



LA RESPOSTA PLACEBO I NOCEBO: LA IMPORTÀNCIA DEL FACTOR HUMÀ EN EL TRACTAMENT

Dr. Ishar Dalmau i Santamaria^{1,6,9}, Sra. Noelia Serrano Domínguez^{2,3,6}, Sra. Mireia Relats Vilageliu^{2,6},
Dr. Jordi Esquirol Causa^{4,6,7}, Dr. Josep Sánchez Aldeguer^{5,6,8}

¹ Doctor en Medicina i Cirurgia ² Graduada en Fisioteràpia ³ Màster en Investigació Translacional en Fisioteràpia

⁴ Doctor en Medicina Interna ⁵ Doctor en Medicina

⁶ Servei Universitari de Recerca en Fisioteràpia. Escoles Universitàries Gimbernat (adscrites a la Universitat Autònoma de Barcelona).

⁷ Centre Mèdic Teknon. Barcelona. ⁸ Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

⁹ Dept. de Medicina, Grau de Fisioteràpia, Universitat Autònoma de Barcelona.

Contacte (primer autor): Dr. Ishar Dalmau i Santamaria. Tel.: 93.589.37.27 ishar.dalmau@eug.es

Agraïm la col·laboració i l'impuls d'aquest projecte al Col·legi de Fisioterapeutes de Catalunya.

RESUM

El placebo i el nocebo han estat considerats durant temps una ingerència a l'hora de fer recerca clínica. Actualment, tanmateix, és una àrea de coneixement molt activa en què diversos grups d'investigació d'arreu del món estan aportant resultats molt prometedors a l'hora d'entendre els seus mecanismes d'acció. Tot i que es parla d'un efecte placebo, o un efecte nocebo, en realitat existeixen diferents tipus, amb mecanismes d'acció diferents, i per a sistemes i condicions mèdiques, i intervencions terapèutiques també diferents.

S'ha demostrat, per exemple, la participació de diversos mecanismes cerebrals relacionats amb l'expectativa, la recompensa i, fins i tot, amb l'ansietat, així com també amb una varietat de fenòmens d'aprenentatge com són el condicionament cognitiu i el pavlovà, i l'aprenentatge social. Alguns estudis apunten, també, a l'existència de variants genètiques (placeboma) i la capacitat de resposta al placebo.

Quant als models experimentals d'estudi que faciliten millor la comprensió de la neurobiologia de l'efecte placebo estan el dolor i la malaltia de Parkinson.

L'efecte placebo és, de fet, un efecte psicosocial en què estímuls com la paraula o el ritual terapèutic canvien la química i activen determinats circuits (opioide-colicistoquinèrgic-dopaminèrgic) del cervell del pacient. A més, s'ha demostrat que els mecanismes cel·lulars que s'activen en el placebo són els mateixos que s'activen per acció de determinats medicaments, la qual cosa suggereix una possible interferència cognitiva-afectiva en l'acció dels medicaments. Per últim, s'ha comprovat també que el deteriorament funcional del còrtex prefrontal redueix o anul·la la resposta placebo, tal i com passa en la demència del tipus Alzheimer.

PARAULES CLAU: Placebo. Nocebo. Creença. Expectativa. Intenció. Empatia. Ritual terapèutic. Psiconeuroendocrinoimmunologia. Neurociència.

PLACEBO. ANTECEDENTS HISTÒRICS

L'ús del placebo com a prova científica es remunta al segle XVIII per rebutjar els efectes del magnetisme terapèutic del metge alemany Franz Mesmer. Tanmateix, l'estudi sistemàtic del placebo apareix després de la II Guerra Mundial amb la introducció dels assajos clínics controlats, aleatoritzats i a doble cec com a disseny òptim per avaluar l'eficàcia i la seguretat dels medicaments. Placebo és aquella substància inactiva, innòcua o inert, que s'utilitza com a medicament però que li manca l'activitat farmacològica. Aquesta substància s'administra als individus d'un grup control d'un assaig clínic, simulant l'administració d'un fàrmac, amb l'objectiu de comparar els efectes amb els que produeix el vertader medicament en els individus del grup experimental. En el llenguatge comú, s'utilitza placebo i substància inactiva de forma sinònima.

