

La respuesta al significado,(antes respuesta placebo) y la medicina familiar

Response to meaning, (former placebo response) and family medicine

Ismael Ramírez-Villaseñor*, Vylil Georgina García-Serrano**

*Escuela de Medicina y Salud, Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara, México. Médico Familiar, Maestro en Farmacología, Profesor de Medicina Familiar.

**Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Lic. En Nutrición Comunitaria, Maestra en Ciencias de la Salud Pública, Dra. En Ciencias Sociomédicas. Profesora de Antropología de la Alimentación.

Correspondencia: Dr. Ismael Ramírez Villaseñor. **Dirección electrónica:** ismaelravi@tec.mx e ismaelravi@gmail.com

Resumen

Se revisa la racionalidad para abandonar el confuso término “efecto o respuesta al placebo”, a partir del reconocimiento de que es absurdo atribuir efectos fisiológicos a una sustancia químicamente inerte. Se revisan datos que sustentan la racionalidad para asumir el concepto “respuesta al significado”, y se trata de demostrar la conexión que esto podría tener con la medicina centrada en el paciente en el concepto de Michael Balint. Y la perspectiva que se dibuja para prevenir la enfermedad crónica a partir del concepto de “Falla o enfermedad básica” si el médico general/familiar asume la tarea de comprender los significados del paciente desde una óptica que combina objetividad clínica y empatía.

Palabras clave: Efecto placebo, Medicina Familiar, Empatía.

Abstract

The rationality to abandon the confusing term "effect or response to placebo" is reviewed, from the recognition that it is absurd to attribute physiological effects to a chemically inert substance. The data that support rationality to assume the concept "response to meaning" is appraised, and an attempted is made to demonstrate the connection that this could have with the patient centered medicine in the Michael Balint's idea. Also, a perspective is drawn to prevent chronic disease based on the concept of "basic failure" if the general / family doctor assumes the task of understanding the meanings of the patient from a perspective that combines clinical objectivity and empathy.

Keywords: Placebo Effect, Family practice, Empathy, Education, Medical (MeSH ID D004501).

Introducción

Los textos de farmacología aplicada nos advierten claramente, “...la eficacia de las intervenciones médicas es la suma de varios factores, intrínsecos o ajenos a la intervención, entre ellas el efecto placebo”¹. Parte de ese “efecto placebo” es atribuido a la ‘personalidad placebo’ del médico. O a la *relación médico-paciente*, y el *significado* para el paciente del esfuerzo terapéutico... y puede ser la diferencia entre el éxito y el fracaso de la terapia”². ¿Qué es ese oscuro efecto placebo supuestamente causado por una *sustancia inerte*? Moerman, es rotundo: “...la nada no causa algo, no existe tal efecto del placebo (una sustancia que bien preparada no tiene acción fisiológica), la nada, no puede causar una respuesta. Por el contrario, las interacciones de significados son demostraciones lógicas de efectos”³. ¿Y que hay respecto al contexto donde ocurre la rela-

ción médico-paciente? Di Blasi, y Cols, revisaron 25 ensayos clínicos controlados (ECC) examinando la influencia del contexto, concluyendo que: “La combinación de *posturas emocional y cognitiva positivas* de parte del clínico, produjo el beneficio más consistente en la salud de los pacientes. Los médicos cálidos y amistosos con sus pacientes, y que les dieron seguridad de que pronto estarían mejor, fueron más eficaces que los médicos que mantuvieron actitudes impersonales”⁴. En el mismo sentido, la empatía clínica percibida por los pacientes disminuyó significativamente la duración y severidad de la gripa. Y mejoró la respuesta inmune objetiva⁵. Los pacientes diabéticos atendidos por médicos con alta empatía tuvieron mejores indicadores de control metabólico que los pacientes atendidos por médicos con empatía baja⁶.

Objetivo

Cuestionar la idea de que las sustancias inertes (placebos) pueden influir la fisiología, lo que obliga a abandonar el concepto de efecto o respuesta al placebo y en su lugar asumir la idea de *respuesta al significado*.

Desarrollo del tema

¿Por qué cambiar el concepto de respuesta al placebo a respuesta al significado?

