

ARTÍCULO RESUMEN

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

El Efecto Placebo: el Bueno, el Malo y el Feo

Morton E. Tavel, MD.

Indiana University School of Medicine, Indianapolis (Formerly, St. Vincent Medical Group, Indianapolis, Ind).

RESUMEN

El efecto placebo se define como cualquier mejora de los síntomas o indicios tras una intervención físicamente inerte. Sus efectos son especialmente intensos en el alivio de síntomas subjetivos tales como el dolor, la fatiga y la depresión. Presente en un intervalo variable en todos los encuentros terapéuticos, se intensifica por el contacto manual y una comunicación verbal cercana entre quien aplica los cuidados y quien los recibe. Así, puede usarse en beneficio de los pacientes, pero también proporciona una vía ancha para “sanadores” inescrupulosos de todo tipo. Quienes practican la medicina convencional a menudo influyen de alguna forma y, sin saber que causó la mejora, pueden atribuirse el crédito del aparente beneficio. Los médicos deben ser escépticos sobre aparentes “respuestas” a los tratamientos, usando la información aquí descrita para comprender mejor lo que estamos –o no estamos– logrando, y proporcionar los mejores cuidados a nuestros pacientes. Mucho menos estudiado, el “efecto nocebo” define respuestas negativas a las intervenciones con placebos. Este último efecto puede llegar a ser muy intenso, y posiblemente sea la causa de muchos trastornos a los que se atribuye un origen psíquico.

2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

The American Journal of Medicine (2014) 127, 484-488

PALABRAS CLAVE: Relación mente-cuerpo; efecto placebo; dolencias psicogénicas; síntomas psicósomáticos

Funding: None.

Conflict of Interest: None.

Authorship: The author is solely responsible for writing this manuscript.

E-mail address: tavelmorton@gmail.com

Requests for reprints should be addressed to Morton E. Tavel, MD, Indiana University School of Medicine, 5602 Elderberry Rd, Noblesville, IN 46062.

0002-9343/\$ -see front matter 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.02.002>

Según los diccionarios convencionales, un placebo es “un medicamento inerte usado por su efecto psicológico, o para propósito de comparación en un experimento”, esto último referido al comportamiento de un estudio controlado para determinar la eficacia de un nuevo tratamiento. En este contexto, el placebo es idéntico en forma al agente activo y usualmente se aplica a igual número de receptores para decidir si el tratamiento “activo” es superior a los placebos. Para evitar sesgar los resultados, los estudios usualmente se realizan “a la doble ciega”, lo que significa que quienes administran el tratamiento y quienes lo reciben desconocen quien recibe el agente activo.

El efecto placebo se puede definir como cualquier mejora o cambio en el malestar subjetivo o dolencia como resultado de una intervención que no posee efecto físico. Esta definición ampliada incluye métodos no convencionales de tratamiento, tales como los que proporcionan los curanderos y, en su mayoría, por quienes practican las variadas formas de la medicina alternativa. El efecto placebo también juega un papel importante en todos los que prestan atención médica de manera convencional.

Pocas personas, -aún dentro de la profesión médica- entienden totalmente el poder del efecto placebo. Se ha caracterizado correctamente como “algo a controlar en la investigación médica, algo a adoptar en la práctica clínica y algo presente en todos los encuentros curativos.”¹ Aunque no bien comprendido, el mecanismo del efecto placebo se relaciona a la capacidad del cerebro de afectar las sensaciones y funciones del cuerpo. Es especialmente efectivo en aliviar el dolor, la ansiedad, la fatiga, el insomnio y la depresión, pero puede ir más allá, a coadyuvar la eficacia de los tratamientos médicos con beneficios físicos reconocidos. Con esta definición ampliada podemos revisar algunas de las experiencias con este fenómeno y las lecciones aprendidas durante el pasado medio siglo.

