

## Historia del placebo

C. Guijarro

Servicio de Neurología. Hospital La Milagrosa, Madrid, España; Hospital Santa Bárbara, Puertollano, España.  
Trabajo presentado en la LXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Valencia, noviembre de 2014.

### RESUMEN

**Introducción.** Placebo es una intervención diseñada para simular una terapia médica, que no tiene un efecto biológico sobre una determinada enfermedad. En latín significa 'me gustará'. La historia de la medicina aporta muchos ejemplos que hacen pensar que la historia del tratamiento médico es la historia del efecto placebo. La principal cuestión es si el efecto total de cualquier droga es la suma del efecto del componente activo (específico) y el efecto placebo.

**Método y desarrollo.** En este trabajo se revisan los diversos tratamientos a lo largo de la historia de la medicina. A diferencia de la medicina de los pueblos primitivos, que es mágico-religiosa, en la medicina moderna el tratamiento incluye siempre un fármaco.

**Conclusión.** El efecto placebo en los ensayos clínicos es muy importante, ya que el placebo es el tratamiento patrón (*gold standard*), contra el cual se comparan los tratamientos de los ensayos clínicos. Son necesarias guías sobre terapias alternativas y medicina basada en la evidencia para poder cuantificar el efecto placebo en las mismas.

### PALABRAS CLAVE

Efecto placebo, historia de la medicina, ensayos clínicos, terapias alternativas

### Introducción

Placebo es una intervención diseñada para simular una terapia médica, que no tiene un efecto biológico sobre una determinada enfermedad. En latín significa "me gustará". La historia de la medicina aporta muchos ejemplos que hacen pensar que la historia del tratamiento médico es la historia del efecto placebo. Fue la Iglesia Católica la que dio impulso a los placebos, ya que en el siglo XVI, para desacreditar a los que se lucraban con los exorcismos, se le ocurrió mostrar falsos objetos sagrados a aquellos que decían estar poseídos por el demonio y si dejaban de estar poseídos, se demostraba la falsedad de la posesión. La idea cundió entre la comunidad médica y a partir del siglo XVIII se extendió el uso de tratamientos inocuos. El espaldarazo definitivo llegó con la aprobación de los ensayos clínicos después de la II Guerra Mundial.

Con esta revisión pretendo hacer un resumen de los diversos tratamientos a lo largo de la historia de la medicina, ya que creo que la historia de la medicina es la

historia del placebo. Quiero hacer especial énfasis en el efecto placebo en los ensayos clínicos, ya que el placebo es el tratamiento patrón (*gold standard*), contra el cual se comparan los tratamientos de los ensayos clínicos. A pesar de la existencia de medicamentos específicos, muchos tratamientos son utilizados como placebo y los médicos somos 'medicina', ya que nuestra sola presencia ejerce un efecto placebo sobre el paciente. Ante el auge de las terapias alternativas y la falta de estudios científicos que avalen su eficacia, en la mayoría de los casos, son necesarias guías sobre terapias alternativas y medicina basada en la evidencia para poder cuantificar el efecto placebo en las mismas.

### Desarrollo

Mecanismos del efecto placebo

Es importante distinguir entre el placebo y el efecto placebo<sup>1</sup>. Cualquier tipo de tratamiento puede actuar como un placebo, pero el efecto placebo es la respuesta

del paciente a la intervención. Se define como cualquier efecto atribuible a un tratamiento, pero no a las propiedades del mismo<sup>2</sup>. La especificidad del efecto placebo depende de la información dada al paciente, es decir, la expectativa, lo que el paciente espera. Hay algunos efectos asociados con el tratamiento, como la atención médica o de enfermería y la relación médico-paciente, que pueden mejorar los beneficios del tratamiento<sup>3</sup>.

En el efecto placebo hay mecanismos psicológicos y neurobiológicos. En los mecanismos psicológicos las expectativas del paciente son fundamentales<sup>4</sup>. Estudios recientes han comenzado a desvelar algunas de las bases bioquímicas del efecto placebo. Así, mientras que la analgesia placebo se relaciona con la liberación de opioides endógenos, en la enfermedad de Parkinson la liberación de dopamina inducida por placebo conduce a la mejoría motora. Existe una teoría que propone que el efecto placebo está mediado por la activación de los circuitos de recompensa<sup>5</sup>. Estos hallazgos bioquímicos indican que el efecto placebo es real, y sugieren que muchos argumentos y controversias éticas relacionadas con el uso de placebos deberían reconsiderarse. Si bien puede ser aconsejable minimizar el efecto placebo en ensayos clínicos, con el fin de estimar el efecto puro del tratamiento activo y actuando en el mejor interés del paciente, se tiende a intensificar el efecto placebo en el entorno clínico<sup>6</sup>. Se sabe que tras la administración del placebo, se estimula el córtex prefrontal, orbitofrontal, cíngulo anterior, el núcleo accumbens, la amígdala, la sustancia gris periacueductal y la médula espinal. El efecto placebo se puede traducir en cambios fisiológicos, como la reducción de dolor a través de la liberación de endorfinas, aumento de los niveles de dopamina endógena en pacientes con enfermedad de Parkinson y cambios en el tono de la musculatura bronquial y en el valor de flujo espiratorio máximo en asmáticos<sup>5</sup>. De hecho, por estudios con tomografía por emisión de positrones (PET), se sabe que el efecto placebo es similar al de los opioides y es reversible con naloxona.

En general y a la hora de evaluar el efecto placebo de los medicamentos, se sabe que los colores cálidos funcionan mejor como estimulantes y los colores fríos como ansiolíticos<sup>7</sup>, y que un mayor tamaño y número de píldoras incrementa el efecto<sup>8,9</sup>. También se sabe que el efecto placebo depende del contexto cultural y que un placebo de marca cura más que uno sin marca<sup>10</sup>; al igual que un placebo caro cura más que uno barato<sup>11</sup>. Otros estudios establecen que las inyecciones y la acupuntura tienen

más efecto que los comprimidos para el dolor, pero los comprimidos son más eficaces como hipnóticos<sup>12</sup>, al igual que una buena adherencia a los placebos disminuye la mortalidad (*healthy adherer effect*)<sup>13</sup>. También se sabe que las experiencias previas modulan el efecto placebo<sup>4</sup> y que, a menudo, el ingrediente final del placebo no se ha comunicado en los ensayos clínicos con posibles sesgos a favor<sup>14</sup> y en contra de la terapia activa<sup>15</sup>.

