hecho de que un 30% de los pacientes se hayan curado tras recibir placebo no significa que se hayan curado gracias al placebo. Precisamente se usa el placebo para saber qué ocurre a los pacientes cuando no se les trata.

¿Y qué hay dentro de ese 30%? Esa es precisamente la tasa de curaciones «espontáneas» que necesitábamos conocer para saber si el medicamento es realmente eficaz. La mayor parte de ese porcentaje se explica por la historia natural de la enfermedad (el curso que sigue



La atención médica también es importante. (Archivo)

una enfermedad sin tratamiento). Aquí se incluyen los pacientes que se curan normalmente sin tratamiento, así como aquellos que mejoran durante una temporada coincidiendo con el estudio pero después vuelven a empeorar. También se incluyen aquellos sujetos que en realidad no estaban enfermos (errores de diagnóstico).

Pero en ese 30% del ejemplo ¿puede haber algo más?

Otra parte del «efecto placebo» se debe a una mayor y mejor atención médica

En el seno de los ensayos clínicos, los médicos participantes (investigadores clínicos) deben seguir un protocolo que, habitualmente, les impone una disciplina de visitas y controles a los pacientes que va más allá de lo que se hace en la práctica clínica habitual. Esta mayor atención a los pacientes (derivada del hecho de que se trata de un experimento) podría tener un efecto sobre la enfermedad. Precisamente la utilización de un placebo en los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los medicamentos intenta controlar también este efecto de interacción personal y descontarlo del efecto real del medicamento en estudio.

Pero no es necesario buscar una explicación extraordinaria a este efecto. Una atención médica más cercana y mejor hace que el médico explique mejor al paciente las instrucciones terapéuticas, que siga más de cerca su evolución y, por tanto, que ajuste más correctamente las dosis de los medicamentos adicionales que pueda tener. También hace que el paciente cumpla mejor estas medidas terapéuticas.

Podría haber explicaciones añadidas a este efecto: es posible que una mejor atención médica produzca una reducción del estrés causado por la enfermedad y que ello contribuya a una mejoría del enfermo.

¿Hay algo más en ese 30% de pacientes que mejoraron al ser tratados con placebo?

La actitud positiva del paciente ante su enfermedad explica otra parte del «efecto placebo»

El hecho de que el paciente crea que está siendo tratado con un medicamento activo (aunque de hecho no sea así) puede fomentar una actitud positiva por parte del paciente ante su enfermedad. Esto puede promover la recuperación a través de mejorar el cumplimiento de los consejos médicos o de los tratamientos añadidos que tenga. Pero la enfermedad tiene también un

“El «efecto placebo» aparece solo cuando se administra un placebo y el paciente cree que está siendo tratado; cuando el placebo se administra sin que el paciente lo sepa, ese efecto no se produce”.

componente social y conductual: un enfermo se comporta como enfermo. De alguna forma, el paciente que deposita su esperanza en el tratamiento comienza a comportarse como si realmente se estuviera curando. Ese cambio de conducta puede contribuir también a que cumpla mejor las instrucciones terapéuticas o que acepte mejor los síntomas que padece.

El optimismo del paciente puede modificar la percepción sobre la evolución de la enfermedad que tienen las personas que le rodean, incluidos los médicos y también el mismo enfermo. En este mismo sentido, el apoyo psicológico o social a los pacientes de diferentes enfermedades también ejerce este efecto sobre el paciente.

Quejarse menos, soportar mejor la enfermedad o cumplir mejor con el tratamiento ¿es lo mismo que curarse gracias a que uno simplemente lo desea? Parece claro que no^[1]. Cuando buscamos explicaciones al «efecto placebo» no nos referimos simplemente a que el paciente se queje menos. Tal y como mencionábamos al principio del artículo, lo que interesa a la medicina (y a los escépticos) es si tenemos una cierta capacidad autocurativa que, de alguna forma, se manifiesta a través del «efecto placebo».

Lo que queda del «efecto placebo»: la expectativa que tienen los pacientes de mejorar

Si cuando hablamos del «efecto placebo», tal y como hemos ido desarrollando, debemos descartar el efecto de la historia natural de la enfermedad, el efecto de la interacción con el personal sanitario y el efecto de la actitud positiva del paciente ante su enfermedad ¿con qué nos quedamos entonces?

El «efecto placebo» quedaría circunscrito a la mejoría de una enfermedad o síntoma causada por la expectativa que tiene el paciente de mejorar al creer que está siendo tratado (independientemente de que realmente esté siendo tratado). Y para que este efecto se produzca, el paciente debe saber (o creer) que está siendo tratado. De hecho, el «efecto placebo» aparece

sólo cuando se administra un placebo y el paciente cree que está siendo tratado; cuando el placebo se administra sin que el paciente lo sepa, ese efecto no se produce (para mayor información se puede consultar la revisión de Benedetti *et al.* 2005).

De alguna forma podríamos decir que el «efecto placebo» despojado de todos los factores que no pueden atribuirse al placebo es, en realidad, el «efecto de la expectativa de mejorar».

Pero ¿existe el efecto placebo?

