

Placebos

Pasado y presente

■ S. MARTÍN-ARAGÓN • Doctora en Farmacia.

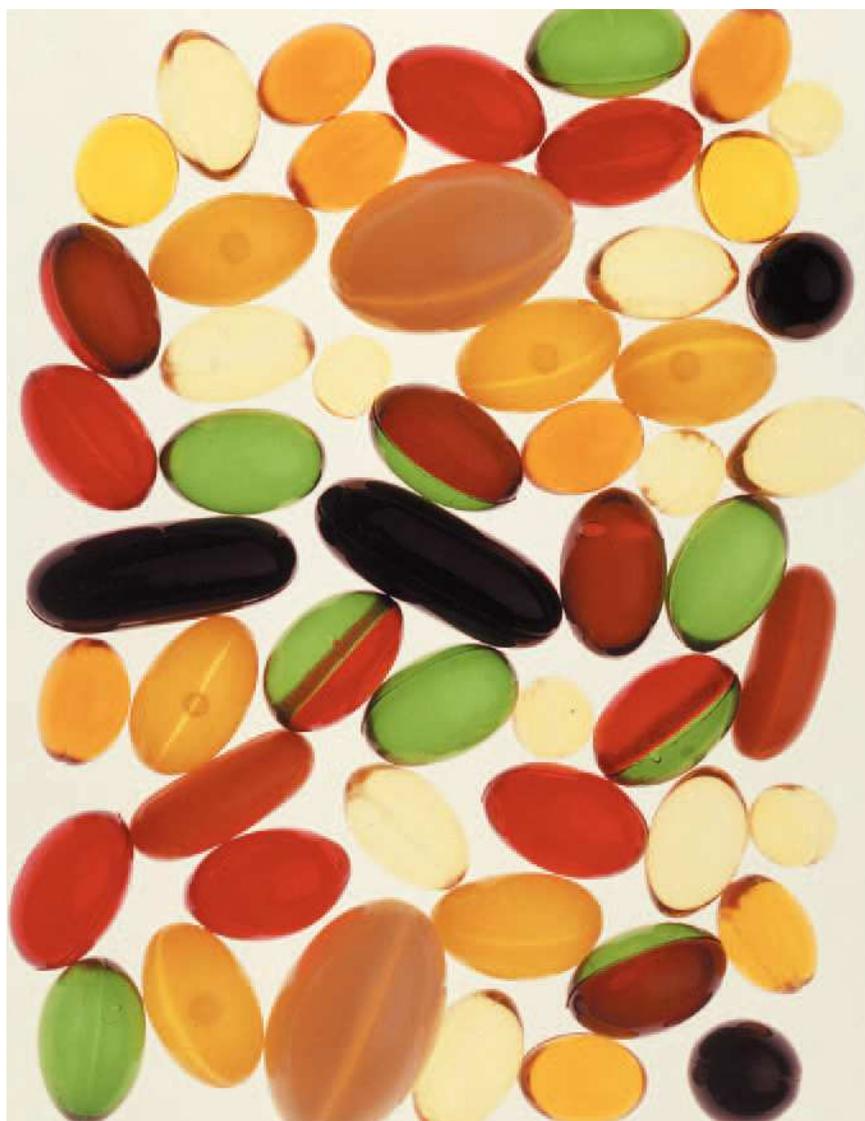
■ J. BENEDÍ • Profesora Titular de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

Partiendo de sus antecedentes históricos, las autoras revisan el concepto de placebo, los tipos existentes, sus características farmacológicas, las explicaciones de su efecto, sus mecanismos de acción, así como su uso en la asistencia clínica y en la investigación científica de nuevos medicamentos, para cerrar el artículo con algunas consideraciones éticas sobre su empleo.

Ya desde sus inicios, la práctica de la medicina ha conllevado el recurso, por parte de los médicos, a intervenciones destinadas a complacer a los enfermos. Era habitual que el médico, conocedor de las limitaciones de la terapia existente en cada momento histórico, utilizara medicamentos o maniobras, cuya finalidad era que el paciente no se sintiera desasistido («hacer algo») ante determinados síntomas o enfermedades.

BASE HISTÓRICA

La palabra placebo procede del verbo latino *placere*, que significa complacer, y se refiere al deseo y a la voluntad de una persona que busca el cuidado y la ayuda del médico para ser curado. Esta palabra se usaba en la Edad Media para designar los lamentos que proferían las plañideras profesionales con ocasión del funeral de alguna persona. En el siglo XVIII, el



término fue definido en un diccionario médico como medicamento común y, en una edición posterior, como algo que simula ser un medicamento. La historia de la medicina presenta muchos ejemplos que reflejan que la historia del tratamiento médico es la historia del efecto placebo, ya que los pacientes de todas las épocas han visto en los medicamentos el arma mágica para curar su enfermedad.