#### La medicina en los pueblos primitivos

La medicina en los pueblos primitivos tenía en común que interpretaba las enfermedades como castigos enviados por una deidad, a causa de la violación de un tabú o ley religiosa, o bien eran causadas por brujos o hechiceros, pero en todo caso se trataba de fenómenos sobrenaturales. Tanto el diagnóstico como el tratamiento de las enfermedades requerían medios y ritos igualmente mágicos o religiosos; los personajes encargados del manejo de los pacientes eran sacerdotes, brujos o chamanes. El diagnóstico y el tratamiento también se hacían con elementos mágico-religiosos, como la observación de cristales, el lanzamiento de huesos al aire, los estados de trance del curandero para hacer el diagnóstico, las ceremonias, plegarias, fórmulas mágicas, así como golpear al paciente y tocarlo con ciertos objetos como medios terapéuticos.

Había distintas formas de contraer las enfermedades, pero entre las más frecuentes estaban el castigo divino, la introducción de un objeto en el cuerpo del paciente, como una piedra o un hueso, la posesión por un espíritu, la pérdida del alma, el 'mal de ojo', el 'susto' y otras más. Las lesiones traumáticas, complicaciones del embarazo y hasta la mordedura por animales (como el jaguar o la víbora) están llenas de elementos mágicos o sobrenaturales para el hombre primitivo.

Pero la medicina en los pueblos primitivos era eficaz por el efecto psicológico positivo de la relación médico-paciente. El enfermo, sus familiares y amigos, así como el médico, sus ayudantes y el entorno social al que todos pertenecían, compartían las mismas creencias y las mismas ideas sobre las enfermedades. Por su historia natural, muchas enfermedades tendían a curarse espontáneamente, fundamentalmente por el efecto placebo. Asimismo, es notable la eficiencia de la medicina primitiva en la curación de las heridas de guerra y lesiones traumáticas, el manejo de complicaciones del embarazo

y del parto y la atención de muchos padecimientos ginecológicos y pediátricos agudos. Pero en ocasiones los tratamientos del sacerdote, del chamán o del brujo resultaban (y todavía resultan) desastrosos para el enfermo, en parte por lo que hacían y, en gran parte también, por lo que dejaban de hacer.

#### La medicina tradicional china

Se trata de un compendio de sabidurías tradicionales de curación que se desarrolló desde el inicio de nuestra era hasta el año 1600. Se fundamenta en que la energía vital (Qi) regula el equilibrio espiritual, emocional, mental y físico y está afectada por las fuerzas opuestas del 'yin'

(energía negativa) y el 'yang' (energía positiva). La enfermedad ocurre cuando se altera el flujo del Qi. Este tipo de medicina comprende terapias de hierbas, dietas y uso de nutrientes, ejercicios físicos, meditación, acupuntura y moxibustión, masajes terapéuticos, prescripciones de farmacopea china y otras.

La acupuntura fue el tratamiento más difundido en China durante 2500 años. Las investigaciones arqueológicas sitúan el origen de la acupuntura en el Neolítico (Edad de Piedra). El 'bian' era una piedra afilada que se utilizaba para desgarrar la piel de los animales. Cuando alguien padecía alguna dolencia utilizaba el bian para presionar partes del cuerpo, intentando aliviar su mal