Un metaanálisis de tratamiento de úlceras pépticas mostró que tomando un placebo 4 veces al día, se lograban más curaciones que tomándolo dos veces al día⁷. ¿Aceptamos que una sustancia *inerte* es más efectiva en dosis más frecuentes? En, EE. UU las inyecciones fueron más efectivas que el placebo oral, lo contrario ocurrió en estudios en Europa⁷. ¿La diferencia podría ser por factores biológicos? El ácido acetilsalicílico (ASA) tomado de una caja con etiqueta de *nombre comercial famoso*, es más efectivo que el ASA con *etiqueta genérica* para el alivio de cefalea. La sustancia química era bioequivalente, ¿la etiqueta tiene un efecto biológico?

Cuando se recibe placebo con marca de prestigio es más poderoso que cuando se recibe placebo con etiqueta genérica⁸. ¿Es la sustancia químicamente inerte, o lo que la etiqueta *significa* para quien usa la sustancia, incluso para quién la prescribe? Es claro que la diferencia no es la sustancia (inerte o activa), sino lo que signifiquen para las personas la vía de administración, el prestigio de la marca⁹. Pero ¿Y si solo usáramos medicamentos activos y los aplicáramos de forma abierta Vs. oculta? ¿Qué pasaría? Benedetti, demostró que pacientes en postoperatorio que recibieron tramadol de manera oculta, tuvieron menor efecto analgésico que los pacientes que recibieron el mismo fármaco y dosis de manera abierta e inyectado personalmente por el médico. La medicación abierta fue claramente superior. En este estudio no hubo placebos, las diferencias fueron la interacción humana y las palabras. El estudio se replicó con diazepam en el tratamiento de la ansiedad, y con el uso de anticolinérgicos y bloqueadores beta en sujetos voluntarios. El tratamiento dado en forma abierta fue más eficaz. Los investigadores concluyeron que el fenómeno no debería ser llamado efecto placebo, por el simple hecho de que no participaron placebos, denominarlo respuesta al significado es probablemente más adecuado⁹. Y se definiría como los efectos psicológicos y fisiológicos del significado en el tratamiento de las enfermedades⁹.

Argumentación de la necesidad del cambio. Los médicos transmitimos significados a los pacientes sin usar palabras

Gracely, diseñó un estudio de dos fases en pacientes con cirugía de la tercera molar. En la primera los pacientes iban a recibir fentanilo o un placebo, se les avisó a los dentistas no fue posible conseguir fentanilo, y por tanto todos los pacientes iban a recibir solamente placebo. A los pacientes se les comunicó que todo iba como se planeó (que al azar recibirían fentanilo o placebo). *Todos los pacientes tuvieron dolor creciente en esta fase*. En la segunda fase del estudio, se les avisó a los dentistas que ya

estaba disponible el fentanilo. A los pacientes se les comunicó lo mismo que en la fase inicial del estudio. El resultado de la segunda fase fue impresionante, los pacientes tuvieron importante efecto analgésico. Lo que ocurrió realmente fue: 1. En las dos fases del estudio los pacientes recibieron solamente placebo. 2. La única diferencia entre las fases, es la información que tenían los dentistas. En la primera fase, sabían que ningún paciente recibiría el analgésico opioide. En la segunda fase sabían que la mitad de pacientes recibirían el opioide. 3. El estudio fue doblemente enmascarado, de manera que los dentistas no sabían lo que recibieron realmente sus pacientes. No se tiene claro como los médicos lograron esas respuestas en sus pacientes. “Los significados del médico, sus creencias, compromiso y entusiasmo, parecen ampliamente aplicables en numerosos contextos”⁹.

La respuesta al significado como efecto de la esperanza

Kaptchuk, y cols. estudiaron a 80 pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), los dividieron al azar en dos grupos, a ambos les dieron placebo, pero a un grupo le explicaron que: “*Las pastillas están hechas de una sustancia inerte, similar al azúcar, pero han demostrado en estudios en personas, que producen mejoría significativa de los síntomas del SII a través de un proceso auto-curativo mente-cuerpo*”¹⁰. Al grupo control no se le explicó nada especial. Durante todo el estudio hubo franca mejoría de síntomas, y tendencia a mejor calidad de vida en el grupo que recibió la explicación¹⁰. El dato es relevante para el médico familiar que limita su campo terapéutico a los medicamentos, la cirugía y la rehabilitación física, y deja de lado el papel de la esperanza que parece tan importante en ciertos casos.