Una vez definido, deberíamos revisar los datos que apoyan (o no) la existencia de tal efecto.

Multitud de testimonios de médicos y pacientes sugieren la existencia del efecto placebo...

El artículo de Beecher (1955) al que nos hemos referido al principio afirmaba que el placebo podía producir efectos objetivos más allá de los posibles efectos farmacológicos. Multitud de experiencias de médicos y pacientes avalan tal afirmación. Simplemente como ejemplo extraigo unas frases del comentario de un médico anónimo en la bitácora «Las pirámides del cerebro» tras una anotación acerca del efecto placebo:

(...) ¿por qué está tan extendida la creencia en un efecto placebo, incluyendo a la inmensa mayoría de los médicos (y también a una gran mayoría de los científicos)? La respuesta es muy sencilla: porque lo comprobamos día a día, (aunque no hagamos estudios a dobleciego contra placebo ni metaanálisis) y no sólo en el dolor, que es un síntoma, sino en patologías con un fuerte componente emocional, pero ya no dando intencionadamente un placebo sino con muchos medicamentos de nuestro arsenal terapéutico. Quieren un ejemplo: los pacientes que sufren de crisis de ansiedad, incluso con fobias asociadas, suelen llevar en el bolsillo su ansiolítico «por si acaso», cuando tienen su crisis o simplemente los pródromos de ésta se toman su capsulita y (como si se tratara de cafinitrina sublingual en un angor pectoris) el cortejo vegetativo asociado a la emoción propia del distress comienza a cesar, cuando ni siquiera ha dado tiempo a que el fármaco se asimile y metabolice, al margen de que el efecto ansiolítico no es inmediato como el de un vasodilatador como la cafinitrina.

Los testimonios de médicos y pacientes son muy importantes, pero la investigación clínica no puede basarse únicamente en experiencias personales (aunque son con frecuencia el punto de partida de líneas de investigación). Debemos guiarnos por las mejores pruebas que podamos reunir. Y, en investigación clínica, las mejores pruebas las ofrecen las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de ensayos clínicos doble-ciego, controlados, de asignación aleatoria. Puede sonar frío y demasiado alejado del paciente que sufre, pero si debemos tomar una decisión terapéutica ante un paciente (igual que si en un juicio debe tomarse una decisión sobre la inocencia o culpabilidad de un acusado) debemos utilizar las mejores pruebas posibles y extraer las conclusiones que, razonablemente se deriven de esas pruebas.

...Pero los datos no apoyan la existencia del efecto placebo aparte de un cierto efecto analgésico...

Los datos en los que se basó Beecher para escribir su artículo y las conclusiones que extrajo se han revisado con posterioridad. Así, Kienle y Kiene (1997) concluyeron que, en realidad, éstos no aportaban ninguna prueba concluyente en favor de la existencia de un efecto placebo. La razón es que los estudios en los que se basaba no incluían un grupo control (comparativo) por lo que no era posible dilucidar si la mejoría observada en los pacientes tratados con placebo se podía deber a otros factores.

“La conclusión es que en general, no se encontraron pruebas de que las intervenciones placebo tengan efectos clínicamente importantes. Un posible efecto moderado para el dolor no se pudo distinguir con claridad del sesgo de notificación y otros sesgos”.

En las últimas décadas se han publicado multitud de ensayos clínicos en los que se han utilizado sustancias inactivas (placebos) y grupos de pacientes a los que no se trataba con ningún medicamento. Una revisión sistemática publicada en 2003, sobre 114 ensayos clínicos que compararon un tratamiento con placebo con un grupo de no-tratamiento (Hrobjartsson y Gotzsche, 2003), y la actualización posterior realizada sobre 156 ensayos clínicos (Hrobjartsson y Gotzsche, 2004) facilitan la interpretación de estos datos. Los

autores, del Centro Cochrane Nórdico, no encontraron ningún efecto general estadísticamente significativo del placebo. Solo observaron una moderada diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con placebo y los no tratados en los ensayos sobre dolor y fobias en las que la eficacia era evaluada por el propio paciente. En el caso de la fobia, los autores destacan el bajo número de ensayos analizados y su pobre calidad metodológica, por lo que no extraen conclusiones para este síntoma. En el caso del dolor (donde mayor número de ensayos se pudieron analizar), los resultados fueron consistentes a favor del placebo en todos los análisis que se hicieron. Sin embargo, la reducción del dolor se estimó en 6 mm en una escala analógica visual de 100 mm, por lo que queda la duda de si una reducción de esta magnitud, aun siendo estadísticamente significativa es de relevancia clínica.

La conclusión de estas revisiones es que «en general, no se encontraron pruebas de que las intervenciones placebo tengan efectos clínicamente importantes. Un posible efecto moderado para los resultados continuos informados por los pacientes, especialmente el dolor, no se pudo distinguir con claridad del sesgo de notificación y otros sesgos». (Hrobjartsson y Gotzsche, 2004).

