

## EL EFECTO PLACEBO

Velásquez-Paz Arturo,\* Téllez-Zenteno José Francisco\*\*

\*Subdirección de Enseñanza e Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

\*\*Division of Neurology. Department of Medicine. Royal University Hospital. Saskatoon, Saskatchewan, Canada.

### CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

**José Francisco Téllez Zenteno**  
Division of Neurology. Department of Medicine  
Royal University Hospital 103 Hospital Drive  
BOX 26, Room 1622  
Saskatoon SK S7N 0W8, Canada  
***jft084@mail.usask.ca or***  
***jftellez@yahoo.com***

#### DETALLES DEL ARTÍCULO

---

Recibido el 22 de enero de 2010.

Aceptado el 17 de mayo de 2010.

---

Rev Eviden Invest Clin 2011; 4 (1): 21-35.

### Placebo effect

#### Abstract

---

**Keywords:** placebo, placebo effect, equivalence studies, clinical trials.

*The placebo effect is both pervasive and universal phenomenon that has accompanied the practice of medicine since the beginning. For many years, the placebo has been considered like an inert substance; however, there is confusion in medicine by identifying the word placebo as an object rather than an effect. Recent research has shown that the placebo effect is a genuine psychobiological event attributable to all the therapeutic context.*

*In this article, we analyze the concept of "placebo effect", its mechanisms and clinical implications, some methodological aspects of studies with placebos, the definition of equivalence studies, their methodological and analysis to this type of study.*

---

#### Resumen

---

**Palabras clave:** placebo, efecto placebo, estudios de equivalencia, ensayos clínicos.

El efecto placebo es un fenómeno generalizado y universal que ha acompañado a la práctica de la medicina desde sus inicios. Durante muchos años el placebo ha sido considerado una sustancia inerte, sin embargo, en medicina existe confusión al identificar el vocablo placebo como un objeto y no como un efecto. Las recientes investigaciones han demostrado que éste es un genuino evento psicobiológico atribuible a todo el contexto terapéutico.

En este artículo analizamos el concepto "efecto placebo", sus mecanismos e implicaciones en la clínica, algunos aspectos metodológicos de los estudios con placebos, la definición de los estudios de equivalencia, sus aspectos metodológicos y análisis propios de este tipo de estudios.

## DEFINICIÓN

El proceso de sanamiento se divide de manera tradicional en tres partes; 1) las propiedades curativas del cuerpo (curso natural de la enfermedad); 2) las propiedades curativas específicas, (como es el caso de las intervenciones farmacológicas) y 3) los cambios inducidos por efectos no específicos de la terapia (en donde, entrarían los placebos).<sup>1</sup>

El efecto placebo es un fenómeno generalizado y universal, que ha acompañado a la práctica de la medicina desde sus inicios. Durante muchos años, ha sido definido como una sustancia inerte. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que éste es un genuino evento psicobiológico atribuible a todo el contexto terapéutico. Además hay evidencia de que puede existir en la práctica clínica, incluso si no se administra un placebo.

La palabra placebo (del Latín, yo por favor) se uso por primera vez en el siglo XIV, debido a un error de traducción del noveno verso del Salmo 116 "*Placebo Domino in regione vivorum*", en donde lleva la connotación de desprecio o substitución. En la misma época, en los Cuentos de Canterbury, *Chaucer* emplea la palabra placebo para nombrar a sus cortesanos aduladores o serviles.<sup>2</sup> La introducción de los grupos o controles con placebo comenzó en el siglo XVI cuando se administraban procedimientos falsos para separar los efectos reales de los producidos por la imaginación durante los exorcismos.<sup>3</sup>

En medicina, se emplea para designar una sustancia inerte que puede producir en el enfermo un efecto curativo.<sup>4</sup> En 1785, el Nuevo Diccionario Médico describe al placebo como "la medicina o un método común"; En 1811, la revisión del *Quincy's Lexicon Medicum* lo define como un calificativo dado a todo medicamento que se adapta más a favor de beneficiar al paciente.<sup>5</sup> Por su parte, *Hornung* los describe como una imitación de un tratamiento específico con la ausencia de componentes terapéuticos.<sup>6</sup> *Beecher* lo menciona como sustancias farmacológicas inertes, pero que cuando se administran pueden tener efectos terapéuticos reales.<sup>7</sup>

Basado en estas definiciones, para que exista el efecto placebo debemos tener en cuenta los siguientes criterios básicos:

1) El placebo tiene que ser administrado.

- 2) Tiene que haber un efecto que sea provocado por el placebo.
- 3) El efecto secundario del placebo tiene que ser relevante para la enfermedad o el síntoma y tiene que ser un resultado terapéutico.

No obstante, aún existe confusión en medicina al identificar el vocablo placebo como una cosa y no como un efecto, quizá como un indicador del predominio avasallante del empirismo en nuestra concepción del mundo. Más bien debemos considerar al placebo como un efecto y no como una cosa, siendo éste el acompañante inseparable de toda acción terapéutica.<sup>4</sup> En la tabla 1, se puede ver los diferentes tipos de placebos utilizados en la práctica clínica.

## MECANISMOS DEL EFECTO PLACEBO

Algunos de los mecanismos que determinan los efectos del placebo se presentan en la tabla 2, demostrando que no hay un efecto placebo, sino varios.<sup>8</sup> Estos mecanismos pueden ser muy discutidos desde puntos de vista psicológicos y neurobiológicos.

**Mecanismos psicológicos:** Éstos incluyen: expectativas, condicionamiento, aprendizaje, memoria, motivación, el enfoque somático, recompensa y reducción de la ansiedad.<sup>9</sup> Aunque hay una creciente cantidad de investigaciones sobre estos mecanismos, sólo dos están bien estudiados.

El primero consiste en la esperanza: los pacientes que recibieron placebo tienen expectativas de futuras respuestas.<sup>10</sup> Muchos experimentos han utilizado simples indicaciones verbales como moduladores de las expectativas.<sup>11,12</sup> Por ejemplo, un participante a quién se le induce experimentalmente el dolor se le indica que recibirá un placebo en el contexto de dos señales diferentes: la primera es que la crema es inerte y no tendrá ningún efecto y la segunda, que la crema es un potente analgésico. Dichas indicaciones verbales se ha demostrado que manipulan las expectativas de los pacientes y permiten medir el efecto del placebo, por ejemplo: el efecto analgésico del placebo en el dolor clínico y experimental,<sup>11,13</sup> cambios inducidos por el placebo en el rendimiento motor de la enfermedad de Parkinson,<sup>14</sup> los cambios en las emociones<sup>15</sup> y las respuestas del cerebro en pacientes con adicción a las drogas.<sup>16</sup> Así mismo, la presencia de un protocolo de condicionamiento incrementa las expectativas lo

que resulta en un aumento de la respuesta analgésica al placebo, mostrando que las expectativas median y modulan el efecto placebo además de interactuar con otros constructos como el deseo y la emoción.<sup>13, 17, 18</sup>

**TABLA 1.** Clasificación de los placebos.

Cicatrices	Permanentes o semipermanentes. Visibles (tatuajes, áreas pintadas en el cuerpo, circuncisión), pero puede incluir tratamientos irreversibles como <sup>131</sup> I o eventos traumáticos. Las cicatrices de vacunación, cicatrices y las quirúrgicas pueden tener funciones similares.
Tabletas, píldoras, inyecciones	Medicamentos inactivos y pseudomedicaciones.
Toque	Es el recurso por el cual curanderos en otras épocas curaban otras enfermedades.
Palabras	Una buena comunicación con los pacientes puede ser tener algún efecto terapéutico. La confirmación de las creencias de los pacientes incrementa el cumplimiento y la receptividad del efecto placebo.
Gesticulaciones	Incluye todos los movimientos no verbales y cuando no existe contacto físico.
Ambiente local	Ambientes adecuados producen armonía entre el médico y el paciente.
Intervenciones sociales	Medidas o políticas que facilitan los efectos del placebo en la población general.
Otros recursos	Apoyo psicológico u otras terapias de soporte como brazaletes de cobre o parches transdérmicos.