Con referencia a estudios previos, los placebos mejoran o alivian los síntomas en un porcentaje de gran variación en sujetos que sufren de muchas dolencias. Pero la causa de esas respuestas variables depende del tipo de enfermedad tratada, del contexto de su administración y del tiempo que el sujeto se mantiene bajo observación.²

Por ejemplo, cuando se usan para evaluar nuevos fármacos, los investigadores generalmente sólo se enfocan en la diferencia entre el fármaco activo y el placebo, y el efecto placebo en sí mismo rara vez se analiza o se compara con la ausencia de tratamiento. Comparado de esta última manera, un estudio reportó poca diferencia entre el placebo y la ausencia de tratamiento;³ no obstante, la información estuvo influida por la inclusión de numerosos desórdenes físicos y no evaluó la naturaleza de la interacción entre médico y paciente. El dolor, no obstante, mostró una respuesta significativa al placebo al compararlo con la ausencia de tratamiento.

Generalmente, los síntomas subjetivos no relacionados a problemas orgánicos subyacentes, tal como dolor o fatiga, son los más propensos a responder a un placebo. Una respuesta benéfica tiene más posibilidades cuando el tratamiento lo aplica un médico que explica que él/lla espera mejoría. También es más frecuente que ocurra en personas altamente receptivas a la sugestión.⁴ Adicionalmente, las respuestas son más significativas cuando se cree que una medicación específica es más cara que una barata⁵, un efecto posiblemente transferible a cualquier tipo de tratamiento.

Quizás el más potente efecto placebo resulta de intervenciones tales como la acupuntura. Una mejoría marcada puede aparecer tras aplicar tanto la acupuntura tradicional como una fingida, que emplea sólo pinchazos superficiales en puntos de no-acupuntura. Por ejemplo, en un ensayo con 1100 pacientes con dolor en la región

baja de la espalda que recibieron sesiones de 10-30 minutos durante 5 semanas,⁶ la tasa de mejoría tras 6 meses fue de 48% para la acupuntura tradicional, sin mostrar una superioridad significativa sobre el procedimiento fingido. Por el contrario, sólo el 27% de pacientes recibiendo cuidados usuales mejoraron (fisioterapia más medicación en la medida de las necesidades), confirmando claramente el sorprendente poder placebo de la acupuntura. Resultados similares ocurren⁷ en las migrañas y dolores de cabeza tipo tensión, síndrome del intestino irritable, dolor crónico lumbar y otros.

SIGNIFICANCIA CLÍNICA

- El efecto placebo a menudo es relegado, estando involucrado en tratamientos que se extienden más allá de los fármacos.
- Los beneficios del efecto placebo se pueden realzar fuertemente por la interacción entre el médico y el sujeto.
- Por el contrario, las expectativas negativas juegan un papel en los efectos colaterales de los fármacos y desórdenes psicósomáticos.
- El médico debe comprender estos efectos para obtener un máximo de beneficios para el paciente, mientras que, al mismo tiempo, evita falsas conclusiones.

Estos resultados establecen 2 importantes puntos: el procedimiento fingido y el “real” de acupuntura muestran poca diferencia, calificando ambos como placebos efectivos, y la eficacia de ambos procedimientos excede con mucho los de la supervisión médica regular. Estos y otros ensayos similares sugieren que la acupuntura, un procedimiento que implica un ritual de tratamiento con interacción cercana entre paciente y practicante, proporciona las bases para un efecto placebo máximo.⁸ Así, la manipulación física, ejemplificada por la acupuntura y posiblemente por los tratamientos quiroprácticos, muestran efectos benéficos más intensos que los placebos administrados oralmente.

Otro estudio⁹ involucrando pacientes sufriendo de desórdenes de intestino irritable refuerza la importancia de la interacción personal en el efecto placebo. Los pacientes se dividieron en 3 grupos, a los dos primeros se les aplicó acupuntura fingida 2 veces a la semana durante 3 semanas. En el primer grupo hubo una conversación de 45 minutos con el médico durante la visita inicial sobre la condición del paciente y la expectativa positiva de un alivio exitoso; en el segundo la comunicación inicial fue limitada a 5 minutos. Un tercer grupo no recibió tratamiento. A las tres semanas del “tratamiento”, 62% de los pacientes en el primer grupo reportaron un alivio adecuado de los síntomas, comparado con el 44% en el segundo grupo y 28% en el tercero. Así, cuando es reforzado por una comunicación de apoyo, el efecto placebo es de lo más espectacular.