La farmacopea de Galeno dominó el régimen terapéutico durante 1.500 años y desapareció cuando nació la medicina científica o convencional a principios del siglo XIX. Los antiguos remedios totalizaban 4.785 drogas y casi 17.000 prescripciones registradas. Es probable que casi todos ellos fueran placebos.

Medicamentos de tan dudosa eficacia terapéutica como los excrementos de cocodrilo o la sangre de lagarto eran los fármacos que contaban con el mayor fervor popular en la antigua civilización egipcia. Hacia el final del siglo XIX había un placebo muy conocido como medicamento ficticio: la pastilla de azúcar o de yeso.

CONCEPTO

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 realmente tal acción». Esta definición de placebo, que parece limitada al uso de medicamentos, puede ampliarse a otros ámbitos de la terapéutica si se expresa como «cualquier procedimiento terapéutico (o componente de éste) que objetivamente no tiene acción específica para el proceso patológico en tratamiento».

EFFECTO PLACEBO

La administración de un placebo puede ir seguida del llamado *efecto placebo*, pero conviene recordar que debe distinguirse entre ellos. Así, se define el efecto placebo como el significado simbólico (psicológico, fisiológico o psicofisiológico) de un tratamiento o intervención terapéutica, que no es atribuible a propiedades fisiológicas o farmacológicas específicas de la intervención. En general, cuando se habla del efecto placebo se hace referencia a la mejoría de los síntomas de las enfermedades como consecuencia de la administración de aquél. Dos factores suelen influir en el efecto placebo. El primero es anticiparse a los resultados (optimismo) al tomar un fármaco,

denominado también sugestión, fe o esperanza. El segundo factor —el cambio espontáneo— puede ser aun más importante. En ocasiones, el paciente experimenta una mejoría espontánea; se siente mejor sin ningún tratamiento. Si tiene lugar tal mejoría después de tomar un placebo, el mérito se atribuye incorrectamente al placebo.

EFFECTO NOCEBO

Los placebos, además de producir efectos beneficiosos, también pueden provocar efectos indeseables o reacciones adversas: lo que se denomina efecto *nocebo*. Estos efectos pueden ser subjetivos u objetivos. El llamado efecto nocebo puede tener lugar cuando se informa al paciente de que cierto tratamiento puede causar somnolencia, mareos, dolor de cabeza o náuseas. Incluso si hubieran recibido placebo, algunos pacientes «sufren» dichos efectos secundarios. La urticaria y las alteraciones en la función adrenal son ejemplos de efectos objetivos que han sido atribuidos al placebo. Otro tipo de efecto nocebo observado es el que tiene lugar, por ejemplo, en pacientes asmáticos que reciben un verdadero broncodilatador, a los que previamente se ha informado de que aquél podría presentar un efecto broncoconstrictor. En la práctica, un 50% menos de los pacientes tratados responde al fármaco con un efecto broncodilatador, en comparación con el grupo control, que sabe que recibió un verdadero fármaco broncodilatador. Un curioso estudio sobre los efectos secundarios de los anticonceptivos arrojó como resultado que algunos síntomas se producían con mayor frecuencia antes del verdadero inicio del tratamiento con anticonceptivos, que después de que éste comenzara.

TIPOS DE PLACEBOS

Se distinguen al menos dos tipos distintos de placebos:

– Los denominados *placebos puros*, que están constituidos por sustancias inertes de las cuales se conoce que no poseen en sí mismas ninguna acción ni efecto farmacológico (un ejemplo es la lactosa o el almidón). Al placebo puro también se le denomina *placebo inactivo*.

– Los *placebos impuros*, que contienen alguna sustancia con cierta actividad farmacológica, pero irrelevante para la condición tratada. La administración de preparados minerales, extractos de hierbas o vitaminas a

dosis muy bajas para la terapia del cáncer constituyen un posible ejemplo de la utilización de un placebo impuro. Al placebo impuro también se le denomina *placebo activo*. Mientras que el uso de placebo puro o inactivo es la norma en investigación clínica, en la asistencia clínica lo habitual es el uso de placebo impuro o activo.

Debe tenerse en cuenta que, en muchas ocasiones, las sustancias consideradas como inertes, en realidad no lo son tanto. Así, podemos observar en algunos casos que la lactosa es capaz de provocar reacciones gastrointestinales objetivas en personas con intolerancia a este ingrediente. Esto debe considerarse con el fin de evitar una falsa interpretación de los resultados.

