
**L'EFECTE PLACEBO: QUELCOM QUE CAL
REBUTJAR O BENVINGUT SIGUI?**

Discurs llegit en l'acte de recepció de
l'Acadèmic Numerari
Dr. Ramon Canela i Arquès
celebrat el dia 19 de maig de 1999

BARCELONA

1999

Excel·lentíssim Senyor President
Excel·lentíssims i Il·lustríssims Senyors
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors,

Ara fa prop de tres anys llegia el discurs d'ingrés a aquesta acadèmia com a membre corresponent. Expressava llavors, des d'aquí, obligat per l'honor que els molt il·lustres acadèmics m'havien concedit, el meu agraïment a tots el membres d'aquesta Institució, als acadèmics que m'havien proposat, als meus pares, a la meva esposa, a la meva filla i a dos dels meus mestres de la universitat: el doctor Jaume Gállego Berenguer i el doctor Francisco González Fusté.

Què podria afegir jo, avui, als agraïments expressats aquell 16 de maig de 1996? Crec que ben poc. Només que reitero amb tot el meu cor el que vaig dir, ja que si llavors l'honor que se m'havia concedit era gran, el que se m'ha concedit ara ho és més. Espero, amb l'ajuda de tots no decebre-us.

M'ha estat assignada la Medalla número 11 que va pertànyer al Molt Il·ltre Dr. Benet Oliver Suñé i era vacant des que ens va deixar l'any 1988. La seva vàlua com a microbiòleg i com un dels capdevanterers en el camp de l'anàlisi d'aigües a Catalunya i en tot l'estat espanyol seran per a mi un repte i un estímul constant.

Com en aquella ocasió he mirat de buscar per al meu discurs d'ingrés un tema que estigués relacionat amb les dues branques de la meva activitat professional: la universitat, com a professor de salut pública a la Universitat de Barcelona i la indústria farmacèutica, en el Grup Ferrer Internacional, S.A., com a professional farmacèutic que garanteix la qualitat dels medicaments. He de confessar-vos que no m'ha estat fàcil. Crec però que finalment he trobat un tema, el dels placebos, lligat a l'entorn del farmacèutic, del medicament, com és evident, i també al de la salut pública, principalment per mitjà dels estudis epidemiològics experimentals i, més concretament, dels assaigs clínics.

INDEX

	<u>Pàgina</u>
INTRODUCCIÓ	1
L'ORIGEN DE L'EFECTE PLACEBO	7
LA MAGNITUD DE L'EFECTE PLACEBO	9
ELS PLACEBOS EN ELS ASSAIGS CLÍNICS	11
ÚS I ABÚS DEL PLACEBO EN ELS ASSAIGS CLÍNICS ...	17
L'EFECTE PLACEBO EN LA PRÀCTICA MÈDICA GENERAL	23
L'EFECTE PLACEBO EN PSIQUIATRIA	29
L'EFECTE PLACEBO EN CIRURGIA	31
EFECTE PLACEBO I MEDICINES ALTERNATIVES	37
EFECTES ADVERSOS DELS PLACEBOS I EFECTE NOCEBO	43
ELS PLACEBOS EN L'ENSENYAMENT	45
ELS PLACEBOS I EL FARMACÈUTIC	47
A MANERA DE CONCLUSIÓ	49
BIBLIOGRAFIA	51

INTRODUCCIÓ

El primer problema què ens trobem quan volem parlar de l'efecte placebo és definir aquest. La paraula *placebo* ve del llatí i significa *jo complauré*. És la paraula oposada a *nocebo* que significa *jo faré mal*. Segons Gøtzsche (1) implica quelcom positiu, però, al mateix temps, subjectiu.

Hi ha, però, altres alternatives al significat de la paraula. Wall (2) indica com a possible procedència del mot les *Vespres per a la mort* de la litúrgia cristiana (salm 114, vers 9, de la *Bíblia Vulgata*), que comencen així: "*Placebo domine in regione vivorum*". Segons l'autor, la paraula hauria quedat en el lèxic de la gent inculta, que no entenia el cerimonial religiós en llatí i s'hauria utilitzat per anomenar certes cerimònies, entre les quals podríem esmentar els rituals celebrats per la *medicina burlesca* del segle XVIII. Precisament en aquest segle la paraula *placebo* tenia un sentit totalment pejoratiu. El mateix autor assenyala que si el mot *placebo* fos un terme d'origen mèdic la paraula correcta hauria estat *placebit* (*això et complaurà*).

Una possible definició de l'efecte placebo podria ser:

"L'efecte placebo és l'efecte que es veu en pacients que han rebut una intervenció la qual es considera que no té activitat específica."

Aquesta definició, però, no és del tot exacta. Com diu Gøtzsche (1), suposem, per exemple, el cas d'un esquinç muscular. Sense cap tipus d'intervenció, el dolor disminuirà probablement al cap d'una setmana. Si donem al pacient uns comprimits de lactosa, el dolor pot anar-se'n abans, i si li donem un analgèsic, probablement se n'anirà més aviat. És acceptat per tothom que la lactosa no té cap tipus d'activitat específica sobre el dolor, però ni el metge ni el pacient saben o poden saber què hauria passat sense la lactosa o sense l'analgèsic. D'acord amb el que acabem de dir,

es podria arribar a la conclusió que qualsevol tractament tindrà un efecte sobre qualsevol pacient en un esquinç muscular.

Si en lloc de pacients parlem de grups de pacients, també ens trobarem amb problemes. *Podem parlar d'efecte placebo si no es veuen diferències entre el resultat obtingut d'un grup de pacients tractats amb un producte inactiu i el d'un grup de pacients que no han rebut tractament?* Semblaria estúpid, en aquest cas, parlar d'efecte placebo quan no es veuen diferències entre el grup tractat i el grup no tractat.

Imaginem-nos que després de tractar un grup de pacients amb sida, amb molta cura i amor, observem que tots els components del grup moren al cap d'uns tres anys. Podríem arribar a la conclusió que les cures amoroses han tingut un efecte "nocebo".

Per tant, una definició millor podria ser la següent:

"L'efecte placebo és la diferència en el resultat d'un experiment sense biaixos entre el grup tractat amb placebo i el grup control no tractat".

La definició de l'efecte placebo és difícil, però encara ho és més definir el placebo en si mateix. Si considerem el placebo un tractament no efectiu, no és massa raonable definir-lo ni aplicar-lo. Si considerem, en canvi, que el placebo té un efecte, llavors necessitem explicar les diferències entre els placebos i les altres intervencions actives. Això tampoc és fàcil ja que el fet que una intervenció sigui més efectiva que una altra no converteix la menys efectiva en placebo.

Podríem definir el placebo com :

"Una intervenció que es creu que no té efecte específic sobre la condició que s'està tractant, però que és millor que no efectuar cap intervenció".

Sorgeix però una altre problema: *què és un efecte específic?* En realitat, considerem que un efecte específic és aquell pel qual existeix una teoria sobre el mecanisme d'acció en una intervenció sobre una condició determinada. Però, d'acord amb això, l'etiqueta de placebo seria una etiqueta temporal i la d'actiu, també. Si

trobéssim per a la lactosa que hem mencionat com a placebo en el tractament d'un esquinç muscular un mecanisme d'acció que expliqués la disminució del dolor, llavors deixaria de ser un placebo? Si, com és corrent en medicina, una teoria que explica el mecanisme d'acció d'un "actiu" és rebutjada, l'actiu passa a ser un placebo fins que no es troba una nova teoria? Encara es compliquen més les coses si pensem que una intervenció pot ser un placebo sobre una condició determinada i ser actiu sobre una altra condició o, àdhuc, un nocebo.

Una possible definició, més empírica, podria ser:

"El placebo és una intervenció respecte a la qual es creu que no té efecte específic - considerant aquest com un efecte pel qual existeix una teoria que suporta empíricament el seu mecanisme d'acció - sobre la condició en qüestió, però la qual ha demostrat ser millor que no aplicar cap intervenció".

Amb aquesta definició sembla aparentment fàcil distingir entre les intervencions de la "medicina no científica" i les de la "medicina científica". En no acceptar les teories no científiques que donen els qui practiquen la medicina no científica per explicar els mecanismes d'acció de les seves intervencions, els qui practiquen la "medicina científica" consideren aquestes com a placebo.

Si quelcom és un placebo o no, pot dependre de la natura de la variable resultat. Quan un pacient amb un fort refredat es pren -molt a gust- mel calenta amb una mica de rom, probablement ni el refredat ni el seus símptomes desapareixeran més aviat que si no s'hagués pres res. En aquest cas, prenent com a resultat la variable genèrica *satisfacció*, la mel amb rom no és un placebo, però prenent una variable específica de la malaltia, sí que ho és.

Però, *què hem de mirar: els efectes o les teories que els expliquen? Què hem de valorar, els efectes o la satisfacció del pacient?* Tenint en compte teories basades en especulacions, més que considerant les proves empíriques, la medicina ha comès molts errors que han persistit durant molt temps. Recordem les sagnies, la congelació de les úlceres gàstriques, les mastectomies radicals, les dietes estrictes en la febre tifoide o les tonsillectomies practicades rutinàriament.

Si tenim en compte la satisfacció del pacient, si considerem que les mesures basades en la qualitat de vida són les millors, podem arribar a la conclusió que el punt de vista del pacient és la millor mesura del resultat i llavors hem d'acceptar que els placebos poden ser tan poderosos com els tractaments anomenats actius.

En moltes ocasions es fa difícil diferenciar entre el que és benestar social i el que és tenir cura de la salut. Cochrane (3) va escriure que tot tractament efectiu hauria de ser gratuït.

Un altre problema lligat a l'efecte placebo és que la seva magnitud està relacionada amb el reflex condicionat. Tal com assenyalen Peck i col. (4), la magnitud de l'efecte placebo varia d'acord amb les experiències passades dels pacients. Així, per exemple, pacients que en el passat han pres benzodiazepines per dormir i els han anat bé, poden reaccionar millor a un placebo de benzodiazepina que pacients que no n'han pres mai.

El reflex condicionat està, per tant, relacionat amb els coneixements i creences del pacient sobre el que és un bon tractament. Així ens trobem que allò que originava efecte placebo fa 2000 o 200 anys, no en crearia en l'actualitat. Allò que crea efecte placebo en el nostre país, probablement no crearia el mateix efecte placebo a Namíbia.

Un bonic exemple d'això ens els descriu l'escriptora Karen Blixen (de pseudònim Isak Dinesen), que va viure a començaments de segle molts anys a l'Àfrica, on per als nadius era com un metge i es veia obligada a suplir el seu desconeixement de la medicina pel seu entusiasme. Aquesta autora explica, en la seva obra *Ombres sobre l'herba*, que en una ocasió un jove kikuyu va ser greument ferit en caure-li un arbre a sobre. La van cridar i quan va arribar allí l'estat del jove nadiu era desastrós. Dissortadament, en aquella ocasió ella no portava morfina al damunt i per suplir-la va donar-li trossos d'un terròs de sucre que portava a la butxaca. Allò va calmar el dolor del jove ferit, però l'efecte s'esgotava i el sucre se li havia acabat. El trasllat fins a Nairobi era llarg i el dolor del kikuyu era molt fort, així que es va treure una carta del rei Frederic V de Dinamarca, que casualment por-

tava damunt i posant-la-hi sobre el pit li va dir que allò tenia un gran poder. El miracle es va produir i al jove kikuyu li va desaparèixer el dolor.