Reconociendo que el efecto placebo está muy ligado al contacto interpersonal, Keinman et al¹⁰ abogan por un proceso informal de psicoterapia médica como un componente básico de la atención, enfocándose en la experiencia de pacientes enfermos crónicos: “Es de la mayor importancia que los médicos logren los mayores incrementos posibles de efecto placebo. Para lograr esto, los médicos deben establecer relaciones que muestren empatía y preocupación genuina por el bienestar de los pacientes”.

Como era de esperar, cirugías ficticias también han demostrado

efectos placebo espectaculares. Por ejemplo, en los años 50 del siglo pasado, una creencia común sostenía que los sujetos sufriendo de angina de pecho se podían beneficiar con el ligado quirúrgico de las arterias internas mamarias, presumiblemente incrementando el flujo de sangre miocárdica. A causa de la débil naturaleza de esta hipótesis, los investigadores dividieron 18 voluntarios en 2 grupos. La mitad recibió el procedimiento de ligado, y los otros recibieron sólo incisiones superficiales del torso sin el ligado.¹¹ Los participantes no estaban al tanto de cual tratamiento recibieron. Sorpresivamente para la época, ambos grupos experimentaron igual mejoría de los síntomas. De un total de 18 sujetos, 15 experimentaron un alivio total de los síntomas tras los procedimientos, con persistencia por periodos de hasta 1 año. Poco después de ese estudio, este tratamiento se abandonó, pero la experiencia dejó un fuerte apoyo al concepto que el efecto placebo en la manipulación quirúrgica era ciertamente potente.

La interacción entre la mente y el cuerpo es tan potente que puede afectar el curso y desenlace de ciertas dolencias orgánicas. La depresión mental es una bien conocida causa de pobres desenlaces en pacientes que han sufrido infartos de miocardio, y se ha encontrado que el tratamiento con fármacos antidepressivos no sólo mejora la calidad de vida, pero también probablemente reduce los infartos recurrentes e incluso la mortalidad, aunque los datos son usualmente demasiado limitados para llegar a conclusiones firmes.¹² Como la depresión a menudo responde con intensidad a los placebos,¹³ aparece la intrigante posibilidad de que, bajo ciertas circunstancias, el efecto placebo pudiera incluso salvar vidas.

El efecto placebo puede ser beneficioso en condiciones orgánicas tal como el mal de Parkinson,¹⁴ asma,¹⁵ úlcera duodenal y condiciones gastrointestinales inflamatorias.¹⁶ Aunque los placebos no tienen efecto en la progresión del cáncer, se ha encontrado que reducen los síntomas asociados como el dolor, la pérdida de apetito, la ansiedad y la depresión.¹⁷ De forma interesante, cuando se compara con el sildenafil (Viagra; Pfizer, New York, NY), el placebo dio lugar a un 21% de tasa favorable en promover un intercurso sexual exitoso.¹⁸

Lo que quizás resulta más sorprendente es el efecto placebo en el desenvolvimiento ¡deportivo! Clark et al¹⁹ estudiaron la resistencia de 43 ciclistas en pruebas contra reloj. Aquellos a los que se les suministró placebos, y se les dijo que habían recibido carbohidratos para incrementar su desempeño, se comportaron un 3.8% mejor que aquellos a los que se les suministró la misma bebida diciéndoles que era un placebo. Observaciones similares se han hecho en persistencia muscular y fuerza en otros atletas.²⁰

