



Chapter 05 / Capítulo 05

Clinical Research and Rehabilitation in Contemporary Healthcare Settings. Applied Studies in Medicine, Physiotherapy, and Health Care

ISBN: 978-9915-9875-2-1

DOI: 10.62486/978-9915-9875-2-1.Ch05

Pages: 50-59

©2024 The authors. This is an open access book distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

Nocebo effect as the opposite of the placebo effect: Systematic review

Efecto nocebo como contracara del efecto placebo: Revisión sistemática

Viviani França Drissen¹  , Analia Claudia Sabattini¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Abierta Interamericana. CABA, Argentina.

Autor para la correspondencia: Viviani França Drissen 

ABSTRACT

Introduction: the placebo effect refers to a clinical improvement in a patient because of interactions with the treating physician, information received about the treatment, and the defined therapy. The placebo effect is a broad field involving complex neurobiological and neurotransmitter mechanisms, and recent studies have provided evidence that these effects are genuine biopsychosocial phenomena. Although placebos cannot cure a disease, they can provide relief to the patient and improve the effectiveness of pharmaceuticals. The effectiveness of placebos depends on several factors, including the patient's age, psychological and emotional state, the doctor's approach, and the information provided to the patient. The nocebo effect, which generates an adverse response to this type of treatment, which can be defined as the effect opposed to placebo.

Method: An exhaustive search was carried out in PubMed and a synthesis of the available evidence on the neurobiological factors associated with the nocebo effect. For this, a systematic review was carried out.

Results: After manual selection, 4 articles were reviewed for the preparation of results.

Conclusion: Therapeutic interaction, facial expressions, and eye contact influence placebo analgesia. The patient's expectation, based on the physician's information and nonverbal cues, is crucial in the placebo response. Variables such as age and psycho-emotional state reduce the efficacy of the placebo. The nocebo effect causes adverse responses related to negative expectations. The presentation of medical information influences the nocebo response. Cognitive behavioral treatments and medications can reduce nocebo effects. These determinations have implications for the treatment of psychiatric conditions and medication management.

Keywords: Placebo Effect; Nocebo Effect; Systematic Review; Humans; Analgesics.

RESUMEN

Introducción: el efecto placebo se refiere a una mejora clínica en un paciente como resultado de las interacciones con el médico tratante, la información recibida sobre el tratamiento y la terapia definida. El efecto placebo es un campo amplio que involucra mecanismos neurobiológicos y neurotransmisores complejos, y estudios recientes han proporcionado evidencia de que estos efectos son fenómenos biopsicosociales genuinos. Si bien los placebos no pueden curar una enfermedad, pueden brindar alivio al paciente y mejorar la eficacia de los productos farmacéuticos. La eficacia de los placebos depende de varios factores,

incluida la edad del paciente, el estado psicológico y emocional, el enfoque del médico y la información proporcionada al paciente. El efecto nocebo, que genera una respuesta adversa a este tipo de tratamientos, el cual puede ser definido como el efecto contrapuesto al placebo.

Método: se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed y una síntesis de la evidencia disponible sobre los factores neurobiológicos asociados al efecto nocebo. Para ello se realizó una revisión sistemática.

Resultados: tras la selección manual, 4 artículos fueron los que entraron a revisión para la confección de resultados.

Conclusión: La interacción terapéutica, expresiones faciales y contacto visual influyen en la analgesia placebo. La expectativa del paciente, basada en la información y señales no verbales del médico, es crucial en la respuesta placebo. Variables como la edad y el estado psicoemocional afectan la eficacia del placebo. El efecto nocebo causa respuestas adversas relacionadas con expectativas negativas. La presentación de información médica influye en la respuesta nocebo. Tratamientos cognitivo-conductuales y medicamentos pueden mitigar los efectos nocebo. Estos hallazgos tienen implicaciones en el tratamiento de afecciones psiquiátricas y la administración de medicamentos.

Palabras clave: Efecto Placebo; Efecto Nocebo; Revisión Sistemática; Seres Humanos; Analgésicos.