Si acceptem que la magnitud de l'efecte placebo està relacionada amb el reflex condicionat hem de creure que com més important sigui l'efecte del tractament, més gran serà l'efecte placebo, i hem d'acceptar que, a mesura que aconseguim tractaments més efectius, obtindrem efectes placebo més elevats, i que probablement els efectes placebo més espectaculars no els obtenen els qui practiquen medicines complementàries sinó que s'assoleixen als hospitals, als centres d'atenció primària o a casa, on se suposa que els tractaments són més efectius. L'efecte placebo s'ha de contemplar com quelcom que es va incrementant i no com quelcom del passat que cal oblidar.

L'ORIGEN DE L'EFECTE PLACEBO

Hi ha diferents teories per explicar l'origen o el mecanisme de l'efecte placebo (5). Una està basada en el "*model del opioide*". Levine i col. (6) van relacionar l'efecte placebo amb les propietats analgèsiques que aquest normalment té i van suggerir que l'acció analgèsica del placebo era similar a la de la morfina, basada en l'existència de receptors opiacis i amb els mateixos fenòmens d'addicció i tolerància. A més, estudiant l'efecte placebo sobre el dolor després de l'extracció del queixal del seny van veure que l'anestèsia causada pel placebo es reduïa si s'administrava un antagonista opiaci com la naloxona.

No està ben demostrat però que l'analgèsia de l'efecte placebo estigui relacionada amb les endorfines. En realitat hi ha una certa controvèrsia. Gracely i col. (7) uns anys més tard van realitzar un treball similar sobre el mateix tipus de dolor i no van trobar cap tipus d'evidència que la naloxona inhibís l'analgèsia de l'efecte placebo. Sí que van demostrar, en canvi, que la naloxona tenia efectes hiperàlgics per si sola. El mateix any, però, Grevert i col. (8) van arribar a la conclusió que la naloxona només era un inhibidor parcial de l'analgèsia de l'efecte placebo.

Les altres dues es basen en els reflexos condicionats. L'una relaciona l'efecte placebo amb el reflex condicionat a causa d'experiències anteriors amb personal sanitari (metges, infermeres, farmacèutics, etc.), llocs (hospitals, ambulatoris, consultes), intervencions (medicació, operacions quirúrgiques, radiacions, massatges, etc.) o rituals. L'última es basa també en el reflex condicionat però sense necessitat d'experiències prèvies. El reflex condicionat es basaria simplement en els elements culturals i simbòlics que envolten l'acte terapèutic.

En aquest model cada resposta té dos components. El primer és la resposta no condicionada causada pels ingredients actius, que actuarien fixant-se en receptors específics, i la segona és la

resposta "apresa" per l'organisme, que normalment és més petita i més ràpida ja que està provocada pel sistema nerviós central.

Els mecanismes neurobiològics que provoquen l'efecte placebo no són ben coneguts però és molt possible que tots aquells condicionadors que afecten l'efecte placebo -fe, credulitat, suggestibilitat, confiança i optimisme- estiguin representats a nivell neurobiològic.

L'efecte placebo és un efecte inespecífic que es deu, d'una banda, a la prescripció d'una intervenció, i de l'altra, al acte mèdic mateix. Bona part dels efectes inespecífics d'una intervenció depenen de l'actitud del metge envers el pacient. Com més positiva és aquesta actitud, més efecte farà la intervenció.

Normalment l'acte mèdic és difícil de separar de la prescripció d'una intervenció i, per tant, considerarem que la suma dels dos és l'efecte placebo absolut, el qual a partir d'aquest punt anomenarem només efecte placebo.

LA MAGNITUD DE L'EFECTE PLACEBO

Els placebos no provoquen tant sols efectes subjectius sobre els individus que els reben, sinó que, com a conseqüència de la seva administració, permeten observar en moltes ocasions efectes que es poden objectivar perfectament: modificacions de la tensió arterial, la disminució de la secreció gàstrica, augment de l'activitat de les glàndules suprarenals (mesurada per l'augment de neutròfils circulants, disminució de limfòcits i eosinòfils i l'augment de la relació àcid úric/creatinina), contracció pupilar, etc.

Si bé d'una manera general podem estimar que entre un 30% i un 40% dels efectes totals d'una intervenció es poden atribuir a l'efecte placebo, el percentatge no són iguals per a tots els símptomes o les malalties tractats, ni per a totes les persones.

En la figura 1 es poden veure els percentatges d'activitat atribuïts a l'efecte placebo en l'ús de diferents tipus de medicaments i en la figura 2 es poden veure els percentatges d'activitat dels antidepressius atribuïts a l'efecte placebo, segons l'estat civil dels individus tractats.

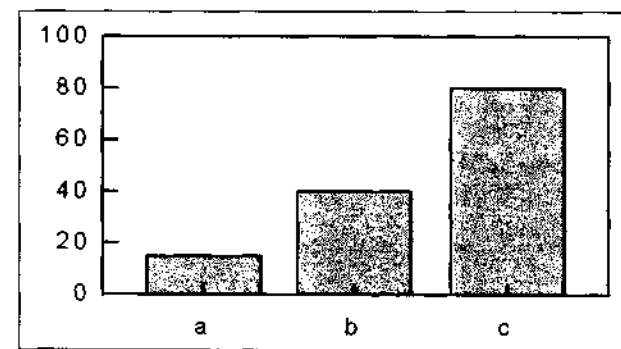


FIGURA 1. Percentatges d'activitat de l'efecte placebo en l'ús de diferents tipus de medicaments (a: antibiòtics i antimetabòlits, b: narcòtics i antidepressius, c: antipruriginosos)

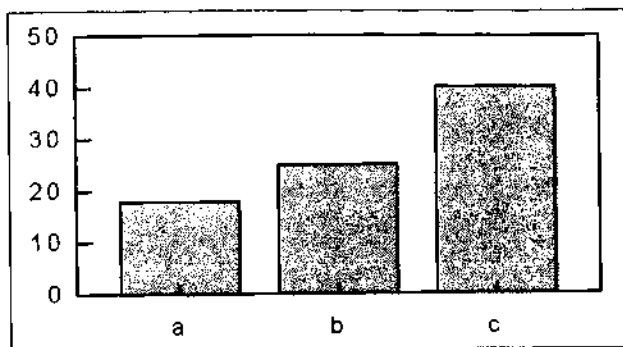


FIGURA 2. Percentatges d'activitat dels antidepressius, atribuïts a l'efecte placebo, segons l'estat civil dels individus tractats (a: solters, b: viduus i divorciats, c: casats).

ELS PLACEBOS EN ELS ASSAIGS CLÍNICS

A més de l'*efecte placebo*, en el tractament d'una malaltia els malalts poden experimentar millores o canvis com a conseqüència d'altres efectes inespecífics entre els quals hem de destacar: l'*efecte Hawthorne*(9), la *regressió a la mitjana* o el *curs natural de la malaltia*.

L'*efecte Hawthorne*, que existeix també en els estudis epidemiològics observacionals, ja que és un fenomen comú a totes les ciències socials, és l'efecte que es deu a la tendència de les persones a canviar el seu comportament quan se senten objecte d'interès i d'atencions especials, independentment de la naturalesa de la intervenció a què estan sotmesos. Els pacients estan ansiosos per complaure els seus metges i fer que aquests se sentin més eficaços, d'una manera particular aquells pacients que s'han ofert voluntàriament a participar en l'estudi.

La *regressió a la mitjana* és un efecte inespecífic que s'observa quan un pacient seleccionat per un tractament presenta uns valors extrems en algun dels mesuraments utilitzats per avaluar la malaltia (pressió arterial, febre, etc.). Normalment, perquè s'esdevingui aquest fenomen han de coincidir dues circumstàncies: la selecció dels pacients a partir dels valors d'una variable i l'existència d'un cert grau de variabilitat intra-individual en les mesures successives de la variable, bé com a conseqüència d'una variabilitat fisiològica vertadera, bé com a conseqüència de canvis en les circumstàncies ambientals o bé com a fruit d'errors aleatoris en la mesura de la variable (10). Com més extrem és el punt de tall elegit i més gran és la variabilitat de la mesura, més gran serà l'efecte de regressió a la mitjana (11,12,13). Una milloria en aquestes manifestacions es pot deure simplement a raons estadístiques, ja que el malalt rarament es troba permanentment en els valor més alts.

En la pràctica mèdica habitual és freqüent comprovar que alguns malalts deixen de complir els criteris de la malaltia diagnosticada o passen a ocupar un altra categoria diagnòstica sense intervenció externa aparent. Aquesta inconsistència en el diagnòstic i en la classificació dels pacients sol ser deguda a la regressió a la mitjana.

En el procés de reclutament dels pacients per a un assaig clínic es té tendència a seleccionar de forma natural individus amb exacerbació de la seva condició clínica, que, en moltes ocasions, tindran un curs natural amb tendència a la remissió.

Així, en els assaigs clínics no controlats la regressió a la mitjana pot explicar totalment o parcialment l'aparent eficàcia de moltes intervencions, eficàcia moltes vegades molt superior en subgrups que semblen respondre particularment bé a una intervenció determinada i que moltes vegades són els dels individus més greus. Per exemple, en casos de diverticulosi el sègol accelera el trànsit intestinal dels pacients que inicialment el tenien més lent i, en canvi, retarda o frena el trànsit dels pacients que inicialment el tenien més ràpid.

Quan els efectes de la regressió a la mitjana se sumen a l'efecte placebo, els resultats poden ser sorprenents, cosa que constaten freqüentment els metges i, encara més, els curanderos i els xarlatans.

La *història natural de la malaltia* o milloria previsible es presenta en aquelles malalties que tenen un curs natural que acaba portant a la milloria o a la curació. En ocasions la intervenció pot coincidir amb una milloria o una curació però no ser-ne la causa. De vegades, en malalties de curs totalment imprevisible, el curs natural de la malaltia no porta a la curació, però, com en el cas anterior, presenta períodes de remissió que poden ser interpretats com una milloria o una curació. (figura núm. 3).

Quan es dissenya un estudi per conèixer l'activitat d'una intervenció determinada, normalment s'introdueix un grup de comparació anomenat "*grup control*".

Si l'estudi es fa per conèixer l'acció específica de la interven-

ció, és a dir, amb una "*actitud explicativa*", s'efectua al "*grup control*" una intervenció d'eficàcia ja coneguda (èticament és el correcte) i si no existeix cap tipus d'intervenció, aquesta ha de ser substituïda per un "*placebo*". Tant en un cas com en l'altre, ambdues intervencions han de ser indiferenciables per als pacients.

L'objecte d'aquest grup control és igualar els efectes inespecífics d'una intervenció en els grups estudiats (figura núm. 4). Ja que els efectes inespecífics no es poden eliminar, es tracta d'igualar-los en tots els grups estudiats.

Per tant, totes les intervencions han de ser totalment idèntiques i indiferenciables per als pacients. Si el grup control rep, per

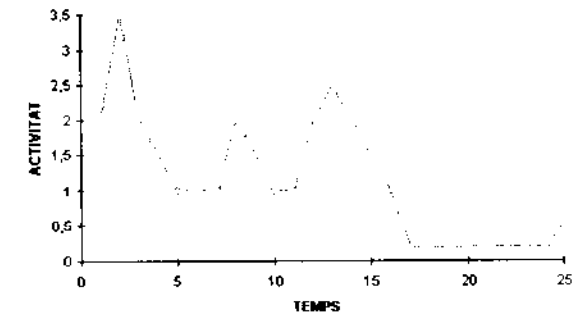


FIGURA 3. Història natural del lupus eritematos sistèmic d'un pacient abans de l'aparició dels immunosupressors, (reproduït de Ropes M. Systemic Lupus Erythematosus. Cambridge: Harvard University Press, 1976).