De acuerdo con estas conclusiones, solo hay indicios de que exista un efecto placebo en enfermedades en las que el alivio o la evolución de la enfermedad solo pueden evaluarse subjetivamente por el paciente. Debe tenerse en cuenta que en este tipo de ensayos (placebo frente a no-tratamiento), los pacientes saben si están recibiendo un tratamiento o no y, por tanto, existe un posible sesgo de difícil control. De hecho, es indicativo que el efecto estimado para el placebo fue 3 veces superior en las variables informadas por los pacientes que en las variables informadas por los observadores, lo que indica que realmente sí existió este sesgo.

Lo interesante de esta revisión es que se analizaron un gran número de ensayos clínicos en varias enfermedades diferentes, evaluando un buen número de variables y siguiendo un método de análisis aceptado. Es decir, se trata de las mejores pruebas de que disponemos hasta ahora. Ante estos datos ¿podemos estar seguros de que realmente existe un efecto placebo? ¿Es posible que el efecto placebo que llevamos aceptando décadas pudiera ser, en parte, consecuencia de métodos de investigación y análisis de datos inadecuados?

No todos los científicos están de acuerdo con estas conclusiones. Por ejemplo, Delgado y Parma (2006) concluyen, a partir de estos mismos datos, que el efecto placebo sí existe. Básicamente, el argumento es que el riesgo relativo calculado para cada una de las variables binarias aunque no era estadísticamente significativo (el intervalo de confianza incluía siempre a la unidad) era siempre inferior a uno (es decir, daba indicios de un efecto del placebo). Además, en las variables continuas sí había efectos estadísticamente significativos en dolor y fobias y cercanos a la significación en otras enfermedades o síntomas en las que, precisamente, menos ensayos había, por lo que la potencia estadística era también menor. Otros autores señalan que pequeños cambios en las definiciones que se hicieron para este metaanálisis harían que el efecto placebo sí alcanzara significación estadística (Meissner *et al.* 2006). De hecho, la magnitud de la respuesta de los pacientes al placebo en los estudios clínicos (y también la de los tratamientos activos que se estudian) depende directamente de la definición previa que hagamos de «respuesta» y de lo fácil que sea alcanzar tal respuesta.

“Un argumento utilizado a veces por los escépticos cuando se discute sobre el placebo es que quizás pueda existir un efecto placebo en el alivio del dolor pero que el placebo no cura enfermedades”.

Un argumento utilizado a veces por los escépticos cuando se discute sobre el placebo es que quizás pueda existir un efecto placebo en el alivio del dolor pero que el placebo no cura enfermedades. ¿Qué aportan los datos sobre tal argumento?

En las revisiones de Hrobjartsson y Gotzsche se concluye que el placebo no produce ningún efecto en las enfermedades estudiadas, incluyendo, por ejemplo, la hipertensión, la hipercolesterolemia o la enfermedad de Alzheimer.

¿Y en el cáncer? ¿Puede el efecto placebo ser «útil» en estos pacientes? En muchas ocasiones, los pacientes con cáncer acuden a las medicinas alternativas en busca de un alivio que no sienten con la medicina científica. Muchos escépticos están dispuestos a admitir que, en tales casos, las medicinas alternativas tienen un efecto placebo. ¿Podemos aceptar esta hipótesis?

La última revisión que conocemos acerca del efecto placebo en el cáncer fue publicada en 2003 (Chvetzoff y Tannock, 2003). En esta revisión, los autores tenían como objetivo estimar la mejoría de síntomas, de la calidad de vida y la reducción del propio tumor en pacientes con cáncer tratados con placebo en ensayos clínicos controlados. En la revisión se utilizaron 37 ensayos clínicos en los que había un grupo control tratado con placebo y 10 ensayos clínicos en los que había un grupo control tratado con cuidados de apoyo. Se describieron mejorías con el placebo en el dolor en 2 de los 6 ensayos que lo analizaron, y en el apetito de los pacientes en 1 de los 7 ensayos que lo analizaron, pero no se detectaron mejorías promedio en el aumento de peso (en ninguno de 6 ensayos) ni en la calidad de vida evaluada por el propio paciente (en ninguno de 10 ensayos) ni en el desempeño de los pacientes evaluado por el médico (en ninguno de 9 ensayos). En cuanto al tumor, se observó una respuesta del tumor medida de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud en 10 de los 375 pacientes de los 7 ensayos clínicos que la analizaron (el 2,7% de los pacientes). También se observó una respuesta del tumor evaluada en función de marcadores séricos en 1 de los 60 pacientes de los 2 ensayos clínicos en los que se evaluó (el 1,7%).

Debe tenerse en cuenta que en esta revisión no se realizó un metaanálisis de todos los datos y que se utilizaron ensayos en los que el placebo no se comparaba con un grupo control de no-tratamiento (que, por otra parte, hubiera sido poco ético en pacientes con cáncer; de hecho, es éticamente discutible utilizar placebos en estos pacientes). Por ello no se puede descartar que las mejorías descritas en ciertos síntomas en algunos de los pacientes se deban a la historia natural de la enfermedad, a la interacción con el personal sanitario o a la propia actitud positiva de los pacientes. Lo más probable es que ese 2,7% de pacientes en los que el tumor «respondió positivamente al placebo» en realidad se tratara de errores de medida o mejorías espontáneas.