La respuesta al placebo puede utilizarse, en ocasiones, como arma terapéutica, pero nunca como medio de diagnóstico diferencial de las enfermedades reales o ficticias.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL PLACEBO

El efecto placebo depende de distintos factores, algunos relacionados con el paciente y su enfermedad, otros con el médico o terapeuta y otros con la propia intervención. En cuanto a los pacientes, se ha comprobado que pueden influir su personalidad, el grado de estrés y ansiedad, la confianza en su médico y sus expectativas y creencias. También influye el tipo de enfermedad, su gravedad y su curso natural.

Los aspectos relacionados con el médico incluyen su personalidad, su prestigio, la atención que prestan a los pacientes, su capacidad para convencer y tranquilizar o la expectativa sobre la eficacia del tratamiento prescrito.

En cuanto a la propia intervención, se ha demostrado la influencia que pueden ejercer las características físicas de los medicamentos (como su color o tamaño), la vía de administración, su sabor, el coste, la posible novedad, la prescripción con receta, etc. En este sentido, es conocido cómo los medicamentos nuevos, caros y por vía parenteral producen un efecto placebo superior a los antiguos, baratos y de administración oral. Resulta muy curioso comprobar cómo unas cápsulas de color azul normalmente producen un efecto sedante superior al producido por las de color rosa, y pacientes afectados de ansiedad responden mejor a unas tabletas de color verde que a otras amarillas.

El placebo parece perder eficacia con la administración múltiple, espe-

cialmente si se administra en enfermedades graves o crónicas. Así, en ensayos clínicos para el tratamiento del dolor, la administración de la primera dosis de placebo mejora al 53% de los pacientes, alcanza al 40% de los individuos después de la segunda y tercera administración y, se reduce al 15% tras la cuarta administración.

El placebo es más activo en aquellas enfermedades con síntomas leves y en las que los componentes psicológicos son más relevantes. Un ejemplo, en el campo del dolor agudo, la mejoría sintomática del dolor alcanza hasta el 70% en las cefaleas no migrañosa, el 30-60 % en las migrañas y el 20-50% en el dolor postoperatorio inmediato.

EXPLICACIÓN DEL EFECTO PLACEBO

No se conoce la base psicofisiológica del efecto placebo. El mecanismo por el cual una sustancia inerte produce un efecto beneficioso o indeseable es aún un misterio por resolver. Se han propuesto teorías basadas en el aprendizaje, las expectativas, la sugestión e incluso los cambios en funciones biológicas.

Disminución de la ansiedad

Los placebos parecen ser más eficaces en sujetos con gran ansiedad. Reduciendo la ansiedad y el estrés, causados por una enfermedad o componentes de ella, el efecto placebo puede tener efectos fisiológicos e incrementar por ejemplo la función inmunitaria.

Expectativas

Cuando las expectativas de mejora pueden ser altas, se pueden notar pequeñas mejoras que pueden conducir a cambios beneficiosos en el comportamiento. Las expectativas pueden estimular la voluntad para ponerse bien y cambiar el juicio de los síntomas experimentados. Así, la administración del mismo analgésico produce mayor alivio del dolor cuando al sujeto se le informa de que se le está administrando un medicamento con gran eficacia analgésica, que cuando no se le informa de este aspecto y se administra sin más.

Aprendizaje

Las respuestas pasadas al tratamiento pueden influir en las respuestas del paciente a un tratamiento posterior. Cuando dichos tratamientos están asociados con ciertas actividades, estas actividades pueden conducir a un aprendizaje condicionado. La aplicación reiterada de un tratamiento placebo puede inducir una respuesta condicionada. El hecho de que los bebés sin

«experiencias terapéuticas» no responden a un tratamiento placebo respalda la teoría del condicionamiento.