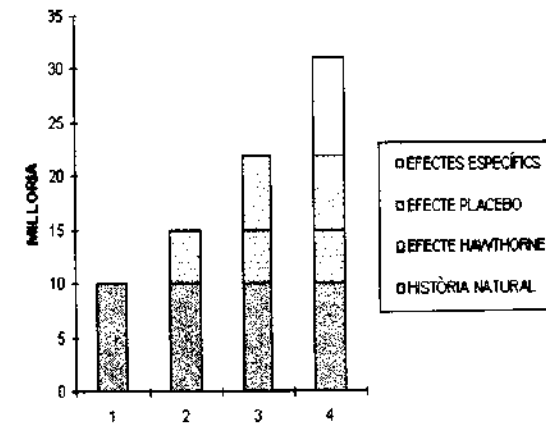


FIGURA 4. Efectes totals d'una intervenció vistos com una suma d'efectes inespecífics i d'efectes específics

exemple, un tractament farmacològic, aquest ha de ser idèntic al que reben els altres grups, tant en l'aspecte general: color, olor, textura, mides, etc., com en la forma d'aplicar-lo o administrar-lo: mateix nombre de dosis, mateixa pauta d'administració, etc. La distribució dels individus dels diferents grups d'una manera aleatòria "equilibra" els biaxos i dona validesa a l'estudi.

El fet de descompondre els efectes inespecífics en diferents parts: efecte degut a l'acte mèdic, efecte Hawthorne, regressió a la mitjana i història natural de la malaltia, té, a més d'un interès acadèmic, un interès pràctic en el cas que vulguem aïllar i conèixer el pes de cadascun d'aquests efectes.

Si realment volem conèixer quina part d'activitat específica té una intervenció, en els estudis s'ha d'incloure un grup sotmès només a placebo. Aquest grup és el que planteja més problemes en els assaigs clínics ja que en moltes ocasions xoca d'una manera frontal amb l'ètica.

Això ens permet conèixer el pes de tots els efectes inespecífics d'una manera global. Però si incloem en l'estudi, a més d'un grup tractat amb placebo, un grup no tractat, podem separar l'efecte placebo absolut de l'efecte de regressió a la mitjana. Si hi incloem, a més, un grup sense tractament però amb presència activa del metge, podem separar i conèixer el pes de la interacció metge-pacient dins l'efecte placebo absolut.

En canvi, si l'estudi s'efectua sota una "*actitud pragmàtica*", és a dir, per conèixer només les repercussions pràctiques d'una intervenció, és més normal utilitzar un grup control sense cap tipus d'intervenció. No hi ha cap raó per neutralitzar l'efecte placebo ja que això ens allunyaria de la pràctica mèdica habitual on l'efecte placebo com després veurem no és quelcom indesitjable sinó una eina valuosa i utilitzada.

Per tant, quan estudiem l'activitat d'una intervenció, l'efecte placebo i els altres efectes inespecífics tenen unes connotacions negatives que es tracten de neutralitzar.

Però, té el placebo algun altre interès en els assaigs clínics?
En algunes ocasions, el placebo pot ser útil per igualar dues

pautes terapèutiques diferents, contribuint així a l'emascament. Si, per exemple, volem comparar els efectes del tractament d'un medicament A amb l'associació de A més un medicament B, donarem al primer grup A (en una forma farmacèutica indiferenciable de B i del placebo) més un placebo i donarem al segon grup A més B, i, cas que hi hagi un grup control placebo, li donarem placebo més placebo.

En altres ocasions, per exemple en els *assaigs creuats*, on ha d'haver-hi un període d'"eixugament o rentat" (*wash-out*), el placebo pot constituir una excel·lent ajuda psicològica per als pacients, que durant aquest període veuen que estan rebent tractament.

També és útil en les fases d'inici dels estudis per permetre als investigadors observar l'estabilització de la malaltia que es vol tractar o per acostumar els pacients a la rutina i el seguiment de la investigació.

ÚS I ABÚS DEL PLACEBO EN ELS ASSAIGS CLÍNICS

Durant molts anys el placebo s'ha utilitzat poc en els assaigs clínics i això ens ha portat a un cert desconeixement de la verdadera activitat de moltes intervencions utilitzades en terapèutica. La Food and Drug Administration (FDA) i altres agències reguladores han donat un fort impuls a la utilització d'un grup placebo dins dels estudis de l'activitat de determinades intervencions.

Ens trobem, però, entre dos aspectes d'un problema que estan completament enfrontats. D'una banda, a la ciència i als investigadors els interessa conèixer si una intervenció és activa o no i quin grau d'activitat té. A la mateixa banda tenim la indústria farmacèutica i altres indústries que operen en el camp sanitari, que, basant-se en les regles del lliure mercat, per a l'aprovació d'un producte, tractament, instrument, etc., només necessiten demostrar davant les administracions sanitàries que són aquells eficaços i segurs d'una manera absoluta i no en termes comparatius amb altres productes ja existents. Aquesta comparació, en molts països, es deixa per a un altra fase, quan es vol decidir si el producte ha de ser finançat o no per la sanitat pública o per companyies privades d'assegurances.

També hem de considerar, a favor d'un grup tractat amb placebo en els assaigs clínics com a eina de comparació, que l'ús d'aquest ens permet treballar amb un nombre més assequible de pacients. Si tenim en compte que, a causa dels errors aleatoris, per poder obtenir resultats estadísticament significatius amb un grau de confiança suficient és necessari realitzar els estudis amb un nombre gran de pacients i que aquest nombre depèn, entre altres coses, de les diferències que vulguem ser capaços de detectar, i si considerem que en el camp de la terapèutica els avanços es fan pas a pas i que moltes vegades aquests passos són molt petits, veurem clarament que per poder trobar diferències estadísticament significatives quan comparem una intervenció nova amb una d'eficàcia ja coneguda pot ser necessari treballar amb grups

molt nombrosos de pacients. En canvi, per poc activa que sigui una nova intervenció, les seves diferències amb l'efecte placebo sempre seran més grans que les obtingudes en comparar dos productes actius i el nombre de pacients necessari per obtenir una bona precisió en els resultats de l'estudi serà més baix.

Finalment, l'ús d'un grup placebo, a més d'un grup tractat amb un producte actiu, constitueix una excel·lent eina per validar internament un assaig clínic, de manera especial quan els resultats no mostren diferències entre el grup tractat amb un producte actiu conegut i el tractat amb el producte que s'està estudiant i volem discernir si les diferències són inexistents o si és que no les trobem perquè no hem dissenyat bé l'estudi.

D'altre banda, ens trobem amb qüestions i problemes de tipus ètic. Després de la Segona Guerra Mundial, com a resposta a les atrocitats comeses pels nazis es va establir el que podríem denominar la pedra angular de l'ètica en experimentació humana, que és conegut amb el nom de **Codi Nuremberg** (14).

Posteriorment, l'any 1984 l'Organització Mundial de la Salut va efectuar l'anomenada **Declaració d'Hèlsinki** (15), en la qual es col·locaven els drets dels pacients individuals per sobre dels drets de la societat, dels pacients futurs i de la ciència. La Declaració puntualitzava, en relació amb els estudis experimentals clínics: "*En qualsevol estudi clínic, a cada pacient, inclosos els del grup control, se li ha d'assegurar el millor mètode provat de diagnòstic i tractament terapèutic*".

La Declaració indicava que els estudis realitzats fora del marc d'aquesta no havien de ser publicats, però la realitat ens demostra que encara se'n fan fora del marc de la declaració esmentada, amb el vistiplau d'agències reguladores i panells d'experts.

Com ja hem dit abans, la mateixa *FDA*, que es regeix pel *Code of Federal Regulations*, ha impulsat fortament l'ús del placebo. En el Codi, d'una banda, diu: "*La droga en estudi es compara amb una teràpia efectiva coneguda, per exemple, quan la condició tractada és tal que l'administració de placebo o la*

manca de tractament podria ser contrària a l'interès del pacient". Però en una altra part està escrit: "*L'estudi d'un tractament actiu ha d'incloure grups addicionals de tractament, com per exemple un control amb un placebo ...*".

En la pràctica, fins aquest moment els funcionaris de l'agència reguladora americana han considerat el grup tractat amb placebo com una peça fonamental dels estudis i en les guies mestres de l'agència s'indica la necessitat de grups control tractats amb placebo en els estudis de medicaments destinats al tractament de desordres de severitat moderada i del dolor, fins i tot si existeix un tractament alternatiu.

Els problemes de tipus ètic que presenta l'ús d'un grup placebo en assaigs clínics en els quals s'estudia l'eficàcia d'un tractament per a una malaltia greu que ja té un o més tractaments coneguts, queden ben clars. Situacions extremes, com l'assaig de la penicil·lina per a infeccions respiratòries causades per estrep·tocoques utilitzant un grup placebo (16), o l'assaig d'anticonceptius orals enfront de placebo en la prevenció de l'embaràs (16), són fàcils de tipificar.

Però hi ha altres assaigs clínics en els quals decidir en pro o en contra de la presència d'un grup placebo, des del punt de vista ètic, és molt difícil. Hi ha arguments a favor de l'ètica. Potser el principal és que en desordres de severitat moderada no es causa cap perjudici a la salut dels pacients no tractats amb producte actiu. El "*consentiment informat*" per part del pacient és un altre argument utilitzat pels qui preconitzen l'ús del placebo que probablement no és vàlid. El fet que el pacient conegui i accepti que fruit de l'atzar podrà ser assignat a un grup que no rebrà cap tractament actiu, no és cap argument a favor de l'ètica de l'assaig. Encara que amb el consentiment s'hagi respectat el principi d'autonomia amb l'assignació al grup placebo, es conculca un principi més important: el de la no-maleficència.

Recentment Rothman i Mitchels (17) han fet una forta crítica per la manca d'ètica de l'ús d'un grup placebo en una sèrie d'estudis realitzats els últims anys sobre la ivermectina, l'ondansetron o diferents tractaments de l'artrosi reumatoide, la depressió o la

insuficiència cardíaca congestiva. En canvi, García-Alonso i col. (18), analitzant els mateixos casos troben que si bé en molts d'aquests s'havia anat massa lluny en l'ús del placebo, en altres aquest pot estar plenament justificat, ja que, encara que en tots els estudis existien tractaments d'eficàcia reconeguda, en molts casos faltava determinar les pautes posològiques adequades, la durada dels tractaments, etc.

Els mateixos autors (18) proposen un decàleg sobre els criteris per a l'ús del placebo en investigació clínica que tracta de compaginar el respecte pels principis ètics individuals amb els avantatges pràctics i els beneficis que obté la societat amb la utilització d'aquell.

DECÀLEG DE CRITERIS PER A L'ÚS DEL PLACEBO EN LA RECERCA CLÍNICA (I) (18)

- 1.- L'ús del placebo en la recerca clínica s'ha d'efectuar en el context d'assaigs formals que compleixin els requisits legals que regeixen el desenvolupament de noves entitats químiques o biològiques en éssers humans.
- 2.- L'ús de placebo ha d'estar justificat explícitament en el protocol de l'estudi, el qual, a més, ha d'incloure una descripció detallada dels possibles riscos i beneficis associats a la seva utilització.
- 3.- El full de consentiment informat del pacient ha de descriure explícitament el placebo com una substància inactiva utilitzada com a comparació.
- 4.- Els assaigs clínics d'una grandària mostral moderada o gran, o de duració llarga, han d'incloure en el seu protocol un pla d'anàlisis intermèdies, les quals ha de revisar periòdicament un comitè de seguiment extern.
- 5.- L'administració d'un fàrmac actiu és obligatòria sempre que s'hagi demostrat de manera concloent l'eficàcia del fàrmac o que de la manca d'administració d'aquest pugui resultar un dany o una lesió permanent. Malgrat això, pot justificar-se l'ús del placebo quan el tractament estàndard estigui associat a una elevada freqüència d'efectes adversos greus.
- 6.- La utilització de placebo en substitució de fàrmacs eficaços durant períodes limitats de temps pot justificar-se en estudis de recerca de dosis, durant els períodes de pre-inclusió, en les fases de rentat dels assaigs creuats o en l'avaluació a curt termini de l'eficàcia d'un fàrmac sobre variables intermèdies, sempre que la no-administració del fàrmac actiu no doni com a resultat previsible un dany o lesió permanent.
- 7.- La demostració de l'eficàcia d'un determinat fàrmac sobre

variables intermèdies no impedeix necessàriament la utilització del placebo en l'avaluació de variables de supervivència.

