

## 1. Introducción

En la práctica médica es habitual el uso de intervenciones médicas destinadas a complacer a los enfermos para que éstos no se sientan desasistidos (hacer algo) frente a determinados síntomas o enfermedades.

La palabra placebo proviene del latín y significa yo complaceré. El Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define placebo como "sustancia que careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee tal acción". En un sentido más amplio podría expresarse como "cualquier procedimiento terapéutico, o componente de éste, que objetivamente carece de acción específica para el proceso patológico en tratamiento".



La administración de un placebo puede seguirse del llamado "efecto placebo".

El efecto placebo se define como "El efecto psicológico, fisiológico o psicofisiológico de cualquier intervención terapéutica, que es independiente del efecto específico de la intervención".

Se diferencian dos tipos de placebo. El placebo puro o inactivo está constituido por sustancias inertes que no tienen en sí mismas ninguna acción ni efecto farmacológico. El placebo impuro contiene sustancias con actividad farmacológica pero carece de actividad específica frente a la condición tratada.



Mientras que el uso del placebo puro es la norma en la investigación clínica, en la asistencia clínica es más habitual el uso de placebo impuro o activo.



Además de producir efectos beneficiosos el placebo puede producir reacciones adversas. Cuando ocurre esto se habla de efecto nocebo.

Es importante considerar que el hecho de que un paciente responda en un momento determinado a un placebo no significa que padezca una enfermedad psicosomática, o que sea un histérico o un simulador. La respuesta al placebo puede usarse, en ocasiones, como arma terapéutica, pero nunca como diagnóstico diferencial de enfermedades reales o ficticias o para descubrir simuladores.

## 2. Objeto Placebo

El objeto placebo viene definido por su materia, forma, color, gusto y forma de administración. El placebo puro carece de cualquier acción farmacodinámica específica y está constituido por sustancias inertes y neutras para el organismo. Las sustancias que más se utilizan como placebo son el suero fisiológico por vía parenteral y la lactosa por vía oral. En el caso de los estudios clínicos, la presentación del placebo es idéntica a la del medicamento en estudio, aunque lógicamente carece del principio activo.



En la asistencia clínica, la prescripción de un placebo puro es difícil ya que la posibilidad de prescribir mediante receta, un placebo fabricado a base de una fórmula magistral por el farmacéutico presenta muchos problemas de carácter ético y técnico y puede tratarse tanto como parte de una ciencia médica bien entendida como por el máximo exponente del timo y el engaño. Por tanto, en general los médicos se ven forzados a recurrir a las inyecciones intramusculares o intravenosas de suero fisiológico o a la administración oral de un placebo impuro.



El placebo impuro presenta determinadas propiedades farmacodinámicas pero carece de actividad biológica específica en la enfermedad que va a ser tratada o evaluada. Es decir, sus propiedades farmacodinámicas no guardan relación con las circunstancias presentes en el caso concreto, utilizándose como tratamiento exclusivamente por su efecto psicológico.

En este marco podrían estar los extractos tiroideos (en pacientes que no tienen hipotiroidismo), los antibióticos, o la vitamina B12 en casos no justificados. Debemos mostrarnos muy críticos con estos y otros usos de placebo impuro. Si en terapéutica el uso de estas sustancias apenas está justificado, en los estudios controlados está totalmente injustificado porque introduce parámetros incontrolables o pueden provocar desviaciones.



## 3. Acción y Efecto Placebo

La eficacia de las intervenciones médicas es la suma de varios factores, algunos de ellos intrínsecos a la intervención, otros, son consecuencia de diversas circunstancias, entre las que hay que destacar el efecto placebo. La eficacia de la intervención sería por tanto:

$$\begin{array}{c} \text{Factores intrínsecos} \\ \text{(efecto propio del fármaco, o farmacodinámico)} \\ \\ + \\ \\ \text{Efecto Placebo} \\ \\ + \\ \\ \text{Otros Factores} \end{array}$$

En la acción placebo hay que considerar los mecanismos de la acción y los factores que intervienen para que se produzca un efecto observable. Entre los factores que influyen hay que considerar factores relativos al medicamento, factores relativos al personal médico que son extensibles a otros profesionales sanitarios y factores relativos al paciente y su enfermedad.



## a) Factores relativos al Medicamento



La industria farmacéutica gasta mucho dinero y energías en investigar los aspectos relativos al objeto placebo, en especial los colores más adecuados de sus especialidades, así se asocia el azul cielo o el verde para los tranquilizantes o ansiolíticos, el rojo o el amarillo brillante para los estimulantes, el marrón para los laxantes, etc.

