



**Antonio Rodríguez
Artalejo**

Catedrático del
Departamento de
Farmacología y
Toxicología, Facultad de
Veterinaria, Universidad
Complutense de Madrid.

Mas allá de lo evidente

¡Ver para creer! Es común oír esta expresión tanto para manifestar un “si no lo veo, no lo creo” como para denotar que, aun viéndolo, cuesta creerlo. Ciertamente que creemos lo que vemos, pero también es cierto que no hace falta ver para creer y que, frecuentemente, vemos lo que creemos. Es más, la realidad que vemos y la que creemos es siempre subjetiva, como bien ilustra el conocido verso de Campoamor: “Y es que en este mundo traidor / nada hay verdad ni mentira: / todo es según el color / del cristal con que se mira”. Ello no impide que podamos compartir nuestra mirada con otros, para así confirmar nuestras percepciones, ideas y creencias.

En medicina es clásica la distinción entre síntoma y signo: el primero se refiere a lo que el paciente manifiesta y el segundo a lo que el médico observa. Cada enfermo percibe y describe su enfermedad de forma única, y el médico completa esa visión con las observaciones obtenidas mediante la exploración física y los datos extraídos de la historia clínica y de una batería cada vez más amplia de pruebas complementarias. El espectacular avance tecnológico de la medicina en las últimas décadas puede dar la falsa impresión de que es posible tratar la enfermedad prescindiendo del contacto con el paciente y, sin embargo, el buen profesional sabe que sigue siendo esencial mostrar empatía, cultivar la compasión y reconocer que la salud autopercebida es un indicador relevante del estado de salud de los pacientes.

El dolor es el principal motivo de consulta médica. Sirve para informar de un daño en el organismo y, dada su connotación desagradable, pone en marcha conductas que evitan la

repetición y agravamiento de ese daño. Curiosamente, el daño puede ser real o, y esto es importante, solo percibido como tal (1). Por ello, ante todo, el dolor es un síntoma, que aparece de forma espontánea o inducida en virtud de una mayor sensibilidad a los estímulos físicos (presión, calor, frío) y químicos (muy diversos mediadores extracelulares, como el ATP o el potasio), lo que le permite cumplir su función protectora. Implica una alteración de la nocicepción cuya percepción varía entre los pacientes, y muy especialmente entre quienes sufren dolor crónico. El sistema nervioso nociceptivo está especializado en la transformación de las señales químicas o físicas en señales eléctricas que son conducidas desde los tejidos y órganos (particularmente, la piel), vía médula espinal, hasta el encéfalo, donde se hacen conscientes en forma de dolor. Los medicamentos analgésicos son capaces de interferir en las distintas etapas de este recorrido, incluyendo la transformación de los estímulos dolorosos en señales eléctricas en

la periferia (p. ej., los antiinflamatorios no esteroideos), la conducción de estas señales hasta la médula espinal (p. ej., los anestésicos locales) y desde ella hasta la corteza cerebral (p. ej., los opiáceos). Incluso hay fármacos, como los anestésicos generales, cuyo efecto analgésico estriba en buena medida en su capacidad para alterar el nivel de conciencia. Cuando se administra un analgésico un porcentaje elevado de los pacientes experimenta un alivio del dolor. Sin embargo, solo una parte de este alivio es atribuible a la acción específica del fármaco. La otra parte, en ocasiones superior al 50%, se debe a la evolución natural del dolor, con exacerbaciones y remisiones a lo largo del tiempo, y al denominado efecto placebo (2, 3). Este efecto puede desligarse del efecto específico del medicamento ya que se observa también tras la administración de un placebo, es decir una sustancia inerte (p. ej., suero salino). Curiosamente, el efecto placebo comparte propiedades con la acción farmacológica, ya que su intensidad puede variar con la dosis, se incrementa con la administración repetida y persiste tras cesar su aplicación (4). No es fruto del deseo de los pacientes por complacer a los médicos, sino que es un fenómeno real y con una base biológica. Así, fármacos como la naloxona (5), un antagonista de los opiáceos, o el rimonabant, un antagonista de los cannabinoides (6), suprimen el efecto placebo, y otros como la proglumida, un antagonista de la colecistoquinina, lo potencian (7). El efecto placebo aprovecha la capacidad del organismo para inhibir la transmisión de información nociceptiva desde la médula espinal hasta el cerebro, estimulando la liberación de opioides endógenos que actúan sobre los mismos receptores que los opiáceos empleados en el tratamiento del dolor (p. ej., morfina, fentanilo) (8). Además, se ha observado que determinadas mutaciones genéticas, que afectan a la FAAH, enzima metabolizadora de los cannabinoides, la COMT, enzima implicada en el metabolismo de la dopamina, o al transportador de serotonina predisponen a experimentar el efecto placebo (9,10,11).

