



Efectos Placebo y Nocebo: La Importancia de las Expectativas del Tratamiento y la Interacción Médico-Paciente para los Resultados del Tratamiento

Helena Hartmann^{1,2} & Ulrike Bingel^{3*}

¹ *Social, Cognitive and Affective Neuroscience Unit, Department of Cognition, Emotion and Methods, Faculty of Psychology, University of Vienna, Vienna, Austria*

² *Social Brain Laboratory, Netherlands Institute for Neuroscience, Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, Netherlands*

³ *Clinical Neurosciences, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Germany*

* *Autor correspondiente (Ulrike.Bingel@uk-essen.de)*

Introducción

Nuestra vida está determinada por las expectativas, que fluctúan entre la esperanza y el miedo, pero cómo de positivas o negativas son estas expectativas depende en gran medida de las experiencias que hemos tenido y recordamos, así como del contexto en el que aparecen. Esto se puede aplicar a todas las áreas de la vida, incluyendo la medicina, y son estas expectativas y experiencias previas lo que los pacientes se llevan consigo cuando acuden a un médico o terapeuta. Esta hoja informativa explica cómo reacciona nuestro cuerpo y nuestro cerebro a los efectos del placebo y del nocebo, cómo las expectativas pueden modular el dolor y los resultados del tratamiento analgésico y qué papel juega la relación médico-paciente en este sentido.

¿Qué son los efectos placebo y nocebo y cómo contribuyen al tratamiento farmacológico activo?

El efecto placebo es un cambio positivo físico o psicológico que ocurre tras tomar un medicamento sin principio activo, como una pastilla de azúcar, o después de un tratamiento simulado, como una cirugía simulada. Respecto al dolor, este efecto se denomina analgesia placebo o hipoalgesia, es decir, alivio del dolor [1]. El efecto placebo está impulsado por la expectativa positiva que se tiene ante un tratamiento [2]. Cabe destacar que las expectativas positivas también pueden modificar la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos intrínsecamente efectivos (por ejemplo, activos farmacológicos), prescritos convencional-



mente. Por ejemplo, se puede reaccionar bien a cierto medicamento analgésico porque recordamos que nos alivió el dolor de espalda en el pasado (consulte la Figura 2 para obtener una descripción general de los factores que influyen en el efecto placebo y nocebo).

Por otra parte, los tratamientos también pueden verse influenciados por expectativas negativas, llamado efecto nocebo [1]. Por ejemplo, si un paciente descubre que un conocido ha tolerado mal un medicamento, es probable que el mismo medicamento sea menos efectivo o cause efectos secundarios. Esto se llama hiperalgesia nocebo, es decir, aumento del dolor.

El potente efecto analgésico del remifentanilo es un ejemplo impresionante sobre los efectos de las expectativas de los pacientes (ver Figura 1). Las expectativas positivas de tratamiento lo hicieron el doble de efectivo para aliviar el dolor, mientras que las expectativas negativas junto con la preocupación de que el dolor pudiera empeorar aseguraban una pérdida de efecto [3]. Dichos efectos moduladores de las expectativas también se han demostrado para otros muchos medicamentos. Los efectos de las expectativas también pueden acelerar la curación tras la cirugía, terapia manual e intervenciones psicológicas.