Otros aspectos importantes en la acción placebo son la posología, el coste del medicamento, la novedad (atracción por lo nuevo/mayor eficacia), el tamaño, el sabor, el nombre comercial, la existencia de efectos indeseables. También hay que considerar que el efecto del placebo es tanto más eficaz cuanto más acción posea el medicamento activo. En este sentido, los medicamentos nuevos, caros y por vía parenteral tienen un efecto placebo superior a los antiguos baratos y administrados por vía oral.



## b) Factores relativos al Médico y al Personal Sanitario



Básicamente hay que considerar el papel del médico como prescriptor, su prestigio, su personalidad y su capacidad para comunicar, tranquilizar o compartir el problema. Otros factores implicados son la atención prestada al paciente, el tiempo de consulta, la fe del médico en la eficacia del medicamento que prescribe, su actitud positiva frente a la enfermedad, las circunstancias o el cuadro que rodea la intervención del médico y el ritual de la receta.

Hay médicos que tienen una personalidad placebo, lo que contribuye al éxito profesional. La etapa anterior a la medicina científica, en la que los recursos realmente eficaces eran mínimos, el médico conseguía aliviar un considerable número de trastornos. Es muy probable que los profesionales de las medicinas alternativas utilicen de forma consciente o inconsciente estas dotes de personalidad placebo.



En un trabajo se valoró la influencia de la visita preoperatoria del anestesiólogo a los sujetos sometidos a intervención quirúrgica. Se formaron dos grupos, el primero recibió la visita habitual y el segundo recibió información detallada sobre la naturaleza y los medios para prevenir el dolor. En el segundo grupo se observó una demanda 2 veces menor de medicación analgésica y el alta se produjo dos días antes. La conclusión del trabajo fue que una visita atenta y esclarecedora disminuye notable y significativamente la demanda postoperatoria de analgésicos.

## c) Factores Relativos al Paciente

La personalidad, el grado de estrés y ansiedad, la confianza en su médico y las expectativas o creencias del paciente tienen influencia en la respuesta al tratamiento. De acuerdo con la respuesta a la administración de placebo, hay que considerar 3 tipos de comportamientos posibles:

**Placebo-sensibilidad.** Cuando la acción del placebo induce modificaciones favorables.

**Placebo-resistencia.** Cuando la acción del placebo no induce modificaciones.

**Efecto nocebo o placebo negatividad.** Cuando la acción del placebo induce modificaciones desfavorables.



#### d) Factores Relativos a la Enfermedad que va a ser tratada



El tipo de enfermedad, sus síntomas, intensidad, gravedad y curso natural son otros componentes importantes del efecto placebo.

#### 4. Mecanismo de Acción del Placebo

No se conoce exactamente la base psicofisiológica del efecto placebo. Hasta el momento se han propuesto diferentes teorías. Entre las más aceptadas hay que destacar, las teorías basadas en el aprendizaje, las expectativas, la sugestión, e incluso en los cambios de funciones biológicas.

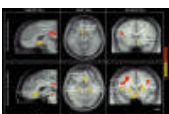


Los pacientes están acostumbrados a recibir la terapia más adecuada para sus enfermedades y a que los medicamentos provoquen la mejoría de sus síntomas o la curación de la enfermedad, existiendo una expectativa positiva y un proceso de aprendizaje conductual.

Por ejemplo, la administración de un mismo analgésico produce mayor alivio del dolor cuando al sujeto se le informa que se le está administrando un medicamento con gran eficacia analgésica que cuando no se le informa de este aspecto. En la misma línea, ya hemos comentado la menor demanda analgésica tras la visita preoperatoria.



Las teorías basadas en el aprendizaje implican el condicionamiento clásico y el condicionamiento operante.



El tratamiento de las enfermedades ocurre en un contexto determinado (consultas, hospitales, centros de salud). Estos contextos, al estar sistemáticamente asociados con el tratamiento, conforman un estímulo condicionado que producirá efectos similares a los del propio agente terapéutico.

Para otros autores, la administración de un placebo estimularía mecanismos internos existentes que se encargarían de restablecer la normalidad del proceso fisiológico alterado.



Otra hipótesis es el posible papel de la secreción de péptidos opioides endógenos (endorfinas) en los distintos componentes de la respuesta al placebo

#### 5. Características Farmacológicas del Placebo

Como respuesta terapéutica, el efecto placebo presenta todas las características típicas asociadas al efecto de la administración de un fármaco activo.

La respuesta al placebo presenta un curso temporal, con un inicio del efecto, un efecto máximo y su disminución hasta desaparecer con el tiempo (superponible a la evolución que hemos visto a partir de la curva de niveles plasmáticos de fármacos). Su efecto es variable dependiendo de la vía de administración y es superior en el caso de administración parenteral.