Sin embargo, el efecto placebo depende fundamentalmente de la experiencia previa y las expectativas de los pacientes. El primer factor, que también se observa en muchos animales, se ha vinculado con el aprendizaje

mediante condicionamiento. En su forma más simple, este aprendizaje consiste en asociar un tratamiento (estímulo no condicionado) con una intervención neutra (en este caso, el placebo) de forma repetida hasta que esta última, aplicada sola, es capaz de reproducir el efecto del tratamiento. Por otra parte, los seres humanos recibimos información verbal y no verbal del personal sanitario, otros pacientes y los medios de comunicación, que moldea nuestras concepciones y creencias generando expectativas sobre el dolor y el resultado de su tratamiento (12). De hecho, cuando se oculta la administración de un tratamiento, es frecuente que el efecto placebo se reduzca o desaparezca (13). Hay que señalar que las expectativas pueden ser tanto positivas (alivio de los síntomas; efecto placebo) como negativas (agravamiento de los síntomas y/o aparición de efectos adversos; efecto nocebo) (14). Las estructuras cerebrales implicadas en la elaboración de expectativas son diferentes de las que intervienen en el procesamiento del dolor (15), aunque coinciden en buena medida con las que participan en procesos como la toma de decisiones, que algunos autores comparan con la inferencia bayesiana. El “cerebro bayesiano” opera mediante creencias o predicciones (“priors”) con una determinada probabilidad de cumplirse, que se comparan con la información, en nuestro caso de tipo nociceptivo, relativa a un suceso o situación determinada (“likelihood”). Esta comparación permite calcular un error que puede minimizarse actualizando la creencia inicial. Alternativamente, la creencia, influida por factores como la obtención de recompensa o las emociones, puede intentar reducir el error modificando el comportamiento del organismo (16). En este contexto, el efecto placebo no sería más que una predicción autocumplida, que se impone tanto a nivel de la conciencia como del sistema nervioso nociceptivo. Naturalmente, el efecto placebo tiene límites, que se alcanzan cuando el coste de mantener una creencia en conflicto con la fisiología resulta inasumible. Por eso, aunque el placebo puede aliviar el dolor, su efecto suele ser parcial, de corta duración, esencialmente sintomático y, además, con una elevada variabilidad interindividual (17).

La investigación y la comprensión del efecto placebo es relevante desde diversos puntos de vista:

1. La eficacia y la seguridad de un medicamento frecuentemente se evalúa en ensayos clínicos en los que se compara su efecto con el de un placebo. Ello posibilita la determinación del efecto específico del medicamento (mejoría clínica y aparición de efectos adversos) a partir de la diferencia entre los efectos registrados tras la administración del medicamento y del placebo. Cuando el efecto placebo es elevado o se distribuye de forma desigual, resulta difícil valorar el efecto específico del medicamento, lo que podría llevar a descartarlo indebidamente. Esta circunstancia habría afectado negativamente la investigación y el desarrollo de nuevos analgésicos a tenor del incremento de la magnitud del efecto placebo observado en los ensayos clínicos durante las últimas décadas (18, 19). Por ello, se ha planteado la posibilidad de identificar a los pacientes con mayor respuesta al placebo (incluyendo aquellos con mutaciones que los predispongan) con el fin de considerar su exclusión de dichos ensayos.
2. La notable respuesta a placebo y la limitada eficacia de los analgésicos en el tratamiento del dolor crónico ha llevado a valorar el efecto placebo como un recurso terapéutico en sí mismo. Tradicionalmente, el uso de placebos ha planteado problemas éticos, dado que solía ocultarse al paciente su condición de placebos. Sin embargo, estudios recientes demuestran que es posible informar a los pacientes del uso de un placebo sin que por ello se anule su efecto (20, 21). Por otra parte, con independencia de que se emplee un placebo o un fármaco, se puede maximizar el efecto placebo facilitando al paciente y a su entorno información clara sobre la eficacia y seguridad del tratamiento, que despeje sus dudas, elimine temores y alimente unas razonables expectativas de éxito terapéutico. Aunque requiere tiempo y formación, constituye una práctica indispensable en todo buen ejercicio profesional. Es posible también ir más lejos en la optimización del efecto placebo al abordar de forma específica la dimensión cognitiva de los pacientes, incluyendo sus componentes evaluativos y afectivos, tanto en relación con la enfermedad como con su tratamiento. Me refiero al empleo de técnicas psicoterapéuticas como la terapia cognitivo-conductual y las llamadas terapias mente-cuerpo (p. ej., el mindfulness) que recurren a procedimientos como la reestructuración cognitiva, la visualización, la atención focalizada en el cuerpo, la sensación de control o la atención en el presente (6). Su práctica favorece una mayor apertura a la experiencia y conciencia emocional, menor distracción por el dolor y la incomodidad y mayor capacidad para describir las sensaciones del cuerpo. Estas cualidades han sido relacionadas con la respuesta al placebo (22, 23), lo que podría explicar la eficacia del mindfulness para aliviar el dolor crónico lumbar, entre otros (24, 25).
3. El efecto placebo no se limita al dolor. También ha sido bien documentado en la enfermedad de Parkinson, la depresión o el síndrome del intestino irritable, y se considera que puede estar presente en una amplia variedad de situaciones clínicas y tipos de intervención médica, incluidas las pseudoterapias (26). Por ello, es fundamental que los profesionales sanitarios informen tanto a la sociedad como a los pacientes sobre el papel del efecto placebo en la práctica clínica, favoreciendo aquellas terapias basadas en la evidencia científica (especialmente, la derivada de ensayos clínicos controlados) y haciendo hincapié en que, con sus limitaciones, el efecto placebo es el único beneficio esperable de las pseudoterapias.
4. Todos los medicamentos producen efectos adversos. También los placebos. Con frecuencia se encuentran resultados de ensayos clínicos en los que la incidencia y gravedad de los efectos adversos del medicamento difieren poco de los del placebo. Este fue el caso de los ensayos de las vacunas de la COVID-19, en los que el 19,3% de los individuos del grupo placebo manifestó dolor de cabeza y el 16,7% fatiga tras la administración de la primera dosis. En conjunto, las reacciones adversas sistémicas en el grupo placebo representaron el 76% de las observadas en el grupo vacunado (27). Es probable que

esta situación influyera negativamente en la aceptación de las vacunas durante las campañas de inmunización. Por eso, en momentos en que se cuestiona la utilidad de las vacunas, es imperioso destacar su extraordinaria aportación a la salud pública y contextualizar adecuadamente sus posibles efectos adversos.

“Hay más cosas en el cielo y en la tierra, Horacio, que las que alcanza a ver tu filosofía”, decía Hamlet en la obra homónima de Shakespeare. El dolor, como otras cosas importantes de la vida, suele situarse más allá de lo evidente, en un territorio en el que conviene tratar de adentrarse. Una buena forma de hacerlo es cambiando el color del cristal con el que miramos el mundo, y también a nosotros mismos. Probablemente, así logremos sentirnos mejor y, además, el mundo nos parecerá algo menos traidor.