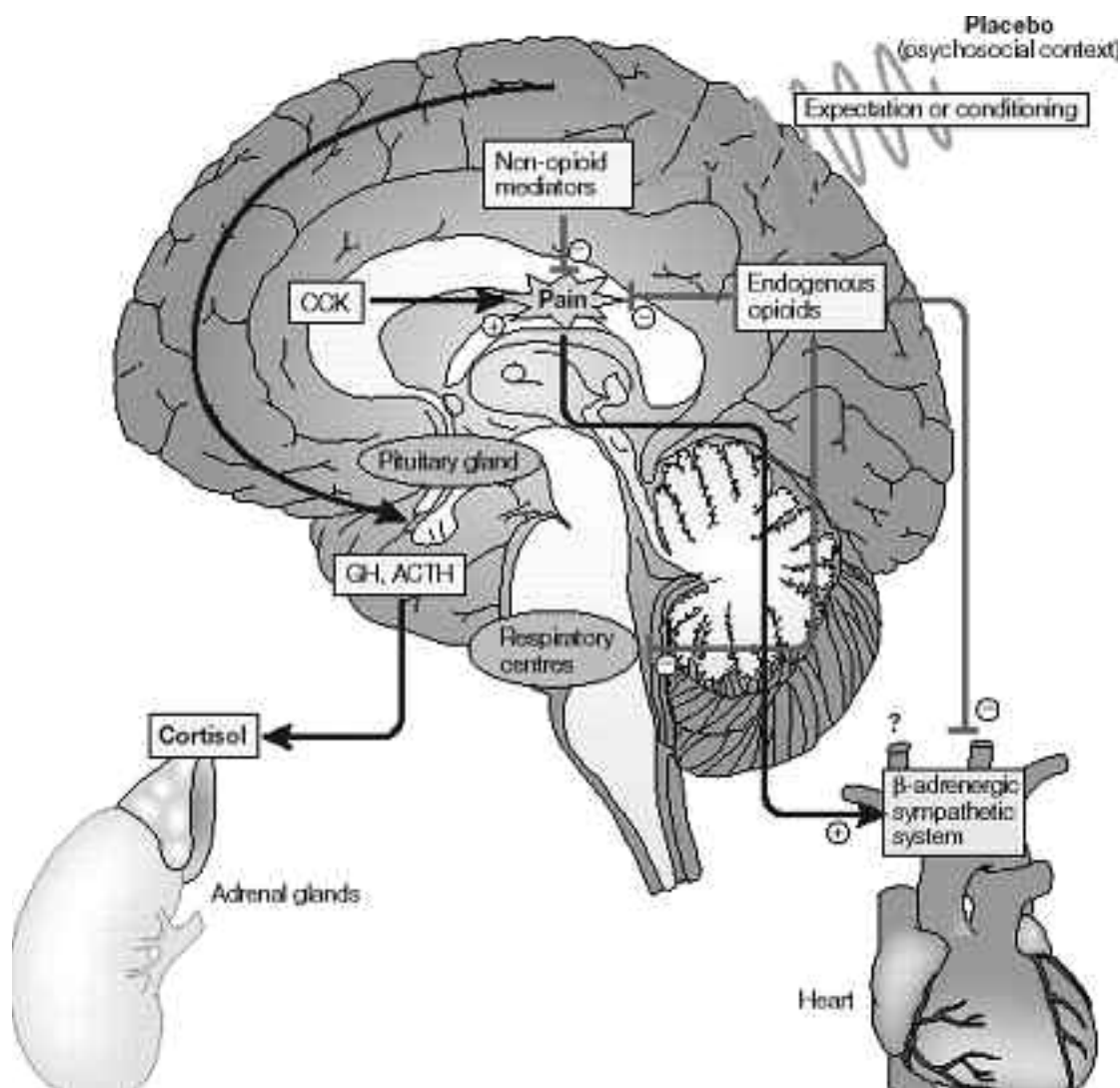


Figura 1. Efectos neuroquímicos del efecto placebo<sup>4</sup>

de alguna manera. Desciende de la práctica médica de la sangría, terapia común a todos los sistemas tradicionales médicos. Fue introducida en Europa en el siglo XVII por los jesuitas. En el siglo XX, Soulié de Morant, embajador francés en China, tras solucionar sus problemas de salud con medicina tradicional china, se interesa por esta práctica, traduce varios textos e impulsa su expansión por Europa. Probablemente las agujas no esterilizadas hayan sido las responsables de la ictericia sérica endémica en China.

Pero los estudios aleatorios sugieren que la eficacia de la acupuntura se debe a un efecto placebo. Ensayos entre la acupuntura verum (china tradicional) y acupuntura placebo (agujas superficiales) versus no tratamiento o cuidados usuales lo han probado. Ha sido testado en migraña, cefalea tensional, lumbalgia crónica y artrosis de rodilla<sup>16-18</sup>. En general, no hay diferencias entre acupuntura verum y placebo, pero el beneficio para los pacientes tratados con acupuntura son superiores al del grupo de 'no tratamiento'<sup>19</sup>. Las expectativas del paciente sobre el alivio del dolor era el factor pronóstico más importante, durando el efecto un año.

#### La medicina asiria y sumeria

La medicina asiria era mágico-religiosa, con predilección por el mecanismo de enfermedad conocido como posesión, o el ingreso de un espíritu maligno en el organismo<sup>20</sup>. Si había dolor en el cuello, el responsable era el espíritu maligno Adad; si el pecho era el afectado, Ishtar; si era en las regiones temporales, le correspondía a Alu. Para librarse de estos demonios era necesario practicar exorcismos, acompañados de purificaciones, sacrificios y penitencias. El médico o 'asu' era una mezcla de sacerdote y médico. Hay 250 sustancias recomendadas para preparar pomadas o de administración por distintas vías, como anís, asafétida, belladona, marihuana, cardamomo, aceite de ricino, canela, ajo, mandrágora, mostaza, mirra y opio.

Una parte importante de la terapéutica del asu era colocar en la cercanía del enfermo estatuillas de monstruos en actitudes amenazantes, con objeto de que, al verlas, el demonio responsable del padecimiento se asustara y huyera. Otra parte de su trabajo era adivinar el pronóstico, lo que se hacía por la inspección del hígado de un animal. La hepatoscopia se realizaba en ovejas, y no sólo en casos de enfermedad, sino también cuando se iba a emprender un negocio, un matrimonio,

una guerra, o cualquier otra empresa peligrosa. También se practicaba la adivinación por medio de la astrología.

Los sumerios (Mesopotamia, 3500 a. C.) consideraban que las enfermedades estaban causadas por espíritus demoníacos, por lo que sólo podían ser contrarrestadas con determinadas prácticas que mezclaban lo empírico y lo espiritual. Los sanadores, que recibían nombres diversos como 'ka-pirig' o 'mash-mash', eran personas



Figura 2. Código de Hammurabi. Museo del Louvre, París





Figura 3. Papiro de Ebers. Biblioteca de la Universidad de Leipzig

especializadas, generalmente miembros del sacerdocio. Estos personajes realizaban determinados rituales en torno al enfermo, como prácticas adivinatorias, recitación de oraciones, aplicación de ungüentos, etc.

El código de Hammurabi recoge en diez normas básicas tanto los honorarios que había que abonar a los médicos, como las penas que tenían que sufrir en caso de mala praxis. Algunos ejemplos, meramente demostrativos, de este código son<sup>21</sup>:

218. Si un médico (Asu) opera a un noble por una herida grave con una lanceta de bronce y causa la muerte del noble; o si abre un absceso en el ojo de un noble con una lanceta de bronce y lo destruye, se le cortará la mano.

219. Si un médico opera a un esclavo con una lanceta de bronce y le causa la muerte, tendrá que reponer el esclavo con otro del mismo valor.

221. Si un médico cura una fractura ósea de un noble o alivia una enfermedad de sus intestinos, el paciente le dará cinco siclos (ca. 150 g) de plata al médico.