INTRODUCCIÓN

El efecto placebo se refiere a la mejoría clínica de un paciente derivado de las interacciones con el médico tratante, la información recibida en cuanto a su tratamiento y a la terapéutica definida.⁽¹⁾ El efecto placebo es un campo extremadamente amplio. Una de las primeras evidencias concretas respecto a la existencia de un proceso biológico oculto que da lugar a la respuesta al placebo surge con la publicación de 1978 del estudio de Levine al respecto, a los efectos de este en una extracción molar.⁽²⁾ La investigadora demuestra que “el sistema de supresión del dolor puede ser inducido a través del placebo, y fue, a su vez, bloqueado por naloxona, un opioide antagonista de los receptores. Otros estudios realizados por este grupo de investigadores plantean la teoría que la morfina y el placebo podrían compartir un mecanismo opioidérgico, pudiendo este último, llegar a proveer un efecto analgésico equivalente hasta 8 mg de morfina”.^(3,4)

La expectativa, considerada como la creencia sobre los efectos potenciales del tratamiento, ha sido identificada como uno de los factores influyentes en la respuesta al tratamiento placebo. Estas expectativas están formadas en torno al pasado del paciente, condicionamiento verbal, así como señales no verbales. Luego de estandarizarse el RCT (Randomized clinical trials) como el método de investigación con posterioridad a la segunda guerra mundial, Beecher en su publicación “The powerfull placebo”, propone un modelo aditivo, donde para determinar y cuantificar la cantidad “total” de droga suministrada, debe sumarse la de su efecto activo más su efecto placebo.⁽⁵⁾

Kast y Loesch, a su vez demostraron que la eficacia de los tratamientos farmacológicamente activos resulta significativamente superior cuando los mismos son administrados por un profesional que demostró un respaldo activo a la eficiencia de la droga provista.⁽⁶⁾

Los efectos placebo se basan en complejos mecanismos neurobiológicos que implican

neurotransmisores y la activación de áreas relevantes del cerebro. Estudios más recientes han proporcionado pruebas convincentes de que estos efectos son fenómenos biopsicosociales genuinos. Los placebos pueden proveer al paciente de un alivio como tal, pero no una cura. La evidencia sugiere que los beneficios terapéuticos vinculados a los placebos no alteran la fisiopatología de las enfermedades más allá de sus manifestaciones sintomáticas. Estos efectos no son solo sobre píldoras ficticias. La influencia de símbolos e interacciones médico-paciente puede mejorar drásticamente la eficacia de los productos farmacéuticos administrados.⁽¹⁾ Por lo expuesto, podemos destacar que a pesar de que los placebos no pueden curar una enfermedad como tal si pueden permitirle al afectado transcurrir el tratamiento de una forma más llevadera, según como se lo oriente a la hora de diagnosticarlo y explicarle su situación y tratamiento farmacológico.

Las variables que determinan la eficacia del placebo en este punto son sumamente amplias, y podrá aportar en menor o mayor medida según criterios como lo son: su rango etario;⁽⁷⁾ el estado psicoemocional del paciente al momento de comenzar su tratamiento;⁽⁸⁾ el enfoque adoptado por el médico tratante a la hora de dar un diagnóstico y un panorama de la situación, así como la cantidad de información compartida hacia su paciente.⁽⁹⁾

Como contracara de la misma moneda, tenemos el denominado “nocebo”, el cual puede ser definido como el efecto contrapuesto al placebo, el cual genera una respuesta adversa a este tipo de tratamiento.⁽¹⁰⁾ Algunos estudios ^(11,12,13) demuestran una relación directa entre los niveles de dopamina y opioides y la eficacia del efecto placebo/nocebo. La baja de los niveles de estos puede conllevar una falta de respuesta del tratamiento, hasta agravamiento del dolor/síntomas manifestados por el paciente. Estudios PET en la respuesta placebo de la Enfermedad de Parkinson mostraron que las neuronas dopaminérgicas del cuerpo se activaron en anticipación del beneficio o recompensa cuando se aplicó el placebo. Los estudios de neuroimagen de sujetos con mayor depresión dan lugar a entender que este tratamiento provoca cambios en la función cerebral.^(14,15)