Como el efecto placebo es influenciado por la interrelación entre sujeto y ejecutante, algunos médicos posiblemente obtienen resultados óptimos por tener una personalidad placebo –una actitud positiva y optimista hacia un esperado desenlace exitoso. En adición, de todos los pacientes vistos en la mayoría de la clínica general, yo estimaría que una proporción substancial tiene condiciones auto-limitantes que mejorarían o se resolverían sin tratamiento. Así, cualesquiera sean las acciones realizadas por algún personal de salud, a menudo serán seguidas por un desenlace favorable y, de acuerdo a la así denominada “falacia post-hoc”, tanto el paciente como el ejecutante pueden ser seducidos en la creencia que el tratamiento causó la subsecuente mejora. De aquí

que todos los ejecutantes, legítimos o no, alcancen `resultados` aparentes mediante una combinación del desenlace natural, el efecto placebo y el razonamiento “post hoc”. Esto puede explicar fácilmente los éxitos atribuidos por los practicantes de las variadas formas de la medicina alternativa.

Aunque el mecanismo de la influencia del placebo en la conexión mente-cuerpo había sido oscuro previamente, el descubrimiento de las endorfinas producidas por el cerebro ha proveído una posible respuesta a este enigma, al menos en relación al papel del placebo en combatir el dolor. Las endorfinas son químicamente similares a los opiáceos y por tanto proclives a proporcionar alivio. El efecto placebo posiblemente estimula la producción de endorfinas en el cerebro, pues un estudio demostró que la naxolona, un agente que bloquea los efectos físicos de los opiáceos, también fue capaz de anular el alivio del dolor que se podía atribuir al afecto placebo.²¹ Efectos analgésicos similares también se pueden bloquear por el péptido colecistoquinina,²² probablemente mediante un mecanismo análogo.

A causa de que la mayoría del personal médico está al tanto del efecto placebo, no es sorprendente que este principio sea aplicado en la práctica clínica. Los placebos se pueden administrar en una forma “sutil”, cuando un medicamento ligeramente eficaz (tal como un tranquilizante ligero) se administra junto a una sólida reafirmación de que el remedio será efectivo. Las preparaciones altamente atenuadas se dice que son “homeopáticas” en su naturaleza, lo que es simplemente otra forma de lograr el efecto placebo. Un agente sin ningún efecto físico puede ser suministrado con la misma fanfarria. Los encuestas acreditadas en médicos convencionales confirman el amplio uso de placebos: en un estudio de Nitzan y Lichtenberg²³, 60% de los médicos y enfermeras usaron placebos, usualmente tan a menudo como una vez al mes o más, y en la mayoría de los casos se dijo a los pacientes que estaban recibiendo medicación “real”. De este último grupo, 94% reporto que encontraban los placebos generalmente efectivos. Otra encuesta entre médicos académicos en los EE.UU.²⁴ reveló que el 45% había usado placebos en la práctica clínica, más comúnmente para reducir la ansiedad y como un tratamiento suplementario para problemas físicos. Tantos como el 96% de estos médicos creyeron que los placebos pueden tener efectos terapéuticos, y el 40% reportó que los placebos podrían incluso beneficiar los problemas físicos de los pacientes. Estos estudios fueron consistentes con encuestas anteriores mostrando los mismos resultados generales. Muy pocos médicos en estas encuestas consideraron el suministrar placebos como algo inmoral o recomendable de ser prohibido.

¿COMO SE COMPARAN LAS DIFERENTES FORMAS DEL PLACEBO?