Parece que existe cierta relación dosis-respuesta (2 cápsulas presentan mayor efecto que una sola) y su eficacia puede verse modificada por las características de la forma farmacéutica (tamaño, color, etc.). El placebo parece perder eficacia tras la administración múltiple (especialmente en enfermedades crónicas y graves)

Por otra parte, la administración de placebo puede seguirse de la aparición de efectos adversos (efecto nocebo).

En la mayoría de los casos, las reacciones adversas que se presentan tras el uso de un placebo son leves. Las más frecuentes son cefaleas, náuseas y vómitos, diarrea, sequedad de boca, ansiedad, cansancio, somnolencia, mareos, etc.



## 6. El Placebo en la Asistencia Clínica

En la consulta médica no es posible la prescripción de un placebo puro ya que en el mercado farmacéutico no existen especialidades que contengan sustancias inertes. La única excepción en España es una especialidad farmacéutica de un contraceptivo oral que contiene 21 comprimidos con la combinación gestágenos/estrógeno (color rosa) y 7 comprimidos de placebo (color blanco), para evitar errores de cumplimiento.



En hospitales y centros especializados donde exista un servicio de farmacia hospitalaria, pueden prepararse formas que contengan sustancias inertes. El uso de placebo puro para la terapia de molestias menores en los hospitales es frecuente. Piénsese en la capacidad de la intervención para aliviar los trastornos asociados más con la hospitalización (nerviosismo, ansiedad e insomnio) que con la enfermedad causante del ingreso.

La administración de placebos activos sin clara finalidad terapéutica implica la exposición del paciente a los posibles efectos adversos de la sustancia utilizada, que a veces pueden ser graves. En estas ocasiones debe recordarse la máxima hipocrática *primum non nocere*.



En la consulta habitual existen al menos cuatro situaciones en que se emplean consciente o inconscientemente el placebo activo.



1. La prescripción de un medicamento se ha convertido en una forma de terminar la visita médica. Por ejemplo, el uso de preparados multivitamínicos o de ansiolíticos para tratar molestias vagas como cansancio, falta de concentración, u otras que sólo reflejan la existencia de problemas sociolaborales o personales.

2. Es frecuente el uso de placebo para tratar cuadros intratables. Es difícil aceptar que no existe ningún remedio eficaz para el tratamiento de ciertas enfermedades (hacer algo).



3. Mala selección del tratamiento. Uso de fármacos en indicaciones no autorizadas o no probadas científicamente, o por error (sustancias inadecuadas)

4. Mala definición diagnóstica. Un error diagnóstico lleva casi siempre a una prescripción inadecuada, con las consecuencias derivadas de tal error.

Este uso inadecuado del placebo impuro introduce elementos de riesgo de reacciones adversas. Además si el uso inadecuado de la sustancia se acompaña de mejoría de los síntomas, puede hacer creer al médico que el diagnóstico y/o el tratamiento eran correctos "ilusión terapéutica" (o "diagnóstica), sentándose las bases para repetir los errores nuevamente.



En el caso del paciente, si descubre que ha sido engañado, puede repercutir negativamente en la relación médico.

Una de las consecuencias sociales de este uso inadecuado de placebos activos es el incremento del gasto sanitario en medicamentos y en el caso de los antibióticos, la aparición de resistencias bacterianas.

## 7. El Placebo en la Investigación Clínica de Nuevos Medicamentos

Los fármacos deben demostrar que son eficaces para el tratamiento de los trastornos patológicos. En general, esta demostración requiere que el fármaco se muestre superior al placebo en la indicación que se está tratando dentro del marco de un ensayo clínico.