Ara bé, l'efecte beneficiós del placebo està supeditat, i aquest és l'aspecte clau del fenomen, a la creença, per part del pacient, dels beneficis de la intervenció terapèutica. Segons la Real Academia Española, *placebo* (del llatí *placēbo* 'agradaré', 1a pers. de sing. del fut. imperf. de indic. de *placēre* 'agradar') és "aquella substància que, mancant per si mateix d'acció terapèutica, produeix algun efecte favorable en el pacient, si aquest la rep convençut de que aquesta substància posseeix realment aquest acció".

EFFECTE I RESPOSTA PLACEBO

Hem de distingir entre efecte i resposta placebo. L'efecte placebo és el que s'observa en el grup placebo d'un estudi clínic i produït pel fenomen biològic placebo, ja sigui per un principi farmacològic ineficaç (una substància) però també per un tractament amb efecte no específic (un procediment). L'estudi de l'efecte placebo és bàsicament l'anàlisi de la relació entre el context psico-social complex que envolta al pacient i els seus efectes sobre el cervell del pacient (canvis neurobiològics o psicològics). La resposta placebo designa el fenomen per si mateix, i pot ser analitzat més específicament mitjançant protocols experimentals. És l'efecte positiu provocat pel fenomen biològic placebo, és a dir, pel principi farmacològic ineficaç o el tractament no específic. Per tant, placebo és aquella substància o procediment que, en el context d'una relació entre un pacient i un terapeuta, i mitjançant canvis neurobiològics o psicològics, genera una resposta favorable a l'individu.

NOCEBO

S'anomena *nocebo* (del llatí *nocēbo*, 1a pers. de sing. del fut. imperf. de indic. de *noceo* 'et farà mal', 'et perjudicaré') al component no específic de la resposta al tractament o mesura terapèutica que, a diferència del placebo, és de característiques adverses o perjudicials. L'efecte nocebo es defineix com l'empitjorament dels símptomes o signes d'una malaltia per l'expectativa, conscient o no, d'efectes negatius d'un tractament

o mesura terapèutica. És l'efecte de les expectatives pessimistes pròpies del subjecte al pensar que la intervenció terapèutica, per exemple, un compost farmacològicament inert, li pot provocar efectes nocius, dolorosos o desagradables. Es pot considerar l'efecte nocebo la versió oposada de l'efecte placebo.

EFFECTES INESPECÍFICS I BENEFICIOSOS O ADVERSOS D'UN TRACTAMENT

Sovint, molts autors encara confonen els termes i el significat dels efectes inespecífics i beneficiosos o adversos d'un tractament amb l'efecte placebo o nocebo.

Es coneixen factors que potencialment poden contribuir a la milloria o a l'empitjorament d'un símptoma i no són placebo ni nocebo, respectivament, com, per exemple, la farmacodinàmica del medicament i els seus efectes adversos o indesitjables específics; la història natural de la malaltia que pot ser autolimitada o amb símptomes que fluctuen en absència de qualsevol intervenció externa, o per les pròpies característiques del pacient, de l'agent o entitat agressora, de l'ambient o per una regressió a la mitjana; el biaix associat (efecte *Hawthorne*); per errors de judici; o per altres efectes no específics beneficiosos o no que no han estat ben estudiats o no identificats encara.

IMPORTÀNCIA DEL FACTOR HUMÀ EN ELS TRACTAMENTS

L'artrosi i el dolor d'esquena són, respectivament, la segona i la tercera causa de consulta mèdica per dolor crònic més freqüent a Amèrica amb un cost de fins 635 bilions \$/any. Els medicaments que es prescriuen per aquestes malalties són moderadament eficaços i amb uns efectes secundaris que poden anar des de les náusees i restrenyiment fins a l'addicció i la mort.