Un estudio reciente analizó la potencia relativa de los diferentes métodos de administrar placebos,²⁵ y el resultado reafirmó observaciones presentadas anteriormente. El resumen evaluó los diversos medios de tratar a quienes padecen problemas de migraña. En un meta-análisis, los investigadores buscaron comparar el poder relativo de diferentes métodos placebo en su habilidad para reducir el número de ataques de migraña. 1) Un placebo suministrado oralmente idéntico a un medicamento activo. 2) Falsa acupuntura, consistente en pinchazos superficiales en puntos de no-acupuntura. 3) Imitación de inyecciones de agentes inertes. 4) Falsas cirugías, que consistían en pequeñas incisiones en diversas locaciones del cuerpo sin manipulación de algún órgano o tejido y 5) Diversos procedimientos falsos tal como la exposición a dispositivos electromagnéticos. Si la frecuencia de ataques se reducía al menos en un 50%, los sujetos se consideraban que “respondían al

^{*} “Post hoc ergo propter hoc, es una expresión latina que significa “después de esto; por lo tanto, a consecuencia de esto”. Se acorta por “post hoc” y se traduce por “causalidad falsa”, indicando que no siempre es verdad que el primer acontecimiento produjo el segundo (N del T.)

tratamiento”. Los porcentajes de respuestas favorables en cada grupo que recibió un placebo fueron las siguientes: La falsa cirugía mostró un 58% de tasa de respuestas favorables, la falsa acupuntura un 38% y las píldoras placebo un 22%. Los restantes procedimientos mostraron tasas de respuesta no significativamente diferentes al de las píldoras placebo. Así, los efectos placebo fueron claramente mayores en conjunción con aquellos procedimientos que involucran el contacto manual del ejecutante con los sujetos. No obstante, inexplicablemente, no encontraron diferencias significativas entre los placebos orales y las falsas inyecciones, pero este resultado no coincidió con estudios previos que sí habían encontrado que las inyecciones son más potentes.

EL EFECTO PLACEBO INVERSO. EL “EFECTO NOCEBO”

Como se dijo anteriormente, el cerebro puede ser una potente causa de alivio –o incluso de cura- de algunas dolencias. Pero el otro lado de esta moneda, el de un síntoma o dolencia que resulte como temor ante un mal efecto, puede ser aún más potente. Esto se ha denominado “efecto nocebo”²⁶ o el “gemelo malévolo del placebo”. Esta respuesta se refiere a efectos dañinos, desagradables o indeseables tras recibir un tratamiento inerte. Aunque no tan bien estudiado como los efectos benéficos del placebo, estas reacciones negativas son supuestamente debidas a las creencias pesimistas del sujeto que varían ampliamente en su naturaleza, a menudo tomando la forma de dolores de cabeza, desórdenes gastrointestinales y muchos otros. Si la administración se acompaña de advertencias de posibles reacciones específicas, esos efectos tienen más posibilidad de materializarse realmente. Por sí solo, este hecho puede explicar por qué casi todos los ensayos de medicamentos muestran tasas significantes de “efectos colaterales” indeseables en el grupo de control (placebo). Esto ofrece razón suficiente para considerar por qué la investigación correcta debe incluir estas últimas comparaciones.

Algunas dolencias comunes parecen emanar solamente del mismo mecanismo, llamado a menudo desordenes psicósomáticos. Usualmente se caracterizan por dolores y molestias u otros síntomas subjetivos no explicables por las pruebas médicas objetivas. Yo pienso que esos síntomas realmente se sienten; es decir, no están “todos en la cabeza” como usualmente a veces se considera. Por contraste, los síntomas falseados (i.e. simular, hacerse el enfermo) caen fuera de este dominio. Algunas veces estos síndromes reciben nombres tales como desorden somatoformo, artritis psicogénica, fibromialgia y desorden crónico de dolor difundido (chronicwidespread pain disorder). Áreas más específicas de dolor pueden ser resultado de factores emocionales que incluyen, entre otros, dolores de cabeza por stress y dolor de espalda o de pecho. Todos son asociados comúnmente con stress emocional y depresión, a menudo ligada con una inexplicable sensación de miedo. Estas condiciones son muy dominantes y pueden ser severamente incapacitantes, persistentes y a menudo resistentes a los tratamientos. Comúnmente van acompañadas de “ataques de pánico”, que se manifiestan por temor extremo, diaforesis, falta de aire, sensación de ligereza en la cabeza, aturdimiento y cosquilleo en las extremidades, dolores en el cuerpo (a menudo en el torso), debilidad general, e incluso desmayos. El miedo extremo a menudo también activa la hiperventilación y produce desbalances químicos en la sangre y que ocasionan mucho de los síntomas, incluyendo el aturdimiento, el cosquilleo de las extremidades, debilidad y perturbaciones de la conciencia con desmayos. Esta parte del desarreglo se confirma fácilmente reproduciendo los síntomas