Antonio Rodríguez Artalejo
artalejo@ucm.es

References

1. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
2. Lasagna, Louis et al. “A study of the placebo response.” *The American journal of medicine* vol. 16,6 (1954): 770-9. doi:10.1016/0002-9343(54)90441-6.
3. Benedetti, Fabrizio et al. “Thirty Years of Neuroscientific Investigation of Placebo and Nocebo: The Interesting, the Good, and the Bad.” *Annual review of pharmacology and toxicology* vol. 62 (2022): 323-340. doi:10.1146/annurev-pharmtox-052120-104536.
4. Lasagna, Louis et al. “Further studies on the pharmacology of placebo administration.” *The Journal of clinical investigation* vol. 37,4 (1958): 533-7. doi:10.1172/JCI103635.
5. Levine, Jon D et al. “The mechanism of placebo analgesia.” *Lancet (London, England)* vol. 2,8091 (1978): 654-7. doi:10.1016/S0140-6736(78)92762-9.
6. Benedetti, Fabrizio et al. “Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors.” *Nature medicine* vol. 17,10 1228-30. 2 Oct. 2011, doi:10.1038/nm.2435
7. Benedetti, Fabrizio et al. “Potentiation of placebo analgesia by proglumide.” *Lancet (London, England)* vol. 346,8984 (1995): 1231. doi:10.1016/S0140-6736(95)92938-x.
8. Eippert, Falk et al. “Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia.” *Neuron* vol. 63,4 (2009): 533-43. doi:10.1016/j.neuron.2009.07.014.
9. Peciña, Marta et al. “FAAH selectively influences placebo effects.” *Molecular psychiatry* vol. 19,3 (2014): 385-91. doi:10.1038/mp.2013.124.
10. Furmark, Tomas et al. “A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety.” *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* vol. 28,49 (2008): 13066-74. doi:10.1523/JNEUROSCI.2534-08.2008.
11. Leuchter, Andrew F et al. “Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder.” *Journal of clinical psychopharmacology* vol. 29,4 (2009): 372-7. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ac4aaf.
12. Atlas, Lauren Y. “How Instructions, Learning, and Expectations Shape Pain and Neurobiological Responses.” *Annual review of neuroscience* vol. 46 (2023): 167-189. doi:10.1146/annurev-neuro-101822-122427.
13. Colloca, Luana et al. “Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease.” *The Lancet. Neurology* vol. 3,11 (2004): 679-84. doi:10.1016/S1474-4422(04)00908-1.
14. Colloca, Luana. “The Nocebo Effect.” *Annual review of pharmacology and toxicology* vol. 64 (2024): 171-190. doi:10.1146/annurev-pharmtox-022723-112425.
15. Botvinik-Nezer, Rotem et al. “Placebo treatment affects brain systems related to affective and cognitive processes, but not nociceptive pain.” *Nature communications* vol. 15,1 6017. 17 Jul. 2024, doi:10.1038/s41467-024-50103-8.
16. Pagnini, Francesco et al. “Enacting the mind/body connection: the role of self-induced placebo mechanisms”. *Humanit Soc Sci Commun* (2024): 11, 977. doi: 10.1057/s41599-024-03492-6.
17. Ongaro, Giulio, and Ted J Kaptchuk. “Symptom perception, placebo effects, and the Bayesian brain.” *Pain* vol. 160,1 (2019): 1-4. doi:10.1097/j.pain.0000000000001367.
18. Frisaldi, Elisa et al. “Why We should Assess Patients' Expectations in Clinical Trials.” *Pain and therapy* vol. 6,1 (2017): 107-110. doi:10.1007/s40122-017-0071-8.
19. Tuttle, Alexander H et al. “Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain.” *Pain* vol. 156,12 (2015): 2616-2626. doi:10.1097/j.pain.0000000000000333.
20. Charlesworth, James E G et al. “Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis.” *Journal of evidence-based medicine* vol. 10,2 (2017): 97-107. doi:10.1111/jebm.12251.
21. Ashar, Yoni K et al. “Open-Label Placebo Injection for Chronic Back Pain With Functional Neuroimaging: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA network open* vol. 7,9 e2432427. 3 Sep. 2024, doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.32427.
22. Vachon-Pressseau, Etienne et al. “Brain and psychological determinants of placebo pill response in chronic pain patients.” *Nature communications* vol. 9,1 3397. 12 Sep. 2018, doi:10.1038/s41467-018-05859-1.
23. Ehmann, Sebastian et al. “Mindfulness, cognition, and long-term meditators: Toward a science of advanced meditation.” *Imaging neuroscience (Cambridge, Mass.)* vol. 3 IMAG.a.82. 18 Jul. 2025, doi:10.1162/IMAG.a.82.
24. Kent, Peter et al. “Cognitive functional therapy with or without movement sensor biofeedback versus usual care for chronic, disabling low back pain (RESTORE): a randomised, controlled, three-arm, parallel group, phase 3, clinical trial.” *Lancet (London, England)* vol. 401,10391 (2023): 1866-1877. doi:10.1016/S0140-6736(23)00441-5.
25. Cherkin, Daniel C et al. “Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA* vol. 315,12 (2016): 1240-9. doi:10.1001/jama.2016.2323
26. Huneke, Nathan T M et al. “Placebo effects in randomized trials of pharmacological and neurostimulation interventions for mental disorders: An umbrella review.” *Molecular psychiatry* vol. 29,12 (2024): 3915-3925. doi:10.1038/s41380-024-02638-x.
27. Haas, Julia W et al. “Frequency of Adverse Events in the Placebo Arms of COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review and Meta-analysis.” *JAMA network open* vol. 5,1 e2143955. 4 Jan. 2022, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43955.