Respuesta al significado en cirugía

¿La respuesta hay significado es relevante clínicamente solo en intervenciones no-quirúrgicas? Veamos, en 1950, un reporte de 50 pacientes tratados con ligadura bilateral de la arteria mamaria interna para tratar angina de pecho fueron prometedores; 18 pacientes estaban asintomáticos, 11 mejorados moderadamente, y cinco con ligera mejoría, 11 seguían igual, y solo cinco murieron. Cuando se comparó la ligadura de la mamaria interna con *incisiones falsas de igual apariencia*, ambos grupos mejoraron significativamente del dolor de pecho, capacidad de ejercicio, y redujeron el consumo de nitroglicerina⁷. No hubo diferencia estadística entre la intervención falsa y la ligadura de la arteria mamaria interna; ésta fue abandonada.

Cinco pacientes con osteoartritis de rodilla fueron asignados aleatoriamente a recibir tres incisiones simulando artroscopia endoscópica, tres pacientes recibieron artroscopia y lavado intra-articular, dos pacientes recibieron desbridamiento intra-articular. Dos años después, *todos* los pacientes estaban mejor en pruebas de marcha e inclinación del cuerpo. Se reconoce el pequeño tamaño del estudio, pero también la existencia de un ‘efecto placebo significativo’¹¹, lo que obliga a considerar una rama placebo en estudios posteriores. En 2016, un estudio de pacientes con desgarró de meniscos de rodilla y pinzamiento, encontró que a los 12 meses, 41% de los pacientes del grupo de cirugía falsa estaban asintomáticos, frente a 28% de los que recibieron desbridación verdadera¹². Ante estos datos, ¿Podremos estar seguros de la efectividad de un procedimiento -la implantación de células madre por ejemplo- sin comparación con intervenciones falsas?

La biomedicina pone atención el “efecto placebo”

El tema que estamos tratando ha sido largamente puesto de lado por la biomedicina, pero el interés sobre la complejidad de la respuesta humana a las intervenciones en salud se renovó en 1979, cuando Levine demostró que el efecto analgésico asociado al placebo era revertido por naloxona, un antagonista de receptores de opioides¹³. 18 años después el dato fue confirmado. El bloqueo analgésico de la naloxona evidenciaba que el placebo generaba alguna sustancia con acción similar a la morfina. Se había logrado demostrar que los efectos moleculares del “efecto placebo” eran verificables y complejos³. Turner, en 1994, demostró que los placebos producen gráficas de dosis efecto del mismo tipo que los fármacos, es decir, tienen efecto -

máximo, efecto dependiente de dosis, efecto acumulativo, y efecto posterior al abandono (*carryover effect*)¹⁴, traduciendo interacciones moleculares del tipo farmacocinético. De La Fuente, en 2001, demostró que el placebo de solución salina produce incremento de la producción de dopamina en el núcleo accumbens en pacientes con enfermedad de Parkinson. Mayberg, en 2002, demostró traslape en áreas del cerebro activadas por placebos y fluoxetina⁹. Por otro lado, se han observado reacciones graves cuando se reciben placebos, tales como debilidad extrema, urticaria, angioedema, rash generalizado, incluso hipotensión grave¹⁵. Los autores señalan a las creencias de los pacientes como las causas de estas respuestas nocebo¹⁶. Encontrar sustratos moleculares le dio relevancia a la subjetividad olvidada, pero hay más, las creencias sociales también influyen en la respuesta al significado.

Significados sociales y la respuesta al significado

Cuando surgió –la cimetidina– el primer bloqueador de receptores H₂, se facilitó enormemente el tratamiento de úlceras pépticas, sin embargo, conforme fueron saliendo al mercado otros bloqueadores H₂, la respuesta a la cimetidina ha ido disminuyendo progresivamente. No hay razones farmacológicas para ello. Moerman, lo atribuye a que los médicos se entusiasmaron “con el nuevo fármaco” influidos por los fabricantes, y la publicidad directa al público.

De igual manera, la eficacia de los placebos en el tratamiento de la depresión se ha incrementado notoriamente, en 1970 era de 20% pero en 2002, casi se duplicó, mientras la respuesta a los antidepresivos creció alrededor de 50%. Moerman, atribuye estos hechos al impacto social de películas como “Atrapado sin salida” (*One flew over the cuckoo’s nest*) y ‘*Listening to Prozac*’, libros como “Nación Prozac”, miles de revistas, y numerosas discusiones y programas de TV, hicieron que la población empezara a creer que la depresión podía ser tratada con pastillas, volviéndose un significado cultural creciente³. David Healy de la Universidad Cardiff, considera que el éxito de la fluoxetina, es el resultado no de su perfil farmacológico, sino de la sutil campaña comercial que la introdujo¹⁷. ¿Qué tanto ignoramos en la consulta médica cuando los aspectos subjetivos son excluidos?