En definitiva, si bien existen indicios de que pueda existir un efecto del placebo en el dolor y quizás en enfermedades relacionadas con la ansiedad, no tenemos indicios de que exista el placebo pueda tener efecto en otras enfermedades.

¿Es posible que no estemos detectando el «efecto placebo»?

¿Es posible que estemos analizando el «efecto placebo» demasiado groseramente y que sea necesario ser más refinado en el análisis? Esta es la hipótesis de la que parten Meissner *et al.* (2006) en un estudio reciente en el que analizaron los efectos de intervenciones placebo sobre parámetros medidos objetivamente y derivados de órganos, tejidos o fluidos. Para ello utilizaron dos grupos de datos diferentes. El primer grupo de datos derivaron de ensayos clínicos publicados en los que existía un grupo tratado con placebo pero no había grupo comparativo sin tratamiento. En este caso seleccionaron sólo las enfermedades estables y utilizaron como control la situación base del grupo tratado con placebo. Para comprobar los resultados de este análisis, utilizaron un segundo grupo de datos derivados de los ensayos clínicos de la revisión de Hrobjartsson y Gotzsche (2004).

Con los resultados de este análisis, los autores concluyen que las intervenciones placebo pueden inducir una mejoría en parámetros físicos (como la presión arterial o el volumen espiratorio en 1 segundo), pero no en parámetros bioquímicos (como niveles en sangre de colesterol o de cortisol). Al mezclar unos y otros en los análisis, es posible que no estemos detectando las diferencias que realmente ocurren.

¿Por qué el placebo afectaría a unos parámetros y no a otros? Los autores aventuran una explicación. Las personas somos capaces de «monitorizar» el estado de nuestros órganos internos mediante la percepción visceral. Los pacientes que creen estar siendo tratados pueden prestar una atención selectiva sobre sus síntomas, de forma que cualquier mejoría transitoria detectada por su percepción visceral podría actuar como recompensa y reforzar positivamente tal cambio (mejoría). Sería una especie de aprendizaje mediante condicionamiento operativo. Los parámetros bioquímicos no podrían dar lugar a este proceso de condicionamiento porque no son específicos y porque el tiempo que transcurre entre el cambio de parámetro y la percepción de tal cambio no es suficientemente corto como para que opere este proceso.

Esta hipótesis merece ser estudiada en mayor profundidad, pero, por ahora, no tenemos datos suficientes para aceptarla.

También se ha planteado la posibilidad de que haya pacientes «susceptibles de responder a un

placebo» y pacientes que no lo sean. Si esto fuera así, el «verdadero» efecto del placebo podría estar enmascarado en los análisis que se hacen. En un estudio reciente utilizando técnicas de imagen cerebral se ha mostrado que, efectivamente, hay sujetos que obtienen un alivio del dolor cuando lo esperan y sujetos que no lo obtienen, y que tales variaciones individuales se relacionan con la activación de la neurotransmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens del cerebro (Scott *et al.*, 2007). Sin embargo, no tenemos datos de que tales diferencias ocurran en otros posibles efectos del placebo.

Una conclusión provisional:

la expectativa del paciente en su propia mejoría puede aliviar el dolor, aunque no parece que pueda curar ninguna enfermedad

Poniendo un poco de orden en este complejo entramado de datos, y manteniendo la actitud crítica ante los mismos, es necesario alcanzar algún tipo de conclusión, aunque sea provisional (como lo es siempre en ciencia). Proponemos la siguiente: parece razonable aceptar que hay indicios suficientes de la existencia de un «efecto placebo analgésico», es decir, un alivio subjetivo de mayor o menor magnitud del dolor que no es explicable por la acción específica de una intervención terapéutica, ni por la historia natural de la enfermedad, ni por la interacción con los profesionales sanitarios, ni por la actitud positiva del paciente ante su enfermedad. Podríamos definir este efecto placebo como un alivio del dolor causado por la creencia del paciente en que se le está tratando ese dolor. Tales indicios se confirman, además, con los experimentos que se han hecho induciendo dolor en voluntarios sanos y evaluando cómo la administración de un placebo reduce este dolor (ver, por ejemplo, Kong *et al.*, 2006; Scott *et al.*, 2007).

Existen también indicios para considerar probable la existencia de un «efecto placebo» (un efecto de la expectativa) en otros síntomas como la ansiedad, pero no tenemos indicios razonables para pensar que exista un efecto curativo del placebo (de la expectativa de curación) sobre ninguna otra enfermedad.

Por tanto, podemos rechazar la posibilidad de tener una pretendida capacidad autocurativa basada únicamente en nuestro deseo de curarnos. Evidentemente, no decimos con esto que el organismo humano no tenga funciones regenerativas o reparadoras, **pero no existe**

una «capacidad mental oculta» para curarnos a nosotros mismos solo porque creamos en ello.

Además, debemos subrayar que todos los casos en los que existen indicios razonables de la existencia de un efecto de la expectativa de curación son situaciones en las que la evolución de la enfermedad solo puede evaluarse subjetivamente por el paciente y que están, de alguna forma, moduladas por procesos cognitivos.