223. Si se trata de un esclavo, el dueño del esclavo le dará dos siclos de plata.

#### La medicina en el antiguo Egipto

Prevalcía la medicina mágico-religiosa, en la que el sacerdote es el médico y todo el panteón de dioses, el causante de las enfermedades, desde Ra, el dios sol, pasando por Osiris, el dios del Nilo, Isis, su esposa y hermana al igual que madre de otros dioses, Ptah, el Gran Arquitecto, quien también era el dios de la salud, y muchos más. Los egipcios creían en la inmortalidad del alma y en la resurrección del cuerpo, lo que probablemente contribuyó a la práctica de la momificación, que data de la dinastía II (ca. 3000 a. C.). El personaje más notable era Imhotep, visir del rey Zoser (dinastía III, ca. 2980 a. C.) que en el año 525 a. C. ya era un dios, hijo de Ptah (aunque se sabía que había sido hijo del arquitecto Kanofer). Posteriormente se transformó en el dios de la medicina y durante el periodo helénico era la principal deidad adorada en Menfis, al lado de Ptah. Los enfermos

acudían a sus templos, en donde se celebraban distintos ritos, y muchos dormían allí; en sus sueños se les aparecía el dios Imhotep y les indicaba el tratamiento apropiado. Los griegos lo identificaron con Asclepiades y adoptaron varias de sus tradiciones<sup>22</sup>.

El papiro de Ebers detalla los conjuros que se debían utilizar para curar determinadas enfermedades y enumera varios remedios prácticos. En este papiro se mencionan tres tipos de doctores: médicos, cirujanos y hechiceros o exorcistas, y se dan los tres tipos de tratamientos, que son remedios, operaciones y encantamientos. Hay un capítulo de remedios para la migraña en el papiro de Ebers. La demencia, las convulsiones y la tetania se mencionan brevemente en varios rollos de papiro<sup>23</sup>. Los tratamientos con drogas incluyen el uso del aceite de ricino como laxante, y las hojas y la corteza de sauce (que contenían ácido acetilsalicílico) para acelerar el proceso de cicatrización. Las heces se usaban para espantar a los malos espíritus amenazándolos con dárselas de comer a los enfermos para que los espíritus no se acercaran. En el papiro de Edwin Smith se describen numerosas fracturas (es interesante la evalua-

ción y descripción ordenada de un traumatismo craneo-vertebral) y dislocaciones, heridas, tumores, úlceras y abscesos y se señala su tratamiento<sup>23</sup>. También se recomiendan exorcismos y encantamientos o recitativos, que deben pronunciarse antes o durante el tratamiento, pero no se insiste demasiado en ellos.

Las lesiones en la cabeza eran tratadas rutinariamente con la trepanación o apertura del cráneo para aliviar la presión<sup>23</sup>. Sin embargo, algunas de las prácticas egipcias siguen siendo populares, es decir, la miel y la leche para el tratamiento de irritaciones de garganta. Según Shapiro, dentro de las más famosas terapias históricas se deben incluir el cuerno de unicornio y los bezoares contra el veneno de serpiente<sup>24</sup>.

#### La medicina precolombina

La enfermedad significaba una pérdida de equilibrio entre las influencias favorables y desfavorables y había que buscar la causa de ese desequilibrio. En las culturas precolombinas nada se consideraba natural, ni siquiera



Figura 4. Medicina precolombina. Tratamiento de un ataque epiléptico

la muerte, y se creía que un poder sobrenatural jugaba con la humanidad<sup>25</sup>. El chamán era por lo común mago y sacerdote, y el poder mágico era más importante que el conocimiento médico. Aprendían por transmisión después de prácticas ascéticas preparatorias y por herencia o por iniciación, tras acontecer un grave acontecimiento o accidente. Sólo en los pueblos como los incas y los aztecas, y muy posiblemente los mayas, que contaban con una organización feudal-estatal relativamente elevada, surge la figura del sacerdote. En los aztecas de las ciudades aparecen separadas las funciones de sacerdote y médico y esta última figura era considerada un oficio hereditario que implicaba también el aprendizaje de conocimientos.

El ejercicio de la medicina precolombina pasó de una etapa hierático-sacerdotal a otra de magia y empirismo<sup>26</sup>. Aun cuando el hechicero utilizaba drogas, la liturgia de aspavientos y melodrama del sacerdote y el brujo quedó como aditamento ceremonial. Utilizaban la corteza de quina, la coca, el paico, el yagé o ayahuasca (cocción de lianas, ricas en IMAOs y *Psychotria viridis*, rica en DMT) y muchas otras. Empleaban, en sus medi-

cinas, productos muy variados de serpientes, gusanos, arañas y animales mayores, de los que usaban las vísceras. Sabían las propiedades de muchas plantas como los vermícidias, el paico, el higuerón, el achiote, el guayaco y la otoba. También se servían de la zarzaparrilla, la ipecacuana, la jalapa, la copaiba y la corteza de quina<sup>27,28</sup>.

Tenían un gran conocimiento de las propiedades icto-tóxicas de los llamados curares y timbós<sup>27</sup>. El uso de drogas alucinógenas era muy importante y estaba estrechamente relacionado con el llamado vuelo chamánico<sup>28</sup>. Los indios también usaban hongos del género *Psilocibe* y otros, así como las secreciones de las parótidas del sapo *Bufo marinus*, que contienen poderes alucinógenos muy poderosos. El borrachero o *Datura arborea* tiene como su principio activo la escopolamina, denominado vulgarmente 'burundanga', usado por casi todos los indígenas. Produce trastornos mentales, visuales y de coordinación. Los chibchas lo usaban como alucinógeno y para dormir a las gentes del servicio y del séquito, que se enterraban vivas a la muerte de los grandes jefes<sup>29</sup>.

## **A CLINICAL TRIAL OF SANOCRY SIN IN PULMONARY TUBERCULOSIS<sup>1</sup>**

**J. BURNS AMBERSON, JR., B. T. McMAHON AND MAX PINNER**

**Obviously, the matching could not be precise, but it was as close as possible, each patient having previously been studied independently by two of us. Then, by a flip of the coin, one group became identified as group I (sanocrysin-treated) and the other as group II (control). The members of the separate groups were known only to the nurse in charge of the ward and to two of us. The patients themselves were not aware of any distinction in the treatment administered.**

Figura 5. Primer ensayo clínico controlado con placebo<sup>65</sup>



## La medicina tradicional en la India

La medicina tradicional en la India se originó a partir de un conjunto de antiguos textos religiosos conocidos como Ayurveda, que se remontan a los comienzos del milenio I d. C. Los dos textos más importantes son el Carakasamhita y el Susrutasmhita, supuestamente obras de los sabios Caraka y Susruta. Ambos reflexionan sobre una perspectiva teórica según la cual los tejidos del cuerpo son el producto de tres humores. El kapha, o flema, está compuesto por los elementos tierra y agua. El pitta, o bilis, representa el fuego y el agua. El vata, o viento, proviene del aire y del espacio. Al igual que en la tradición china, se considera que la enfermedad es el resultado del desequilibrio de los humores, y el tratamiento intenta restablecer el equilibrio<sup>30</sup>.