A l'any 2014 es va fer un estudi al Canadà per avaluar el paper de la comunicació entre el personal sanitari i els pacients en el tractament de la lumbàlgia crònica. La meitat dels pacients de l'estudi van rebre, per part dels fisioterapeutes, un tractament amb estimulació elèctrica suau, i l'altra meitat se'ls va aplicar una estimulació simulada o *sham* (tot l'equip està configurat, però no s'activa el corrent elèctric). En el grup de pacients tractats amb l'estimulació simulada (placebo) es va objectivar una reducció de la intensitat del dolor en un 25%. Els pacients que van rebre l'estimulació real (grup experimental) van reduir la intensitat del dolor en un 46%. Cadascun d'aquests grups, a més, es va dividir per la meitat. Una meitat experimentava una única conversa i limitada amb el fisioterapeuta que els tractava mentre que l'altra meitat, els fisioterapeutes feien preguntes als pacients i escoltaven amb atenció les seves respostes. A més, els fisioterapeutes en aquest grup expressaven empatia quant a la situació dels pacients i es dirigien a ells amb paraules de suport per tal que milloressin. Els pacients que rebien un tractament simulat, però, es comunicaven activament amb els seus fisioterapeutes

van objectivar, llavors, una disminució de la intensitat del seu dolor en un 55%. Els pacients que rebien un tractament amb estimulació elèctrica i es comunicaven activament amb els seus fisioterapeutes van objectivar una disminució de la intensitat del seu dolor en un 77%.

L'estudi de l'efecte placebo i de l'efecte nocebo és, de fet, l'estudi del ritual terapèutic i com aquest exerceix un paper fonamental en el resultat terapèutic final. Els canvis bioquímics i cel·lulars en el cervell d'un pacient sota els efectes del placebo són molt similars als induïts per medicaments. Aquests resultats tenen profundes implicacions en els assajos clínics i a la pràctica clínica tant per a les intervencions farmacològiques com per a les no farmacològiques com, per exemple, l'acupuntura. En aquest sentit, un antic proverbi xinès diu: "si l'home erroni utilitza el medi correcte, llavors el medi correcte no funciona".

MECANISMES D'ACCIÓ DEL PLACEBO I DEL NOCEBO

S'han descrit dos mecanismes d'acció relacionats amb el placebo i el nocebo:

1. Mecanismes cognitius, psicobiològics (informació que rep el pacient i les instruccions verbals administrades en els experiments): expliquen els efectes de l'expectativa, les creences (tant del pacient com del terapeuta) i la suggestió en el resultat terapèutic final; aquests mecanismes, tanmateix, actuen sobre la base del condicionament i participarien en aquells processos fisiològics conscients com, per exemple, el dolor.
2. Mecanismes bàsics d'aprenentatge: fonamentats en el condicionament pavlovà (condicionament clàssic) i el condicionament instrumental o operant; aquests mecanismes estarien involucrats quan s'impliquen funcions inconscients com, per exemple, la secreció hormonal.

Quant a les bases neurobiològiques del placebo s'ha demostrat la participació del sistema opioide endogen, el sistema endocannabinoide i també la implicació de neurotransmissors com la dopamina. Quant al nocebo, s'ha vist involucrat un antagonista funcional dels opioïdes endògens, la colicistocinina (CCK).

D'altra banda, s'han definit estructures cerebrals, com les que influeixen en la percepció de la salut, així com també de la participació dels circuits de recompensa cerebral, en relació a l'impacte de l'expectativa en els resultats beneficiosos o no del placebo i el nocebo, respectivament. En aquest sentit, s'ha comprovat que els pacients amb Alzheimer són immunes als falsos tractaments i que, per exemple, han de prendre dosis molt elevades d'analgèsics per combatre el dolor. Aquest fet es basa en l'evidència que les zones del cervell implicades en la previsió del futur presenten problemes de connexió amb altres àrees i tampoc reben correctament els senyals dels opioïdes endògens.