Implicaciones de la respuesta al significado y los ensayos clínicos controlados

Dos ECC compararon la inyección de cemento en vértebras osteoporóticas fracturadas (vertebroplastia), con una intervención que simulaba el procedimiento y que incluía la estancia en el quirófano; sorprendentemente no se encontraron diferencias entre los grupos. Ambos tratamientos mejoraron significativamente la calidad de vida de los ancianos participantes. Moerman, atribuye la sorprendente respuesta de la intervención falsa, a los significados de los ancianos al vivir una impresionante experiencia rodeados de alta tecnología, fluoroscopia, imágenes tridimensionales, multitud de complejos aparatos de misterioso funcionamiento, y procedimientos anestésicos, entre otros³.

Estamos ante una limitación inédita de los ensayos clínicos controlados que hace surgir la pregunta: ¿Qué hacer cuando un tratamiento costoso es tan efectivo como una intervención falsa? Algo similar ocurrió cuando las acupunturas verdadera y falsa superaron al tratamiento convencional en el manejo de lumbalgia crónica. Con el agravante de que no hubo diferencia entre la *acupuntura verdadera*, y la *falsa*¹⁸.

De acuerdo con los principios empíricos de la Medicina Basada en Evidencia (MBE), la acupuntura verdadera y falsa son mejores que el tratamiento convencional ¿debería abandonarse éste? O ¿Deberíamos sustituirlo por acupuntura falsa, eficaz como la acupuntura verdadera y más barata? La MBE no puede dar respuestas a estos dilemas, dado que es insensible al cuestionamiento teórico de los resultados de un ECC debido a su marco positivista, donde lo empírico tiene mayor validez que lo teórico, y las variables –para poder ser medidas– son aisladas al máximo del contexto. Los datos surgen en contextos históricos y sociales concretos de los que no se pueden aislar¹⁹. Moerman, explica estos resultados, por el impacto publicitario -

que tuvo la acupuntura en el Mundo Occidental en 1971, cuando el periodista James Reston describió su estancia en hospitales chinos (desconocidos hasta entonces en Occidente) donde se le hizo una apendicetomía y se manejó su dolor y vómitos postoperatorios con acupuntura. Occidente quedó maravillado “del éxito, sin usar medicamentos” aunque sin comprender la racionalidad del fenómeno resultante. Ese *encantamiento*, sigue presente en grandes sectores de la sociedad Occidental. Sin considerar las respuestas a los significados de los participantes en estos ensayos clínicos, podríamos llegar a conclusiones erróneas.

Un recordatorio desde la antropología: “La ciencia positivista no puede explicar los problemas existenciales que un enfermo enfrenta: el significado de la vida y la muerte, la voluntad y deseo personal, el sufrimiento, la desesperanza, el peligro y el miedo. Tanto en enfermedad como en salud *el individuo debe construir un significado* a partir de los significados sociales disponibles, de los cuales la ciencia es tan solo uno; con esos significados busca darle sentido a su situación. El curso de la enfermedad y de la cura será influenciado a un grado incalculable por su *creativa construcción de la realidad*. La respuesta al significado es una expresión de este proceso. La ciencia positivista excluye lo esencialmente humano, valores, significados, fe y esperanza, en consecuencia, oculta tanto como revela”²⁰.

La respuesta al significado y la medicina familiar

En las residencias de medicina familiar en México, se enseña la Teoría Biopsicosocial de George Engel²¹, pero no se enseña el Método Clínico Centrado en el Paciente -que aborda el contexto y la parte subjetiva de la relación médico-paciente²², recurriendo a una metáfora, se puede decir que la teoría de Engel es un automóvil de calidad, pero al que le faltan las ruedas, la parte práctica esas ruedas son el Método Clínico Centrado en el Paciente. Al faltar *su método*, el médico familiar asume el del diagnóstico diferencial biomédico, y sus supuestos, entre ellos, la separación mente-cuerpo (asumiendo que la mente y cuerpo están conectados, pero sin reconocer que forman una unidad indivisible)²³. Esta postura filosófica y práctica, impide ver que los significados individuales impactan la biología, como lo hacen las creencias culturales aterrizadas en los individuos. Como se ha explicado, la idea de *respuesta al significado* tiene repercusiones directas en el ejercicio de toda la medicina, incluyendo la investigación epidemiológica²⁴.