Un correcto abordaje del paciente, desde lo estrictamente profesional y farmacológico, la forma y cantidad de información que se provee al enfermo, hasta su estado psicoemocional, resultan determinantes de evaluar a la hora de llevar un tratamiento, dado que se encuentra en juego la mejor o peor respuesta del paciente al mismo, así como la liviandad con la que puede ser llevado adelante este proceso.

Por lo tanto, surge la pregunta sobre las variables que inciden sobre el efecto placebo y nocebo. Por esta razón se realizó una revisión sistemática sobre la evidencia científica publicada relacionada al tema.

Justificación

La presente revisión sistemática está dirigida al análisis de los efectos neurobiológicos asociados al efecto nocebo, efecto que surge como contraparte al placebo. La evidencia disponible sobre el tema es limitada y además existen muchas variables a la hora de recolectar los datos. Algunas como los niveles de dopamina generados en el individuo alteran el efecto placebo/nocebo y es muy difícil de controlar o refutar.

Sin embargo, el avance en este campo resulta necesario para determinar de forma más detallada y meticulosa las causas neurobiológicas que producen el efecto nocebo que resulta importante para saber cómo proceder como profesionales a la hora de hacer una intervención,

haciendo siempre foco en que la prioridad de un médico debe ser el bienestar del paciente tanto a nivel físico como emocional y psicosocial. Por esto mismo, una correcta y constante investigación y provisión de información al respecto de los efectos placebo y nocebo, así como un correcto entendimiento del estado del paciente puede permitirnos ayudar a que la manera de sobrellevar los tratamientos, malestares, padecimientos y miedos que lo aquejan resulten más favorables en lo que a eficiencia respecta, así como a la forma en que el paciente transita el proceso.

La pregunta de investigación fue: ¿Cuál es el papel de las del efecto placebo y nocebo, y cómo influyen en los resultados clínicos y la percepción del paciente?

MÉTODO

Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed y una síntesis de la evidencia disponible sobre los factores neurobiológicos asociados al efecto nocebo. Para ello se realizó una revisión sistemática.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión

Artículos científicos que describan efecto nocebo y efecto placebo en pacientes estudiados a través de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metanálisis o estudios de cohorte, con tratamiento placebo en humanos. Publicaciones hasta abril de 2023.

Criterios de exclusión

Artículos que no estén disponibles en su versión español, inglés o portugués. Artículos donde no fue posible el acceso a su versión completa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda final, lanzada en PubMed, fue la siguiente: ((“Nocebo effect”[Mesh] OR “Placebo effect”[Mesh]) AND humans[Mesh] AND (“Mental Disorders”[Mesh] OR “Psychiatry”[Mesh])) AND (placebo OR nocebo) AND (“Clinical Trial”[Publication Type] OR “Meta-Analysis”[Publication Type] OR “Randomized Controlled Trial”[Publication Type] OR “Controlled Clinical Trial”[Publication Type]) AND (“Adult”[Mesh] OR “Adolescent”[Mesh] OR “Child”[Mesh]) AND (“2018/04/01”[PDAT] : “2023/04/02”[PDAT])

Esto arrojó 45 resultados, que cumplen con los criterios de búsqueda especificados. Entre estos artículos hay ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohorte que investigan el efecto nocebo en diferentes contextos. Tras la selección manual y por criterios de inclusión y de exclusión 4 artículos fueron los que entraron a revisión para la confección de resultados. Estos artículos surgieron de la búsqueda anteriormente mencionada y de referencias cruzadas de artículos analizados. Los artículos analizados para esta revisión se adjuntan en la tabla 5.1 del anexo.