MÉS ENLLÀ DE L'EFECTE PLACEBO I NOCEBO

Tanmateix, les implicacions sobre la potència dels efectes de les expectatives en relació al placebo i al nocebo transcendeixen al sol fet que un tractament placebo estigui supeditat a la creença o l'expectativa, per part del pacient, dels beneficis d'una intervenció terapèutica. Bingel i col·laboradors van publicar a l'any 2011 un estudi en el qual demostren com les creences i les expectatives poden potenciar o inhibir els efectes terapèutics d'un medicament, concretament del remifentanil (un agonista μ -opioide potent), en voluntaris sans. Amb aquest estudi, els investigadors van concloure que l'expectativa positiva quant als beneficis del medicament millorava substancialment (el doble) els beneficis analgèsics del remifentanil mentre que l'expectativa negativa sobre els efectes analgèsics del medicament s'abolien. A més, els efectes subjectius van ser corroborats per canvis significatius en l'activitat neuronal en regions del cervell implicades en la codificació de la intensitat del dolor. Concretament, els efectes de l'expectativa positiva es van associar amb activitat en el sistema modulador endogen del dolor mentre que els efectes de l'expectativa negativa amb activitat a l'hipocamp. Finalment, els autors d'aquest estudi proposen que podria ser necessari integrar les creences i les expectatives en els règims de tractament de medicaments, juntament amb les consideracions tradicionals dels pacients, per tal d'optimitzar els resultats del tractament.

QUÈ PODEM APRENDRE DEL PLACEBO?

A partir dels estudis sobre placebo i nocebo quant a la importància del factor humà en els tractaments es poden extreure les següents conclusions:

1. Comprendre, gràcies a la recerca bàsica, com els processos psicològics afecten la química del sistema nerviós central i com aquestes alteracions poden modelar la fisiologia perifèrica i a la funció dels òrgans.
2. Considerar les implicacions quant al disseny dels estudis clínics doncs un tractament experimental es compara amb un tractament placebo, sent aquest, a la pràctica, part del propi tractament.
3. Contemplar les implicacions a nivell del sistema sanitari doncs el placebo té una connotació ètica quant al seu ús com a tractament, tanmateix, tenint en compte que no està exempt de riscos, però també en el replantejament del significat del placebo en la formació i la pràctica clínica.

BIBLIOGRAFIA I INFORMACIÓ ADDICIONAL

1. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*. 2003; 23:4315-23.

- Benedetti F, Mayberg H, Wager TD, Stohler CS, Zubieta J-K. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*. 2005; 25(45):10390-402.
- Benedetti F. Placebo-Induced improvements: how therapeutic rituals affect the patient's brain. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012; 5(3):97-103.
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011; 3(70): 70ra14. Disponible a: <http://stm.sciencemag.org/content/3/70/70ra14.long> [consultat el 18/04/2017].
- Dispenza J. *El placebo eres tú*. 5a ed. Barcelona: Urano; 2014. [consultat el 18/04/2017].
- Esquirol Causa J, Herrero Vila E, Sánchez Aldegue J. Metodologia i estadística per a professionals de la salut. (Trivium 5) II- Bases de l'estadística i del disseny d'estudis científics. Bellaterra (Barcelona): Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona; 2012.
- Ferreres J, Baños J-E, Farré M. Efecto nocebo: la otra cara del placebo. *Med Clin*. 2004; 122:511-16.
- Finniss D, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010; 375:686-95
- Freeman S, Yu R, Egorova N, Chen X, Kirsch I, Claggett B, Kaptchuk TJ, Gollub RL, Kong J. Distinct neural representations of placebo and nocebo effects. *Neuroimage*. 2015 May 15;112:197-207. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4408248/> [consultat el 18/04/2017].
- Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M, Miciak M, Dick B, Warren S, Rashedi S, Magee DJ, Gross DP. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: an experimental controlled study. *Phys Ther*. 2014; 94(4):477-89.
- Jewell DV. *Guide to Evidence-Based Physical Therapy Practice 3rd ed*. Jones and Bartlett Learning, LLC. Burlington, MA. 2014.
- Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effects in medicine. *N Engl J Med*. 2015; 373:8-9.
- Kirsch I. Clinical trial methodology and drug-placebo differences. *World Psychiatry*. 2015; 14(3):301-2.
- Rakel D. *Medicina Integrativa*. 2a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2009.
- Riess H. Empathy training for resident physicians: a randomized controlled trial of a neuroscience-informed curriculum. *J Gen Intern Med*. 2012; 27(10):1280-86.
- Riess H. E.M.P.A.T.H.Y.: A tool to enhance nonverbal communication between clinicians and their patients. *Acad Med*. 2014; 89(8):1108-12.