**Tabla 2.** Mecanismos del efecto placebo en las enfermedades y sistemas fisiológicos.

Dolor	Activación de opioides endógenos y dopamina (placebo); activación de la colecistocinina y desactivación de dopamina (nocebo).
Enfermedad de Parkinson	Activación de la dopamina en el estriado y cambios en la actividad neuronal en el tálamo y ganglio basal.
Depresión	Cambios en la actividad eléctrica y metabólica en diferentes regiones cerebrales.
Ansiedad	Cambios en la actividad del cíngulo anterior y corteza orbitofrontal; variantes genéticas en los transportadores de serotonina y la hidroxilasa 2 triptófano.
Adicción	Cambios en la actividad metabólica en diferentes regiones cerebrales.
Respuestas autonómicas a la estimulación cerebral profunda	Cambios en la excitabilidad neuronal en la región límbica.
Sistema cardiovascular	Reducción de la actividad beta adrenérgica.
Sistema respiratorio	Condicionamiento de los receptores opioides en el centro respiratorio.
Sistema inmune	Condicionamiento de algunos mediadores inmunes (por ejemplo, interleucina 2, linfocitos, interferón gamma).
Sistema endocrino	Condicionamiento de algunas hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento, cortisol).
Rendimiento físico	Activación de opioides endógenos e incremento del trabajo muscular.
Enfermedad de Alzheimer	Control ejecutivo prefrontal y conectividad funcional de las áreas prefrontales.

Un segundo mecanismo implica el condicionamiento clásico.<sup>19</sup> Asociaciones repetidas entre un estímulo neutro y un fármaco activo (estímulo incondicionado) pueden lograr que el estímulo neutro por sí mismo obtenga la respuesta característica del estímulo incondicionado. Los mecanismos de condicionamiento clásico se han demostrado en estudios en animales y humanos,<sup>17,18</sup> aunque ha sido difícil excluir todos los componentes cognitivos de los humanos (como la esperanza).<sup>20,21</sup> A pesar de este problema, los mecanismos de condicionamiento en los humanos se fundamentan en el hecho de que el efecto placebo es mayor después de un protocolo de condicionamiento.<sup>22</sup>

La interacción entre los mecanismos de expectación y condicionamiento así como sus implicaciones clínicas en el efecto placebo siguen siendo aún investigadas.

**Mecanismos neurobiológicos:** El efecto placebo puede ocurrir en diferentes sistemas fisiológicos en voluntarios sanos y en pacientes con diversas condiciones clínicas. La mayor parte de las investigaciones en esta área se han centrado en la respuesta analgésica al placebo, en consecuencia, la neurobiología del efecto placebo se considera por lo general en términos de mecanismos opioides y no opioides.<sup>23,24</sup> Diversos estudios han demostrado que el efecto placebo puede revertir parcial<sup>25</sup> o totalmente<sup>26</sup> los efectos de la naloxona, apoyando la participación de los opioides endógenos en algunos de los efectos analgésicos del placebo.<sup>27</sup> Además, es probable que este efecto del placebo pueda ser inhibido por el péptido colecistocinina ya que estos efectos se ven potenciados en pacientes tratados con antagonistas de la colecistocinina.<sup>28,29</sup> También se ha demostrado a través de estudios de imagen, como la resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones, que el efecto placebo puede ocurrir en regiones específicas del cuerpo.<sup>30,31</sup> La respuesta al placebo mediada por opioides va más allá de las vías del dolor. Inclusive muchos efectos del placebo están mediados por mecanismos no opiáceos, como la liberación de diferentes neurotransmisores y neuromoduladores.

A pesar de que diferentes enfermedades están siendo estudiadas desde el punto de vista neurobiológico, los mecanismos del placebo son aún poco conocidos a diferencia de las del dolor y la analgesia. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad de Parkinson la administración de placebo lleva a la liberación de dopamina por el cuerpo estriado dando lugar a cambios en los ganglios basales y neuronas talámicas.<sup>14,32,33</sup>

Además se han demostrado cambios en la actividad metabólica cerebral después de la administración de placebo en pacientes con depresión y después de manipular las expectativas de los pacientes con adicción a las drogas.<sup>16,34</sup>

Por otra parte, existen pocas evidencias que evalúen el efecto nocebo, un hecho contrario al efecto placebo. La razón de ello son las limitaciones éticas ya que la administración de un nocebo induce respuestas negativas en los pacientes. Se han descrito como efecto nocebo la inducción de náusea, cefalea, fatiga, vómito, hipertensión arterial, entre otros.<sup>35,36</sup>

## CARACTERÍSTICAS Y PERCEPCIONES DE LOS PLACEBOS

Cuando se valora la respuesta terapéutica de un placebo, se tiene que valorar una serie de factores que pueden crear falsas impresiones de los efectos placebos, entre ellas se consideran las siguientes;

### Mejoría espontánea.

La recuperación espontánea de una enfermedad no ocurre como resultado del efecto placebo. Por ejemplo uno de los estudios clásicos es el de Diehl,<sup>37</sup> quien realizó un estudio de tratamiento de la gripe con placebo encontrando una respuesta del 35% en los siguientes 6 días. Este estudio muestra muy bien como la enfermedad por sí misma tiene una mejoría espontánea y es difícil valorar que tanto efecto tiene un placebo.

### Fluctuación de los síntomas.

En pacientes con enfermedades crónicas, las fluctuaciones de los síntomas son constantes, ya que algunos días, éstos pueden presentar mejoría espontánea y en otros días presentar empeoramiento de los síntomas por ejemplo en el caso del dolor.<sup>38</sup> Estas fluctuaciones en ocasiones suelen poner en duda los efectos de los tratamientos y sobre todo de los placebos. Para explicar este fenómeno uno de los estudios clásicos es el de Leroy,<sup>39</sup> quien en un estudio de tratamiento de angina de pecho observó una mejoría en la sintomatología del 20% de los pacientes que recibían placebo, sin embargo 72% de los enfermos que recibían placebo presentaron deterioro clínico. En este estudio la variación de la sintomatología puede explicar la mejoría en los síntomas de los pacientes tratados con placebo, sin

embargo es muy demostrativo el empeoramiento de aquellos que no recibían tratamiento. Tanto la mejoría espontánea como la fluctuación de los síntomas se ha considerado por algunos autores como McDonald<sup>40</sup> como un buen ejemplo de un fenómeno de regresión a la media (regresión a la media es la tendencia de que valores extremos puedan moverse de manera cercana a la media en mediciones repetidas).

### **La presencia de un tratamiento adicional.**

En los estudios donde existe un tratamiento adicional no existe justificación para hablar del efecto placebo y en la práctica clínica esto es muy frecuente. Por ejemplo, en el estudio de tratamiento de angina<sup>39</sup> mencionado antes los pacientes con placebo recibían nitratos. Otro ejemplo clásico es en el estudio de la gripe<sup>37</sup> donde los sujetos con placebo recibieron reposo en cama, baños calientes, dietas, etc., y al final en un estudio de Wells<sup>41</sup> donde se trataron pacientes con alcoholismo crónico donde además del placebo recibieron apoyo médico especializado y psicológico.

### **Sesgo de escalas.**

Otro punto importante cuando se valora el efecto de un placebo es la falsa mejoría de los pacientes debido a la aplicación de escalas de medición asimétricas.<sup>42</sup> Por lo general esto sucede cuando las escalas tienen 2 o más categorías para evaluar la mejoría y sólo una para evaluar el deterioro. Esto se puede ver en el estudio clásico de Greiner,<sup>43</sup> donde evaluó una escala para determinar los efectos de drogas cardiovasculares en el dolor torácico de pacientes con angina. Esta escala tenía mayor número de parámetros para evaluar mejoría que empeoramiento, por lo tanto en este estudio la mayoría de los pacientes mejoraron incluso con el placebo, éste es un buen ejemplo de los sesgos que ocasionan escalas asimétricas.

### **Variables de respuestas irrelevantes o cuestionables.**

En ocasiones es valorada la respuesta de un placebo con variables que son irrelevantes para la enfermedad. Un estudio histórico para explicar este punto es el de Blonberg.<sup>44</sup> En éste, el autor clamaba 73% de respuesta del placebo en el tratamiento de la esclerosis múltiple. En este trabajo la mejoría de los pacientes consistió en un aumento de la euforia, fuerza y agilidad, sin embargo el aumento en la euforia no es un dato categórico que en realidad refleje la mejoría de la enfermedad por lo que la respuesta al placebo analizando esta variable es cuestionable.