Endorfinas

Se ha buscado intensamente un marcador o un cambio en algunas funciones fisiológicas o parámetros biológicos que acompañen al efecto placebo. Se ha sugerido que las endorfinas —sustancias de origen endocrino, con potente actividad analgésica, que actúan sobre los receptores opiáceos del organismo humano— están implicadas en el efecto placebo. La liberación de endorfinas puede explicar los cambios de estado de ánimo y comportamiento (menor ansiedad y estrés) y la modulación del sistema inmunitario, que puede conducir a la mejora de la salud. Existen estudios en que la analgesia provocada por placebo revirtió con la administración de naloxona. Sin embargo, el número de estos experimentos es limitado y ha sido motivo de controversia, por la dificultad de otros autores para reproducirlos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Se desconoce el mecanismo de acción del placebo, y qué rutas nerviosas del cerebro se ven afectadas. En la última década se ha logrado identificar qué áreas del cerebro controlan cada una de las funciones del organismo. Se ha identificado el área de la corteza prefrontal como la responsable de la respuesta al placebo. La actividad cerebral disminuye antes en un área llamada cíngulo anterior, que los científicos han relacionado con las expectativas y los pensamientos relacionados con las metas internas. Una vez activada esta área, los cambios en la actividad cerebral se trasladan al tálamo, la ínsula y otras áreas directamente relacionadas con la sensación de dolor. Por tanto, es posible que si los fármacos contra el dolor y los placebos activan la misma zona del cerebro, probablemente también pongan en funcionamiento la misma maquinaria neuronal que libera las sustancias naturales que mitigan el dolor. Esto explicaría por qué los placebos pueden funcionar como auténticos medicamentos para algunos pacientes.

EL PLACEBO EN LA ASISTENCIA CLÍNICA

En la consulta habitual no es posible la prescripción de un placebo puro, ya que no existe en el mercado farmacéutico una especialidad que sólo contenga sustancias inertes. En hospitales o centros especializados en los que exis-

te un servicio de farmacia hospitalaria, pueden prepararse cápsulas que contengan sustancias inertes. El uso de placebo puro para la terapia de molestias menores en los hospitales es frecuente.

En la consulta habitual existen situaciones en las que el médico, de forma consciente o inconsciente, emplea placebos activos o impuros. Un ejemplo es el uso de preparados vitamínicos en el tratamiento de molestias vagas, como cansancio o falta de concentración que, con frecuencia, son autolimitadas y sólo reflejan la existencia de problemas sociolaborales o personales. Otras veces el uso de placebos activos tiene como finalidad tratar cuadros intratables. El médico los utiliza para infundir esperanza al enfermo, para tranquilizarlo o para complacer a la familia.

De todos modos, habitualmente los médicos evitan el uso deliberado de los placebos (en contraste con la investigación clínica) porque un resultado decepcionante puede deteriorar la relación médico-paciente. Además, el médico puede malinterpretar la respuesta del paciente, creyendo que sus síntomas no están basados en una enfermedad real o que son exagerados.

EL PLACEBO EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE NUEVOS MEDICAMENTOS

El desarrollo de la biomedicina moderna, la producción industrial de fármacos, la legalización y el registro de medicamentos por las instituciones estatales empezaron a exigir pruebas de la seguridad y la eficacia de dichos medicamentos. Este requisito incluía que el efecto de un fármaco debía ser distinguido de otras influencias tales como cambios espontáneos, el curso de la enfermedad, «efectos placebo» u observaciones subjetivas, y que diferencias en los resultados entre los pacientes, distribuidos al azar para la terapia, no podían deberse a creencias personales, intereses secundarios y/o prejuicios de pacientes, investigadores, etc. Según estas necesidades, los «ensayos clínicos doble ciego» se construyeron utilizando una sustancia (p. ej., suero fisiológico frente a morfina) o un procedimiento terapéutico (p. ej., un simulacro de operación) sin una actividad específica, como «control negativo».

Los cambios observados en las condiciones físicas (y psíquicas) de los pacientes del «grupo control negativo» eran conocidos como el efecto placebo y eran considerados como molestos y fastidiosos, pero más tarde como interesantes. En los años cuarenta y des-

pués en los cincuenta, la gran escala de placebos utilizados en la investigación clínica resurge simultáneamente al conocimiento científico del efecto placebo.

El placebo se utiliza, por tanto, con mucha frecuencia, 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 punto es importante en el desarrollo de nuevo fármacos, ya que la mayoría de las autoridades sanitarias no autorizan ningún nuevo medicamento, ni ninguna nueva indicación, si el fármaco no demuestra su superioridad al placebo en, al menos, dos ensayos clínicos distintos. Para la evaluación de los efectos químicos reales del fármaco experimental se restan los efectos del placebo a los obtenidos con el fármaco. La acción del fármaco que se investiga debe ser sustancialmente mejor que la del placebo, con el fin de justificar su uso. Por ejemplo, en estudios de fármacos nuevos que alivian la angina de pecho (dolor de pecho debido a un riego sanguíneo anormal en el músculo cardíaco), es frecuente que los efectos positivos con respecto al placebo sobrepasen el 50 por ciento. Por esta razón, la demostración de la eficacia de nuevos fármacos constituye un importante desafío.