## Hipócrates

Hipócrates fue un médico griego que nació en Cos en el año 460 a. C. y falleció en el 377 a. C. Es considerado el padre de la medicina por sus amplios conocimientos científicos y su habilidad en el ejercicio de la misma. Su obra está recogida en el *Corpus Hippocraticum*, y contiene 87 estudios médicos griegos antiguos<sup>31</sup>. Uno de los aspectos que más condicionaban la actuación del médico y que más trascendencia histórica tuvieron fue la creencia de una *Vis Curatrix Naturae*, o tendencia natural a la curación presente en todos los seres vivos. La labor del médico consistía en conseguir que fuese el propio organismo el que se repusiese.

## Galeno

Galeno de Pérgamo (Pérgamo, 130 d. C. - Roma, ca. 216 d. C.) dejó escritas más de 200 obras dedicadas a anatomía, fisiología, patología, higiene, farmacología y herbología. A su muerte se inició un proceso para ordenar y estructurar sistemáticamente sus enseñanzas, factibles de ser estudiadas por los médicos en un tiempo no mayor de cuatro años, cosa que se practicó en Alejandría hasta el siglo VI. Escribió: “Yo he tenido más éxito en aquellas personas que realmente tenían confianza en que las iban a curar”. Impulsó el uso de la triaca, preparado polifármaco compuesto por varios ingredientes distintos (en ocasiones más de 70). La fórmula exacta fue recogida en numerosos tratados, desde la *Theriakà* de Galeno en el siglo II hasta la *Pharmacopoeia augustana* de 1653 de Johann Zwelfer, el *Codex Medicamentarius* francés de 1758 o las farmaco-

peas españolas de principios del siglo XX. Galeno sostuvo como tesis que la salud del individuo se basa en el equilibrio entre la sangre y una serie de humores conocidos como bilis amarilla, bilis negra y flema. Galeno fue pionero en la observación científica de los fenómenos fisiológicos, y practicó numerosas disecciones. Escribió: “Se comportan [los médicos] despóticamente con sus colegas y discípulos y dejan que sus pacientes los traten como esclavos; este comportamiento es opuesto al de los antiguos hijos de Esculapio, que enseñaron a regir a sus pacientes como el general gobierna a sus soldados y el monarca sus asuntos”. En las obras de Galeno (139-201 d. C.) es posible encontrar referencias que apuntaban a su conocimiento sobre la importancia de las expectativas del paciente en el resultado final. Galeno indicó que más importante que los métodos de tratamiento era la confianza del paciente en el médico y en el tratamiento en sí<sup>32</sup>.

## La medicina en la Edad Media

Las ideas en la Edad Media no evolucionaron, ya que el progreso del espíritu crítico y científico fue pobre y la práctica médica se basó en el conocimiento empírico. Hasta el siglo XVI, los médicos no se preocuparon de la eficacia de los tratamientos.

Paracelso<sup>33</sup> (1493-1541) escogió sus medicamentos en función de sus propiedades, pero también de acuerdo a su color y otras propiedades.

## Siglo XVIII

Uno de los primeros ejemplos de un medicamento cuya eficacia se demostró fue el de la quinina, como hizo Sydenham. Sin embargo, fue James Lind (1747)<sup>34</sup> quien realizó el bien conocido primer estudio clínico controlado. Concluyó que las naranjas y los limones eran la terapia más eficaz contra el escorbuto<sup>34,35</sup>. Esta recomendación aún tardó varios años en ser aceptada por la marina británica. Al mismo tiempo, el rey Carlos II de Inglaterra utilizó un placebo de una manera diferente. Trató a más de 90.000 pacientes utilizando el llamado ‘toque real’. Este tipo de práctica fue utilizado en Inglaterra hasta el final del siglo XVIII y en Francia incluso durante el siglo XIX<sup>35</sup>.

## Franz Mesmer y Eliseo Perkins (siglo XVII)

El alemán Franz Mesmer (1733-1815) creía en la capacidad de toda persona para curar a su prójimo usando



el hipotético ‘magnetismo animal’, que usaba la electricidad. Su método fue evaluado por una Comisión Real francesa creada en 1784 por Luis XVI, que concluyó que no había evidencia de un fluido magnético y que sus efectos derivaban de imaginaciones: efecto placebo<sup>36</sup>. El médico americano Eliseo Perkins (1741-1799) inventó en el año 1798 el llamado ‘tractor de Perkins’, consistente en una especie de compás u horquilla con un extremo puntiagudo y otro romo hecho de combinaciones de diferentes metales como cobre y cinc, oro y hierro o platino y plata. John Haygarth (1740-1827) demostró que el efecto era placebo, al sustituir el metal por madera<sup>37</sup>.

#### Homeopatía (siglo XVIII)

Samuel Hahnemann (1755-1843) crea una nueva medicina basada en una teoría diferente a la medicina tradicional, de manera que según la medicina homeopática, “lo parecido cura a lo parecido”, y además, se necesita una cantidad muy escasa de esa sustancia para conseguir el efecto necesario. Se busca restablecer el equilibrio de las fuerzas vitales que se han desajustado en el organismo del enfermo, aportando una sustancia en ínfima cantidad que provoque en el organismo una serie de reacciones que a su vez provoquen la curación<sup>38</sup>. Un informe elaborado por el Comité de Ciencia y Tecnología de la Cámara de los Comunes británica, sostiene que los remedios homeopáticos tienen una eficacia similar a la de los placebos.