### **Respuestas de cortesía y subordinación experimental.**

Éste es un fenómeno interesante y resulta cuando los enfermos manifiestan mejoría de los síntomas por cortesía con su médico. Keats fue de los primeros en observar este fenómeno.<sup>45</sup> En este estudio se evaluó el dolor postoperatorio con el uso de procaína intravenosa observando que los pacientes referían mejoría de la sintomatología en el grupo placebo, sin embargo la percepción del médico era lo contrario, ya que éste observaba que no había control del dolor. El otro fenómeno es el de subordinación experimental donde el paciente dice lo que cree que es esperable en el estudio, de acuerdo a lo que observa o el mismo paciente cree.<sup>42</sup>

### **Respuestas condicionadas.**

Éste es un punto controversial en la literatura de placebos, ya que en ocasiones es difícil diferenciar entre efecto placebo y efectos condicionados. Muchos autores proponen que el condicionamiento es la base del efecto placebo,<sup>44-46</sup> pero hay que diferenciarlos. Desde Pavlov, muchos experimentos en animales mediante el condicionamiento con drogas han sido realizados, éstos experimentos no han podido concluir que la cura y el efecto terapéutico sea un reflejo condicionado. Existen algunos ejemplos en la clínica donde vemos respuestas condicionadas, por ejemplo es muy claro que en los pacientes con cáncer podemos desencadenar náuseas y vómito al administrar un placebo intravenoso simulando que es quimioterapia, por lo tanto no podemos afirmar hasta el momento que las remisiones sean también respuestas condicionadas. En la experiencia clínica, la cura de la enfermedad más bien sería opuesta a la teoría de un probable acondicionamiento. En la práctica clínica es muy claro que las enfermedades crónicas son mucho más difíciles de manejar que la primera manifestación de alguna enfermedad, lo que en parte iría en contra de la teoría del acondicionamiento donde a mayor cronicidad del estímulo mayor efecto condicionado.

Sin embargo, hay que aceptar que algunos síntomas como el dolor se tratan mejor con administraciones repetidas y podríamos hablar de un condicionamiento, pero esto es controversial.

Otro punto que hay que destacar es que en ocasiones la amabilidad del médico, los efectos verbales del placebo y la subordinación experimental pueden

provocar un condicionamiento en la respuesta. En ocasiones éste puede provocar más cambios conductuales, que una respuesta terapéutica real. Este tema lo podemos ver ejemplificado en un estudio clásico realizado por Llasagna<sup>47</sup> donde evaluó el efecto de la administración de morfina y placebo de forma alterna para tratamiento del dolor.

En este estudio el efecto analgésico disminuía cuando se aplicaba el placebo y podemos encontrar alguna semejanza con los experimentos clásicos de Pavlov. En los estudios experimentales de Pavlov cuando se combinaba el sonido de la campana con comida no real se produce salivación. De manera similar en los pacientes la aplicación de la droga (sonido de la campana) no fue combinada con mejoría del dolor (comida) y por lo tanto las respuestas positivas del paciente (salivación) disminuyeron.

Esto significa que los pacientes reconocen el placebo y sólo existen efectos verbales del placebo.

#### **Falta de administración de placebo.**

Existe una serie de reportes en la literatura de placebos, en los cuales no se administra ninguna sustancia, pero pudiera haber alguna relación con el efecto placebo. El objetivo de describir estos reportes anecdóticos es mostrar el poder curativo de causa no conocida. Para ejemplificar este punto se han reportado algunas experiencias en la cultura vudú donde en apariencia gente moribunda presenta recuperación espontánea o cuando rituales mágicos provocan la muerte o la presencia de enfermedades en personas sanas.<sup>42</sup>

#### **Reportes o anécdotas sin sustento científico.**

Siempre se debe de leer de manera crítica los reportes de casos donde se clama un efecto placebo. Por ejemplo, en una de las anécdotas de Beecher,<sup>7</sup> relata el caso de una paciente que fue sometida a exploración quirúrgica de una neoplasia abdominal que durante la cirugía fue inoperable.

Después de que ésta se recuperó de la anestesia, uno de sus familiares le hizo saber la situación y en las siguientes horas presentó un paro cardiorrespiratorio y la muerte. Esta historia podría resultar controversial, la hipótesis sería que un efecto placebo misterioso provocó la muerte de la paciente, sin embargo si lo vemos de manera crítica existen una serie de compli-

caciones postoperatorias que puede haber sufrido la paciente como una tromboembolia pulmonar o infarto al miocardio y que pudieron haber ocasionado la muerte por lo tanto hipotetizar un efecto placebo es controversial.

#### **Citas incorrectas.**

Un problema particular en la literatura de placebos son las citas falsas. Un ejemplo de este problema es el estudio de Gravenstein<sup>48</sup> comentado en el artículo de Beecher.<sup>7</sup> En él se evaluaba la eficacia de un medicamento contra la tos y se reportaba un efecto positivo del 36% en un grupo y de 43% en otro, ambos de 22 pacientes; sin embargo, si se revisa el artículo original prácticamente la respuesta al efecto placebo es nula.

#### **Falsos juicios de los efectos tóxicos de un placebo.**

En la literatura se ha escrito mucho acerca de los efectos tóxicos o efectos colaterales. Existen estudios donde se claman efectos como boca seca, náuseas, cefalea, vértigo, fatiga y sueño, con una rango de frecuencia que va del 8 al 50%.<sup>42</sup>

Existen algunos estudios como los realizados por Green<sup>49</sup> y Reidenberg<sup>50</sup> donde observan que los pacientes que se les administra placebo presentan una variedad de síntomas como son boca seca, cefalea, vértigo y fatiga, siendo clasificada esta sintomatología como efectos tóxicos del placebo. Sin embargo, es difícil juzgar que sean efectos adversos por el placebo y quizá se trate de sintomatología asociada a alguna situación clínica relacionada con la enfermedad de base y no secundaria al efecto placebo.

Otra posibilidad que nos pueda dar un falso juicio sobre los efectos tóxicos de un placebo es una cita falsa, por ejemplo, Wolf<sup>51</sup> reportó que 61% de los pacientes que recibieron placebo en un ensayo clínico controlado presentaron pérdida auditiva de tonos altos y bajos de sonido, eosinofilia y daño renal. Pero, si se revisa con cuidado el artículo original ninguno de los pacientes recibió placebo y sólo se administró estrep-tomicina.

## **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMÍA DEL PLACEBO**

En sentido literal no hay mucha literatura acerca de la farmacocinética de los placebos ya que no hay droga que se absorba, distribuya, metabolice y excrete. Sin

embargo, hay algunos conceptos que son importantes y que nos pueden hablar de la posibilidad de la existencia de efectos farmacodinámicos de los placebos.

a) Por una parte la respuesta a un placebo muestra características cuantificables que son susceptibles de ser medidas de manera similar al uso de una droga y semeja mucho los efectos de una droga a nivel sanguíneo, por ejemplo: el pico, la intensidad y la caída de la respuesta de un efecto placebo.

b) El efecto placebo produce efectos secundarios debidos a la liberación de sustancias endógenas que son liberadas como si se administrara una droga exógena.

c) Un aspecto importante es la farmacocinética de la circulación enterohepática que implica la secreción de hormonas, metabolitos y otras sustancias que pro-

ducen cambios en la absorción de diferentes drogas. Es posible que la administración del placebo produzca cambios en la motilidad gastrointestinal, así como cambios en el pH que origine modificaciones en las sustancias endógenas y por lo tanto la producción de efectos sistémicos.<sup>52-54</sup>

La secuencia de eventos que se establecen con la mayoría de los fármacos (sustancia activa-receptor-señalización), no se aplica a los placebos ya que no hay droga que produzca estas interacciones. Por eso, se ha pensado que el placebo puede ejercer su acción mediante la potenciación del efecto de algunas drogas o mediante la acción de algunos agonistas endógenos. Algunos mecanismos que han sido propuestos se muestran en la tabla 3. Los mecanismos que se proponen en esta tabla se encuentran basados en teorías farmacodinámicas, sin embargo es complejo su estudio ya que es difícil reconocer que exista un mecanismo que induzca los efectos vistos por los placebos.<sup>53, 54</sup>