Con motivo de la publicación de la nueva revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000), se han abierto nuevos debates sobre el uso de placebos en investigación clínica. En el artículo 29 de dicho documento se afirma: «Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda usarse un placebo o algún tratamiento en estudio para los cuales no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados». Por tanto, los dos criterios básicos para la utilización del placebo como elemento de control en la investigación clínica son: la ausencia de tratamientos eficaces y la eficacia reconocida del placebo en esa enfermedad o la escasa gravedad de ésta.

Los pacientes que se incluyen en los ensayos clínicos controlados reciben mucho más que una sustancia farmacológicamente inerte. Estos enfermos presentan una evolución mejor que el resto de los pacientes no incluidos en el ensayo, y a veces tan buena o mejor que los pacientes incluidos en el estudio experimental. El medio sanitario en el que están envueltos es curativo por:

- La atención médica y la estancia en el hospital (hay más controles).

- La explicación detallada de la enfermedad, del tratamiento, del pronóstico y del ensayo clínico. Todo ello favorece el conocimiento de la situación por parte del enfermo, su asimilación y colaboración.

- La exploración física, ya que el tacto humano es terapéutico.

- Las exploraciones complementarias, porque la tecnología sorprende a los pacientes. Muchos creen que todos esos aparatos «los ven por dentro» y son capaces de proporcionar un diagnóstico certero.

- La administración de «algo», ya que desde la segunda mitad del siglo XX, el tratamiento médico no es concebido por la población sin la presencia de medicamentos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS EN RELACIÓN CON EL USO DEL PLACEBO

El aspecto moral del uso del placebo es probablemente el más discutido. La principales críticas a su uso se fundamentan en la vulneración del principio de beneficencia (debe administrarse el mejor tratamiento posible) y no maleficencia (poner en riesgo y, por tanto, aceptar la posibilidad de provocar daño a los pacientes al negarles el tratamiento habitual o retirar-lo al incluirles en el estudio).

Para que la utilización del placebo resulte ética, se deberá cumplir la siguiente premisa: el placebo sólo será usado en investigación, después de que se haya explicado la naturaleza del experimento al paciente, así como el hecho de que se utilizará placebo en el experimento. Si el paciente acepta, con estas condiciones, el uso del placebo deberá considerarse como dentro de las normas de la ética.

No obstante, en todos los casos no se puede explicar al paciente la naturaleza del experimento, ni mucho menos indicarle que va a ser tratado con un producto sin actividad terapéutica. En este caso se sugieren las siguientes líneas de actuación:

- Los placebos sólo deberán ser usados tras la realización de un diagnóstico pormenorizado.

- Sólo deberán utilizarse placebos inertes, sin ninguna actividad farmacológica objetiva.

- Las preguntas que pueda realizar el enfermo deberán ser contestadas sin ningún tipo de engaño.

- No se administrará placebo a aquellos pacientes que se hayan negado explícitamente a ello.

- No se utilizará placebo en caso de que exista otro tratamiento que

haya demostrado objetivamente mejores resultados terapéuticos.

CONCLUSIÓN

Cualquiera que sea la definición que se dé al efecto placebo (estrictamente científica o popular), las intervenciones terapéuticas consisten en algo más que la administración de fármacos o la intervención quirúrgica. Uno de los hechos que parecen confirmar esta idea es que no más del 15% de los tratamientos médicos están basados en la evidencia científica. Además, según la OMS, 280 sustancias farmacológicamente activas pueden ser utilizadas para curar el 95% de todas las enfermedades. Sin embargo, en Alemania, por ejemplo, se encuentran en uso 6.500 compuestos, en 50.000 medicamentos diferentes, de los cuales un 60% nunca ha probado su eficacia según las regulaciones estatales de 1978. Parece ser que muchos fármacos «funcionan» mediante mecanismos diferentes de los «científicamente probados». Por ello, en lugar de hacer caso omiso del efecto placebo y considerarlo como un efecto adverso indeseable y negativo, debería investigarse y definirse lo que «científicamente» es un verdadero efecto terapéutico y de qué está compuesto. □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Álvarez Y, Farré M. La ética del placebo. Formación Médica Continuada 2001;8:201.
- Asociación Médica Mundial. Nueva versión de la Declaración de Helsinki. Edimburgo: Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, octubre de 2000.
- Baños Díez J, Farré M. Efecto placebo. En: Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson, 2002; p.169-77.
- Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. Prog Neurobiol 1997;52(2):109-25.
- De Deyn PP, De Hooge R. Placebos in clinical practice and research. J Med Ethics 1996;22(3):140-6.
- Kienle GS, Kiene H. Placebo effect and placebo concept: a critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect. Altern Ther Health Med 1996;2(6):39-54.
- Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. JAMA 1994;271(20):1609-14.