- 8.- En intervencions preventives, l'ús del placebo serà acceptable sempre que els fàrmacs actius no hagin demostrat la seva eficàcia sobre variables de supervivència o altres de gran rellevància clínica.
- 9.- L'addició d'un placebo al tractament estàndard per a l'avaluació de nous tractaments és justificable des del punt de vista ètic.
- 10.- La utilització de placebo en assaigs clínics amb voluntaris sans i en estudis de farmacocinètica és perfectament acceptable.

L'EFECTE PLACEBO EN LA PRÀCTICA MÈDICA GENERAL

L'efecte placebo és molt vell, probablement tant vell com la medicina. Segons Thomas (19), ens hem de remuntar als primers dies de la societat humana, quan algú de la tribu va descobrir que mostrant interès per una persona malalta i fent quelcom que simbolitzés aquest interès la persona malalta es trobava millor.

Fins i tot en l'actualitat, malgrat tot el nostre bagatge científic i els progressos tecnològics, l'efecte placebo és present i exerceix un important paper en la nostra pràctica mèdica, encara que moltes vegades d'una manera involuntària.

La situació en què un metge rep un malalt, es mira la seva història clínica, l'examina, parla amb ell i després d'uns moments de reconsideració li comunica un diagnòstic i li fa una prescripció d'un producte inert (un placebo) dient-li: "Això li anirà bé" i, efectivament, li va bé i el malalt millora o es cura, no és una situació corrent i, amb tota seguretat, no seria considerada una medicina científica.

En canvi, amb una elevada freqüència el metge, després de mirar la història clínica del pacient, d'examinar-lo detingudament, d'interpretar els resultats de nombroses proves (anàlisis clíniques, raigs X, escàners, etc.), incapaç d'efectuar un diagnòstic correcte, ple de dubtes, fa un diagnòstic físic o psicològic, totalment probabilístic, i llavors efectua una prescripció tot dient al pacient: "Això el posarà bé", i, efectivament, el malalt es posa millor o es cura, això també és efecte placebo, encara que no reconegut pel metge.

A part de les rares ocasions en què el placebo es prescriu deliberadament com a tractament, els seus efectes són presents en la pràctica mèdica habitual, seguint l'esquema de la segona situació exposada, amb una elevada freqüència. Quan hi ha dubtes

sobre el diagnòstic augmenten les probabilitats de donar un tractament no efectiu ni indicat que actuarà només com a placebo. L'èxit del tractament farà creure al metge que tant el seu diagnòstic com el tractament prescrit han estat encertats.

El metge que prescriu un antibiòtic per a una infecció viral i veu com el seu pacient es recupera, pensa en aquests termes, però en realitat el pacient s'ha recuperat seguint el curs natural de la malaltia.

Determinats estudis realitzats (20,21) demostren que entre un 40% i un 60% dels pacients no poden ser diagnosticats correctament. Thomas (22) va dur a terme l'any 1972 una investigació en la qual va demostrar que un 43% d'entre 3848 pacients no havia estat diagnosticat en ferm. Aquests pacients van ser tractats amb placebo i un 82% es van posar bé.

Una part important de l'efecte placebo és la prescripció, però una part també molt important és la relació metge-pacient durant la consulta. Thomas (23) va realitzar l'any 1987 un treball sobre un grup de dos-cents pacients sense diagnòstic definitiu, amb símptomes però no amb signes físics anormals, els quals van ser distribuïts d'una manera aleatòria en quatre tipus diferents de consulta mèdica: consulta mèdica desenvolupada d'una manera positiva, amb i sense prescripció de tractament, i consulta mèdica desenvolupada d'una manera negativa, també amb i sense prescripció de tractament. Dues setmanes més tard va trobar diferències estadísticament significatives, en relació a la millora, entre els pacients tractats d'una manera positiva i els tractats d'una manera negativa. No hi havia diferències significatives entre els pacients que havien rebut tractament i els que no n'havien rebut.

El poder terapèutic del metge durant la consulta mèdica és important (24). Blau, en un congrés internacional, deia l'any 1985: *"El metge que no tingui efecte placebo sobre els seus pacients hauria de ser patòleg o anestesista."* Quan el soroll de les rialles a la sala va afluïxar, va afegir: *"Correixo, m'he equivocat amb l'anestesista. Aquest visita els seus pacients la nit abans de l'operació quirúrgica i si aconseguix la seva confiança sap que l'endemà podrà administrar una dosi més petita d'anestèsia."*

En el passat, els metges tractaven els seus pacients d'una manera diferent a l'actual. Podríem dir que, en termes generals, en el seu tracte hi havia una barreja d'autoritarisme i paternalisme. La manera de dur la consulta era positiva i el metge, als ulls del pacient, estava rodejat d'una aura de saviesa. El metge en si mateix tenia un poder terapèutic molt gran.

En l'actualitat les consultes estan fonamentades bàsicament en principis científics. S'han produït canvis en la societat que han transformat les relacions metge-pacient. L'antiga consulta autoritària ha donat pas a una consulta on, entre el metge i el pacient, hi ha una relació quasi d'igualtat. El metge vol ser comunicatiu, honest i negociador amb el pacient, però això probablement ha fet perdre bona part de l'efecte placebo de la consulta. Respecte a aquest tema, Pendleton i col. (25) diuen: *"Hi ha d'haver costos relacionats amb els pacients que són privats dels efectes redactors de l'ansietat d'un potent guaridor"*.

Evidentment, deixem a part aquelles consultes, probablement les més freqüents d'enguany, en què la massificació impedeix que el metge tingui pràcticament contacte amb el pacient.

L'any 1996, Hart i Dieppe (26) deien: *"Metges, infermeres i administradors han estat encoratjats per donar major prioritat als procediments tècnics i a les intervencions farmacològiques que a les relacions humanes. Els polítics s'han cregut que els costos dels avanços tècnics poden ser compensats reduint els costos laborals"*. Els mateixos autors indiquen en el mateix treball que tenir cura dels malalts ha estat l'eix de la pràctica mèdica en totes les cultures al llarg de la història i que encara avui dia és el que més motiva els treballadors del camp sanitari. Segons aquests, però, tractar de reduir la importància de l'assistència mèdica a l'obtenció només de l'efecte placebo és un insult a la importància d'aquest aspecte de les professions sanitàries.

L'assistència als malalts no sols dona suport passiu, sinó que és un tractament actiu. Els efectes de l'assistència mèdica són mesurables i fins i tot afecten la mortalitat hospitalària (27). Weinberger i col. (28) l'any 1989 van efectuar un estudi observacional el resultat del qual suggeria que els pacients amb

osteoartritis milloraven en relació amb el dolor i el seu estat físic i psicològic només amb dues trucades telefòniques cada setmana. Malgrat que els seus resultats van ser discutits i que la millora dels pacients va ser atribuïda al fet que aquests, després de la trucada, prenen més medicaments i feien més fisioteràpia, comprovacions posteriors van demostrar que això era fals.

Chaput de Saintonge i Herxheimer (29), en un interessant treball proposen una sèrie de mesures per incrementar l'efecte placebo, no oblidant mai l'ús de productes actius. En relació amb el reflex condicionat proposen una sèrie de consells, que considerem interessant repassar, sobre les prescripcions, les paraules, el contacte físic i els gestos, l'entorn, les intervencions a nivell social i la fe:

Prescripcions:

- Elegir tractaments que tinguin una aparença o una via d'administració associades als efectes placebos més forts. Per exemple, les càpsules més grans fan més efecte que les més petites, les injeccions són més efectives que els comprimits, les càpsules grogues estimulen els efectes antidepressius i les blanques els efectes analgèsics o hipnòtics.
- Reforçar els efectes farmacològics amb suggestió específica.
- No utilitzar placebos sols. La teoria del reflex condicionat ens permet esperar efectes placebos més grans quan utilitzem tractaments actius molt efectius. L'ús continuat de productes inactius sols porta a "l'enfonsament del placebo".
- Tenir cura dels efectes col·laterals, que, encara que normalment són de poca importància, ocasionalment poden ser importants.

Paraules, contacte físic i gestos:

- Explicar al pacient l'evolució de la malaltia. La prescripció d'una droga d'efectes incerts, conjuntament amb una afinada predicció

del resultat final de la malaltia, suggerirà que el medicament ha estat el responsable d'aquest final. En el cas de disposar de diferents tractaments, cal informar el pacient de les diferents possibilitats. Això dóna al pacient fe en el metge ja que l'ajuda a creure que domina els esdeveniments. No es pot oblidar informar de possibles moments difícils: "*Primer es posarà pitjor abans de millorar, però vostè ho superarà*".

- Assegurar la continuïtat de l'atenció mèdica, rebre els pacients amb puntualitat i refrenar les crítiques a la seva falta de comprensió de la malaltia.
- Utilitzar estímuls comunament associats amb l'alleugeriment dels símptomes desagradables.

Paraules, contacte físic i gestos:

- Elegir una intervenció no específica que sigui creïble. Això depèn del coneixement dels pacients i de les experiències personals i les creences d'aquests.
- Donar senyals que facin sentir segur el pacient. Molts pacients han après durant la seva infància a associar senyals verbals o ambientals amb seguretat emocional o física.
- Ser optimista però amb cura. No està ben demostrat que sigui beneficiós per al malalt ser optimista quan el resultat final ha de ser fatal.

Entorn:

- Mostrar signes de ser un bon metge. Exposar: títols universitaris, altres títols, diplomes de cursos, etc. Una bona reputació com a metge augmentarà el poder guaridor d'aquest.
- Demostrar compassió per les experiències negatives que ha tingut el pacient en relació amb l'atenció mèdica. Això ajudarà el metge a distanciar-se, als ulls del malalt, dels altres metges que no donen una atenció de qualitat.

Intervencions a nivell social:

- Augmentar la publicitat als medis de comunicació dels èxits de la medicina i minimitzar-ne els fracassos. Els periodistes creuen que la publicitat dels accidents en terapèutica, cirurgia, etc. beneficia la salut del públic, però en realitat, és perjudicial.
- Una fita realística és no perseguir una salut perfecta. Hem de considerar que entre un 70% i un 80% de les persones tenen alguna dolença cada dia, la qual cosa suggereix que la salut perfecta és impossible. La millor manera d'incrementar la salut d'un país és preparar-lo per a la malaltia. Com a mínim això permet passar del pessimisme de l'ampolla mig buida a l'optimisme de l'ampolla mig plena.

Fe:

- Fer el possible perquè el pacient no tingui raons per dubtar de l'eficàcia del tractament. En tot cas, es pot dir: "Aquest tractament és efectiu en la majoria de la gent, però si es presenta algun problema disposem d'altres possibilitats d'elecció".
- Construir sobre allò en què el pacient tingui fe i assegurar-se que el pacient està d'acord amb l'elecció final de la terapèutica que s'aplicarà. Sempre és millor coincidir amb les preferències del pacient. Malgrat això, si es deixa autonomia total al pacient es reduirà l'efecte placebo de l'autoritat del metge.
- Assegurar-se que els efectes o resultats adversos són atribuïts a causes imprevisibles, al més lluny possible de la terapèutica aplicada.