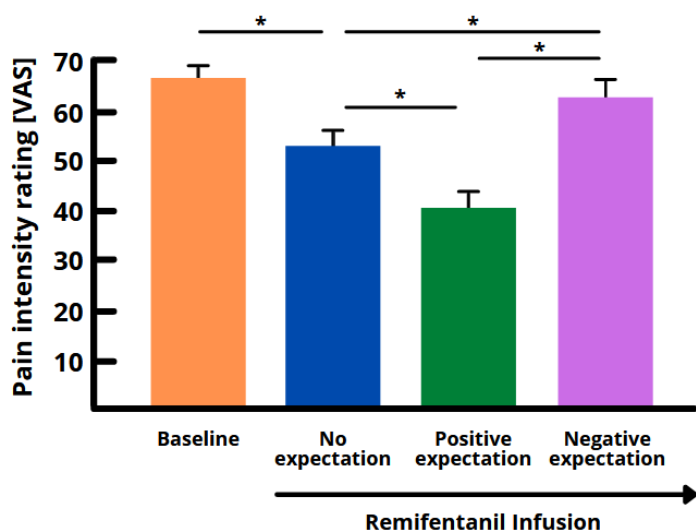


Figura 1. El gráfico de barras muestra la eficacia del potente efecto analgésico del remifentanilo en pacientes con diferentes expectativas que recibieron estímulos dolorosos con calor. Su efecto sobre las calificaciones de la intensidad del dolor puede variar considerablemente, dependiendo de si el paciente recibe infusión de remifentanilo sin expectativas (azul), expectativas positivas (verde) o expectativas negativas (púrpura) del medicamento. Las expectativas analgésicas positivas lo hacen más efectivo, mientras que las expectativas hiperalgésicas negativas pueden revertir su efecto, como si el paciente no hubiera tomado ningún medicamento. Esta figura fue creada por los autores de la hoja informativa utilizando diseños gratuitos en Canva (<https://www.canva.com/>), pero está basada en una figura de [2]. * Indica diferencias significativas entre la calificación media de intensidad del dolor de las dos condiciones. EVA: escala visual analógica.



En algunos casos, hay efecto placebo incluso cuando los pacientes saben que están tomando una píldora sin principio activo, los llamados “placebo de etiqueta abierta” [4]. Se trata de un área de intensa investigación en curso, pero la evidencia inicial respalda la idea de que pueden apoyar el tratamiento y la curación en combinación con otros tratamientos de referencia probados y establecidos [5]. Las interacciones paciente-proveedor se consideran sólo uno de los muchos factores que contribuyen al éxito de su aplicación.

¿Qué sucede en el cerebro y en el cuerpo durante los efectos placebo y nocebo?

Los efectos de las expectativas no son una coincidencia, sino que se basan en complejos procesos psiconeurológicos cerebrales [6]. Se ha demostrado que creer simplemente que cierto tratamiento es efectivo activa mecanismos en el cuerpo que mejoran el resultado del tratamiento. Esto puede ser descrito como una especie de “farmacia interna”. Las pruebas de imagen muestran que ciertas áreas del cerebro, como los sistemas de alivio del dolor, se activan durante este proceso. Por ejemplo, si un paciente espera un tratamiento para aliviar el dolor, sustancias analgésicas denominadas opioides endógenos, son liberados en el cerebro e, incluso, pueden alterar la transmisión posterior del estímulo del dolor en la médula espinal. Los efectos placebo y nocebo, por tanto, no solo se limitan a sentimientos y síntomas subjetivos como el dolor o el estado de ánimo. Pueden afectar a muchos procesos fisiológicos, desde la respiración y la digestión hasta el sistema inmunitario [7].

¿Cómo podemos usar los efectos de las expectativas positivas y negativas (también conocidas como placebo y nocebo) para mejorar el tratamiento?

En la rutina clínica, el poder de las expectativas debería aprovecharse sistemáticamente para maximizar la eficacia, la tolerabilidad y la adherencia a los tratamientos prescritos [8]. Pero, ¿cómo podemos hacerlo? Las expectativas que desarrolla un paciente están moduladas por varios factores, por ejemplo, lo que el médico dice, lo que el paciente cree, recuerda u observa, así como la forma en la que el paciente generalmente reacciona a los tratamientos (ver Figura 2). Aquí, los profesionales tienen la oportunidad de influir de manera crucial en la forma de pensar del paciente sobre el tratamiento cuando deja su consulta o el hospital.