“El inicio del estudio de las bases neuroquímicas del «efecto placebo» nace con la demostración de que el efecto analgésico de un placebo es bloqueado por acción de la naloxona”.

¿Cómo la expectativa del paciente alivia el dolor?

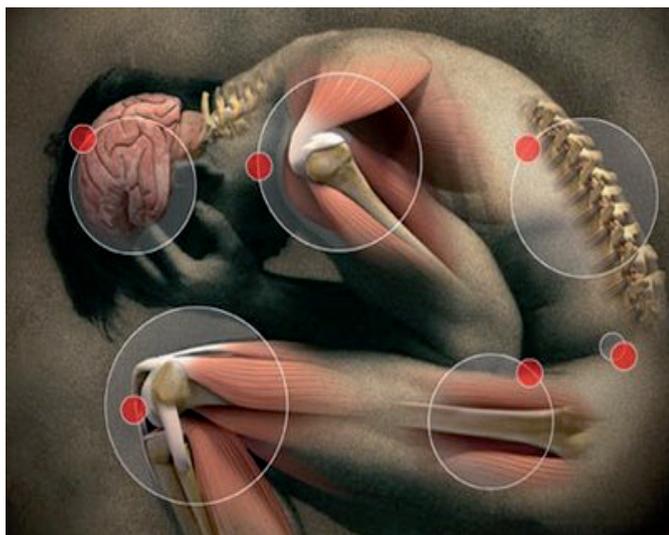
Si aceptamos que la expectativa de aliviarnos hace que realmente mejoremos de nuestro dolor, el siguiente paso es estudiar cómo ocurre tal hecho.

Neuroquímica y neuroanatomía del efecto placebo: la implicación de los opioides endógenos y la dopamina

El inicio del estudio de las bases neuroquímicas del «efecto placebo» nace con la demostración de que el efecto analgésico de un placebo es bloqueado por acción de la naloxona (Levine *et al.*, 1978). La naloxona es un antagonista de receptores opioides presentes en nuestro organismo, por lo que estos experimentos sugirieron que el efecto placebo analgésico estaba mediado por las endorfinas (opioides endógenos).

Varios estudios posteriores han confirmado el papel clave que juegan los opioides endógenos en el efecto placebo analgésico (ver la revisión de Benedetti *et al.* 2005). Por ejemplo, los pacientes con dolor crónico que responden al placebo tienen mayores concentraciones de endorfinas en el líquido cefalorraquídeo que los pacientes que no responden al placebo. Además, se ha demostrado que la administración de un antagonista de colecistoquinina aumenta el efecto placebo analgésico. La colecistoquinina tiene un efecto anti-opioide, por lo que estos experimentos refuerzan la implicación de los opioides en el efecto placebo.

Los estudios con técnicas de imagen cerebral han confirmado la relación entre el efecto analgésico de la expectativa de alivio y los opioides endógenos.



Cuando hay dolor de por medio la evaluación del «efecto placebo» se vuelve más compleja. [Archivo]

Por ejemplo, Petrovic *et al.* (2002) han mostrado que el efecto analgésico del placebo (y también el que produce la administración de opioides) se relaciona con un aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza cingulada anterior y en la sustancia gris periacueductal; ambas áreas son ricas en opioides endógenos. Posteriormente, usando resonancia magnética funcional, se ha mostrado que que la aplicación en sujetos sanos de un estímulo doloroso sobre una zona de la piel provocaba la activación de áreas cerebrales implicadas en el dolor, pero si este estímulo doloroso se aplica sobre una zona tratada previamente con una crema «placebo» tal activación es menor en áreas como el tálamo, la ínsula y la corteza cingulada anterior, áreas que se sabe que están implicadas en circuitos de modulación cognitiva del dolor a través de opioides endógenos (Wager *et al.*, 2004). Este mismo grupo de investigación ha demostrado que el placebo, efectivamente, induce un aumento de la actividad opioide en áreas ricas en receptores opioides μ (Wager *et al.*, 2007). En resumen, las pruebas a favor de la implicación de las endorfinas en el efecto placebo son robustas.

Sin embargo, los opioides no son las únicas sustancias implicadas en el efecto placebo. Estudios realizados con enfermos de Parkinson sugieren la implicación de vías dopaminérgicas en este efecto. De la Fuente-Fernández *et al.* (2001), aceptando la existencia de un efecto de la expectativa de mejoría en los enfermos de Parkinson, estudiaron un posible mecanismo de acción de este efecto. Para ello, analizaron los efectos de una intervención placebo sobre 12 pacientes con Parkinson usando la tomografía por emisión de

positrones (PET). Estos autores encontraron que la administración de un placebo se asocia con un aumento de liberación de dopamina en el estriado dorsal. La enfermedad de Parkinson se debe precisamente a un déficit de dopamina en esta área cerebral, por lo que estos resultados proporcionaban una explicación neurobiológica al efecto placebo en la enfermedad de Parkinson. Los pacientes con Parkinson esperaban mejorar tras la administración de placebo y esta esperanza producía un aumento de dopamina en el estriado dorsal que inducía una mejoría real de la enfermedad. En un estudio posterior, Fregni *et al.* (2006) analizaron si el efecto placebo en la enfermedad de Parkinson se observaba solo en los síntomas evaluados por los pacientes o podía valorarse mediante medidas objetivas de la función motora. Los resultados de este estudio mostraron que los pacientes se sintieron mejor tanto con el tratamiento como con los placebos, pero al valorar de forma objetiva de su función motora se observó que los pacientes en tratamiento habían mejorado, pero no era así en los tratados con placebo. Es decir, el placebo reducía la sensación de estar enfermo pero no modificaba la enfermedad. Exista o no un efecto objetivo del placebo en la enfermedad de Parkinson, lo cierto es que la expectativa de mejora induce la liberación de dopamina en el núcleo estriado de los pacientes.