#### Drogas en la medicina moderna

Las drogas activas aparecieron en la historia a intervalos infrecuentes y erráticamente. La quinina aparece en 1632 para tratar fiebre. Más tarde Sydenham le da uso para tratar la malaria. La digital fue introducida por Withering en 1776 para el tratamiento del edema (aunque se usó también para tratar la histeria y la neumonía). Edward Jenner (1802) observó que a las mujeres que ordeñaban no les daba la viruela, pues la ‘pústula de las vacas’ les confería protección. Hoffmann (1899), un químico al servicio de la casa Bayer, logró desarrollar un preparado basándose en ácido salicílico, la aspirina<sup>35</sup>.

Ehrlich (1901) introduce el Salvarsán para el tratamiento de la sífilis, basándose en su concepto de ‘balas mágicas’ y su función como precursor de los anticuerpos monoclonales y de los receptores mismos. En

1921, un ortopedista (Banting) y un estudiante de medicina (Best) lograron aislar la insulina en un laboratorio de Toronto, y Fleming, un cirujano inglés, descubre la penicilina en 1929<sup>35</sup>.

En la medicina moderna, el tratamiento incluye siempre un fármaco. El efecto placebo en sí es dar algo. El efecto nocebo es lo contrario. Si los pacientes no creen en el tratamiento, empeoran con el mismo.

#### El placebo en la medicina moderna

Aunque las descripciones terapéuticas del siglo XIX mostraron que los médicos sabían del efecto placebo y lo utilizaron de forma explícita, su uso era controvertido. La escuela parisina de Charcot fue fundamental en el establecimiento de las bases de la neurología moderna y de la histeria<sup>39</sup>. La escuela neurológica de Madrid (1885-1939), tras los pasos de Cajal y Río-Hortega, logró unir la práctica clínica a una investigación neuropatológica de vanguardia<sup>40</sup>. Luis Simarro, Gayarre, Achúcarro (que fue el primero en descubrir la enfermedad de Alzheimer en un paciente americano) y Rodríguez Lafora (quien describió la epilepsia mioclónica progresiva) fueron grandes neurólogos de esa época<sup>40,41</sup> y pioneros en el establecimiento de las bases de una gran escuela neurológica española.

Rosenberg escribió<sup>42,43</sup>: “En la mitad del siglo XIX los médicos dudaban de la eficacia del placebo”. Al mismo tiempo, Carbot también escribió, “fui educado, como supongo todo médico, en utilizar píldoras de pan, agua subcutánea y otros dispositivos que actúan sobre un paciente, controlando los síntomas a través de su mente”. Cambió el uso del placebo con el desarrollo del método científico y de su aplicación en la medicina. En 1916, Macht realizó uno de los primeros ensayos clínicos, comparando los efectos analgésicos de la morfina con los de una solución salina. En 1932, Paul Martini prescribió unas píldoras placebo para el control de tratamientos activos<sup>44,45</sup>, y este fue uno de los primeros pasos en el desarrollo de técnicas de doble ciego. Martini creyó en la importancia de comparar un tratamiento activo con uno control, constituyendo un punto de inflexión en la historia de la farmacología clínica. A mediados del siglo XX, el ‘efecto placebo’ se convirtió en un foco de discusión dentro de la comunidad científica. En 1939, DuBois declaró en una conferencia de Cornell que se usaban “placebos con más frecuencia que cualquier otra droga”. Enumeró tres clases de placebos: el primero,

sustancias inertes simples, como la lactosa; segundo los ‘pseudo-medicamentos’, como los extractos de hierbas; y los terceros incluyen la acción de agentes terapéuticos<sup>46,47</sup>. Sin una definición clara de placebo, DuBois asumió que los fármacos activos también tienen un efecto placebo.

Diez años más tarde, Balint escribió en su libro *El médico, el paciente y la enfermedad* que “los médicos son el fármaco más utilizado”<sup>48</sup>. Durante los siguientes años del siglo XX, el papel del placebo y del efecto placebo cambió. En la segunda mitad de dicho siglo los placebos se ven a través de una perspectiva diferente y se convierten en herramientas metodológicas, que se utilizan en el contexto restringido de los ensayos clínicos<sup>49,50</sup>. En 1955, Beecher cuantificó el efecto placebo en un 30% de eficacia y afirmó que el efecto placebo se puede encontrar en todas las enfermedades, las personas y los entornos<sup>47</sup>. Se han desarrollado varios estudios sobre la farmacología del efecto placebo para arrojar alguna luz sobre las características y propiedades del mismo<sup>51-53</sup>. Estos estudios fueron realizados para cuestionar la constancia del efecto placebo, pero nunca impugnaron el efecto por sí mismo<sup>54</sup>. Desde entonces, varios autores han criticado la constancia del efecto según los supuestos de Beecher<sup>54,55</sup>. El principal problema es si el efecto total de cualquier droga es la suma del efecto del componente activo (específico) y el efecto placebo<sup>56</sup>. Algunos autores han defendido que el efecto placebo es el resultado de otros efectos, como la regresión a la media, la evolución natural de la enfermedad o, aun, de artefactos técnicos<sup>57-59</sup>. Incluso se afirma que el efecto placebo no es más que uno de los mitos existentes sobre los medicamentos<sup>60</sup>. Por último, Moerman<sup>61</sup> propuso cambiar el término de ‘efecto placebo’ a un nuevo llamado ‘la respuesta placebo’. Esta idea se basa en la hipótesis de que la respuesta obtenida con un tratamiento no puede ser tomada fuera del contexto del paciente, ni de la experiencia previa. La discusión sigue abierta.

El placebo es el tratamiento patrón (*gold standard*)<sup>62-64</sup> contra el cual se comparan los tratamientos de los ensayos clínicos. El objetivo es discriminar las acciones farmacológicas de las drogas de otros factores psicológicos o físicos que puedan modificar los resultados observados. Aun hoy en día, los placebos siguen siendo una herramienta que hay que tener en cuenta, a pesar de la existencia de medicamentos específicos, y los medicamentos son utilizados como placebos. También

“el médico es medicina”: el médico debe tener presente que, con su sola presencia, ejerce un efecto placebo sobre el paciente<sup>46,62</sup>.