Según el estudio ⁽¹⁶⁾, la expresión facial y el contacto visual representan elementos importantes en la interacción terapéutica. La expresión facial es capaz de influir en el procesamiento del dolor y mejorar la analgesia placebo. En un contexto clínico, las conductas no verbales como contacto visual, sonrisas, expresiones cariñosas de apoyo e interés potencialmente contribuyen a afectar el resultado de la terapia. Gestos, posturas y contacto físico junto con discurso también forman un mensaje integrado lleno de significado durante interacciones clínicas. Al observar estos elementos, un paciente puede adaptar su propio comportamiento, inconscientemente, y modificar el sustrato neuro hormonal del sistema de oxitocina.

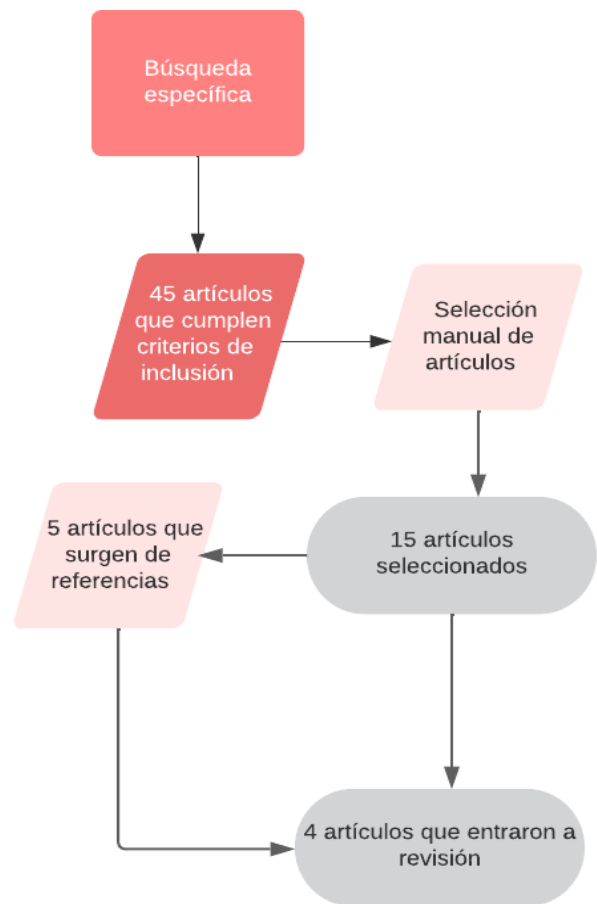


Figura 5.1. Diagrama de flujo

Según el estudio ⁽¹⁸⁾, los opiodes endogenos, dopamina, canabioides, oxitocina y vasopresina están involucrados con los efectos placebos, mientras la colecistoquinina, dopamina, la desactivación de opiodes, y la activación ciclooxigenasa-prostaglandinas están relacionadas con los efectos nocebo. Se demostró que los efectos placebos incrementan los niveles de dopamina en el cuerpo y un cambio en la actividad neuronal en los ganglios basales y en el sistema límbico del cerebro. Nimiedades generales como la reputación y experiencia del profesional, experiencias vividas en el área de la medicina, creencias, expectativas, comunicación médico-paciente, género y edad resultan factores relevantes a la hora de verse sugestionados por los efectos placebo/nocebo.

Según el estudio ⁽¹⁹⁾, las expectativas resultan fundamentales a la hora de suministrar los placebos, pudiendo conllevar efectos positivos, negativos, o nulos en su defecto. Se muestra que los placebos resultan influyentes tanto en aquellos padecimientos relacionados estrictamente con el dolor, como con enfermedades como el Parkinson. La personalidad de los pacientes resulta un factor relevante a la hora de tomar datos, cuestiones como altruismo, espiritualismo, empatía, optimismo.

Se encontró evidencia sólida ^(12,13,14,15,16,17,18,19,20) de que el efecto placebo es una respuesta clínica genuina que puede mejorar los síntomas de los pacientes. Se demostró que la

expectativa del paciente, tanto basada en la información proporcionada por el médico como en el condicionamiento verbal y las señales no verbales, es un factor crucial en la respuesta al placebo. Además, se observó que los placebos pueden tener efectos analgésicos significativos, incluso comparables a dosis moderadas de morfina. Estos efectos están mediados por mecanismos opioidérgicos en el cerebro.