La implicación de vías dopaminérgicas, en el efecto de la expectativa de alivio se ha confirmado en un estudio reciente utilizando tanto tomografía de emisión de positrones como resonancia magnética funcional (Scott *et al.* 2007). Los resultados de este estudio mostraron que el efecto analgésico del placebo (de la expectativa de obtener un alivio) se relaciona directamente con la activación de dopamina en el núcleo accumbens.

En resumen, y sin ánimo de hacer una revisión exhaustiva, la mayoría de los estudios apuntan a que en el efecto placebo juegan un papel importante áreas cerebrales relacionadas con la modulación cognitiva del dolor a través de opioides y circuitos relacionados con los sistemas de recompensa a través de dopamina.

Una explicación neurobiológica del efecto placebo analgésico

Mediante qué mecanismos biológicos un placebo (una sustancia inerte) puede producir un efecto. Ya lo hemos ido explicando a lo largo del artículo. Reunamos ahora todo lo dicho.



La «homeopatía» es uno de los negocios que más se beneficia del denominado «efecto placebo». Para evitar cualquier demanda futura, algunos laboratorios incluyen en el etiquetado de forma clara la frase: «sin indicaciones terapéuticas aprobadas». [Archivo]

La aplicación de un placebo para el dolor induce en el paciente la expectativa de sentir alivio. Esta esperanza (la expectativa de recibir una «recompensa» en forma de alivio) activa áreas cerebrales como el tálamo (implicado en la recepción y modulación de las entradas sensoriales), la ínsula (implicada en la modulación cognitiva del dolor), la corteza cingulada anterior (que se sugiere está implicada en la modulación de la respuesta emocional negativa al dolor) o el núcleo accumbens (implicado en las sensaciones positivas asociadas a la recompensa) a través de la liberación de opioides y dopamina. Con esta activación cambia el contexto emocional y cognitivo en el que las señales nociceptivas son interpretadas, dando lugar a que el paciente perciba realmente un alivio. Y es que el cerebro no siempre refleja directamente las señales entrantes de las neuronas sensoriales primarias, sino que existe una extensa modulación y elaboración asociativa de las entradas sensoriales.

Pero ¿cómo la expectativa de mejoría induce cambios neuroquímicos en nuestro cerebro? En realidad esto no es raro. Sabemos que las expectativas de obtener una recompensa (premio) o de recibir un perjuicio (castigo) modifican nuestro comportamiento: buscamos las recompensas y evitamos los castigos. ¿Cómo conseguimos hacerlo? Gracias a las interacciones mediadas por cambios neuroquímicos que existen entre los circuitos cerebrales relacionados con la percepción, con las emociones y con el comportamiento motor: nuestro cerebro (nosotros) anticipa o prevé las consecuencias y adapta el comportamiento a tales consecuencias (prevé la recompensa y adapta la conducta para buscar tal recompensa). Podríamos decir que el efecto placebo es una respuesta anticipada del organismo (alivio del dolor) a la recompensa que va a obtener (mejoría de la enfermedad).

El efecto placebo y las llamadas medicinas alternativas

En este artículo no pretendemos hacer una revisión de los estudios sobre la eficacia de las medicinas alternativas. Sin embargo, muchas personas (incluyendo científicos, médicos y personas racionales y con capacidad crítica) piensan que el posible efecto de las medicinas alternativas se debe al efecto placebo. Revisemos este argumento.

“Las revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha no muestran indicios suficientes para considerar que la homeopatía y la acupuntura son más eficaces que placebo”.

Para empezar, la utilización racional (y razonable) de cualquier tipo de terapia debe estar apoyada en indicios suficientes de que tal terapia es eficaz y segura. A tal efecto, cualquier terapia debe someterse a una experimentación sistemática antes de su uso en generalizado. Así se hace con cualquier medicamento: su aprobación por parte de la Autoridades Sanitarias se basa en los ensayos clínicos que se han realizado previamente y en los que se haya demostrado suficientemente que tal medicamento es eficaz y que su balance beneficio-riesgo justifica su utilización. Entre estos ensayos clínicos es preceptivo que se incluyan estudios comparativos frente a placebo y estudios comparativos frente a otros tratamientos ya establecidos para la enfermedad en cuestión (si los



La mejor alternativa a la medicina no son las medicinas alternativas, sino una medicina mejor. (Archivo hubiera). La demostración de la eficacia supone que la terapia en estudio tiene una eficacia mayor que el placebo y al menos no inferior a los tratamientos existentes.

