

EFECTO PLACEBO EN FARMACOLOGÍA

¿QUÉ RELEVANCIA TIENE?



Prof. Miguel A. Morales S.
mmorales@med.uchile.cl

A través de la historia de la Medicina, los procesos curativos se han explicado de 3 formas generales:

- a) Según los efectos del tratamiento médico establecido;
- b) Debidos al poder sanador de la naturaleza
- c) Por el efecto placebo

El efecto placebo se considera como aquél tratamiento que no puede ser explicado por la ciencia.

Bugel P.
 The Many Meanings of Placebo.
 Forsch Komplementarmed. 1998; 5 (Supl. S1): 23-30.

El efecto Placebo se puede definir como:

“un efecto terapéutico, farmacológico o no farmacológico, sobre la condición tratada aún sin tener una acción específica”.

El efecto placebo está especialmente pronunciado en enfermedades donde el dolor es un síntoma importante.

La reacción al efecto placebo dependerá también de la personalidad del médico que la receta así como de su actitud y de la personalidad del paciente.

Vrhovac B.
 Placebo and its importance in medicine.
 Int J Clin Pharmacol Biopharm. 1977 Apr; 15 (4): 161-5.

•El concepto del Placebo ha tenido interesantes transformaciones a través de los tiempos.

•Durante siglos los placebos han sido considerados terapias engañosas de gran alcance en la población.

•A mediados del siglo XX ha sido incorporada como herramienta de investigación clínica

Papakostas YG, Daras MD.
 Placebos, placebo effect, and the response to the healing situation: The evolution of a concept.
 Epilepsia. 2001 Dec; 42 (12): 1614-25.

EFECTO Placebo:

“es una acción específica sobre la condición para la cual es dado”

De 1955 en adelante se ha aceptado generalmente que:

- 35% de los pacientes pueden ser tratados con Placebo.
- Los placebos pueden prolongar la vida
- Tienen efectos en la cirugía
- También en otras entidades clínicas
- Su mecanismo de acción sería mediado por endorfinas.

Kienle GS, Kiene H.
 Placebo effect and placebo concept: A critical methodological and conceptual analysis of reports on the magnitude of the placebo effect.
 Altern Ther Health Med. 1996 Nov; 2 (6): 39-54.

“El efecto de las sustancias inertes sobre el organismo es bien conocido, sin embargo no hay evidencias que nos permitan explicar científicamente qué es un placebo y qué es el efecto placebo”.

El rol de los placebos en la medicina moderna está pobremente definido por dos motivos principales:

- 1.- La falta de conocimiento sobre su acción
- 2.- Por las connotaciones negativas que tiene socialmente y para algunos profesionales de la salud, el uso de placebo.

Margo CE.
 The placebo effect.
 Surv Ophthalmol. 2000 Jan-Feb; 44 (4): 364-5.

Placebo,

“Cualquier procedimiento terapéutico (o componente del mismo) que es administrado deliberadamente para tener un efecto sobre un síntoma, un síndrome, o un signo pero que es objetivamente una sustancia inerte”

De Deyn, P P; D Hooge, R
Placebos in clinical practice and research,
Journal of Medical Ethics; Jun 1996; 22: 140-6.

En términos generales:

El efecto placebo es la modificación inducida de síntomas, signos u otros indicadores, que experiencia el organismo, que no es atribuible al mecanismo de acción específico de una terapéutica, ya sea mecánica, farmacológica, quirúrgica, ambiental o debida a cualquier otra situación curativa.

USO DEL PLACEBO EN MEDICINA

- Enfermedades donde el dolor juega un rol importante
- Enfermedades psicosomáticas

Grado de reacción al placebo depende de:

Características del paciente:

Respondedores
No respondedores

Actitud del médico que lo indica

En Oncología

Dudas y problemas al recetarlos

En Analgesia

30% de buenos resultados
Mitiga el dolor
Mejora el ánimo o las esperanzas del enfermo

Medicina basada en la evidencia

“No hay una indicación precisa de terapia en base a placebo, excepto en algunas patologías asociadas con dolor”

Zeller A, Estlinbaum T.
Placebo: An unappreciated factor in medicine.
Schweiz Rundsch Med Prax. 2002 Nov 13; 91 (46): 1986-91

ENCUESTANDO EL USO DE PLACEBO

British Medical Journal 2004;329:944-6
Herzog Hospital and Hadassah School of Medicine,
Department of Psychiatry, POB 35300, Jerusalem
91351, Israel

Antecedentes demográficos y profesionales de los encuestados

	No (%) ^a
Mean (SD) age (years)	39.4 (9.3)
Men	37 (42)
Women	52 (58)
Profession:	
Doctor	58 (65)
Nurse	31 (35)
Mean (SD) professional experience (years)	13.0 (9.7)
Primary work setting:	
Internal medicine department	32 (36)
Surgical department	30 (34)
Family medicine clinic	27 (30)

^aUnless stated otherwise.