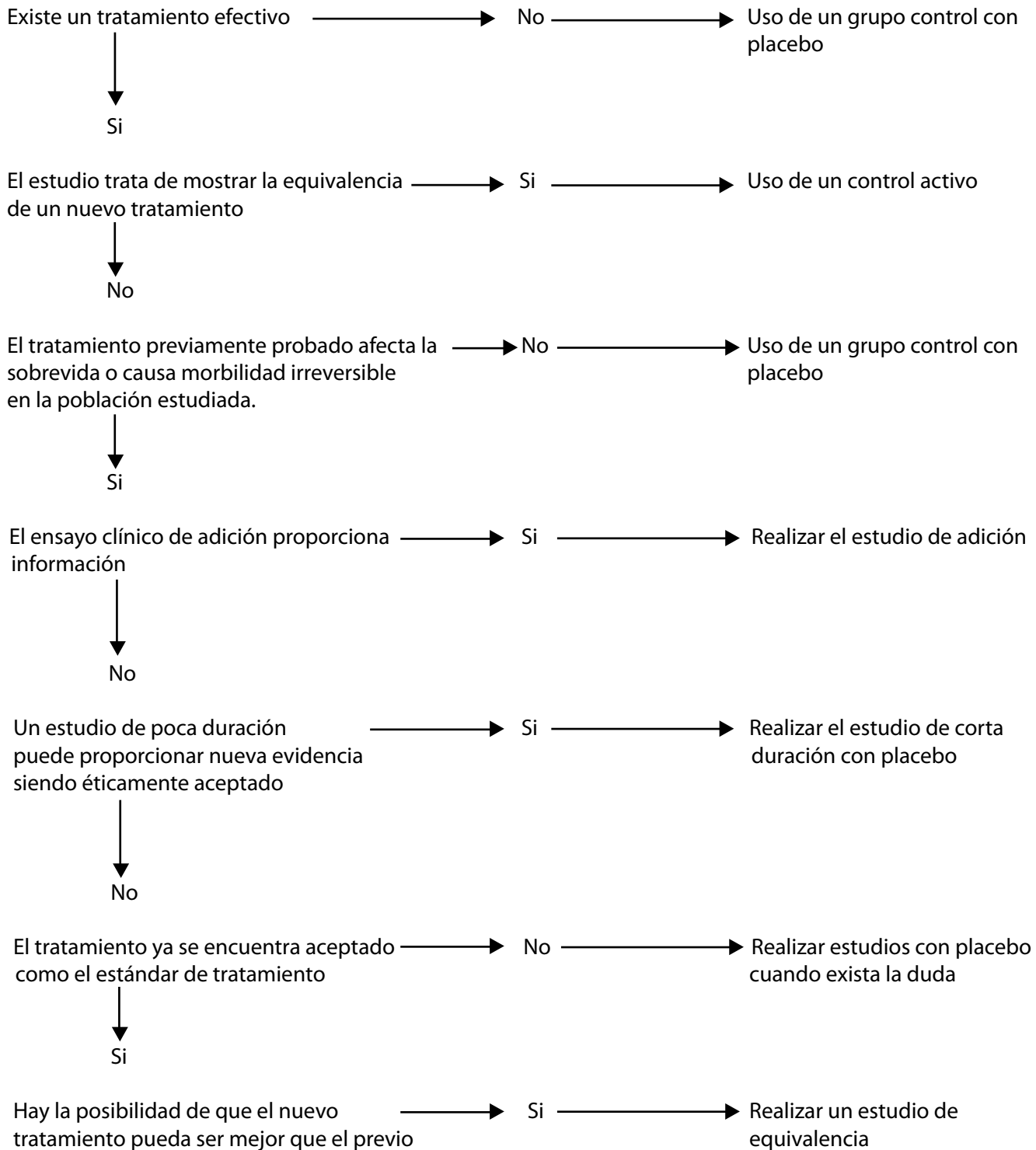
**Tabla 3.** Aspectos farmacodinámicos propuestos de los cambios inducidos por placebos.

Factor	Ejemplo
Cambios metabólicos que alteran sitios alostéricos	Cambios en la concentración de hemoglobina debido a cambios en el pH y en la concentración de 2,3 difosfoglicerato.
Cambios hormonales que pueden alterar la sensibilidad otros estímulos	Los cambios en la concentración de esteroides pueden tener un impacto en la respuesta inmune.
La interacción con un receptor puede desencadenar a otros receptores	La respuesta del receptor de células T depende de la coestimulación del receptor CD28.
El cambio en las estructuras transmembranales puede alterar las señales	El cambio en el receptor asociado a proteínas G.
Cambios de las señales intracelulares	Cambios en las concentraciones de proteínas que sirven como mensajeros pueden modificar la relación del homodímero/heterodímero de Bcl-2, Bcl-x y otros factores que intervienen en la muerte celular.

ASPECTOS DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y EL EFECTO PLACEBO

En los siguientes párrafos se describirán algunos aspectos metodológicos que podrían ser tomados en cuenta en la realización de ensayos clínicos controlados con la utilización de placebo (figura 1).

**Figura 1.** Consideraciones para el uso de placebo





Uno de los puntos clave en la elaboración de los ensayos clínicos controlados con placebo radica en la discriminación de los efectos del placebo, sin embargo, en la práctica clínica esto en ocasiones resulta difícil de diferenciar comprometiendo en algunas ocasiones las conclusiones de los estudios. En algunos estudios podemos observar como hay pacientes que responden al placebo, por lo tanto en todos los estudios tendríamos que crear estrategias para identificar a los respondedores y no respondedores al placebo implicando la creación de estrategias durante la elaboración del protocolo para la identificación de los pacientes que responderán al tratamiento placebo y su posterior eliminación. Para poder usar este tipo de estrategias habría que tener mayor información acerca del mecanismo de acción de los placebos y por el momento este punto es controversial.<sup>54</sup>

Otra importante consideración son los aspectos éticos, cuando el desenlace natural de la enfermedad no requiere la utilización de un placebo, no hay necesidad de utilizarlo. De manera histórica podemos mencionar que cuando se empezó a utilizar la penicilina como tratamiento de la endocarditis por *Streptococcus viridans* observando que los pacientes mejoraban y se producía negativización de los cultivos, en este ejemplo es obvio que no se necesitaba de un estudio con placebo.

Otro punto de interés es el tiempo de seguimiento, como se comentó antes existen fluctuaciones en los datos clínicos de algunas enfermedades, lo que nos puede dar una falsa idea de mejoría o empeoramiento de los síntomas con el placebo. Un ejemplo muy ilustrativo es el estudio de Rabkin<sup>55</sup> quien analizó un grupo de pacientes con depresión leve reactiva que fueron tratados con placebo. En este estudio se observó mejoría clínica en aquellos con depresión reactiva leve 10 días después de la administración de placebo. Más tarde este mismo grupo de pacientes fue dividido en un grupo que recibiría tratamiento con placebo por 6 semanas y otro que no recibiría ningún tratamiento, observándose la misma frecuencia de recaídas en ambos grupos. Este ejemplo es muy útil ya que se puede observar que existen al menos dos respuestas a efecto placebo, una a corto y otra a largo plazo. Esta última observación implicaría la falta de conocimiento acerca de los tiempos de seguimiento que se deben tener para los pacientes tratados con placebo.

Otra consideración interesante es el aspecto motivacional durante la realización del estudio, ya que se ha propuesto hasta que punto debe de ser motivados los sujetos con un nuevo tratamiento. Un ejemplo muy interesante es el estudio de Schteingart<sup>56</sup> donde se utilizó un medicamento para bajar de peso comparado contra placebo en dos etapas. En la primera hubo poca motivación para el paciente y se enfatizó más en la dieta, durante esta primera etapa no hubo diferencias entre ambos grupos. En la segunda etapa se motivo a éstos acerca del tratamiento observándose una disminución peso importante en el grupo donde se encontraba la sustancia activa. Esto muestra que el médico puede influir de manera positiva o negativa en los efectos del tratamiento.