primarios en la consulta, instruyendo al paciente a realizar una respiración rápida durante no menos de 2 ó 3 minutos. Una vez reconocido el problema, la prevención y el control son usualmente exitosos, junto a una explicación detallada de la causa de los síntomas y combinada, de ser necesario, con la retención intencional de la respiración o la orientación de hacerlo en un simple cartucho de papel. Estas maniobras no sólo alivian los síntomas, pero contribuyen a calmar la ansiedad subyacente que causó el ataque en un inicio. La combinación de ansiedad y consecuencias físicas reales como la hiperventilación es muy común, pero las sensaciones físicas de esta última son a menudo componentes inadvertidas de “ataques de pánico”²⁷ y el desorden combinado es muy común en la clínica médica general,²⁸ con un estimado tal alto como el 5-10%, un porcentaje que coincide bien con mi experiencia personal.

Otro desorden fascinante con un puro origen mental se denomina “enfermedad psicogénica” o, menos frecuentemente, “histeria de masas” o “síndrome de conversión”.^{29,30} Esta condición ocurre usualmente en varios sujetos dentro de un grupo, pero no tiene causa física identificable. Demuestra como la sugestión puede producir desórdenes aparentemente físicos que pueden ser muy variables, incluyendo ceguera, náuseas, dolor de cabeza, parálisis, dificultad para hablar y muchos otros. Los reportes varían ampliamente, y pueden incluir brotes de espasmos, tics y “ataques”, siendo especialmente comunes en muchachas jóvenes. La mayoría de estos brotes parecen provenir del stress en un individuo, que rápidamente se divulga por imitación inconsciente. Por ejemplo, en 2007 una misteriosa enfermedad se esparció en una escuela para internos en México,³¹ causando que 600 muchachas sufrieran de náuseas, desconfort y flojera en las rodillas que les impedía caminar. Series de investigaciones sucesivas no revelaron explicación física. Otros brotes similares apuntan a favor de orígenes puramente psicogénicos, y subrayan aún más la complejidad entre las interacciones mente-cuerpo.

CONCLUSIONES

Cuando una mejoría aparente sigue a una determinada intervención, los resultados a menudo se atribuyen al acto precedente. La confusión acerca de la causalidad puede resultar no solo del efecto placebo, pero también del error “post hoc” que resulta de la incapacidad de reconocer que muchas dolencias mejoran o se resuelven por sí solas con el transcurso del tiempo. Los “curadores por la fe” (santeros, curanderos y similares) proporcionan “milagrosos” tratamientos alternativos y sacan ventaja de estos principios, a menudo con grandes beneficios económicos. Incluso los médicos convencionales a menudo intervienen de alguna forma – mediante píldoras o procedimientos- y, sin conocer que causó la mejora, puede que se atribuyan el crédito de la aparente respuesta positiva. Como todos queremos obtener buenos resultados cuando aparecen tales situaciones, aparece un dilema moral por la pregunta de si es correcto informarle al paciente que él/lla se puede beneficiar de un efecto placebo, lo que pudiera inhibir la mejora aparente o el alivio. No hay respuesta a este dilema ético. Aunque la mayoría de nuestros tratamientos son apoyados por el razonamiento científico, a menudo no tenemos forma de separar los efectos físicos del efecto placebo. Los médicos deben mantener un saludable nivel de escepticismo y humildad sobre aparentes “respuestas” a los tratamientos, usando los principios descritos más arriba para comprender mejor lo que estamos –o no- logrando para proporcionar a nuestros pacientes los mejores resultados posibles.