L'EFECTE PLACEBO EN PSIQUIATRIA

En general s'espera que l'efecte placebo es presenti més fàcilment quan el punt final d'un tractament és un canvi en el comportament.

En el camp de la psiquiatria els placebos "no farmacològics", és a dir, els lligats a la suggestió, a la persuasió i a les expectatives de curació, tenen un paper molt important. En moltes ocasions és realment difícil distingir entre placebo i teràpia, ja que en aquesta especialitat mèdica s'apliquen moltes tècniques de psicoteràpia que, aplicades a altres especialitats, diríem sens dubte que estaven destinades a potenciar els efectes inespecífics d'una intervenció.

En l'atenció psiquiàtrica especialitzada, en conseqüència, les variables que depenen de la persuasió poden pesar més que en qualsevol altra pràctica mèdica, especialment davant d'aquelles malalties que responen bé a la psicoteràpia, i els pacients solen rebre aquest tipus d'atenció a més dels tractaments farmacològics necessaris, prescrits a dosis adequades i durant el temps suficient. Dissortadament, les malalties de tipus psiquiàtric tenen una prevalença molt alta en el món desenvolupat i un gran nombre de pacients, per manca d'especialistes suficients, han de ser diagnosticats, atesos i tractats pels metges de medicina general, que, per la seva formació, tenen pocs coneixements de psiquiatria (30).

Això fa que el tractament psicoterapèutic sigui nul i que els tractaments farmacològics siguin moltes vegades inadequats, és a dir, siguin el que es pot anomenar placebos impurs. Ja hem dit, quan hem parlat de la pràctica mèdica general, que les prescripcions sub-terapèutiques o inadequades per manca d'un diagnòstic correcte no eren res més que placebos.

S'ha vist, per exemple, en estudis d'utilització de medicaments, que la prescripció de benzodiazepines en medicina general

és moltes vegades inapropiada en termes d'indicació, població diana, dosis, duració del tractament i prescripció concomitant de dues o més drogues de la mateixa categoria farmacològica (31). Així, en el tractament de l'ansietat es prescriuen majoritàriament dosis de 5 mg o menys, que són clarament sub-terapèutiques, i en el tractament de la depressió s'ha vist que tan sols prop d'una tercera part dels pacients són tractats durant un mínim de quatre setmanes, que més de les dues terceres parts reben dosis de menys de 150 mg/dia, que la majoria reben dosis que estan per sota de les dosis efectives i que almenys la meitat de les prescripcions són de repetició, sense consulta.

L'EFECTE PLACEBO EN CIRURGIA

És evident que l'efecte placebo també està present en la cirurgia. Apart dels efectes específics propis de la intervenció, existeix una "aura" al voltant d'una operació quirúrgica: les esperances, el cirurgià, l'entorn, l'anestèsista, la incisió, etc. que contribueix, sens dubte, al resultat final.

Les esperances o expectatives estan influïdes per les experiències d'amics, coneguts i altres pacients del cirurgià. També per la durada de la malaltia i per la quantitat de dolor, sofriment i estrès del pacient. Tampoc podem oblidar la influència del que el pacient ha llegit, sentit o vist en els medis de difusió, particularment a la televisió, on són freqüents les sèries sobre metges, hospitals i operacions quirúrgiques.

Els cirurgians, normalment extravertits i entusiàstics, contribueixen moltíssim en les seves consultes a l'efecte placebo. L'any 1961 Beecher (32) va intentar analitzar l'efecte placebo que es deu al cirurgià, comparant els resultats obtinguts en una mateixa intervenció quirúrgica, sense efectes específics, per un cirurgià "entusiàstic" i per un cirurgià "escèptic". En la seva anàlisi conclouia que els resultats eren significativament millors per al cirurgià "entusiàstic". Aquests resultats podrien explicar, en part, el fet molt freqüent que determinats cirurgians no aconseguixin obtenir els mateixos resultats que l'"inventor o descobridor" mateix d'un nou tipus d'intervenció. Cada dia és més freqüent disposar de més d'una tècnica quirúrgica per resoldre un problema determinat i moltes vegades el pacient pot intervenir en l'elecció d'aquesta. Llavors, els efectes inespecífics de la intervenció poden ser molt incrementats, ja que el pacient, en cas de fracàs, ha de reconèixer, enfront de si mateix i enfront d'amics i parents, que es va equivocar. Aquest fet és encara més evident si l'operació quirúrgica elegida tenia un preu exageradament superior al d'altres que tenia l'opció de triar.

Dissortadament, en cirurgia és molt difícil valorar el pes de l'efecte placebo en les intervencions. Les "falses operacions" o "operacions simulades" no són ètiques en absolut. No es pot obrir l'abdomen d'una persona només per simular una operació quirúrgica. Fins i tot en aquells comptats estudis en els que s'ha realitzat una operació simulada -consideracions ètiques apart- i que reuneixen els criteris per permetre avaluar l'efecte placebo, no hi ha hagut un grup control no tractat.

Potser el més semblant en cirurgia al que hem anomenat placebos impurs -tractaments de productes actius prescrits per a una malaltia enfront de la qual no tenen cap mena d'activitat- siguin les operacions per extirpar l'apèndix a pacients diagnosticats d'apendicitis aguda que en realitat no tenen cap problema a l'apèndix. Aquest pacients no solen retornar a la consulta fins passats de tres a sis mesos, una vegada exhaurit l'efecte placebo, i llavors solen ser diagnosticats d'adhesions o budell irritable.

Malgrat les dificultats de tot tipus, existeixen alguns estudis que, amb les seves mancances, han estudiat la magnitud de l'efecte placebo en cirurgia. Probablement un dels estudis més ben documentats sigui el realitzat per Cobb i col. (33) sobre el lligament de l'artèria mamària interna per al tractament de l'angina de pit. Aquesta operació va esdevenir un tractament corrent de la isquèmia de miocardi durant la dècada dels cinquanta. Com a conseqüència d'un descobriment fortuït d'Adams, que va trobar una resposta molt forta en un pacient al qual havia practicat l'operació però al qual no havia lligat l'artèria, Cobb i col. van dissenyar molt bé un estudi, encara que amb pocs pacients, per esbrinar què havia d'efecte placebo en aquesta tècnica, aplicada a una malaltia gens sospitosa de guarir-se espontàniament. Després d'una investigació preoperatoria que incloïa electrocardiografia, proves de tolerància a l'esforç, etc. els pacients van ser assignats a l'atzar al grup al qual es practicaria un lligament de l'artèria mamària interna o al grup al qual només es practicaria una incisió per simular l'operació. El cegament del cirurgià consistia que no coneixia si practicaria el lligament o no fins després de fer la incisió, en què se li mostrava una targeta on se li deia el que havia de fer. El seguiment post-operatori i els resultats van

ser avaluats per un tercer metge que no sabia quin dels dos tipus d'intervenció s'havia practicat al pacient. El resultat ve ser que no hi havia diferències entre el lligament i la operació simulada.

Si bé en aquest estudi, com en altres que s'han realitzat, es troba a faltar un grup control sense cap tipus d'intervenció per avaluar millor la magnitud de l'efecte placebo, sembla que aquest suposa aproximadament un 35% de la resposta, percentatge que no és discordant amb el trobat en altres tipus de placebo. En relació amb la seva durada, evidentment hi ha diferències entre aquells processos en què l'efecte placebo se superposa amb millores degudes al curs natural de la malaltia i aquelles en què no. També hi ha diferències a favor de les tècniques més invasives. Però, en conjunt, podem dir que l'efecte placebo té una durada d'uns tres mesos.

Una valoració exacta de la magnitud de l'efecte placebo és especialment important en cirurgia, ja que el risc associat a les operacions quirúrgiques és relativament alt. Si l'efecte que s'obté és només efecte placebo, és millor elegir altres intervencions més segures. Dissortadament, la història de la medicina està plena d'exemples d'operacions quirúrgiques que havien estat de moda en un moment determinat i que després s'ha vist que no tenien cap efecte específic. La nefropèxia o fixació quirúrgica d'un ronyó ectòpic o mòbil, la colectomia per al tractament de l'epilèpsia o la laparotomia per al tractament de la tuberculosi abdominal, són bons exemples del que acabem de dir (34).

D'altra banda, normalment hi ha aspectes monetaris associats a la cirurgia i això és especialment important en les noves tècniques que apareixen, es posen de moda, solen tenir uns preus molt elevats i només hi ha pocs cirurgians que les practiquin. Un bon exemple del que s'ha esmentat és la cirurgia laparoscòpica. S'argumenta que sense l'accés quirúrgic a l'abdomen, els pacients es recobren millor i s'escurcen les estades a l'hospital i el retorn al treball i a la vida normal. Es poden comptar amb els dits de la mà els estudis ben realitzats per demostrar aquestes diferències i, per exemple, en el cas de la colecistectomia i l'apendicectomia no tant sols s'ha vist que no hi ha diferències, sinó que aquestes

estan a favor de la cirurgia clàssica. Això, malgrat que no s'havia eliminat en cap dels estudis l'efecte placebo degut a la publicitat i als efectes psicològics que rodegem a aquesta cirurgia incruenta.

Probablement el millor treball en aquest camp ha estat el realitzat per Majeed i col. (35) per comparar la colecistectomia realitzada per laparoscòpia amb la realitzada mitjançant una petita incisió. Aquest treball era a doble cec, ja que la randomització es feia al quiròfan i ni el pacient ni els metges ni les infermeres que tenien cura dels operats i avaluaven els resultats sabien quin tipus d'intervenció s'havia fet al malalt, ja que els embenatges que portaven eren idèntics. L'anàlisi dels resultats va demostrar que no hi havia diferències en el temps d'hospitalització, però que els costos i el temps de durada de l'operació eren superior en la laparoscòpia.

El poder de generar efecte placebo de les gran màquines modernes a les quals s'atribueixen efectes quasi miraculosos, és molt important. Així, per exemple, la litotripsia, que utilitza ones ultrasòniques per triturar pedres al ronyó o a la vesícula biliar, és una tècnica que es va introduir a la dècada dels vuitanta i que va generar grans expectatives. Malgrat això, l'any 1988 el Departament de Salut del Regne Unit va realitzar un assaig cínic randomitzat comparant la litotripsia extra-corporal amb la colecistectomia en el tractament de càlculs vesiculars simptomàtics (36). La resposta global als dos tractaments va ser similar, però, amb gran sorpresa, es va veure que la resposta a la litotripsia era la mateixa en persones en què s'havien eliminat els càlculs que en persones que encara els tenien. Podem parlar d'efecte placebo o hem de pensar que només el fet de trencar els càlculs és suficient perquè no es clavin més a la boca del conducte biliar? De moment ens quedem amb el dubte, ja que no seria ètic col·locar els pacients en el litotritor i no posar-lo en marxa, tot simulant els sorolls típics d'aquesta màquina.

El mateix podem dir de les màquines que utilitzen magnetisme, raigs làser, etc. En un estudi per veure els efectes de la teràpia de camps magnètics per soldar ossos trencats, es va treballar amb un petit nombre de pacients amb fractura de tibia la curació dels quals havia fracassat després de cinquanta-dues setmanes. Dels

tractats amb teràpia magnètica, cinc de nou van curar-se, però també van guarir-se cinc de set, dels que havien estat tractats amb la màquina aturada. En un altre estudi es van comparar els efectes del tractament amb ona curta de teixits tous danyats i es va veure que no hi havia diferències entre els que havien estat tractats amb la teràpia estudiada i els que havien estat tractats amb la màquina sense funcionar. Dissortadament, en aquests estudis no hi havia un grup control que hauria permès conèixer la vertadera magnitud de l'efecte placebo aïllat.