ENCUESTANDO EL USO DE PLACEBO

BMJ 2004;329:944-6
Herzog Hospital and Hadassah School of Medicine,
Department of Psychiatry, POB 35300, Jerusalem
91351, Israel

De 83 respuestas,
75% atribuyó los efectos a mecanismos psicológicos.
11% a sumatoria bioquímica y psicológica

Circunstancias en las que el placebo fue administrado. Número de respondedores (%)

	Hospital based physicians	Nurses	Family physicians	Total
After "unjustified" demand for medication	8 (42)	8 (36)	7 (58)	23 (43)
To calm patient	4 (21)	9 (41)	7 (58)	20 (38)
As analgesic	4 (21)	11 (50)	5 (42)	20 (38)
As diagnostic tool	6 (32)	4 (18)	5 (42)	15 (28)
As adjunctive therapy	3 (16)	3 (14)	6 (50)	12 (23)
For non-specific complaints	0	2 (9)	7 (58)	9 (17)
To buy time before next regular dosage of medication	2 (11)	5 (23)	1 (8)	8 (15)
To get patient to stop complaining	1 (5)	2 (9)	3 (25)	6 (11)

^a53 respondents reported that they use placebo (19 hospital based physicians, 22 nurses, and 12 family physicians). Each respondent was permitted to cite more than one circumstance in which he or she used placebo.

TABLE 1. Characteristics of Depressed Subjects in Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine Whose Brain Activity Was Measured With Quantitative EEG^a

Characteristic	Subjects in Placebo-Controlled Study of Fluoxetine (N=24)		Subjects in Placebo-Controlled Study of Venlafaxine (N=27)	
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	40.3	11.5	42.6	12.5
Hamilton Depression Rating Scale score				
Baseline	21.8	4.2	22.4	3.1
Final (week 8)	12.3	8.3	13.1	6.2
Total number of depressive episodes	2.3	1.1	2.0	1.3
	Ratio		Ratio	
Gender (male:female)	0.5:1		0.7:1	
Family history of depression (positive:negative)	1:1		3:1	

Am J Psychiatry 2002; 159:122-129

a Los sujetos fueron pacientes con depresión mayor incluidos en uno de dos estudios de 9 semanas, doble ciego, controlado por placebo, conducidos de modo independiente en un periodo de 24 meses.

Dosis de medicamento activo fueron 20 mg/día de fluoxetina y 150 mg/día de venlafaxina. Los pacientes del estudio con Fluoxetina no difirieron significativamente en sus características demográficas o clínicas de los pacientes del estudio con venlafaxina

Características de Respondedores y No respondedores a medicamento antidepressivo y a Placebo en un estudio de EEG cuantitativo (a)

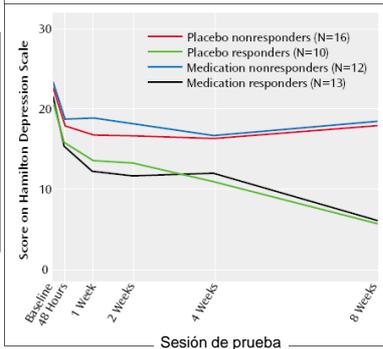
Characteristic	Medication Responders (N=13)		Placebo Responders (N=10)		Medication Nonresponders (N=12)		Placebo Nonresponders (N=16)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	41.2	11.7	38.2	15.2	42.3	13.2	43.2	9.6
Hamilton Depression Rating Scale score								
Baseline	21.5	3.0	20.7	3.3	23.3	4.3	22.6	3.6
Final (week 8) ^b	6.0	3.1	6.1	3.4	18.4	4.6	17.9	4.5
Total number of depressive episodes	1.9	0.9	2.2	1.4	2.6	1.7	1.9	0.7
	Ratio		Ratio		Ratio		Ratio	
Gender (male:female)	0.3:1		1.5:1		0.5:1		0.6:1	
Family history of depression (positive:negative)	1.2:1		1.3:1		2.7:1		2:1	

a Los sujetos fueron pacientes con depresión mayor incluidos en uno de dos estudios de 9 semanas, doble ciego, controlado por placebo, conducidos de modo independiente en un periodo de 24 meses.