#### Historia del placebo en los ensayos clínicos

El primer ensayo controlado con placebo se realizó en el año 1931, cuando se estudiaba una droga para el tratamiento de la tuberculosis, conocida como Sanocrysin<sup>65</sup>, y se usó como placebo agua destilada. Las dudas sobre las limitaciones éticas de los ensayos clínicos aleatorizados no se producen tanto por el aumento de expectativas de los pacientes como por el aumento del número de pacientes en los ensayos<sup>66</sup>. De acuerdo con la Declaración de Helsinki (promulgada por la Asociación Médica Mundial en 1964) y el Informe Belmont, los pacientes deben estar expuestos a ensayos cuando no haya para ellos un tratamiento efectivo disponible, y utilizando tan pocos sujetos como sea posible<sup>67,68</sup>.

Se realizó un meta-análisis de 202 ensayos, en 60 situaciones clínicas distintas y, en general, se observó en los ensayos clínicos escasa influencia de las intervenciones con placebo. En ciertas circunstancias, como el dolor y la náusea, el placebo influye en los resultados comunicados por los pacientes. Las variaciones en el efecto placebo se explicaban parcialmente por variaciones en cómo se conducían los ensayos y cómo se informaba a los pacientes<sup>68</sup>.

Análisis de la situación de las terapias naturales (Informe del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2011)

El 23,6% de la población española ha utilizado alguna vez terapias alternativas, principalmente yoga, acupuntura y homeopatía. El 30% de los norteamericanos usan terapias alternativas. Un informe del año 2011 del ministerio de sanidad constata el auge de estos tratamientos y advierte de la falta de estudios científicos que avalen su eficacia en la mayoría de los casos<sup>69</sup>.

Así dice:

En términos generales, pocas terapias naturales han demostrado su eficacia en situaciones clínicas concretas, mediante la aplicación de métodos científicos. Sin embargo, esta ausencia de demostración de su eficacia no debe ser considerada como sinónimo de ineficacia (...) en muchas ocasiones no se dispone de estudios que permitan determinar si esta

mejoría es debida al efecto específico causado por el tratamiento administrado o a un efecto placebo<sup>70</sup>.

Se cree que más del 90% de la medicina alternativa está basada en el efecto placebo. Son necesarias guías sobre terapias alternativas y medicina basada en la evidencia, como las que ha establecido recientemente la Academia Americana de Neurología, en el caso de la esclerosis múltiple<sup>71</sup>, para clarificar estas cuestiones.

## Conclusiones

La historia de la medicina es la historia del efecto placebo de los tratamientos. A diferencia de la medicina de los pueblos primitivos, que es mágico-religiosa, en la medicina moderna el tratamiento incluye siempre un fármaco. La principal cuestión es si el efecto total de cualquier droga es la suma del efecto del componente activo (específico) y el efecto placebo. Es a partir del siglo XVIII cuando se extiende el uso de tratamientos inocuos para tratar a los pacientes. El placebo es el *gold standard* contra el cual se comparan los tratamientos de los ensayos clínicos. El objetivo es discriminar las acciones farmacológicas de las drogas de otros factores psicológicos o físicos que puedan modificar los resultados observados.

El 23,6% de la población española ha utilizado alguna vez terapias alternativas y se cree que más del 90% de la medicina alternativa está basada en el efecto placebo. Son necesarias guías sobre terapias alternativas y medicina basada en la evidencia para poder cuantificar el efecto placebo en las mismas.

## Agradecimientos

Mi agradecimiento y homenaje a la figura de Raúl de la Fuente Fernández, cuyos estudios sobre las bases neuroquímicas del efecto placebo fueron inspiración para muchos neurólogos y el motivo de este artículo.

## Bibliografía

1. Wolf S. The pharmacology of placebos. *Pharmacol Rev*. 1959;11:689-704.
2. Kirsch I. Specifying nonspecifics: psychological mechanisms of placebo effects. En: Harrington A. *The placebo effect: an interdisciplinary exploration*. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1997. p. 166-86.
3. Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*. 1998;351:1722-5.
4. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:545-52.
5. De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2002;1:85-91.
6. De la Fuente-Fernández R. Placebo, efecto placebo y ensayos clínicos. *Neurología*. 2007;22:69-71.
7. De Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ*. 1996;313:1624-6.
8. Buckalew LW, Ross S. Relationship of perceptual characteristics to efficacy of placebos. *Psychol Rep*. 1981;49:955-61.
9. Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet*. 1972;1:1279-82.
10. Branthwaite A, Cooper P. Analgesic effects of branding in treatment of headaches. *Br Med J*. 1981;282:1576-8.
11. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299:1016-7.
12. Grenfell RF, Briggs AH, Holland WC. A double-blind study of the treatment of hypertension. *JAMA*. 1961;176:124-8.
13. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006;332:391-7.
14. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15.
15. Golomb BA, Erickson LC, Koperski S, Sack D, Enkin M, Howick J. What's in placebos: who knows? Analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2010;153:532-5.
16. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366:136-43.
17. Haake M, Müller HH, Schade-Brittinger C, Basler HD, Schäfer H, Maier C, et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*. 2007;167:1892-8.
18. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ*. 2005;331:376-82.
19. Linde K, Niemann K, Schneider A, Meissner K. How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2010;8:75.
20. Retief FP, Cilliers L. Mesopotamian medicine. *S Afr Med J*. 2007;97:27-30.
21. Spiegel AD, Springer CR. Babylonian medicine, managed care and Codex Hammurabi, circa 1700 B.C. *J Community Health*. 1997;22:69-89.