EFFECTE PLACEBO I MEDICINES ALTERNATIVES

Els noms que pot rebre aquest tipus de medicina són molt variats i canvien al llarg del temps i dels països: *pratiques paralleles o medicines dolces* (França), *Nicht-Schulmedizin* - *medicines que no s'ensenyen a les facultats de medicina*- (Alemanya), *medicines no ortodoxes, medicines no convencionals* i, més modernament, *medicines complementàries*.

Aquest terme tracta de no ser exclouent i ha estat incorporat per algunes universitats alemanyes, suïsses i angleses, que han creat departaments amb aquest nom. Malgrat això, és difícil aplicar un sol nom a un conjunt tan nombrós de tècniques i teràpies curatives, que, com diuen Murray i Rubel (37), "*moltes són ben conegudes, altres són exòtiques o misterioses, i algunes són perilloses*". Una lectura ràpida de la taula 1, que només és un breu resum d'algunes de les tècniques utilitzades pels qui practiquen aquest tipus de medicina, ens permetrà veure que, si bé algunes poden considerar-se complementàries de la medicina ortodoxa, altres difícilment poden rebre aquest nom. En aquesta taula s'exposen diferents tipus de medicina agrupats principalment segons el mètode utilitzat.

TAULA 1 Tècniques utilitzades en la medicina no ortodoxa.

TÈCNIQUES BASEDES EN UNA VIDA SANA	Naturopatia Purificadors d'aire Ionitzadors d'aire Macrobiòtica Dejuni Hidroteràpia Dieta de Hay
--	--

TÈCNIQUES AMB FONAMENT FÍSIC O FISIOLÒGIC	Ènemes Irrigació del còlon Apliació de ventoses. Acupuntura Digito-puntura Moxibustió Auriculoteràpia Acupressió
TÈCNIQUES AMB FONAMENT FÍSIC O FISIOLÒGIC I AMB MANIPULACIÓ DEL COS	Quiropràxia Osteopatia Osteopatia cranial <i>Rolfing</i> Mioteràpia Tècnica de Rosen Tècnica de Bowen Massatge Reflexologia Vacuflex Tècnica metamòrfica Teràpia de polaritat Massatge biodinàmic
TÈCNIQUES AMB FONAMENT FÍSIC O FISIOLÒGIC I AMB EXERCICIS DEL COS	Mètode de Feldenkrais Tècnica d'Alexander Mètode de Hallenwork Mètode de Trager Chi Kung T'ai chi chuan Ioga
TÈCNIQUES AMB FONAMENT FARMACOLÒGIC	Homeopatia Fitoteràpia Teràpia megavitamínica Minerals celoides Sals de Schuessler Teràpia amb essències florals Remeis arboris Orinoteràpia Aromoteràpia

TÈCNIQUES AMB FONAMENT PSICOLÒGIC	Hipnosi Musicoteràpia Teràpia artística Teràpia de relaxació Entrenament autogènic Meditació transcendental Oració
TÈCNIQUES AMB FONAMENT ENERGÈTIC	Tocament terapèutic Reiki Radiònica Psiònica Teràpies amb cristalls i gemmes Teràpies amb essències de cristalls i gemmes Luminoteràpia Teràpia sonora Teràpia Cymatic
TÈCNIQUES FONAMENTADES EN L'ÚS D'APARELLS	Teràpia magnètica Teràpia electromagnètica Tècniques Kilian (fotografia aural)
TÈCNIQUES MIXTES	Medicina antroposòfica Simonton
TÈCNIQUES FONAMENTADES EN CIÈNCIES OCULTES	Numerologia Piramidologia Dianètica

És impossible fer, encara que sigui molt breument, un repàs als nombrosos mètodes emprats per la medicina no ortodoxa, que, segons Joyce (38), només en el Regne Unit són més de tres-cents i que, d'acord amb un estudi publicat per Eisenberg i col (39), l'any 1993, són utilitzats per aproximadament una tercera part de la població dels Estats Units (34%) per al diagnòstic i el tractament de malalties com: el càncer, l'artritis, el dolor d'espatlla crònic, la SIDA, problemes gastrointestinals, la insuficiència re-

nal crònica i trastorns de l'alimentació. Downer i col. (40) van publicar l'any 1994 els resultats d'un estudi estadístic sobre pacients amb càncer que havien rebut tractaments mèdics no ortodoxos. Segons aquests autors, un 16% dels pacients amb càncer que van contestar l'enquesta havien utilitzat teràpies complementàries. Les més emprades eren: el curanderisme, la relaxació, les dietes, l'homeopatia, les vitamines i la fitoteràpia. Els pacients que havien utilitzat aquestes teràpies eren majoritàriament joves, del sexe femení i de classe social alta. La majoria havien utilitzat aquest tipus de tractaments com a prevenció i la satisfacció pels resultats aconseguits era bona, ja que, com a mínim, els pacients deien que havien obtingut beneficis de tipus psicològic (esperança i optimisme). Només van descriure reaccions adverses envers la fitoteràpia i les dietes.

Però, són els resultats de totes aquestes teràpies només efecte placebo? Els estudis clínics ben realitzats i publicats en revistes de prestigi són pocs. Probablement la medicina alternativa més estudiada, en aquest aspecte, és l'homeopatia. Alguns treballs publicats en revistes científiques prestigioses semblen demostrar que l'homeopatia permet obtenir resultats reproductibles i diferents del placebo en algunes malalties com l'asma (41), la febre del fenc (42), etc., però la majoria de treballs estan publicats en revistes d'homeopatia. Molt recentment s'han publicat alguns treballs basats en la metaanàlisi de treballs considerats correctes en la seva realització (la majoria en revistes d'homeopatia) que demostren que l'homeopatia és quelcom més que un placebo (43,44), encara que posteriorment aquests treballs han estat fortament criticats. En una carta a la revista *Lancet*, Göttsche (45) deia que, com en la medicina halopàtica, en moltes ocasions els bons resultats només tenen com a explicació un o més biaixos presents en el disseny dels estudis o en l'avaluació dels resultats; en molts assaigs homeopàtics pot succeir el mateix. Concloïa: *"Més que acceptar l'absurda idea que el placebo pot ser millor que ell mateix o que l'aigua pot recordar el que havia contingut una vegada, sembla més prop de la realitat assumir que els resultats positius en els assaigs homeopàtics tenen el seu origen en biaixos"*.

Renckens (46), en una carta al mateix número de la revista *Lancet*, criticava els assaigs clínics homeopàtics en el mateix sentit i deia: *"Reivindicacions extraordinàries requereixen evidències extraordinàries i és més probable que els assaigs clínics randomitzats aplicats a absurdes reivindicacions ens portin l'error que no pas que ens il·luminin; L'estudi de l'homeopatia significa l'acceptació dels efectes de molècules absents i la investigació dels efectes de l'acupuntura significa la confiança en estructures anatòmiques inexistents"*.

Vandenbroucke (47), també en una carta a *Lancet* criticant la metaanàlisi realitzada per Linde (44), diu: *"Els assaigs clínics realitzats amb productes homeopàtics no són més que un control en blanc. El problema de l'homeopatia no és que no existeixi una explicació del seu mecanisme d'acció. El desconeixement del mecanisme d'acció ens permetria concedir-li el benefici del dubte. El problema de l'homeopatia és que les "dilacions infinites" dels agents utilitzats probablement no poden produir cap efecte. Un assaig aleatori d'un dissolvent enfront de "dilacions infinites" és tan sols un joc d'atzar entre dos placebos"*. Vandenbroucke, tractant de trobar l'evidència sobre l'homeopatia, acaba la seva carta preguntant-se: *"quin és el fet?"* i troba la resposta repassant la història i la filosofia de la ciència: *"Els esdeveniments es converteixen en fets quan s'invoquen per donar suport a una teoria"*.

EFFECTES ADVERSOS DELS PLACEBOS I EFECTE NOCEBO

Els placebos no produeixen tant sols resultats positius i beneficiosos, sinó que, com altres agents terapèutics, poden produir efectes adversos desagradables.

Beccher (48) descriu diferents efectes adversos observats en diferents estudis: sequedat de boca, nàusees, sensació de pesadesa, mal de cap, dificultats de concentració, mareig, rubor, relaxament, cansament i son. Wolf i Pinsky (49) van fer un interessant estudi sobre el placebo i els seus efectes adversos i van trobar un percentatge elevat de reaccions adverses menors, però prop d'un 10% de reaccions adverses greus. En un estudi realitzat només amb placebos, Blackwell i col (50) van trobar un 32% de reaccions adverses, un 3,5% de les quals van ser greus.

Tal com indica Hahn (51), no s'han de confondre els efectes adversos dels placebos amb l'efecte nocebo. Aquesta confusió es produeix normalment quan només s'intenten establir les diferències a partir dels resultats: si són positius, llavors es parla d'efecte placebo; si són negatius, es parla d'efecte nocebo. Però la diferència entre placebo i nocebo no depèn dels resultats, sinó de les expectatives dels pacients. Si les expectatives són positives, podem parlar d'efecte placebo, amb resultats positius (millora) o negatius (efectes adversos del placebo). Si les expectatives són negatives, podem parlar d'efecte nocebo, amb resultats negatius (malaltia, empitjorament) o positius (efectes adversos del nocebo).

L'efecte nocebo no ha estat revisat tan extensament com l'efecte placebo, però recentment han aparegut alguns articles interessants (51,52,53) que tracten de posar de manifest les diferències d'aquest amb l'efecte placebo i de cercar els seus orígens, que bàsicament es troben en: *el món interior de la persona*, ja que el caràcter, el sentiment i algunes condicions psiquiàtriques estan associats a expectatives negatives, *en determinades malalties i en l'auto-*

escrutini, ja que està ben demostrat que les persones que, per exemple, sofreixen neurosi cardíaca, tenen 3,7 vegades més probabilitats de morir per aquesta causa que les altres persones (54); *en les malalties d'origen social* (missatges negatius de l'entorn de l'atenció mèdica, missatges negatius del medi social i psicològic de la persona), representades molt bé per les epidèmies d'histeria en escoles, fàbriques, ciutats, etc., perfectament descrites al llarg de la història de la medicina; i, finalment, *en els símptomes o malalties auto-induïdes* descrites en persones asmàtiques o al·lèrgiques, com, per exemple, reaccions al·lèrgiques a les roses produïdes per una rosa de plàstic.

Probablement la forma més extrema de l'efecte nocebo sigui l'anomenada mort per *vudú* en els aborígens australians, produïda en una persona que creu que porta un malefici dins seu, molt ben descrita per Cannon(55).

Evidentment, con ja dèiem en parlar del placebo, el que pot ser un nocebo en el nostre entorn i la nostra època potser no seria un placebo en una altra època o en un altre medi social i cultural.

ELS PLACEBOS EN L'ENSENYAMENT

A finals del segle XIX la medicina va fer un salt qualitatiu i es va passar de "*l'art de la curació*" a la "*ciència de la terapèutica*", com a conseqüència dels nous descobriments dels agents causals de moltes malalties i de nous productes actius per a la prevenció i la curació de moltes malalties. La paraula placebo va passar a ser un epítet pejoratiu i durant el segle que acabem, en el qual s'han descobert molts dels potents fàrmacs de què disposem avui dia, els placebos han tingut el mateix sentit.