Fluoxetina, 20 mg/día, venlafaxina, 150 mg/día.

b Diferencia significativa entre respondedores (medicamento o placebo) y no respondedores (medicamento o placebo) (F=121.4, df=1, 49, p<0.0001).

Puntajes promedio en la Escala de Depresión de Hamilton en las sesiones de EEG cuantitativo en un periodo de estudio de 8 semanas en respondedores y no respondedores a ADEs y a Placebo



a No hubo diferencias en ningún punto entre los puntajes promedios de respondedores a fármaco y respondedores a placebo, aunque los puntajes para ambos grupos de respondedores fueron significativamente diferentes de aquellos de los grupos de no respondedores en todos los puntos, (p<0.05) excepto en la línea base.

1.- Administración de un comprimido inerte parece ser un **tratamiento activo**, mas bien que un **no tratamiento**.

La fisiología cerebral fue significativamente alterada en el grupo de **respondedores al placebo**, no solo en comparación a su propia línea basal sino que tambien a los grupos de **respondedores al fármaco, no respondedores a fármaco y no respondedores a placebo**.

(Am J Psychiatry 2002; 159:122-129)

2.- La respuesta a placebo no es funcionalmente equivalente a la respuesta a un fármaco activo.

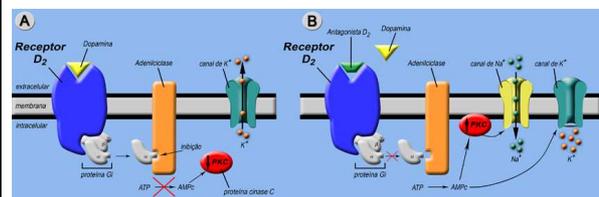
La fisiología cerebral en los **respondedores a placebo** fue alterada de un modo diferente que en los **respondedores al fármaco**.

Los **respondedores al placebo** mostraron un cambio en la Cordance prefrontal que fue diferente en dirección y en curso de tiempo de los **respondedores a fármaco**.

Esta diferencia cualitativa da nuevo soporte a la afirmación que 50% a 75% del efecto antidepressivo farmacológico de fármacos antidepressivos consiste de efecto placebo.

(Am J Psychiatry 2002; 159:122-129)

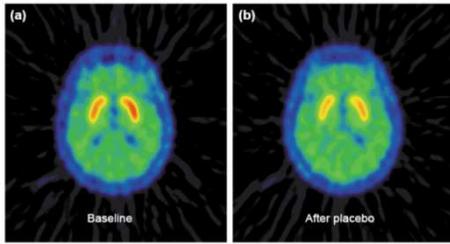
Receptores Dopaminérgicos D2



La **dopamina** tiene muchas funciones en el cerebro: comportamiento y la cognición, la actividad motora, la motivación y la recompensa, la regulación de la producción de leche, el sueño, el humor, la atención, y el aprendizaje.

Las neuronas dopaminérgicas están presentes mayoritariamente en el área tegmental ventral (VTA) del cerebro-medio, la parte compacta de la sustancia negra, y el núcleo arcuado del hipotálamo.

PLACEBO MODULA NEUROSECRECIÓN DE DOPAMINA EN ENFERMOS DE PARKINSON. IMAGENOLÓGIA *Mol Imaging Biol* (2007) 9:176-185



Barridos de PET con [11C]raclopride de un paciente con enf de Parkinson en basal y tras inyección de sol. salina (Placebo)
Disminución del ligamen de [11C]raclopride a receptores D2 en el estriado despues del placebo.
En la imagen After placebo indica desplazamiento del trazador por liberación de dopamina endogena provocada por el placebo.

Placebo determina neurosecreción de Dopamina y Opioides
(Arch Gen Psychiatry. 2008;65(2):220-231)

- **Neurotransmisión opioide se detectó en:**
 Cingulo anterior, Corteza orbitofrontal
 Corteza insular, nucleus accumbens, amígdala y materia gris periaqueductal
- **Activación Dopaminérgica** fue observada en el ganglio basal ventral, incluyendo al nucleo accumbens.
- **Actividad Dopaminérgica y opioide** fueron asociadas con la anticipada y subjetivamente percibida efectividad del placebo y las reducciones de tasas de dolor continuo.