Las medicinas alternativas ¿han demostrado tal cosa? La respuesta es no. Si queremos mantener una actitud contemporizadora con este tipo de terapias, la respuesta sería «no, al menos por ahora». Las revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha no muestran indicios suficientes para considerar que la homeopatía y la acupuntura (las dos terapias alternativas más estudiadas en ensayos clínicos) son más eficaces que placebo (ver, por ejemplo las revisiones del *NHS Centre for Reviews and Dissemination* de 2001 y 2002 y las revisiones sistemáticas publicadas en la *Cochrane Library* o la última revisión sistemática publicada sobre homeopatía por Shang *et al.* 2005).

La conclusión lógica sería, por tanto, no utilizar estas terapias. Ninguna intervención terapéutica que no haya demostrado una eficacia superior a placebo

debería utilizarse ni recomendarse. Exactamente igual que no se recomienda el uso de sustancias inactivas para ninguna enfermedad.

¿Significa esto que las terapias alternativas no tiene ningún efecto? Bueno, lo que significa es que, igual que el placebo, no tienen ningún efecto específico causado por ellas mismas; es decir, el efecto que tienen es el explicado por la historia natural de la enfermedad, por la mayor atención recibida por el paciente y por la actitud positiva del paciente.

Y ¿algo más? No podemos descartar que, igual que el placebo, las terapias alternativas produzcan un alivio del dolor o de la ansiedad del paciente gracias a su esperanza de mejorar y a través de los mecanismos fisiológicos revisados en este artículo.

En este sentido, podríamos aceptar que las terapias alternativas tienen un efecto placebo. Como hemos visto, tal efecto se traduce solo en un cierto alivio del dolor y, en todo caso, de la ansiedad... Excelente caldo de cultivo para farsantes. ¿Qué enfermo que acude a estas terapias no tiene dolor y ansiedad? La sola expectativa de mejoría con que se acude a estos curanderos es suficiente para sentir cierto alivio; el problema es que eso no significa que uno se esté curando de su enfermedad.

“El hecho de que una terapia tenga solo un efecto similar al placebo es razón suficiente para no utilizarla, porque, al fin y al cabo, este mismo efecto placebo actúa igualmente en el caso de cualquier tratamiento”.

El hecho de que una terapia tenga solo un efecto similar al placebo es razón suficiente para no utilizarla, porque, al fin y al cabo, este mismo efecto placebo actúa igualmente en el caso de cualquier tratamiento. Es decir, no necesitamos usar un placebo para obtener un efecto placebo. Los pacientes acuden a su médico, habitualmente, con la esperanza de mejorar, por lo que el efecto de la expectativa de alivio actúa, también, con cualquier terapia científica. En este caso, además, se añade el efecto farmacológico de la sustancia que se utiliza.

Por decirlo en forma de lema: «la mejor alternativa a la medicina no son las medicinas alternativas, sino una medicina mejor».⁽²⁾

Conclusiones

El «efecto placebo» no es un efecto causado por una sustancia inactiva; es el efecto que se observa en pacientes que reciben una sustancia inactiva y que no puede atribuirse a la historia natural de la enfermedad, a la interacción con el personal sanitario o a la actitud del paciente ante su enfermedad. En realidad, el «efecto placebo» es el «efecto de la expectativa de mejoría». En otras palabras «los efectos placebo son efectos del tratamiento causados no por las propiedades físicas del tratamiento sino por el significado que se le adscribe» (Wager *et al.*, 2007).

Los datos disponibles sugieren que existe un «efecto placebo» en el alivio del dolor o en ansiedad, pero no existen indicios razonables de que exista un «efecto placebo curativo». La existencia de un «efecto placebo» analgésico, puede explicarse mediante mecanismos neurobiológicos: la expectativa de mejoría produce la activación de vías neuroquímicas (fundamentalmente a través de opioides y dopamina) que están implicadas en la modulación cognitiva del dolor (es decir, en cómo sentimos el dolor) y en los sistemas de recompensa (el alivio que esperamos obtener).

El efecto placebo no es, por tanto, una capacidad mágica o sobrenatural de nuestro cerebro para curarnos a nosotros mismos, sino la consecuencia de la capacidad de nuestro cerebro de regular o modular las entradas sensoriales que le llegan y de su capacidad de anticipar posibles consecuencias positivas (recompensas).