Cuando en los estudios clínicos la variable a medir es de laboratorio, en ocasiones no es necesario un grupo con placebo, ya que cuando se presentan cambios en la mayor parte de los casos se debe a errores en la técnica y no a cambios producidos por el placebo.

También es importante mencionar que cuando no existe suficiente evidencia de que un fármaco nuevo es mejor que el placebo, antes de realizar un estudio de equivalencia, el estudio ideal debe de ser un ensayo clínico controlado con 3 brazos (nueva droga, placebo y controles activos). Este diseño permite; 1) realizar el análisis de sensibilidad, 2) medir el efecto de la nueva droga y 3) comparar el efecto de dos tratamientos activos.<sup>57</sup>

Otra estrategia metodológica que también se ha usado y que se recomienda en algunas ocasiones es el escape rápido del grupo de tratamiento. En esta estrategia el paciente inicia por sorteo en el grupo de tratamiento con placebo y si el estudio tiene 3 brazos y el medicamento en prueba muestra un claro beneficio con respecto al placebo, entonces es posible realizar un nuevo sorteo y enviar a los pacientes del grupo placebo a cualquiera de los medicamentos en prueba. Además existe otro tipo de diseño en estos estudios y es el ensayo clínico controlado de adición donde de manera inicial se les administra la terapia convencional y más tarde son aleatorizados para recibir placebo y el tratamiento en prueba. Es posible realizar este tipo de estudios, sin embargo tienen el problema de interpretación por la terapia previa. Estos estudios se pueden realizar en sujetos con epilepsia o en casos de insuficiencia cardíaca.

Otras recomendaciones metodológicas que deben ser cuidadas en estudios donde se prueba una sustancia activa vs. control son:

- Una buena evaluación del cumplimiento terapéutico de los tratamientos en ambos grupos.
- Evaluación de la terapia concomitante en los grupos de tratamiento.
- Selección de los pacientes adecuados (por ejemplo, no seleccionar aquellos que no tengan la enfermedad o que vayan a tener mejoría espontánea de la enfermedad).
- Evitar confusión de la administración de los tratamientos.

## ASPECTOS ÉTICOS Y CIENTÍFICOS DE LOS ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO

### Ética de los estudios con placebo.

La declaración de Helsinki es un documento internacional que describe los principios éticos para la realización de investigación clínica.<sup>58</sup> Existen muchos autores que protegen la efectividad de los ensayos clínicos controlados con placebo aunque exista una terapia previa efectiva, sin embargo si repasamos uno de los enunciados de la declaración de Helsinki: **“En cualquier estudio médico, cada paciente incluyendo los del grupo control deben de recibir medidas terapéuticas diagnósticas y terapéuticas que han sido ya probadas y que han demostrado su efectividad”**. A partir de éste podemos hacer algunas reflexiones; 1) por una parte, los controles deben recibir la medida de diagnóstico y de tratamiento con mayor aceptación, lo que implicaría que no sería aceptable la utilización de un grupo control con placebo. 2) Es importante distinguir al iniciar un estudio cuando la evidencia es deficiente, por ejemplo el uso de minoxidilo y finasteride han mostrado evidencias controversiales en donde producen crecimiento del cabello, por lo tanto es posible que en este caso si estamos probando un nuevo medicamento para hacer crecer el cabello, es posible que podamos utilizar un grupo placebo ante la falta de una medida terapéutica confiable. 3) Por último, aunque el enunciado pareciera muy categórico y de manera indirecta podríamos interpretar que no deben de ser utilizados grupos controles con placebo, cuando se lee detenidamente la declaración no se hace mención específica sobre la utilización de estos grupos, por lo tanto en algunas ocasiones pueden ser usadas.<sup>59</sup>

De manera general podemos plantear tres situaciones donde el uso de placebos se encuentra indicado en los ensayos clínicos controlados y que han sido consensadas por diferentes foros;<sup>60</sup> 1) Cuando no existe una terapia aceptada para modificar el curso de la enfermedad, 2) Cuando el agente que en apariencia ha sido probado, tiene baja eficacia y 3) cuando la terapia que ha sido aceptada tiene muchos efectos colaterales.

### Consentimiento informado de los estudios controlados vs. placebo.

Los pacientes que son invitados a participar en un estudio con placebo, deben de ser informados de la existencia de medidas terapéuticas eficaces, si es que existen y de los efectos adversos que puede tener si no se le proporciona la terapia disponible. Por lo tanto, éstos deben de firmar una carta aceptando su participación al estudio, aceptar que no se usará la terapia más efectiva si es que existe y sobre todo el paciente debe de estar consciente de los posibles efectos adversos del no uso de alguna terapia. En consecuencia, es posible la utilización de estudios controlados con placebo mientras la ética sea respetada y los sujetos no sean dañados durante el estudio y estén bien enterados de sus posibles alternativas.

## ENSAYOS CLÍNICOS DE EQUIVALENCIA ENTRE SUSTANCIAS ACTIVAS Y EL PLACEBO.

### ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS.

Existen dos maneras de valorar si un nuevo tratamiento es efectivo, una de ellas es demostrando que es mejor que el tratamiento control o bien que es equivalente o peor que el tratamiento definido como el efectivo. La palabra equivalencia en este tipo de estudios significa que los dos tratamientos pueden ser poco útiles para la enfermedad en cuestión o igual de efectivos. En la tabla 4 podemos observar algunos de los medicamentos que en los últimos años han demostrado sus beneficios mediante estudios de equivalencia.

Una de las estrategias más utilizadas para evaluar la capacidad de diferentes estudios y distinguir entre un tratamiento activo y otro inactivo es el análisis de sensibilidad. Éste es necesario para definir si el tratamiento en prueba es mejor o es equivalente. Un buen ejemplo de este tipo de análisis es un estudio reciente publicado por Tramer<sup>61</sup> donde realiza una revisión

acerca de los estudios existentes de un antiemético (ondasetron), que en la actualidad tiene un uso muy difundido. Aunque de manera general se menciona que este tratamiento es efectivo, en estudios realizados contra placebo podemos observar que la diferencia de este medicamento antiemético es mínima, resultando de dudosa efectividad. Años después de la salida de ondasetron al mercado se incluyó un nuevo antiemético al mercado (ACET), con esta nueva droga

se realizaron estudios de equivalencia contra ondasetron, encontrando una aparente equivalencia entre tratamientos. Este análisis es totalmente erróneo y no es posible decir que existe equivalencia entre estas drogas si el estudio inicial de placebo vs. ondasetron no mostró ninguna efectividad. En este ejemplo podemos ver de manera clara la necesidad de que algunos estudios tengan siempre un grupo control ya que no es posible formular conclusiones adecuadas.

**Tabla 4.** Ejemplos de drogas que en los últimos años mediante estudios de equivalencia han mostrado beneficios.

Clase de droga	Droga existente	Nuevo agente	Avance
Antidepresivos	AT	IRS	Menor número de efectos adversos
Drogas antipsicóticas	Fenotiazinas Butiroferonas	Risperidona o lanzapina	Menor número de efectos extrapiramidales
Antihistamínicos	Antihistamínicos de primera generación	Antihistamínicos sin efecto sedante	Menor sedación
Antianginosos	Nitratos orgánicos	B-bloqueadores Bloqueadores de canales de calcio	Mejor tolerancia oral
Antiinflamatorios	AINEs no selectivos	AINEs selectivos (COX-2)	Menor frecuencia de sangrado gastrointestinal
Antihipertensivos	Diuréticos, Reserpina	Inhibidores de la ECA, bloqueadores de CC	Eliminación de efectos colaterales (Hipokalemia Hipocaliemia y depresión)

AT = Antidepresivos tricíclicos.

IRS = Inhibidores de la recaptura de serotonina.

ECA = Enzima convertidora de angiotensina.

CC = Canales de calcio.