Se identificaron diversas variables que pueden influir en la eficacia del placebo. Entre ellas se destacan el rango etario del paciente, donde se observó que los placebos son más efectivos en ciertos grupos de edad. Asimismo, el estado psicoemocional del paciente al inicio del tratamiento se asoció con una mayor respuesta al placebo. Además, se encontró que la forma en que el médico diagnostica y explica el tratamiento al paciente, así como la cantidad de información compartida, también pueden afectar la respuesta al placebo. ^(14,15,16,18,19,20)

Se constató la existencia del efecto nocebo, que se refiere a respuestas adversas o empeoramiento de los síntomas debido a la expectativa negativa del paciente. Estos efectos pueden estar relacionados con una disminución en los niveles de neurotransmisores como la dopamina y los opioides en el cerebro. Se encontró que los estudios de neuroimagen en pacientes con depresión mostraron cambios en la función cerebral en respuesta al tratamiento nocebo. ^(8,11,16,17)

La mayoría de los artículos revisados se enfocan en la investigación de los efectos nocebo en relación con diversas afecciones psiquiátricas, incluidos trastornos de ansiedad, depresión, trastornos del espectro autista y trastornos del ánimo. Algunos de los estudios sugieren que la respuesta nocebo puede ser un factor importante en la presentación de síntomas y la exacerbación de los síntomas de estas condiciones. Además, varios estudios investigan la relación entre los efectos nocebo y la administración de medicamentos, incluidos analgésicos, antidepresivos y medicamentos para el control de la presión arterial.

Varios estudios se centran en los factores que pueden contribuir a la respuesta nocebo, como la información negativa proporcionada por los proveedores de atención médica y la percepción del paciente de su propia salud. Los resultados de estos estudios sugieren que la presentación de información negativa por parte del proveedor de atención médica puede influir significativamente en la respuesta nocebo, lo que sugiere que la forma en que se presentan los tratamientos médicos puede tener un efecto importante en la respuesta del paciente.

Otros artículos se centran en la forma en que se pueden mitigar los efectos nocebo y los posibles tratamientos para reducir los síntomas asociados con ellos. Algunos de estos estudios sugieren que los tratamientos cognitivo-conductuales pueden ser efectivos para reducir los efectos nocebo, mientras que otros investigan la eficacia de diferentes medicamentos para el control de los síntomas asociados con la respuesta nocebo.

En conclusión, la literatura sugiere que los efectos nocebo son un fenómeno importante que puede tener implicaciones significativas en la presentación y el tratamiento de diversas afecciones psiquiátricas y en la administración de medicamentos en general. Los resultados de estos estudios pueden tener implicaciones importantes para los proveedores de atención médica y los pacientes, y sugieren que la forma en que se presentan los tratamientos médicos puede tener un impacto significativo en la respuesta del paciente.