22. Nunn JF. Ancient Egyptian medicine. *Trans Med Soc Lond.* 1996-1997;113:57-68.
23. García-Albea E. La neurología en los papiros médicos faraónicos. *Rev Neurol.* 1999;28:430-3.
24. Crystalinks: metaphysics and science website. Nueva York: Ellie Crystal; ©1995-2014. Ancient Egyptian medicine; [consultado 18 ene 2015]. Disponible en: [www.crystalinks.com/egyptmedicine.html](http://www.crystalinks.com/egyptmedicine.html)
25. McWhorter JH, Ward SD. American Indian medicine. *South Med J.* 1992;85:625-7.
26. Shankar K, Liao LP. Traditional systems of medicine. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004;15:725-47.
27. Carod-Artal FJ. Curares y timbós, venenos del Amazonas. *Rev Neurol.* 2012;55:689-98.
28. Carod-Artal FJ. Alucinógenos en las culturas precolombinas mesoamericanas. *Neurología.* 2015;30:42-9.
29. McKenna DJ, Towers GH, Abbott FS. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants Part 2: constituents of orally-active myristicaceous hallucinogens. *J Ethnopharmacol.* 1984;12:179-211.
30. Kessler C, Wischnowsky M, Michalsen A, Eisenmann C, Melzer J. Ayurveda: between religion, spirituality, and medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:952432.
31. Yapijakis C. Hippocrates of Kos, the father of clinical medicine, and Asclepiades of Bithynia, the father of molecular medicine. Review. *In Vivo.* 2009;23:507-14.
32. Nutton V. The fatal embrace: Galen and the history of ancient medicine. *Sci Context.* 2005;18:111-21.
33. López Piñero JM. Paracelsus and his work in 16th and 17th century Spain. *Clio Med.* 1973;8:113-41.
34. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010;1:6-10.
35. The history of medicine revised. *JAMA.* 2013;309:528.
36. Parish D. Mesmer and his critics. *N J Med.* 1990;87:108-10.
37. Dolan JP, Holmes GR. Some important epochs in medicine. *South Med J.* 1984;77:1022-6.
38. Jütte R. Hahnemann and placebo. *Homeopathy.* 2014;103:208-12.
39. Zarranz JJ. Análisis histórico de la obra de Charcot. *Rev Neurol.* 1997;25:2078.
40. Giménez-Roldán S. The Madrid school of neurology (1885-1939). *Rev Neurol (Paris).* 2015;171:5-15.
41. García-Albea E, Pérez Trullen JM. The Spanish school of neurology and the first American cases of Alzheimer's disease. *J Hist Neurosci.* 2003;12:437-45.
42. Silverman WA. The optimistic bias favoring medical action. *Control Clin Trials.* 1991;12:557-9.
43. Weihrauch TR, Gauler TC. Placebo—efficacy and adverse effects in controlled clinical trials. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:385-93.
44. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts [Internet]. Londres: A. Millar; 1757 [consultado 18 ene 2015]. Disponible en: <https://archive.org/stream/treatiseonscurvy00lind#page/n5/mode/2up>
45. Benson H, Friedman R. Harnessing the power of the placebo effect and renaming it “remembered wellness”. *Annu Rev Med.* 1996;47:193-9.
46. Weihrauch TR. Placebo effects and adverse effects in clinical trials. *Med Klin (Munich).* 2000;95:23-30.
47. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc.* 1955;159:1602-6.
48. Balint M. The doctor, the patient and the illness. Londres: Pitman Medical Publishing Co.; 1957.
49. Ernst E, Herxheimer A. The power of placebo. *BMJ.* 1996;313:1569-70.
50. Rothman KJ. Placebo mania. *BMJ.* 1996;313:3-4.
51. Evans FJ. Expectancy, therapeutic instructions and placebo response. En: White L, Tursky B, Schwartz GE, eds. *Placebo: theory, research and mechanisms.* Nueva York: Guilford; 1985. p. 215-28.
52. Heeg MJ, Deutsch KF, Deutsch E. The placebo effect. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:1433-40.
53. Lasagna L. The placebo effect. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:161-5.
54. Montgomery GH, Kirsch I. Classical conditioning and the placebo effect. *Pain.* 1997;72:107-13.
55. Chaput de Saintonge DM, Herxheimer A. Harnessing placebo effects in health care. *Lancet.* 1994;344:995-8.
56. Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med.* 1999;61:250-5.
57. Womack T, Pothoff J, Udell C. Placebo response in clinical trials: what we can learn from antidepressant trials. *Appl Clin Trials.* 2001;10:32-44.
58. McQuay H, Carroll D, Moore A. Variation in the placebo effect in randomised controlled trials of analgesics: all is as blind as it seems. *Pain.* 1996;64:331-5.
59. Cleophas TJ. The importance of placebo effects. *JAMA.* 1995;273:283.
60. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med.* 2001;344:1594-602.
61. Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Intern Med.* 2002;136:471-6.
62. Lahuerta J, Gutiérrez Rivas E, Frías J, Gracia D, Dal-Ré R. Controversias éticas sobre la utilización de placebo como tratamiento control en los ensayos clínicos en neurología. *Neurología.* 2007;22:106-13.
63. De la Fuente-Fernández R. The placebo-reward hypothesis: dopamine and the placebo effect. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15 Suppl 3:S72-4.
64. Macedo A, Farré M, Baños JE. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:337-42.
65. Amberson JB, McMahon BT, Pinner M. A clinical trial of Sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1931; 24:401-35.
66. World Medical Association [Internet]. Ferney-Voltaire (FR): World Medical Association; ©2015. WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects; [consultado 18 ene 2015]. Dispo-



- nible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
67. National Commission for the Protection for Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1979.
  68. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1): CD003974.
  69. González E, Quindós AI. La incorporación de terapias naturales en los servicios de salud [tesina]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2010. p. 135. Disponible en: [diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/21702/1/2009\\_8.pdf](http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/21702/1/2009_8.pdf)
  70. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Nota resumen informe terapias naturales [Internet]. 2011 [consultado 18 ene 2015]. Disponible en: [www.mssi.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf](http://www.mssi.gob.es/novedades/docs/analisisSituacionTNatu.pdf)
  71. Yadav V, Bever C Jr, Bowen J, Bowling A, Weinstock-Guttman B, Cameron M, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82:1083-92.