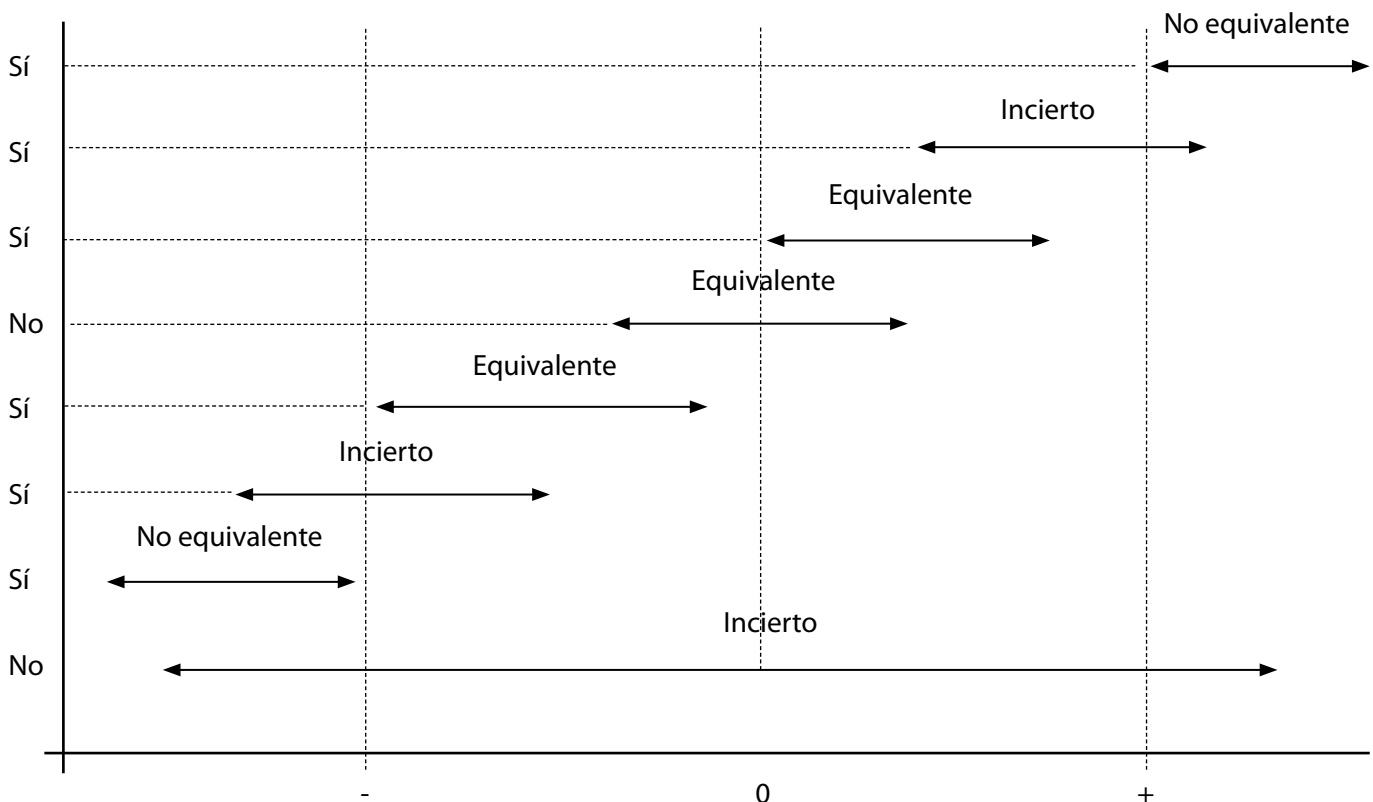
Otro ejemplo de un análisis de sensibilidad es el realizado por Leber.<sup>62</sup> Este autor examinó los resultados de estudios con 3 brazos donde se comparaban nortriptilina, (un efectivo tratamiento antidepresivo), imipramina (antidepresivo tricíclico estándar) y placebo. En éstos estudios se evaluó la puntuación en la escala de Hamilton antes y cuatro semanas después del tratamiento. En este análisis podemos ver que los tres grupos de tratamiento muestran cambios con respecto a la medición de base, observándose que en todos los casos existe mejoría, incluso en los grupos que recibieron placebo. Sólo uno de éstos muestra que el placebo no tiene efectividad, sin embargo fue el estudio con menos participantes. Aunque podemos argumentar que los estudios son diferentes y no podemos generalizar una conducta, era necesario un análisis de sensibilidad para diferenciar el efecto de cada droga. Para la realización de este análisis es necesaria la identificación de los estudios donde se haya probado la droga en cuestión y es posible la eliminación de estudios de baja calidad para valorar el efecto real de

la droga. Finalmente, hay que mencionar que para valorar si existe equivalencia entre dos tratamientos se requiere de información de los ensayos clínicos realizados previamente así como de las drogas en cuestión utilizando grupos placebo.

Existen otras estrategias metodológicas que se tratarán a continuación para valorar la equivalencia entre ensayos clínicos, entre ellas podemos mencionar los intervalos de confianza, validez interna del estudio y algunas estrategias en el diseño y análisis de los estudios.

Una de las estrategias con mayor utilidad es el cálculo de intervalos de confianza. En la figura 2 observamos las situaciones más comunes en las que podemos considerar que un estudio es equivalente de acuerdo a esta estrategia. La selección del valor  $\beta$  y  $\alpha$  sigue los lineamientos de estudios comparativos. El uso de intervalos al 95% son los recomendados, con prueba de dos colas ( $\alpha$  0.025) y el valor de  $\alpha$  de 80.<sup>63</sup>

**Figura 2.** Utilización de intervalos de confianza como estrategia de análisis de ensayos clínicos controlados



Otro punto que debe ser cuidado es la validez interna de los estudios clínicos, ya que ésta puede afectar la equivalencia de los estudios. Las decisiones importantes que deben ser bien planificadas son los criterios de inclusión y exclusión (definición de la población problema), esquema de dosis del tratamiento estándar, el uso de medicación concomitante u otras intervenciones, evaluación de la respuesta primaria y de los esquemas de medición.

En cuanto al análisis de los ensayos clínicos, conocemos dos tipos básicos que son el de intención de tratar y por protocolo. En el primero los pacientes son analizados de acuerdo a la aleatorización del tratamiento, independientemente de que reciban o no el tratamiento (ya sea por salida del estudio, incumplimiento terapéutico o que reciban el tratamiento equivocado) o que los pacientes violen los estatutos del protocolo. La fuerza de este tipo de análisis es que representa de alguna manera lo que sucede en la práctica clínica diaria. En este análisis todos los pacientes son incluidos y se piensa que es el análisis ideal para demostrar equivalencia entre fármacos.

El segundo análisis es el llamado por protocolo, en el cual los sujetos que son analizados son aquellos que cumplen los criterios de inclusión y que siguen en su totalidad el estudio. El objetivo de este tipo de análisis es aumentar las diferencias en estudios de equivalencia evitando la presencia de distractores. Sin embargo, este tipo de análisis son controvertidos ya que los pacientes que pueden ser eliminados son los respondedores al tratamiento o viceversa ocasionando sesgos importantes en los resultados de los estudios de equivalencia. Finalmente, podemos decir que es deseable en los estudios de equivalencia realizar los dos tipos de análisis y mostrar la equivalencia en ambos, por

lo tanto es importante tener la información de todos los pacientes que en el análisis por protocolo son eliminados ya sea por falla en los criterios de inclusión, incumplimiento terapéutico o violación del protocolo en algún momento del estudio.<sup>64,65</sup>

Podemos mencionar algunas recomendaciones que deben de ser consideradas al evaluar estudios de equivalencia:

- El tamaño del estudio debe de basarse en una hipótesis nula de no equivalencia y una hipótesis alternativa de equivalencia.
- Para el análisis de los resultados se debe de utilizar el método de intervalos de confianza que ya ha sido discutido en este artículo.
- Se deben de realizar los dos tipos análisis en estudios de equivalencia.
- El estudio en cuestión debe de tener un estricto control metodológico y mostrar resultados similares a los estudios previos.