REFERENCIAS

1. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effects in medicine. *N Engl J Med*. 2015;373(1):8-9. doi:10.1056/NEJMp1504023.
2. Levine JD, Gordon NC, Jones RT, Fields HL. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature*. 1978;272(5656):826-827. doi:10.1038/272826a0.
3. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 1984;312(5996):755-756. doi:10.1038/312755a0.
4. Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL. Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain*. 1981;10(3):379-389. doi:10.1016/0304-3959(81)90099-3.
5. Hall KT, Loscalzo J. Drug-placebo additivity in randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1191-1197. doi:10.1002/cpt.1626.
6. Berblinger KW. The physician, patient and pill: the influence of drugs on doctor-patient relationship. *Psychosomatics*. 1963. doi:10.1016/S0033-3182(63)73138-0.
7. Janiaud P, Cornu C, Lajoinie A, Djemli A, Cucherat M, Kassai B. Is the perceived placebo effect comparable between adults and children? A meta-regression analysis. *Pediatr Res*. 2017;81(1-1):11-17. doi:10.1038/pr.2016.181.
8. Chavarria V, Vian J, Pereira C, Data-Franco J, Fernandes BS, Berk M, et al. The placebo and nocebo phenomena: their clinical management and impact on treatment outcomes. *Clin Ther*. 2017;39(3):477-486. doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.031.
9. Lyerly SB, Ross S, Krugman AD, Clyde DJ. Drugs and placebos: the effects of instructions upon performance and mood under amphetamine sulphate and chloral hydrate. *J Abnorm Psychol*. 1964;68:321-327. doi:10.1037/h0044351.
10. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med*. 2015;21(5):285-294. doi:10.1016/j.molmed.2015.02.009.
11. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):220-231. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2007.34.
12. de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001;293(5532):1164-1166. doi:10.1126/science.1060937.
13. Lidstone SC, Schulzer M, Dinelle K, Mak E, Sossi V, Ruth TJ, et al. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(8):857-865. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.88.
14. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):122-129.

doi:10.1176/appi.ajp.159.1.122.

15. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*. 2002;159(5):728-737. doi:10.1176/appi.ajp.159.5.728.

16. Testa M, Rossettini G. Enhance placebo, avoid nocebo: how contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther*. 2016;24:65-74. doi:10.1016/j.math.2016.04.006.

17. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med*. 2011;73(7):598-603. doi:10.1097/PSY.0b013e3182294a50.

18. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller FG, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375(9715):686-695. doi:10.1016/S0140-6736(09)61706-2.

19. Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction to placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1572):1783-1789. doi:10.1098/rstb.2010.0414.

20. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955;159(17):1602-1606. doi:10.1001/jama.1955.02960340022006.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Curación de datos: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Análisis formal: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Investigación: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Metodología: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Administración del proyecto: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Recursos: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Software: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Supervisión: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Validación: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Visualización: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Redacción - borrador original: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

Redacción - revisión y edición: Viviani França Drissen, Analia Claudia Sabattini.

ANEXO

Tabla 5.1. Estudios seleccionados						
20	13271123	1955	Revisión sistemática	Lactosa; Salina; Sodio; Bicarbonate; Cloruro de sodio isotónico	>1000 pacientes {>15 estudios)	Los resultados demuestran una eficiencia del placebo de aproximadamente 35 % ±2 %. Los pacientes con un alto grado de alteración/ansiedad demostraron mejores resultados a los placebos suministrados. Esto no aplica únicamente a los efectivos positivos, sino también a los adverses, ya que varias muestras mostraron una reacción negativa a lo suministrado, como gastritis, náuseas, dolores de cabeza, fatiga, entre otras que no implicaban mayor gravedad.
15	11986125	2002	Ensayo clínico	Fluoxetina vs placebo	17	la respuesta al placebo se asoció con cambios regionales específicos en la función cerebral. En segundo lugar, aunque se observaron cambios cerebrales comparables con tanto en la administración del fármaco como del placebo, la respuesta al fármaco fue no es simplemente lo mismo que el efecto placebo, ya que el tratamiento activo con fluoxetina se asoció con efectos adicionales y únicos cambios en el tronco encefálico, cuerpo estriado e hipocampo
14	11772700	2002	Ensayo clínico	Fluoxetina, venlafaxina	51	Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con placebo “eficaz” induce cambios en la función cerebral que son distintos de los asociados con la medicación antidepresiva. Si se confirman estos resultados, la concordancia puede ser útil para diferenciar entre medicación y respondedores al placebo.
13	20679593	2010	Estudio comparative	Levodopa	30	Se produjo una liberación significativa de dopamina cuando la probabilidad declarada de recibir medicación activa fue 75 %, pero no en otras probabilidades. La liberación de dopamina inducida por placebo en todas las regiones del cuerpo estriado también fue altamente correlacionada con la respuesta dopaminérgica a la administración abierta de medicación activa