En la década de 1960, Michael Balint propuso el concepto de ‘médico medicamento’ como una metáfora farmacológica que describe el complejo papel que los médicos generales/familiares (MG/F) ejercen en su práctica; llegando a la conclusión de que los MG/F se prescribían así mismos, sin conocer la dosis requerida de sí mismos en cada caso, ni las alergias-rechazos, ni otros efectos adversos que podrían inducir en sus pacientes. Se trata de un potencial terapéutico que no se menciona en la escuela de medicina ni en los textos médicos. “El MG/F... tiene como centro obligado el paciente...y las técnicas de tratamiento que utilice tendrán siempre la necesidad de un elemento psicoterapéutico poderoso; que no podrá evaluarse a través del método del doble ciego. Es la medicina de la persona completa; cuyo objetivo central es *comprender el significado* –para la persona- de los síntomas y enfermedades...”²⁵ pp.146. Pero este y otros descubrimientos de Balint, siguen fuera del currículo médico²⁶. En consecuencia, los sistemas de salud soslayan los elementos *subjetivos* que han acompañado a la medicina desde sus albores. Por mucho tiempo, esto no importó, porque la longevidad y salud física se elevaron como nunca en la historia humana; hasta que la patología crónica se convirtió en presencia masiva, y trastornos como la depresión, los estilos de vida no saludables, los trastornos alimentarios, y otros, se dispararon²⁷.

La biomedicina, aun cuando reconoce que la realidad clínica es más compleja de lo que reporta la bioestadística²⁸, no incorpora todavía el método clínico renovado que además de abordar el diagnóstico biomédico, obtiene los significados del paciente y se informa de su contexto. La biomedicina, tampoco asume la necesidad de las formas especiales de empatía, que construyen relaciones terapéuticas con los pacientes^{29,30}.

¿Cómo integrar la respuesta al significado a la práctica de la medicina familiar?

La medicina está dominada por la teoría de que la enfermedad nos viene desde el exterior "...El individuo es esencialmente saludable e integrado, hasta que un agente externo logra penetrar sus defensas corporales o mentales..."²⁶ La enfermedad aguda encaja bien con esta explicación. Pero ante la enfermedad aguda repetitiva y la patología crónica, la teoría ya no funciona porque llega al callejón sin salida de la pregunta: ¿Qué es primero, las úlceras pépticas crónicas que amarga a la persona, o la personalidad amargada que induce las úlceras? La teoría del factor externo no puede resolver la cuestión, necesita un complemento, teoría de la *falla o enfermedad básica*: "Durante la infancia temprana o últimos meses de gestación se genera una discrepancia entre las necesidades del desarrollo del individuo, y los recursos y cuidados que se reciben en momentos cruciales de la vida. El desbalance crea un estado deficitario, que en el futuro solo podrá revertirse *parcialmente*. Si la falla básica es pequeña, el individuo resistirá altos niveles de patógenos externos y se desarrollará funcionalmente como hace la mayoría de los humanos...Si la falla básica es grande, pequeñas magnitudes de patógenos externos (biológicos o psico-sociales) causarán enfermedad o trastorno. Las enfermedades clínicas serían síntomas de la 'falla básica', que sale a la luz en las diversas crisis del desarrollo individual"²⁷.

Como se demostró antes, no son los placebos, sino ciertos significados particulares, los que inducen respuestas biológicas favorables o desfavorables para el paciente, y el médico no es neutral al respecto. Por tanto, está implícito, que el médico familiar/general puede ayudar al paciente a *construir significados más positivos* de su experiencia de vida presente y pasada, y que mientras más pronto encuentre o se acerque a la falla básica de sus pacientes y familias, mayor podría ser su impacto preventivo/curativo en la salud de la población. Podríamos ser una oportunidad para prevenir la enfermedad crónica antes de que se generen los estilos de vida no-saludables. El método clínico centrado en el paciente permite comprender a la persona y sus contextos, incluso en el marco organizativo actual de los servicios de salud. Pero formar este tipo de médico es un reto mayor, implica una revolución paradigmática, porque debemos empezar por reconocer que la escuela de medicina actual abate la empatía del estudiante^{31,32}. Le reduce al estudiante una de sus competencias centrales para el ejercicio de la medicina en el sentido integral planteado por los Balint hace 60 años.