Això ha fet que a les facultats on s'ensenyen ciències de la salut sigui molt difícil parlar dels placebos i dels seus efectes. Quan es parla d'aquestes armes terapèutiques normalment es fa per criticar-les.

Com a conseqüència d'aquesta manca d'ensenyament sobre els placebos o d'ensenyaments esbiaixats, molts professionals desconeixen el poder d'aquesta arma i no la utilitzen ni adequadament ni suficientment, i tampoc són capaços de fer judicis crítics sobre els resultats de les terapèutiques que apliquen, moltes vegades, com ja hem exposat, sense un diagnòstic correcte.

És per això que creiem que tots els professionals que tenen cura de la salut de les persones haurien de conèixer millor els efectes inespecífics dels diferents tipus d'intervencions, per poder-ne fer ús i, si és possible, incrementar-ne els efectes.

A tall d'exemple, per poder fer ben patent l'efecte placebo als estudiants creiem molt interessant el treball efectuat l'any 1972 per Blackwell i col. (50), en el qual s'exposa un simulacre d'assaig clínic efectuat per aquests autors en el si d'una classe de medicina en el que es van seleccionar cinquanta-sis voluntaris, que van signar un consentiment informat, per estudiar els efectes d'una droga estimulants i d'una droga sedants en comparació amb un placebo. En realitat, tots van prendre placebo: uns en forma

d'una o dues càpsules blaves, altres en forma d'una o dues càpsules roses.

Abans d'avaluar els resultats, el professor va fer una sèrie de prediccions als estudiants:

- 1.- El canvis associats a l'administració de les càpsules afectaria un 30% del voluntaris.
- 2.- Un petit nombre de voluntaris (un o dos) presentarien efectes adversos relativament importants.
- 3.- Els efectes psicològics serien més freqüents que els fisiològics.
- 4.- Els efectes desitjables serien més freqüents que els indesitjables.
- 5.- Les càpsules de color rosa s'associarien més freqüentment als efectes estimulants i les blaves, als sedants.
- 6.- Dues càpsules produirien més efecte que una de sola.

Les prediccions del professor es van complir pràcticament al 100% i els estudiants van poder comprendre, de la manera més evident, com actuaven els placebos i la importància dels seus efectes.

ELS PLACEBOS I EL FARMACÈUTIC

El farmacèutic pot tenir dos papers importants en relació amb els placebos. D'una banda, considerem que té una importància especial en la preparació de placebos per als assaigs clínics de manera que siguin totalment idèntics en l'aspecte físic (color, textura, etc.), olor (quan en tinguin) i sabor (també quan en tinguin). Les tècniques de cegament estan basades precisament a aconseguir que els pacients dels diferents grups no sàpiguen quin medicament estan prenent i els investigadors no puguin diferenciar ni saber quin medicament estan donant als pacients. Tampoc podem menysprear aquelles circumstàncies, no molt freqüents, en què un metge prescriu un placebo a un malalt determinat i la farmàcia l'ha de preparar moltes vegades de manera que tingui l'aspecte idèntic al de una especialitat farmacèutica de marca registrada.

D'altra banda, el farmacèutic pot tenir un paper positiu o negatiu sobre l'efecte placebo en el moment de la dispensació d'una prescripció mèdica. Això és especialment important en aquells casos en què el farmacèutic gaudeix de la confiança dels pacients. Els comentaris positius respecte de la medicació prescrita poden incrementar l'efecte placebo. Els comentaris negatius sobre l'efectivitat del medicament prescrit, sobre possibles reaccions adverses, etc. poden minvar o contrarestar l'efecte placebo absolut induït per la relació metge-pacient i per la prescripció mateixa.

A MANERA DE CONCLUSIÓ

En iniciar aquest discurs, com a títol ens plantejàvem una pregunta: "*L'efecte placebo: quelcom que cal rebutjar o benvingut sigui?*".

Hem vist com aquest efecte produïa en els assaigs clínics problemes que obligaven als investigadors a incloure en els estudis grups tractats amb placebo per tal d'igualar aquest efecte, que no es pot eliminar de cap manera, i també hem vist que això comportava molts problemes de tipus ètic quan realment existia un tractament estàndard efectiu per a la malaltia en estudi. Malgrat això, l'ús d'un grup placebo ha permès eliminar de l'arsenal terapèutic nombrosos productes que tant els metges com els pacients creien que funcionaven i prescindir de determinades intervencions que no tenien cap mena d'utilitat.

També hem fet un breu repàs d'altres aspectes de l'efecte placebo que crec ens ha permès intuir l'important paper que aquest té en la terapèutica i en altres camps de la medicina, àdhuc en aquelles ocasions en què no existeixen ni un diagnòstic ni una prescripció correctes. L'increment de les medicines alternatives com a conseqüència de la manca de relació humana entre el metge i el pacient, en una medicina cada cop més "científica", és probablement, en part, la recerca de l'efecte placebo per part dels pacients, principalment els decebuts de la medicina ortodoxa a causa de malalties incurables greus o cròniques. Espero que tot això ens hagi portat a situar el placebo en el lloc que li correspon i crec que responent la pregunta formulada inicialment podem exclamar: **llarga vida al placebo!**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Göttsche PC. Is there logic in the placebo?. *Lancet*, 1994; **344**, 925-926.
- 2.- Wall PD. The placebo and the placebo response. In: Wall, P.D, Melzack, R., eds. *Textbook of pain*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone. 1994:1297-1308.
- 3.- Cochrane AL. *Effectiveness and efficiency: reflections on health services*. London: Nuffield Provincial Hospitals trust, 1972.
- 4.- Peck C., Coleman G. Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. *Theor Med* 1991; **12**:247-27.
- 5.- Hróbjartsson A. The uncontrollable placebo effect. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; **50**:345-348.
- 6.- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; **ii**: 656-657.
- 7.- Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter postsurgical pain by separate mechanisms. *Nature* 1983; **306**:264-265.
- 8.- Grevert P, Albert LH, Goldstein A. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain* 1983; **16**: 29-143.
- 9.- Parsons HM. What happened at Hawthorne ?. *Science* 1974; **183**: 922-932.
- 10.- Guallar E, Jiménez FJ, García-Alonso F i Bakke OM. La regresión a la media en la investigación y práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1997; **109**:29-32.
- 11.- Davis CE. The effect of regression to the mean in epidemiologic and clinical studies. *Am J Epidemiol* 1976; **104**: 493-498.
- 12.- James KE. Regression toward the mean in uncontrolled clinical studies. *Biometrics* 1973; **29**: 121-130.
- 13.- Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: John Wiley & Sons, 1982.
- 14.- Grodin MA. Historical origins of the Nuremberg Code. In: Annas GJ, Grodin MA, eds. *The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation*. New York: Oxford University Press, 1992:121-144.
- 15.- Declaration of Helsinki IV. World Medical Association, 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. In Annas GJ, Grodin MA, eds. *The Nazi doctors and the Nuremberg Code: human rights in human experimentation*. New York: Oxford University Press, 1992:339-342.

- 16.- Lchaux B, Lemoine P. Placebo, un medicamento que busca la verdad. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1989.
- 17.- Rohtman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; **331**: 394-398.
- 18.- Garcia-Alonso F, Guallar E, Bakke OM i Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Bare)* 1997; **109**: 43-47.
- 19.- Thomas KB. The placebo in general practice. *Lancet* 1994; **344**: 1066-1067.
- 20.- Crombie DL. Diagnosis process. *J Coll Gen Pract* 1963; **6**: 582.
- 21.- Research Committees of the General Practitioners. The continuing observation and recording of morbidity. *J Coll Gen Pract* 1958; **1**: 107-128.
- 22.- Thomas KB. Temporarily dependent patient in general practice. *BMJ* 1974; **i**: 625-626.
- 23.- Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive. *BMJ* 1987; **294**: 1200-1202.
- 24.- Balint M. The doctor, his patient and the illness. Tunbridge Wells: Pitman Medical, 1957: 1-8.
- 25.- Pendleton D, Schofield T, Tate P, Havelock P. The consultation: an approach to learning and teaching. Oxford: Oxford University Press, 1984: 97-103.
- 26.- Hart JF and Dieppe P. Caring effects. *Lancet* 1996; **347**: 1606-1608.
- 27.- Aiken LH, Smith HL, Lake ET. Lower Medicina mortality among a set of hospitals known for good nursing care. *Med Care* 1994; **32**: 771-787.
- 28.- Weinberger M, Tierney WM, Booher P, Katz P. Can the provision of information to patients with osteoarthritis improve functional status?. A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 1577-1583.
- 29.- Chapu de Saintonge DM i Herxheimer A. Harnessing placebo effects in health care. *Lancet* 1994; **344**: 995-998.
- 30.- Woods JH, Katz JL, Winger G. Abuse liability of benzodiazepines. *Pharmacol Rev* 1987; **39**: 251- 413.
- 31.- Laporte JR, i Figueras, A. Placebo effects in psychiatry. *Lancet* 1994; **29**: 1206 - 1209.
- 32.- Beecher HK. Surgery as placebo. *JAMA* 1961; **176**: 1102 - 1107.
- 33.- Coob LA. Evaluation of internal mammary artery ligation by double-blind technic. *N Engl J Med* 1959; **260**: 1115 - 1118.
- 34.- Johnson AG. Surgery as a placebo. *Lancet* 1994; **344**: 1140 - 1142.
- 35.- Majeed AW, Clark BMC, Smythe A, et al. It is possible to do a prospective blind randomized trial of laparoscopic colecystectomy. Association of Surgeons of Great Britain and Ireland Annual Conference, Harrogate, April, 1994.
- 36.- Nicholl JP, Brazier JE, Milner PC, et al. A randomised controlled trial of the cost-effectiveness of lithotripsy and open colecystectomy as treatments for gallbladder stones. *Lancet* 1992; **340**: 801 - 807.
- 37.- Murray RH, Rubel AJ. Physicians and healers -unwitting partners in health care. *N Eng J Med* 1992; **326**: 61 - 64.
- 38.- Joyce CRB. Placebo and complementary medicina. *Lancet* 1994; **344**: 1279 - 1281.
- 39.- Eisenberg DM, Ronald C, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins R and Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, Costs, and Patterns of use. *N Eng J Med* 1993; **328**: 246 - 252.
- 40.- Downer SM, Cody MM, McCluskey P, Wilson PD, Arnott SJ, Lister TA and Slevin ML. Pursuit and practice of complementary therapies by cancer patients receiving conventional treatment. *BMJ* 1994; **309**: 86 - 89.
- 41.- Reilly D, Taylor MA, Beattie N et al. Is the evidence for homeopathy reproducible?. *Lancet* 1994; **344**: 1601 - 1606.
- 42.- Reilly D, Taylor A, McSharry Ch., Aitchison T. Is homeopathy a placebo response? Controlled trial of homeopathic potency, with pollen in hayfever as model. *Lancet* 1986; **2**: 881 -886.
- 43.- Kleijnen J, Knipschild, P and Riet G. Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; **302**: 316 -323.
- 44.- Linde K, Clausius N, Ramírez G, Melchart D, Eitel F, Edges L.V and Jonas WB. ¿Son los efectos clínicos de la homeopatía efectos placebo? Metaanálisis de los ensayos controlados con placebo. *Lancet* 1997; **350**: 834 - 843.
- 45.- Gøtzsche PC. Trials of homeopathy. Letter. *Lancet* 1993; **341**: 1533.
- 46.- Renekens CNM. Trials of homeopathy. Letter. *Lancet* 1993; **341**: 1533-1534.
- 47.- Vandenbroucke JP. Homeopathy trials: going nowhere. *Lancet* 1997; **350**: 824.
- 48.- Beecher KH. *JAMA* 1955; **159**: 1602 - 1606.
- 49.- Wolf S i Pinsky RH. Effects of Placebo Administrations and Occurrence of Toxic Reactions. *JAMA* 1954; **155**: 339 - 341.
- 50.- Blackwell B, Bloomfield SS and Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 1972; **1(7763)**, 1279 - 1282.
- 51.- Hahn RA. The nocebo phenomenon: Concept, Evidence, and Implications for Public Health. *Preventive Medicine* 1997; **26**: 607 - 611.
- 52.- Benson H. The nocebo effect: History and Physiology. *Preventive Medicine* 1997; **26**: 612 - 615.
- 53.- Spiegel H. Nocebo: The powder of Suggestibility. *Preventive Medicine* 1997; **26**: 616 - 621.