Los Autores:

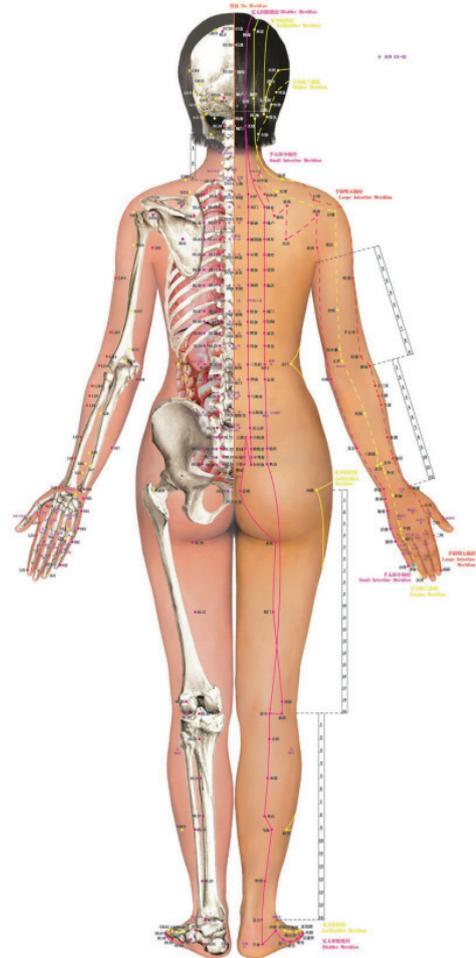
Alberto Porras. Escuela Superior de Estudios Farmacéuticos (Ephos). Madrid.

Alberto del Arco. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Gregorio Segovia. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Rodrigo Martínez. Unidad de Neurología Experimental. Hospital Nacional de Parapléjicos. Toledo.

针灸穴位挂图 Acupuncture Point Wall Chart



La acupuntura es otro de los tratamientos que se beneficia del «efecto placebo». [Archivo]

Notas:

- 1 Sin embargo, desde otro punto de vista [usado muy frecuentemente cuando se acude a las «medicinas alternativas»] ¿qué importancia tiene que afirmemos que existe un alivio «real» si el paciente «se siente» mejor? Con frecuencia se acude a este argumento para justificar cualquier intervención «alternativa». Sin dejar de conceder la importancia que tiene a las sensaciones del paciente, su calidad de vida percibida o sus preferencias [aspectos que cada vez se evalúan con mayor detalle en los ensayos clínicos], sentirse mejor no es lo mismo que curarse.
- 2 Esta frase está basada [con unas pequeñas modificaciones] en la que aparece en el informe sobre la Homeopatía de la Sociedad para el Avance del Pensamiento Crítico y que puede consultarse en <http://www.arp-sapc.org/articulos/homeopatia/index.html>. La frase exacta es: «la única alternativa a la medicina es una medicina mejor».

Para leer más

[Se cita bibliografía consultada específica sobre el efecto placebo. Si quiere leer más sobre este y otros aspectos de las pseudoneurociencias, puede consultar la bitácora: <http://www.piramidescerebro.blogspot.com/>]

Beecher HK. 1955. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 159(17):1602–1606.

Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. 2005. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*, 25:10390-10402.

Chvetzoff G, Tannock IF. 2003. Placebo effect in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 95: 19-29.

de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. 2001. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*, 293: 1164–1166.

Delgado Rodríguez M, Palma Pérez S. Propiedades estadísticas del placebo. 2006. *ICB Digital*, 40: 2-7. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/resumen/resumen40.pdf>.

Evans D. 2005. Suppression of the acute-phase response as a biological mechanism for the placebo effect. *Medical Hypotheses*, 64:1–7 [disponible en: <http://www.dylan.org.uk/med-hyp.pdf>].

Fregni F, Boggio PS, Bermpohl F, Rigonatti SP, Barbosa ER, Pascual-Leone A. 2006. Immediate Placebo Effect in Parkinson's Disease – Is the Subjective Relief Accompanied by Objective Improvement? *Eur Neurol*, 56:222–229

Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. 2004. Placebo intervention for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (3):CD003974.

Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. 2003. Placebo treatment versus no treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003974.

Kienle GS, Kiene H. 1997. The powerful placebo effect: fact or fiction? *J Clin Epidemiol*, 50(12):1311–8.

Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, Kaptchuk TJ. 2006. Brain Activity Associated with Expectancy-Enhanced Placebo Analgesia as Measured by Functional Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci*, 26:381–388.

Levine JD, Gordon NC, Fields HL. 1978. The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet*, 2:654-657.

López Borgoñoz A. 2006. *El efecto placebo ¿mito o ciencia?* Disponible en: <http://borgonoz.googlepages.com/placebo>.

McQuay HJ, Moore RA. 2005. Placebo. *Postgrad Med J*, 81: 155-160. [disponible en www.postgradmedj.com].

Meissner K, Distel H, Mitzdorf U. 2007. Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials. *BMC Medicine*, 5 : 3. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/5/3>.

2001. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Acupuncture. *Effective Health Care*, 7(2):1-12. Disponible en: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc72.pdf>.

2002. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Homeopathy. *Effective Health Care*, 7(3):1-12. Disponible en: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc73.pdf>.

Pariente J, White P, Frackowiak RS, Lewith G. 2005. Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture. *Neuroimage*, 25:1161-1167.

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. 2002. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science*, 295:1737–1740.

Placebo effect. En: <http://www.skepdic.com/placebo.html>.

Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. 2007. Individual Differences in Reward Responding Explain Placebo-Induced Expectations and Effects. *Neuron*, 55: 325–336.

Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. 2005. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*, 366:726-732.

Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. 2004. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303:1162-1167.

Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK. 2007. Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *PNAS*, 104: 11056-11061.