Conclusiones

El término *efecto o respuesta placebo*, desvía nuestra atención de lo verdaderamente importante, el significado para la persona, y las expectativas que le induce. Las personas no respondemos a los placebos químicos, o quirúrgicos, respondemos a lo que estos nos significan, respondemos a las personas que nos tratan. "*Respondemos a lo que creemos, sabemos, conocemos, pensamos, sentimos, y lo que se nos dice. Respondemos a nuestros diversos bagajes culturales, al lenguaje, la atención afectuosa, a la comunidad, a la historia. En una palabra, respondemos a los fenómenos significativos*"³.

La consecuencia de mudar del equivocado concepto de efecto-respuesta placebo, a respuesta al significado, es directa para la práctica de la medicina general/familiar, dado que *formamos parte del pronóstico de nuestros pacientes y familias independientemente del estado de salud-enfermedad en que los encontramos*. William Osler, estaba en lo cierto cuando escribió: "Lo importante no es tanto lo que el médico hace, sino lo que el paciente cree que el médico hizo"³³. Adler, lo dice así, "...una relación médico-paciente exenta de los componentes afectivos (*caring*), es dañina para el paciente y para el médico, además de elevar los costos del sistema de salud"³⁴.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en la publicación del manuscrito.

Referencias

1. Baños-Diez, J.E. El Efecto Placebo. In: Baños-Diez, J.E, Albaladejo, M.F (eds.) Principios de farmacología clínica. Barcelona, España: Masson, SA; 2002. p. 169-177.
2. Nies, A.S. Principles of Therapeutics. In: Hardman, J.G, Goodman, A.G, Limbird, L.E (eds.) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, USA: The McGraw-Hill Companies; 1996. p. 43-62.
3. Moerman, D.E. Against the "placebo effect": A personal point of view. Complement Ther Med. [Online] 2013;21(1): 125-130. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/236052256> [Consultado el 27 de febrero de 2018].
4. Di Blasi, Z, Harkness, E.F, Ernst, E, Georgiou, A, Kleijnen, J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. Lancet. [Online] 2001; Abril(357): 757-762. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/12078501> [Consultado el 27 de febrero de 2018].
5. Rakel D.P, Hoef, T.J, Barrett, B.P, Chewing, B.A, Craig, B.M. Practitioner Empathy and the Duration of the Common Cold. Fam Pract. 2009; 41(7): 494-501.
6. Hojat, M, Louis, D.Z, Markham, F.W, Wender, R, Rabinowitz, C. Physicians' empathy and clinical outcomes for diabetic patients. Acad Med. 2011;86(3): 359-364.
7. Moerman DE. Against 'Placebo.' The Case for Changing our Language, and for the Meaning Response. In: Colloca L, Flaten MA, Meissner K, eds. Placebo and Pain: From Bench to Bedside. Academic Press; 2013:183-188.
8. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. Br Med J. 1981;282(6276):1576-1578. Citado por: Moerman DE. Against 'Placebo.' The Case for Changing our Language, and for the Meaning Response. In: Colloca L, Flaten MA, Meissner K, eds. Placebo and Pain: From Bench to Bedside. Academic Press; 2013:183-188.
9. Moerman, D.E. Looking at placebos through a cultural lens and finding meaning: Modern perspectives on placebos in society. MBR. [Online] 2015;2(1): 63-72. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199680702.003.0007. Disponible en: <https://journalhosting.ucalgary.ca/index.php/mbr> [Consultado el 27 de febrero de 2018].
10. Kaptchuk, TJFE., Kelley, JM., Sanchez, MN., Kokkotou, E., Singer, JP., Kowalczykowski, M, et al (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. PLoS One,5:e15591.
11. Moseley, J.B, Wray, N.P, Kuykendall, D, Landon, L. Arthroscopic Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial: Results of a Pilot Study. Am J Sports Med. 1996;24(1): 28-34.
12. Shaughnessy, A.F. Knee Surgery Does Not Reduce Knee Catching or Locking in Patients with Meniscal Tear. Am Fam Physician. 2016;94(4): 317-318.
13. Levine JD, Gordon NC, Fields HL (1978). The mechanism of placebo analgesia. Lancet;2,654-7.
14. Turner AD. The importance of placebo effects in pain treatment and research. JAMA 1994;271:1609-1612.
15. Bienenfeld L, The placebo effect in cardiovascular disease. Am Heart J 1996;132(6):1207-1221.
16. Reeves, R.R, Ladner, M.E, Hart, R.H, Burke, R.S. Nocebo effects with antidepressant clinical drug trials placebos. Gen Hosp Psychiatry. 2007; Jan(29): 275-77.
17. Bbcom. BBC Mundo. [Online]. Disponible en: http://www.bbc.com/mundo/noticias/2013/04/130411_prozac_medicamento_lexico_finde_en [Consultado el 27 de Diciembre de 2017].
18. Haake, M, Müller, H.H, Schade-Brittinger, C, Basler, H.D, Schäfer, H. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: Randomized, multi-center, blinded, parallel-group trial with 3 groups. Arch Intern Med (Chic). 2007;17(167): 1892-1898.
19. Wieringa S, Engebretsen E, Heggen K, Greenhalgh T. Has evidence-based medicine ever been modern? A Latour-inspired understanding of a changing EBM. J Eval Clin Pract. 2017. <https://doi.org/10.1111/jep.12752>
20. Price L. Art, science, faith and medicine: the implications of the placebo effect. Sociol Health Illn;1984;6(1):61-73.
21. Engel, G.L. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. Psychodyn Psychiatry. Reprinted from 1977 Am Assoc for the Advancement of Science. 2012;40(3): 377-396.