- 54.- Eaker E, Pinsky J, Castelli WP. Myocardial infarction and coronary death among women: psychosocial predictors from a 20-year follow-up of women in the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1992; **135**: 854 - 864.
- 55.- Cannon WB. Voodoo death. *Am Anthropol* 1942; **44**(2): 169 - 181.

DISCURS DE CONTESTACIÓ

de l'Acadèmic Numerari

Molt Il.ltre. Sr. Dr. Francesc Taxonera i Roca

Barcelona

1999

Excel·lentíssim Senyor President
Excel·lentíssims i Il·lustríssims Senyors
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics
Senyores i Senyors,

En primer lloc, vull expressar el meu agraïment a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya per la meua designació per a contestar el discurs d'ingrés del Dr. Ramon Canela Arquès, com Acadèmic Numerari, ja que aquest Acte ens depara satisfaccions personals derivades d'una vella amistat, que s'ha anat enriquint amb el treball diari en comú, ple de grans vivències professionals.

Si aquests moments són importants per el Dr. Canela, pel que signifiquen de reconeixement dels seus mèrits científics i professionals, també ho són per a mi, ja que em permeten donar testimoni públic de l'encertat de la seva designació com Acadèmic Numerari, en virtut de tals mèrits.

Han transcorregut ja trenta-dos anys des que el Dr. Ramon Canela Arquès va acabar la seva llicenciatura de Farmàcia, primera etapa d'una carrera professional plena de grans èxits i reconeixements professionals.

Permetin-me que els citi únicament cinc moments de la seva vida professional farmacèutica que crec que defineixen ja només amb l'enunciat el nivell científic del nou Acadèmic.

Llicenciatura de Farmàcia: Excel·lent Cum Laude

Doctor en Farmàcia: Excel·lent Cum Laude

Premi Extraordinari de Doctorat

Premi Ciutat de Barcelona de Tesis Doctorals

Professor Titular de la Universitat de Barcelona

Ha desenvolupat la seva tasca professional durant 28 anys a la Indústria Farmacèutica Nacional, concretament als laboratoris farmacèutics del Grup Ferrer.

Va començar en el Centre d'Investigació com a responsable del Departament de Microbiologia, incorporant-se a aquell grup investigador que fou idea i obsessió de D. Carlos Ferrer Salat, germen del que és avui l'actual Centre d'Investigació del Grup Ferrer, reconegut dintre i fora de les nostres fronteres per la qualitat dels seus científics.

La seva professionalitat, juntament amb la seva entrega i el seu meravellós caràcter, van fer que se li encomanessin càrrecs de responsabilitat com a Cap del Departament de Control de Qualitat, Director Tècnic de Laboratoris Novag, S.A. i Director Tècnic suplent de Ferrer Internacional, S.A.

Recordo perfectament quan vingué al meu despatx el Juny de 1988 per sol·licitar un canvi d'impressions amb mi. Un cop més, va fer patent la seva gran professionalitat al indicar-me que havia estat proposat com a Sub-Director General de Control Farmacèutic al Ministeri de Sanitat, però que deixava a les meves mans aquesta decisió ja que, per damunt de tot, hi eren les necessitats de l'empresa.

La meua decisió, juntament amb la del Conseller Delegat, fou fàcil, doncs malgrat perdre un col·laborador inestimable, érem conscients que el seu pas pel Ministeri de Sanitat enriquiria encara més els seus coneixements sobre les exigències de qualitat dels medicaments. I va ser així, com el Dr. Ramon Canela Arquès passà dos anys de la seva vida professional com a Sub-Director General de Control Farmacèutic.

Transcorreguts dos anys, l'Octubre de 1990, el Dr. Ramon Canela Arquès tornà a la seva empresa, i en aquell moment vaig tenir l'encert d'anomenar-lo Director de Garantia de Qualitat de la nostra Planta Farmacèutica, en la qual ha col·laborat, juntament amb la resta de tècnics-farmacèutics a assolir els objectius de qualitat indispensables per a produir especialitats farmacèutiques no només pel nostre país, sinó també pels països de la UE i altres d'alt nivell de desenvolupament, com Estats Units, Japó, etc.

No he d'oblidar que el Dr. Canela, dintre de les seves activitats Acadèmiques, s'ha abocat en transmetre els seus coneixements a les noves generacions de Farmacèutics, no només des de

la seva Unitat de Salut Pública, sinó també participant com a Professor en gran quantitat de Cursos, Seminaris, etc.

Les seves nombroses publicacions són objecte d'atenció per a molts professionals de la Indústria Farmacèutica i també poden ser considerades com un punt de referència pels estudiants de la Llicenciatura de Farmàcia.

En el seu discurs, el Dr. Ramon Canela ens ha parlat del placebo i dels seus efectes guaridors. Hem vist com, tant l'un com els altres, han estat utilitzats llargament, voluntària o involuntàriament, per tots els que d'alguna manera han practicat la "medicina" des de la més remota antiguitat.

A l'inici del seu discurs, ha tractat de definir els placebos i els seus efectes i ha deixat ben clar que és difícil trobar una definició adient. Però cal indicar que no només són de difícil definició, sinó que també són de difícil detecció i avaluació ja que moltes vegades altres efectes inespecífics, alguns d'ells ja descrits pel Dr. Canela, ens poden donar la falsa impressió d'un efecte placebo, o bé aquest pot ser conseqüència de biaixos o altres errors comesos en els estudis. El propi *BEECHER*, un dels primers autors que va avaluar la magnitud de l'efecte placebo i dels seus efectes adversos en diversos estudis, en un treball publicat l'any 1955, va cometre nombrosos errors, que posteriorment han estat analitzats per altres autors, com a conseqüència d'haver interpretat com a efecte placebo coses que no ho eren.

Alguns d'aquests efectes inespecífics estan lligats al "curs natural de la malaltia". Entre ells podem citar: la millora espontània, la fluctuació dels símptomes, la regressió a la mitjana i l'habitució. Altres poden ser atribuïts a tractaments addicionals que no es valoren suficientment, al subministrament del placebo durant els moments de millora del malalt, o detectar-se com a conseqüència de la presència de biaixos d'informació com, per exemple, la utilització d'escales asimètriques de mesura (dues o més categories per mesurar la millora i només una o cap per mesurar els resultats dolents), la utilització com a mesura dels resultats de variables de resposta que són irrellevants per a la condició que s'està estudiant, la mesura dels resultats mitjançant

preguntes als pacients que responen indicant una millora només per educació o per l'anomenada subordinació experimental (el pacient respon el que ell pensa que s'espera que respongui i no el que realment observa o experimenta).

Si els possibles efectes placebo s'han de mirar i analitzar amb precaució, també s'han d'examinar amb la mateixa cura els seus efectes " tòxics " o efectes secundaris. El propi *BEECHER* va detectar en el seu estudi que aquests es presentaven amb una freqüència que podia oscil·lar entre el 8% i el 50%. Els efectes adversos més freqüents eren: boca seca, mal de cap, somnolència, fatiga, etc., símptomes tots ells, que com després han demostrat altres autors, es presenten diàriament i amb la mateixa freqüència en moltes persones.

Si bé durant segles, probablement amb molt poques excepcions, els placebos han estat els únics tractaments disponibles per fer que els pacients se sentissin millor, a partir de començaments de segle, la medicina ha anat disposant paulatinament de nous mètodes de diagnòstic i d'un fantàstic arsenal de drogues cada vegada més efectives.

Deixant de banda els extractes de Digital, de molt difícil utilització d'una manera correcta, podríem considerar que l'aparició dels extractes de tiroides per al tractament del mixidema, van representar l'inici d'una nova era de teràpia basada en principis científics. A aquest descobriment va seguir el del salvarsan, la penicil·lina, la cortisona, els diürètics i drogues antihipertensives, els medicaments per al tractament de l'ulcus, els citostàtics, els immunosupressors i un llarg etcètera. Es veu ja molt a prop la teràpia genètica que obrirà un nou camp amb immenses possibilitats a la medicina.

Les possibilitats obertes per aquests descobriments han fet que la medicina moderna s'oblidés de la necessitat de l'efecte placebo i gairebé de la seva existència. Pocs professionals de les ciències de la salut nascuts a la nostra època coneixen bé i exploten aquesta arma terapèutica. A manera d'exemple il·lustratiu d'aquest desconeixement, podem citar el fet anecdòtic però que posa en evidència el que acabem de dir, de que fins i tot en els hospitals,

on es suposa que es practica millor la medicina, en el tractament del dolor postoperatori, s'acostumen a considerar pacients exagerats o que menteixen, els que experimenten una disminució del seu dolor quan se'ls administra un placebo o un analgèsic poc potent. En tot cas, es coneix l'efecte placebo associat a la terapèutica, però molt poc de l'efecte placebo associat a l'acte mèdic.

Per altre banda, independentment dels pocs o molts coneixements que es tinguin sobre el placebo, la medicina es troba en aquests moments plena de dubtes, al bell mig d'un encreuament. Per un costat veu com les anomenades medicines alternatives guanyen terreny dia a dia a la medicina ortodoxa, la qual cosa no està exempta de riscos, doncs cada dia són més freqüents els pacients que han d'anar als hospitals o a altres centres sanitaris en estat gravíssim, de vegades irreversible, fruit d'haver rebut tractaments, com a màxim pal·liatius, per malalties greus que haurien pogut ésser tractades correctament. Per un altra banda, quan un pacient va a un metge que practica la medicina ortodoxa, el pacient assumeix que la teràpia que se li prescriurà serà la millor i estarà basada sobre fonaments científics, comprovats i demostrats mitjançant els mètodes racionals que ens permet la ciència moderna.

Però si bé no és ètica la preparació i la prescripció de placebos excepte en comptades ocasions, els metges i els altres professionals sanitaris sí que tenen la obligació moral de potenciar l'efecte placebo lligat a la seva actitud amb el malalt i a la manera de comunicar-se amb els pacients, ja que aquests estan convençuts que el diagnòstic i el tractament a la seva malaltia depenen d'aquell professional que tenen davant, en el que confien plenament.

Una bona actitud i comunicació amb el pacient pot ésser, actualment, un primer pas per resoldre la malaltia o com a mínim alleujar la seva simptomatologia.

Excm. Sr. President:

Un cop acomplert per part nostra l'honorable tasca que ens heu encomanat, de contestar al Discurs d'ingrés del Molt Il·tre. Dr. Ramon Canela Arquès, tal i com estableixen els Estatuts d'aquesta Reial Corporació, sol·licito que el nou Acadèmic rebi de forma

solemne de les nostres mans la Medalla i el Títol que l'acreditaran com a Acadèmic Numerari.

Estic convençut que el Molt Il·lustre Dr. Ramon Canela Arquès contribuirà de forma eficaç a les activitats d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Permeteu-me que li expressi en aquests moments la nostra satisfacció, felicitant-lo per l'honor que rep avui.