Estudios con
[11C]Carfentanyl (potente opioide) y Raclopride (antagonista D2)

Los sistemas Dopaminérgicos y opioides modulan un número de procesos incluyendo la regulación de la recompensa y los estados afectivos, funciones cardiovasculares, inmunológicas y neuroendocrinas, así como también los efectos de las sustancias de abuso y el desarrollo de la dependencia a drogas.

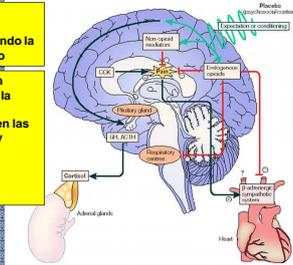
Tabla 25-3. Acciones de los opioides y receptores implicados

Acción	Receptores	Localización
Inhibición del dolor	μ, δ, κ	Asta posterior de la médula espinal y centros supraspinales
Depresión respiratoria	μ, δ	Tronco cerebral: centro respiratorio
Farmacodependencia	$\mu > \kappa$	SNC: sistemas «gratificantes»
Euforia y sedación	μ	SNC
Diforia y psicotomimesis	κ	SNC
Miosis	μ, κ	SNC
Rigidez muscular	μ	SNC: núcleos basales
Dependencia física	$\mu > \kappa; \delta?$	SNC y SNA
Tolerancia	μ, κ, δ	
Motilidad gastrointestinal	$\mu, \delta?$	SNE y centros espinales
Motilidad vesical	μ	SNA y centros espinales
Diuresis		
Inhibición	μ	Hipotálamo/hipófisis
Estimulación	κ	¿Riñón?
Bradycardia	$\mu > \delta = \kappa$	Tronco cerebral
Hipotensión	$\delta = \kappa > \mu$	SNA y tronco cerebral
Acciones endocrinológicas		Hipotálamo/hipófisis
Libерación de prolactina	μ	
Libерación de GH	$\delta > \mu$	
Libерación de ACTH	μ, κ	
Inhibición de ADH	κ	
Inhibición de LH	μ, δ	

SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico.

CCK antagoniza los efectos de opioides endógenos, reduciendo la respuesta al placebo

Los placebos pueden también actuar sobre la secreción hormonal dependiente de SHT, en las glándulas pituitarias y adrenales, imitando el efecto del fármaco analgésico sumatriptán



Los centros respiratorios pueden ser también inhibidos por opioides endógenos

El sistema beta-adrenérgico del corazón puede también ser inhibido durante la analgesia provocada por placebo; mecanismo desconocido.

Etapas que pueden ocurrir en el cerebro tras la administración de placebo.

El Placebo podría reducir el dolor a través de **mecanismos opioides y no-opioides** vía **mecanismos de expectación y/o condicionantes**.

The Journal of Neuroscience, November 9, 2005 • 25(45):10390–10402

CONCLUSIONES

- El efecto placebo debería ser visto dentro del contexto de la red cerebral que permite el control semivoluntario sobre las respuestas **afectivas y fisiológicas**.
- Basándose en las evidencias provenientes de la enfermedad de Parkinson, dolor y depresión, es claro que no existe un solo tipo de efecto placebo sino que muchos efectos, con diversos mecanismos subyacentes .
- Sin embargo, lo que todos tienen en común es un componente de **expectación**, el que puede bien envolver a la corteza prefrontal dorsolateral y a la actividad dopaminérgica en el estriado ventral.

CONCLUSIONES

•El Componente de **expectación**: componente permisivo que integra la red cerebral motivacional y de **expectación-recompensa** permitiendo la creencia que habrá mejoría en nuestros síntomas.

CONCLUSIONES

•El estado de **expectación** conducido por las áreas corticales prefrontales y límbicas, pueden a su vez gatillar una cascada de respuesta bioquímicas específicas para la condición particular:

1. En la enfermedad de Parkinson: liberación de dopamina en el estriado dorsal
2. En la analgesia por placebo: liberación endógena de opioides.

CONCLUSIONES

- Es posible cuantificar el efecto placebo.
- Al parecer hay mecanismos fisiológicos que se activan y no necesariamente corresponden a las vías activadas o bloqueadas por fármacos.
- El grado de superposición entre los diferentes mecanismos de respuestas del placebo en distintas condiciones es desconocido.
- Es probable que las respuestas al placebo en la mayoría de las condiciones envuelven los efectos combinados de muchas sustancias neuroquímicas, incluyendo monoaminas, opioides, serotonina y hormonas.
(Aún no se sabe con certeza si este es el caso).