

ESCUCHANDO AL PLACEBO, O CÓMO AVERIGUAR POR QUÉ FUNCIONAN LOS TRATAMIENTOS

LISTENING TO THE PLACEBO, OR HOW TO FIND OUT WHY TREATMENTS WORK

Miguel A. Vallejo Pareja y Laura Vallejo-Slocker
UNED

El efecto placebo es poderoso y ha demostrado su eficacia en múltiples estudios, compitiendo incluso con tratamientos bien establecidos. Esto pone de manifiesto un efecto en absoluto inerte o inespecífico. Tiene una naturaleza ubicua y da razón de todo tipo de tratamientos, si bien es la psicología el ámbito que le hace comprensible. Desgranar y conocer qué le hace tan eficaz es una tarea útil e ilustrativa de cómo operan los tratamientos al uso. En este sentido hay que destacar que para que opere debe ser construido en términos contextuales, no requiere de engaños y sí de una persona con problemas, en desequilibrio homeostático. El estudio de las condiciones en que el efecto placebo ocurre ha sido útil para delinear qué aspectos son importantes en los tratamientos, a saber: la facilitación de información y el sentido de ésta, las experiencias previas y las creencias del paciente, la aplicación del tratamiento en condiciones favorables y el uso de tratamientos bien reconocidos y aceptados en sus fundamentos y procedimiento.

Palabras clave: Placebo, Efecto placebo, Tratamiento, Psicoterapia.

The placebo effect is powerful and has been proved effective in multiple studies, competing even with well-established treatments. It is not an unspecific or inert effect. It has a ubiquitous nature and accounts for all types of treatments, although psychology is the area that makes it comprehensible. Discussing and discovering what makes it so effective is a useful and illustrative task regarding how treatments work. In this sense, it must be emphasized that in order for the placebo effect to operate, it must be considered from a contextual view, it does not require deception, and it does require a person with problems, in homeostatic imbalance. The study of the conditions in which the placebo effect occurs has been useful in delineating which aspects are important in treatments. These are as follows: the provision of information and its meaning, the patient's previous experiences and beliefs, the application of the treatment under favorable conditions, and the use of well-recognized and accepted treatments in their foundations and procedure.

Key words: Placebo, Placebo effect, Treatment, Psychotherapy.

El placebo es un tratamiento bien establecido. Dicho de otro modo, hay suficientes estudios empíricos y de buena calidad para afirmar que el placebo es un tratamiento eficaz e incluso más eficaz y eficiente que otros tratamientos alternativos. Esto no puede decirse para todos los trastornos o problemas pero, como se verá, sí de algunos de singular importancia. Lo que queda fuera de toda duda es que si se busca en cualquier base de datos científica (PsycInfo, Medline) e incluso en Google, el número de entradas de la palabra "placebo" es similar a otras (psicoterapia, psicofarmacología, etc.) relativas a tratamientos convencionales. Esto es un índice del número de estudios en que el placebo participa, esto es su sustento empírico, de ahí lo señalado al comienzo de este párrafo.

Puede decirse que esto es natural porque todo estudio científico que se precie debe contar con un grupo placebo, que, por lo normal, obtiene peores resultados que el tratamiento o intervención que se estudie. Cierto, pero aquí hay una pequeña trampa, incluso descontados los estudios en que el placebo es tan eficaz o más que el tratamiento alternativo, y

es que los estudios en que se utiliza el placebo como control se asegura de antemano que su efecto va a ser reducido.

ESTUDIOS PLACEBO VS. EFECTO PLACEBO

Los estudios en los que el placebo se usa como comparación con otro tratamiento se centran en la sustancia (fármaco, o procedimiento terapéutico). Es lo que se hace en los tradicionalmente valiosos RCT (ensayos clínicos con asignación aleatoria). Un ejemplo de instrucciones de ellos es: "Puede recibir un fármaco o un agente inactivo o placebo"; esto destaca la sustancia administrada. Frente a los estudios sobre el efecto placebo, en ellos el tipo de instrucciones es: "Va a recibir un tratamiento que se ha mostrado eficaz para resolver su problema" tras lo que se le administrará, por ejemplo, un fármaco o un placebo. Aquí lo relevante no es la sustancia sino la expectativa de eficacia que inducen las instrucciones previas.

Puede pensarse que hay poca diferencia entre ambos tipos de instrucciones, pues no. Hay mucha, como muestran Vase, Riley & Proce (2002), en analgesia. El tamaño del efecto en los estudios RCT es de 0,15 (-0,95 a 0,57) mientras que en el caso de los estudios sobre el efecto placebo es de 1,41 (0,12 a 2,51). Parece que la expectativa de eficacia juega un importante papel. Ítem más, si se toman como referencia dos tratamientos analgésicos bien establecidos y su correspondiente tamaño del efecto como los anti-inflamatorios no

Recibido: 1 junio 2020 - Aceptado: 2 julio 2020

Correspondencia: Miguel A. Vallejo Pareja. Facultad de Psicología. UNED. Juan del Rosal, 10. 28040 Madrid, España.