22. Ramírez-Villaseñor, I, García de Alba, J.E, Irigoyen-Coria, A. Conocimiento y actitudes del médico familiar mexicano respecto al Método Clínico Centrado en el Paciente y el Estudio de la Salud Familiar. Arch Med Fam. 2017;19(4): 113-120.
23. McWhinney, I.R. Philosophical and Scientific Foundations of Family Medicine. En: McWhinney, I.R (ed.) A textbook of Family Medicine. New York, USA: Oxford University Press; 1997. p. 47-82.
24. Ramírez-Villaseñor, I. Enseñar el camino de la evidencia científica hasta la persona: Una trayectoria necesaria. In: Nuñez-Cortes, J.M, González-Blasco, P (eds.) Educación Médica Centrada en el Paciente. Madrid, España: Unión Editorial, Fundación Lilly, Universidad Complutense de Madrid; 2017. p. 55-106 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/319112478_Ensenar_un_camino_de_la_evidencia_cientifica_hasta_la_persona [Consultado el 18 de febrero de 2018].
25. Balint, M. El lugar de la psicoterapia en medicina. In: Balint, M, Balint, E (eds.) En Técnicas psicoterapéuticas en medicina. México: Editorial Siglo XXI; 1966. p. 133-148.
26. Balint, M. The doctor, his patient and the illness. (2nd ed.). Edinburgh UK: Churchill Livingstone; 2005 (Reprint of 2nd. Ed. 1963).
27. Sturmberg, J.P, Martin, C.M. Complexity in health: An introduction. In: Sturmberg, J.P, Martin, C.M (eds.) Handbook of System and Complexity in Health. New York: Springer; 2013. P. 1-24.
28. Reach G. Simplistic and complex thought in medicine: the rationale for a person-centered care model as a medical revolution. Patient Prefer Adherence 2016;10 449-457. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S103007>.
29. Stewart M, Brown JB, Weston WW, McWhinney IR, McWilliam CL, Freeman TR. Patient-Centered Medicine. Transforming the Clinical Method. 4th Ed. London U.K. Radcliffe Med Press. 2014.
30. McWhinney IR. The importance of being different. BJGP 1996;46:433-36.
31. Hojat, M, Vergare, M.J, Maxwell, K, Brainard, G, Herrine, S.K. The devil is in the third year: A longitudinal study of erosion of empathy in medical school. Academic Med. 2009;84(9): 1182-1191.
32. Nunes, P, Williams, S, Sa, B, Stevenson, K. A study of empathy decline in students from five disciplines during their first year of training. IJME. 2011;2(Feb): 12-17. doi: 10.5116/ijme.4d47.ddb0.
33. Blasco PG, Benedetto MAC, Villaseñor IR. El arte de curar: el médico como placebo. Aten Primaria. 2008; 40 (2): 93 – 95.
34. Adler HM. The sociophysiology of caring in the doctor-patient relationship. J Gen Intern Med 2002;17:883-890.