REFERENCIAS

- ¹ [Thompson JJ, Ritenbaugh C, Nichter M. Reconsidering the placebo response from a broad anthropological perspective. *Cult Med Psychiatry*. 2009;33\(1\):112-152.](#)
- ² [Benedetti F. *Placebo Effects. Understanding the Mechanisms in Health and Disease*. New York: Oxford University Press; 2009.](#)
- ³ [Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? — An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001;344\(21\):1594-1602.](#)
- ⁴ [De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain*. 2002;96\(3\):393-402.](#)
- ⁵ [Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299\(9\):1016-1017.](#)
- ⁶ [Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. German Acupuncture Trials \(GERAC\) for chronic low back pain: randomized, multi-center, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*. 2007;167\(17\):1892-1898.](#)
- ⁷ [Finniss DG, Kaptchuk, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375\(9715\):686-695.](#)
- ⁸ [Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136\(11\):817-825.](#)
- ⁹ [Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of the placebo effect: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336:998-1003.](#)
- ¹⁰ [Kleinman A, Guess HA, Wilentz JS. Overview. In: Guess HA, Kleinman A, Kusek JW, Engle LW, eds. *The Science of the Placebo: Toward an Interdisciplinary Research Agenda*. London: BMJ Books; 2002:1-32.](#)
- ¹¹ [Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1960;5:483-486.](#)
- ¹² [Glassman A, O'Connor C, Califf R, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288\(6\):701-709.](#)
- ¹³ [Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA*. 2002;287\(14\):1840-1847.](#)
- ¹⁴ [Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences. *Neurology*. 2008;71\(9\):677-684.](#)
- ¹⁵ [Luparello TJ, Leist N, Lourie CH, Sweet P. The interaction of psychologic stimuli and pharmacologic agents on airway reactivity in asthmatic subjects. *Psychosom Med*. 1970;32\(5\):509-514.](#)
- ¹⁶ [Musial F, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2007;13\(25\): 3425-3429.](#)
- ¹⁷ [Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95\(1\):19-29.](#)
- ¹⁸ [Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162\(12\):1349-1360.](#)
- ¹⁹ [Clark VR, Hopkins WG, Hawley JA, Burke LM. Placebo effect of carbohydrate feedings during a 40-km cycling time trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32\(9\):1642-1647.](#)
- ²⁰ [Beedie CJ, Coleman DA, Foad AJ. Positive and negative placebo effects resulting from the deceptive administration of an ergogenic aid. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2007;17\(3\):259-269.](#)
- ²¹ [Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;312\(8091\):654-657.](#)

-
- ²² [Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. Lancet. 1995; 346 \(8984\): 1231.](#)
- ²³ [Nitzan U, Lichtenberg P. Questionnaire survey on use of placebo. BMJ. 2004;329\(7472\):944-946](#)
- ²⁴ [Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. J Gen Intern Med. 2007;23\(1\):7-10.](#)
- ²⁵ [Meissner K, Fassler M, Rucker, et al. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. JAMA Intern Med. 2013;173\(21\):1941-1951.](#)
- ²⁶ [Colloca L, Miller F. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. Psychosom Med. 2011;73\(7\):598-603.](#)
- ²⁷ [Tavel ME. Hyperventilation syndrome—hiding behind pseudonyms? Chest. 1990;97\(6\):1285-1288.](#)
- ²⁸ [Magarian GJ. Hyperventilation syndrome: infrequently recognized common expression of anxiety and stress. Medicine. 1982;61:219-236.](#)
- ²⁹ [Weir E. Mass sociogenic illness. CMAJ. 2005;172\(1\):36-41.](#)
- ³⁰ [Boss LP. Epidemic hysteria: a review of the published literature. Epidemiol Rev. 1997;19\(2\):233-243.](#)
- ³¹ [Zavala NL. The expulsion of evil and its return: an unconscious fantasy associated with a case of mass hysteria in adolescents. Int J Psychoanal. 2010;91\(5\):1157-1178.](#)