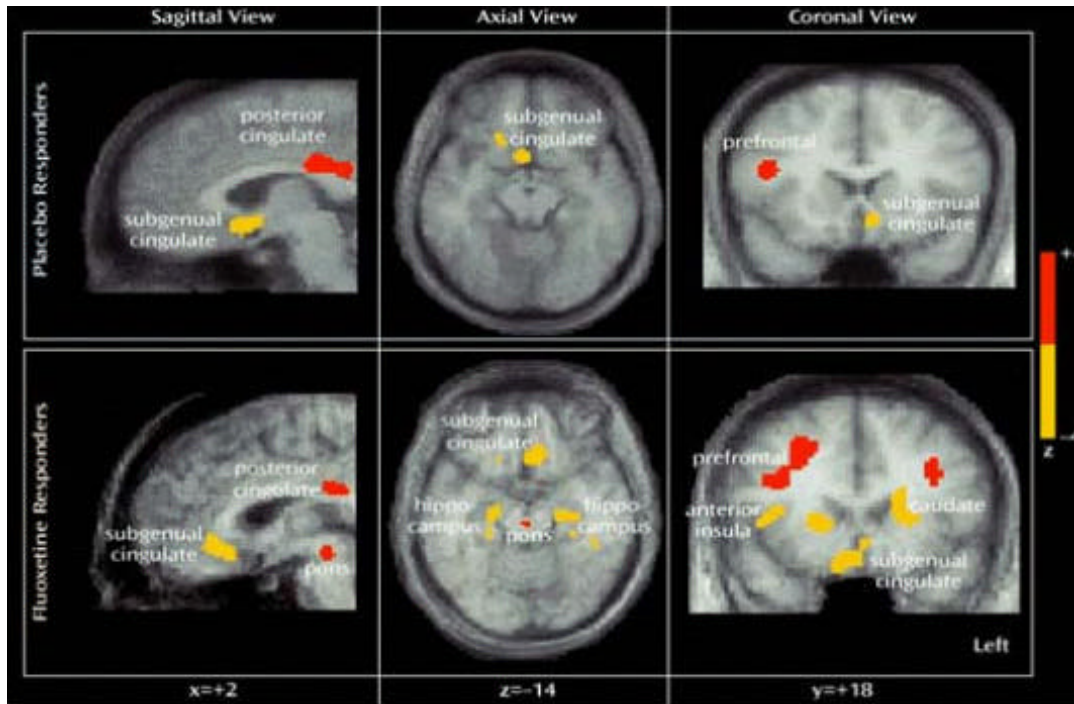


El placebo se utiliza generalmente como un grupo control de la evolución del trastorno y se considera que los resultados obtenidos tras su administración muestran la eficacia mínima que debe superar cualquier fármaco activo. Este aspecto es muy importante en el desarrollo de nuevos medicamentos ya que la mayoría de las autoridades sanitarias no autorizan ningún nuevo medicamento, ni ninguna nueva indicación de un medicamento comercializado si el fármaco no demuestra que es superior al placebo en, al menos, dos ensayos clínicos diferentes.

El uso del placebo en investigación es objeto de controversia ética y solo debe utilizarse en condiciones restringidas y controladas para la evaluación clínica de nuevos medicamentos o de nuevas indicaciones.

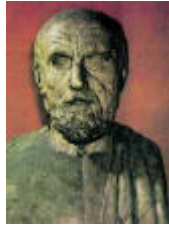


## MECANISMO DE ACCIÓN DEL PLACEBO



Diferencias mostradas en sujetos que responden al placebo (fila superior) y a fluoxetina (antidepresivo, fila inferior) a partir de tomografía de emisión de positrones (PET) sobreimpresa sobre imágenes de Resonancia Magnética (MRI).

# Juramento Hipocrático



"Juro por Apolo el Médico y Esculapio por Hygeia y Panacea y por todos los dioses y diosas, poniéndolos de jueces, que éste mi juramento será cumplido hasta donde tengo poder y discernimiento.

A aquel quien me enseñó este arte, le estimaré lo mismo que a mis padres; él participará de mi mantenimiento y si lo desea participará de mis bienes.

Consideraré su descendencia como mis hermanos, enseñándoles este arte sin cobrarles nada, si ellos desean aprenderlo.

Instruiré por concepto, por discurso y en todas las otras formas, a mis hijos, a los hijos del que me enseñó a mí y a los discípulos unidos por juramento y estipulación, de acuerdo con la ley médica, y no a otras personas.

Llevaré adelante ese régimen, el cual de acuerdo con mi poder y discernimiento será en beneficio de los enfermos y les apartará del prejuicio y el terror. A nadie daré una droga mortal aún cuando me sea solicitada, ni daré consejo con este fin. De la misma manera, no daré a ninguna mujer supositorios destructores; mantendré mi vida y mi arte alejado de la culpa.

No operaré a nadie por cálculos, dejando el camino a los que trabajan en esa práctica.

A cualesquier cosa que entre, iré por el beneficio de los enfermos, obteniéndome de todo error voluntario y corrupción, y de la lasciva con las mujeres u hombres libres o esclavos.

Guardaré silencio sobre todo aquello que en mi profesión, o fuera de ella, oiga o vea en la vida de los hombres que no deba ser público, manteniendo estas cosas de manera que no se pueda hablar de ellas.

Ahora, si cumplo este juramento y no lo quebranto, que los frutos de la vida y el arte sean míos, que sea siempre honrado por todos los hombres y que lo contrario me ocurra si lo quebranto y soy perjuro".

*Hipócrates año 460 a.c.*