Figura 2. Las expectativas de los pacientes sobre un determinado tratamiento están determinadas por varios factores, como las sugerencias verbales de los médicos y profesionales de la salud, el contexto en el que se comunica la información sobre el tratamiento, el propio conocimiento, creencias y experiencias pasadas con ciertos medicamentos y tratamientos y la disposición de cada persona. Esta figura fue creada por los autores de la hoja informativa utilizando diseños gratuitos en Canva (<https://www.canva.com/>).

En este sentido, la relación médico-paciente es un potente modulador: la comunicación influye sobre cómo funciona la medicación y qué tan bien se tolera. Los pacientes que están convencidos de un tratamiento suelen beneficiarse más de él. Por tanto, es importante que los médicos se tomen el tiempo necesario para generar confianza y explicar los objetivos y beneficios de un tratamiento. Del mismo modo, la forma en que un médico lo expresa juega un papel clave. Puede decirle al paciente que "el 10% de las personas experimentan efectos secundarios" o que "el 90% de las personas toleran muy bien el medicamento". No se trata de ocultar o endulzar la información, sino de compartirla de forma que haga que los pacientes estén menos ansiosos.

¿Cómo informa un médico, fisioterapeuta o enfermera al paciente sobre un tratamiento? ¿Cuáles son sus palabras exactas? ¿Qué importancia tienen los gestos y las expresiones faciales? La Tabla 1 resume algunas de las estrategias a las que los médicos y los profesionales de la salud pueden prestar atención cuando interactúan con los pacientes y comunican los tratamientos.



Estrategias para médicos y profesionales de la salud para manejar las expectativas de los pacientes.

- Utilizar un estilo de comunicación auténtico y empático al interactuar con los pacientes. Prestar atención a cómo se presenta y comunica un tratamiento, por ejemplo, a la apariencia, gestos, expresiones faciales e información verbal dada.
- Evaluar y gestionar periódicamente la ansiedad, preocupaciones, creencias, conocimientos previos y expectativas de tratamiento positivas frente a negativas de los pacientes, por ejemplo, usando cuestionarios estandarizados en múltiples momentos.
- Provide adequate information regarding disease, diagnoses, and treatment, depending on an individual's existing expectation and realistic outcome scenarios. Proporcionar información adecuada sobre la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento, según las expectativas individuales y escenarios de resultados realistas.
- Hacer preguntas proactivas de verificación después de dar información sobre un tratamiento para evitar sesgos negativos y malentendidos (por ejemplo, pedir a los pacientes que resuman la información proporcionada).
- Proporcionar medicación “abierta”, es decir, asegurarse de que los pacientes estén debidamente informados sobre las propiedades del tratamiento, su mecanismo y el efecto previsto (por ejemplo, los efectos analgésicos de un fármaco).
- Maximizar las asociaciones positivas y minimizar las negativas entre la intervención terapéutica y los factores contextuales (por ejemplo, el entorno en el que se administra el tratamiento).
- Optimizar las expectativas del tratamiento y de los efectos adversos, evitando el abuso en las expectativas, por ejemplo, que el paciente espere que un tratamiento funcione mejor de lo que lo hará.
- Equilibrar la presentación de los efectos deseados del tratamiento frente a los efectos adversos y reformular positivamente la información sobre los efectos secundarios para minimizar los efectos nocebo.
- Enseñar y entrenar las estrategias de los pacientes para hacer frente a los posibles efectos adversos.
- Consultar en la web sistemas de información estandarizados que brindan información basada en la evidencia y basarse en ellos, en lugar de realizar comentarios no probados que aumenten la ansiedad.
- Mejorar el diseño, la presentación y el contenido de los prospectos de medicamentos, incluido el mecanismo de acción y los efectos específicos de los medicamentos, por ejemplo, mediante el uso de un lenguaje sencillo y una presentación de probabilidades orientada al paciente (gráfica en lugar de numérica).