## CONCLUSIONES

La actual evidencia demuestra que existen diferentes mecanismos y efectos placebo, tanto en voluntarios sanos como en sujetos con diversas enfermedades. El efecto placebo puede tener efectos terapéuticos significativos, debido a su magnitud y larga duración, en diferentes poblaciones de pacientes. Aunque hay avances considerables en la comprensión del efecto placebo, tanto a nivel de laboratorio como en ensayos clínicos, aún existen muchas interrogantes en la fisiopatología del efecto y en la metodología de los ensayos clínicos con placebo, por lo que el campo de investigación es muy amplio y fértil para el desarrollo de trabajos de investigación con el objetivo final de aprovechar el efecto placebo para mejorar la atención de nuestros enfermos.

REFERENCIAS

1. KLEIJNEN J, M DE CRAEN A, EVERDINGEN JV, KROT L. PLACEBO EFFECTS IN DOUBLE-BIND CLINICAL; A REVIEW OF INTERACTIONS WITH MEDICATIONS. *LANCET* 1994; 344:1347-49.
2. ARONSON J. WHEN I USE A WORD... PLEASE, PLEASE ME. *BMJ* 1999; 318:716.
3. KAPTCHUK TJ, KERR CE, ZANGER A. PLACEBO CONTROLS, EXORCISM, AND THE DEVIL. *LANCET* 2009; 374: 134-35.
4. VINIEGRA L. EL EFECTO PLACEBO. *CIENCIA* 1987; 38: 131-46.
5. DE CRAEN AJM, KAPTCHUK TJ, TIJSEN JGP, KLEIJNEN J. PLACEBOS AND PLACEBO EFFECTS IN MEDICINE: HISTORICAL OVERVIEW. *J R SOC MED* 1999; 92: 511-515.
6. HORNING J. WAS IST EIN PLACEBO? DIE BEDEUTUNG EINER KORREKTEN DEFINITION FÜR DIE KLINISCHE FORSCHUNG. *FORSCH KOMPLEMENTÄRDMED* 1994; 1: 160-5.
7. BEECHER HK. THE POWERFUL OF PLACEBO. *J AM MED ASSOC* 1995; 159: 1602-6.
8. BENEDETTI F. PLACEBO EFFECTS: UNDERSTANDING THE MECHANISMS IN HEALTH AND DISEASE. NEW YORK: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2009.
9. BENEDETTI F. MECHANISMS OF PLACEBO AND PLACEBO-RELATED EFFECTS ACROSS DISEASES AND TREATMENTS. *ANNU REV PHARMACOL TOXICOL* 2008; 48: 33-60.
10. KIRSCH I. RESPONSE EXPECTANCY AS A DETERMINANT OF EXPERIENCE AND BEHAVIOR. *AM PSYCHOL* 1985; 40: 1189-202.
11. BENEDETTI F, ARDUINO C, AMANZIO M. SOMATOTOPIC ACTIVATION OF OPIOID SYSTEMS BY TARGET-DIRECTED EXPECTATIONS OF ANALGESIA. *J NEUROSCI* 1999; 19: 3639-48.
12. PRICE DD, MILLING LS, KIRSCH I, DUFF A, MONTGOMERY GH, NICHOLLS SS. AN ANALYSIS OF FACTORS THAT CONTRIBUTE TO THE MAGNITUDE OF PLACEBO ANALGESIA IN AN EXPERIMENTAL PARADIGM. *PAIN* 1999; 83: 147-56.
13. VASE L, ROBINSON ME, VERNE GN, PRICE DD. THE CONTRIBUTIONS OF SUGGESTION, DESIRE, AND EXPECTATION TO PLACEBO EFFECTS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME PATIENTS. AN EMPIRICAL INVESTIGATION. *PAIN* 2003; 105: 17-25.
14. DE LA FUENTE-FERNANDEZ R, RUTH TJ, SOSSI V, SCHULZER M, CALNE DB, STOESSL AJ. EXPECTATION AND DOPAMINE RELEASE: MECHANISM OF THE PLACEBO EFFECT IN PARKINSON'S DISEASE. *SCIENCE* 2001; 293: 1164-66.
15. PETROVIC P, DIETRICH T, FRANSSON P, ET AL. PLACEBO IN EMOTIONAL PROCESSING—INDUCED EXPECTATIONS OF ANXIETY RELIEF ACTIVATE A GENERALIZED MODULATORY NETWORK. *NEURON* 2005; 46: 957-69.
16. VOLKOW ND, WANG G, MA Y, ET AL. EXPECTATION ENHANCES THE REGIONAL BRAIN METABOLIC AND THE REINFORCING EFFECTS OF STIMULANTS IN COCAINE ABUSERS. *J NEUROSCI* 2003; 23: 11461-68.
17. VOUDOURIS NJ, PECK CL, COLEMAN G. CONDITIONED RESPONSE MODELS OF PLACEBO PHENOMENA: FURTHER SUPPORT. *PAIN* 1989; 38: 109-16.
18. VOUDOURIS NJ, PECK CL, COLEMAN G. THE ROLE OF CONDITIONING AND VERBAL EXPECTANCY IN THE PLACEBO RESPONSE. *PAIN* 1990; 43: 121-28.
19. SIEGEL S. EXPLANATORY MECHANISMS FOR PLACEBO EFFECTS: PAVLOVIAN CONDITIONING. IN: EN: GUESS HA, KLEINMAN A, KUSEK JW, ENGEL LW, EDS. THE SCIENCE OF THE PLACEBO: TOWARD AN INTERDISCIPLINARY RESEARCH AGENDA. LONDON: BMJ BOOKS, 2002: 133-57.
20. STEWART-WILLIAMS S, PODD J. THE PLACEBO EFFECT: DISSOLVING THE EXPECTANCY VERSUS CONDITIONING DEBATE. *PSYCHOL BULL* 2004; 130: 324-40.
21. MONTGOMERY GH, KIRSCH I. CLASSICAL CONDITIONING AND THE PLACEBO EFFECT. *PAIN* 1997; 72: 107-13.
22. AMANZIO M, BENEDETTI F. NEUROPHARMACOLOGICAL DISSECTION OF PLACEBO ANALGESIA: EXPECTATION-ACTIVATED OPIOID SYSTEMS VERSUS CONDITIONING-ACTIVATED SPECIFIC SUBSYSTEMS. *J NEUROSCI* 1999; 19: 484-94.
23. FINNISS DG, BENEDETTI F. MECHANISMS OF THE PLACEBO RESPONSE AND THEIR IMPACT ON CLINICAL TRIALS AND CLINICAL PRACTICE. *PAIN* 2005; 114: 3-6.
24. COLLOCA L, BENEDETTI F. PLACEBOS AND PAINKILLERS: IS MIND AS REAL AS MATTER? *NAT REV NEUROSCI* 2005; 6: 545-52.
25. GREVERT P, ALBERT LH, GOLDSTEIN A. PARTIAL ANTAGONISM OF PLACEBO ANALGESIA BY NALOXONE. *PAIN* 1983; 16:129-43.
26. LEVINE JD, GORDON NC. INFLUENCE OF THE METHOD OF DRUG ADMINISTRATION ON ANALGESIC RESPONSE. *NATURE* 1984; 312: 755-56.
27. FIELDS HL, LEVINE JD. PLACEBO ANALGESIA A ROLE FOR ENDORPHINS. *TRENDS NEUROSCI* 1984; 7: 271-73.
28. BENEDETTI F, AMANZIO M, MAGGI G. POTENTIATION OF PLACEBO ANALGESIA BY PROGLUMIDE. *LANCET* 1995; 346: 1231.
29. BENEDETTI F, AMANZIO M. THE NEUROBIOLOGY OF PLACEBO ANALGESIA: FROM ENDOGENOUS OPIOIDS TO CHOLECYSTOKININ. *PROG NEUROBIOL* 1997; 52: 109-25.
30. WAGER TD, SCOTT DJ, ZUBIETA JK, WAGER TD, SCOTT DJ, ZUBIETA J-K. PLACEBO EFFECTS ON HUMAN MU-OPIOID ACTIVITY DURING PAIN. *PROC NATL ACAD SCI USA* 2007; 104: 11056-61.
31. KONG J, GOLLUB RL, ROSMAN IS, ET AL. BRAIN ACTIVITY ASSOCIATED WITH EXPECTANCY-ENHANCED PLACEBO ANALGESIA AS MEASURED BY FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING. *J NEUROSCI* 2006; 26: 381-88.
32. BENEDETTI F, COLLOCA L, TORRE E, ET AL. PLACEBO-RESPONSIVE PARKINSON PATIENTS SHOW DECREASED ACTIVITY IN SINGLE NEURONS OF SUBTHALAMIC NUCLEUS. *NAT NEUROSCI* 2004; 7: 587-88.
33. BENEDETTI F, LANOTTE M, COLLOCA L, DUCATI A, ZIBETTI M, LOPIANO L. ELECTROPHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF THALAMIC, SUBTHALAMIC AND NIGRAL NEURONS DURING THE ANTI-PARKINSONIAN PLACEBO RESPONSE. *J PHYSIOL* 2009; 587: 3869-83.
34. MAYBERG HS, SILVA JA, BRANNAN SK, ET AL. THE FUNCTIONAL NEUROANATOMY OF THE PLACEBO EFFECT. *AM J PSYCHIATRY* 2002; 159: 728-37.
35. BENEDETTI F, AMANZIO M, VIGHETTI S, ET AL. THE BIOCHEMICAL AND NEUROENDOCRINE BASES OF THE HYPERALGESIC NOCEBO EFFECT. *J NEUROSCI* 2006; 26: 12014-22.
36. SCOTT DJ, STOHLER CS, EGNATUK CM, WANG H, KOEPPE RA, ZUBIETA JK. PLACEBO AND NOCEBO EFFECTS ARE DEFINED BY OPPOSITE OPIOID AND DOPAMINERGIC RESPONSES. *ARCH GEN PSYCHIATRY* 2008; 65: 220-31.
37. DIEHL HS. MEDICINAL TREATMENT OF THE COMMON COLD. *J AM MED ASSOC* 1953; 101: 2042-2049.
38. WHITNER CW, VON KORFF M. REGRESSION TO THE MEAN IN TREATED VERSUS UNTREATED CHRONIC PAIN. *PAIN* 1992; 50: 281-5.
39. LEROY GV. THE EFFECTIVENESS OF THE XANTHINE DRUGS IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS. *J AM MED ASSOC* 1941;116 (10): 921-5