- Manejar activamente las expectativas negativas y promover expectativas positivas sobre un tratamiento, por ejemplo, eligiendo un determinado régimen de tratamiento sobre otro en función de las experiencias del paciente.
- Utilizar el aprendizaje observacional, por ejemplo, coaching entre iguales, comunicando resultados positivos con pacientes anteriores o videos con pacientes que respondieron bien a un tratamiento analgésico.
- Proporcionar señales de tratamiento multisensoriales (p. ej., visuales, olfativas, gustativas) asociadas con el medicamento activo para procesos de acondicionamiento adicionales en el paciente.

Tabla 1. Esta tabla muestra algunas de las estrategias a la que los médicos y profesionales de la salud deben prestar atención cuando buscan promover expectativas positivas (que conducen a efectos placebo) y evitar expectativas negativas (que conducen a efectos nocebo). Esta tabla fue creada por los autores de la hoja informativa, pero basándose en la información incluida en [2].

Desafíos y proyecciones futuras

Las expectativas individuales y la experiencia de los pacientes son particularmente importantes. En el futuro, los profesionales de la salud deberían prestar más atención a estos al seleccionar y comunicar los tratamientos [9]. El objetivo debe ser que los pacientes inicien un tratamiento con expectativas positivas y eviten las expectativas negativas. Estas expectativas "predeterminadas" podrían reducir la dosis requerida de un medicamento y, por lo tanto, minimizar el riesgo de efectos secundarios.

Estos hallazgos también son de interés para la industria farmacéutica al desarrollar nuevos enfoques de tratamiento, y esto se aplica a los ingredientes activos, a la forma de administración (p. ej., píldora, crema o inyección), a la dosis y a la información del paciente.

Los efectos placebo y nocebo funcionan, pero la respuesta individual varía en función de los síntomas, el estadio de la enfermedad, el tratamiento y los factores centrados en la persona, como la genética y la personalidad. Algunas personas son inherentemente optimistas y de mente abierta, mientras que otras son más ansiosas y escépticas. Además, las expectativas pueden variar según condiciones preexistentes, por ejemplo, si una persona experimenta dolor crónico o dolor agudo. Por lo tanto, médicos y clínicos podrían prestar más atención a las características individuales de los pacientes antes de inducir ciertas expectativas sobre un tratamiento, ya sean positivas o negativas [10]. Las expectativas siempre deben adaptarse al paciente individual y a su historial.



Los esfuerzos de investigación actuales tienen como objetivo identificar los factores psicológicos y neurobiológicos que permiten la predicción y el uso individualizado de los efectos de las expectativas para optimizar los resultados del tratamiento de manera personalizada [2]. Tales estrategias pueden prevenir o reducir la carga de los efectos secundarios no deseados y el mal uso de los analgésicos, en particular de los opioides.

Agradecimientos

Esta hoja informativa ha sido respaldada por SFB/TRR 289 Expectativa de Tratamiento financiada por la Fundación Alemana de Investigación (ID del proyecto: 422744262). Si está interesado, consulte: www.treatment-expectation.de.

Referencias

- [1] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382(6):554-561.
- [2] Bingel, U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome, *Pain* 2020;161:48-56.
- [3] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuirheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Transl Med* (3)70:70ra14.
- [4] Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD, Hoag SW, Epstein DH, Wagner M, Billing AS, Massey E, Hamilton KR, Kozak ZK, Welsh CJ, Weintraub E, Wickwire EM, Wish ED, Kaptchuk TJ, Colloca L. Open-label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open* 2019;9(6):e026604.
- [5] von Wernsdorff M, Loeff M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):17436]. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.
- [6] Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology* 2019;70:599-625.
- [7] Skyt I, Lunde SJ, Baastrup C, Svensson P, Jensen TS, Vase L. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain* 2020;161(1):11-23.
- [8] Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-204.
- [9] Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *Jama* 2017;317(20):2063-2064.
- [10] Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):697-730.



Traducción:

Yanira Gonzalez M.D., Alex Barroso PhD.

Hospital Regional Universitario de Málaga