40. McDONALD C, MAZZUCA S, McCABE G. HOW MUCH OF THE PLACEBO "EFFECT" IS REALLY STATISTICAL REGRESSION? *STAT MED* 1983; 2: 417-27.
41. WELLS RE. USE OF RESERPINE (SERPASIL) IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC ALCOHOLISM. *JAMA* 1957; 163 (6): 426-9.
42. KIENLE G, KIENE H. THE POWERFUL PLACEBO EFFECT; FACT OR FICTION? *J CLIN EPIDEMIOL* 1997; 50: 1311-1318.
43. GREIGNER TH, GOLD H, CATELL M, TRAVELL J. A METHOD FOR THE EVALUATION OF THE EFFECT OF DRUGS ON CARDIAC PAIN IN PATIENTS WITH ANGINA OF EFFORT. A STUDY OF HHELLIN (VISSAMIN). *AM J MED* 1950; 9: 143-155.
44. BLONBERG LH. TREATMENT OF DISSEMINATED SCLEROSIS WITH ACTIVE AND INACTIVE DRUGS. *LANCET* 1957; 1: 431-2.
45. KEATS AS, BEECHER HK. PAIN RELIEF WITH HYPNOTIC DOSES OF BARBITURATES AND A HYPOTHESIS. *J PHARMACOL EXP THER* 1950; 100: 1-13.
46. ADER R. CONDITIONED IMMUNOPHARMACOLOGICAL EFFECTS IN ANIMALS; IMPLICATIONS FOR A CONDITIONING MODEL OF PHARMACOTHERAPY. IN; WHITE L, TURSKEY B, SCHARTZ GE, Eds. PLACEBO-THEORY, RESEARCH, AND MECHANISM. NEW YORK; GUILFORD PRESS; 1985.
47. PECK C, COLEMAN G. IMPLICATIONS OF PLACEBO THEORY FOR CLINICAL RESEARCH AND PRACTICE IN PAIN MANAGEMENT. *THEOR MED* 1991; 12: 247-270.
48. VOUDOURIS NJ, PECK CL. COLEMAN G. THE ROLE OF CONDITIONING AND VERBAL EXPECTANCY IN THE PLACEBO RESPONSE. *PAIN* 1990; 43: 121-8.
49. LASAGNA L, MOSTELLER F, FELSINGER JM, BEECHER HK. A STUDY OF THE PLACEBO RESPONSE. *AM J MED* 1954; 155: 339-41.
50. GRAVENSTEIN JS, DEVLOO RA, BEECHER HK. EFFECT OF ANTITUSSIVE AGENTS ON EXPERIMENTAL AND PATHOLOGICAL COUGH IN MAN. *J APPL PHYSIOL* 1954; 7: 119-39.
51. GREEN DM. PREEXISTING CONDITIONS, PLACEBO REACTIONS AND "SIDE EFFECTS". *ANN INTERN MED* 1964; 60 (2): 255-265.
52. REIDENBERG MM, LOWENTHAL DT. ADVERSE NONDRUG REACTION. *N ENG J MED* 1968; 279 (13): 678-679.
53. WOLF S, PINSKY RH. EFFECTS OF PLACEBO ADMINISTRATION AND THE CONCURRENCE OF TOXIC REACTIONS. *J AM MED ASSOC* 1954; 155: 339-41.
54. LASAGNA L, LATIES VG, DOHAN JL. FURTHER STUDIES ON THE PHARMACOLOGY OF THE PLACEBO ADMINISTRATION. *J CLIN INVEST* 1958; 37: 533-7.
55. ABBOT FK, MACK M, WOLF S. THE ACTION OF BANTHINE ON THE STOMACH AND DUODENUM OF MAN WITH OBSERVATIONS ON THE EFFECTS OF PLACEBO. *GASTROENTEROLOGY* 1952; 20: 249-61.
56. WEINER M, WEINER G. THE KINETICS AND DYNAMICS OF RESPONSES TO PLACEBO. *CLIN PHARMACOL THER* 1996; 60: 247-254.
57. RABKIN JG, McGRATH PJ, QUITKIN FM, TRICAMO E, STEWART JW, KLEIN DF. EFFECTS OF PILL-GIVING ON MAINTENANCE OF PLACEBO RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC MILD DEPRESSION. *A J PSHYCHIATRY* 1990; 147: 1622-6.
58. SCHTEINGART DE, WEINER M, MARLIN R. PSEUDOEPHEDRINE ENHANCES WEIGHT LOSS IN PEOPLE WITH MODEST OBESITY. SATELLITE SYMPOSIUM, SIXTH INTERNATIONAL CONGRESS ON OBESITY, TOKIO 1990.
59. MAKUCH R, JOHNSON M. ISSUES IN PLANNING AND INTERPRETING ACTIVE CONTROL EQUIVALENCE STUDIES. *J CLIN EPIDEMIOL* 1989; 42: 503-11.
60. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. RECOMMENDATIONS GUIDING PHYSICIANS IN BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS. *JAMA* 1997; 277: 925-6.
61. TEMPLE R, ELLEMBERG S. PLACEBO-CONTROLLED TRIALS AND ACTIVE-CONTROL TRIALS IN THE EVALUATION OF NEW TREATMENTS. *ANN INTERN MED* 2000; 133: 455-63.
62. SACHAR DB. PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIALS IN GASTROENTEROLOGY. A POSITION PAPER OF THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. *AM J GASTROENTEROLOGY* 1984; 79: 913-7.
63. TRAMER MR, REYNOLDS DJ, MOORE RA, McQUAY HJ. WHEN PLACEBO CONTROLLED TRIALS ARE ESSENTIAL AND EQUIVALENCE TRIAL ARE INADEQUATE. *BMJ* 1998; 317: 875-90.
64. LEBER P. HAZARDS OF INFERENCE: THE ACTIVE CONTROL INVESTIGATION. *EPILEPSIA* 1989; 30: S57-63.
65. JONES B, JARVIS P, LEWIS JA, EBBURT AF. TRIALS TO ASSESS EQUIVALENCE; THE IMPORTANCE OF RIGOROUS METHODS. 1996; 313: 36-9.