E-Mail: mvallejo@psi.uned.es

esteroides AINES (0,61) o la Terapia Cognitivo Conductual TCC (0,61), como señalan Forsberg, Martinussen & Flaten (2017), el efecto placebo (1,14) supera en mucho el de los tratamientos bien establecidos. En otros casos se constata una eficacia similar a la TCC o a los antidepresivos (Gould et al., 2020). Luego, en el tratamiento del dolor, el efecto placebo sería la opción más ética, en consonancia con la evidencia científica señalada. Se hace cierto, para este caso, la afirmación con que empezaba este artículo. Como se verá más adelante el efecto placebo ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor; colon irritable, alergias, problemas dermatológicos, depresión, ansiedad, TDAH, adicciones, etc. Lo que puede permitirnos conocer más sobre la eficacia de los tratamientos de estos problemas.

EL BIEN CONOCIDO EFECTO PLACEBO

El efecto placebo no es un advenedizo. Es un tema de investigación clásico y permanentemente abierto, en especial en el ámbito del dolor; y corresponde al dominio psicológico. La pastilla, la inyección y la bata blanca, o la consulta, están asociadas personal y/o socialmente a la mejora o resolución de problemas de salud. Hay, por tanto, un nexo asociativo aprendido que confiere un valor más allá de la sustancia o procedimiento en sí. Los procesos de condicionamiento clásico y el papel de las expectativas de resultado dan buena razón de estos efectos placebo, cuyas rutas neurofisiológicas han sido bien descritas. La cuestión es aprender de dichos fenómenos, presentes en toda intervención, para conocer mejor la eficacia de las terapias. Por otro lado, si el efecto placebo es tan potente, y de naturaleza psicológica, ¿cómo hacer para manejarlo?

ENGAÑO O DESENGAÑO

Parece que decirle a alguien que tome una pastilla (simplemente azúcar) con toda su apariencia de píldora, para resolver un problema: (1) es un engaño y, además, para que sea eficaz (2) debe serlo. Con respecto a lo primero, sólo sería un engaño si la persona en cuestión no tiene experiencias personales ni sociales que relacionen la pastilla con un procedimiento terapéutico. De tener esa experiencia no se trataría de un engaño, sino un modo de activar los procesos

asociativos y/o cognitivos relacionados con la eficacia de los fármacos. Esa activación no tiene por qué ser explícita, aunque, y aquí viene la respuesta a la segunda cuestión, tampoco tiene por qué estar oculta.

El efecto placebo no precisa que la persona sea engañada. Puede decirse claramente la verdad, son los procedimientos denominados placebo abierto, en los que se indica que el procedimiento o el fármaco que se administra es un placebo; explicando tal vez en qué consiste el efecto placebo. Es más, una vez que el efecto placebo es generado y obtenido, por ejemplo, analgesia; ésta no desaparece cuando al paciente se le dice que no se le administra fármaco alguno e incluso se le informa con todo detalle del procedimiento placebo (Schafer, Colloca & Wager, 2015).

CUESTIÓN DE INFORMACIÓN

Cuando se utiliza explícitamente un placebo puede facilitarse información concreta. Por ejemplo, Shaefer, Shan & Bershtecher (2018) nos ofrecen una en el contexto del tratamiento de la rinitis alérgica. Así informan a los participantes que “los placebos son sustancias inactivas sin medicación alguna, pero que sin embargo tienen poderosos efectos. El organismo puede responder automáticamente cuando se toma el placebo, como el perro de Pavlov saliva cuando escucha la campana. Una actitud positiva puede ayudar al efecto placebo pero no es necesaria para que opere”. Pues bien, estas instrucciones no procuraron una mayor eficacia en los síntomas alérgicos que la mera instrucción de que “el placebo no contiene medicación y es como una píldora de azúcar”.

La información que desgrana el efecto placebo en términos comprensibles para el paciente y que de este modo contribuya a hacer más digerible el “engaño” no necesariamente mejora los efectos de éste. Un ejemplo de instrucciones alternativas puede verse en la Tabla 1.

Hay evidencia contradictoria sobre la utilidad de una explicación detallada sobre cómo opera el efecto placebo. En algunos casos no son necesarias (Shaefer et al., 2018; Kam-Hanse et al., 2014) y en otros sí (Locher et al., 2017 y Wei et al., 2018). No obstante, queda claro que para que el efecto placebo explícito (abierto) funcione no son imprescindibles, si bien pueden ser de utilidad cuando se ajustan a las creencias previas de las personas (Leibowitz et al., 2019).

LOS LÍMITES DEL PLACEBO

¿Cualquier elemento o procedimiento inerte puede generar un efecto placebo? Obviamente no. En primer lugar debe estar asociado, como se ha comentado, a un procedimiento de acreditada eficacia y experimentada directa o indirectamente por el sujeto, pero hay otro elemento más, requiere de unas condiciones del sistema, del organismo. Veamos un ejemplo que tuvo cierta relevancia hace más de 10 años: las pulseras de actividad, más concretamente la Power Balance®. Promete la mejora del equilibrio, la fuerza y la flexibilidad. Sin embargo, ninguno de esos efectos han sido constatados cuando se compara su uso, con el uso de una pulsera convencional, o con la ausencia de pulsera (Verdan et al., 2012).

El efecto placebo ocurre con mayor probabilidad cuando la persona no está en homeostasis, esto es en individuos con

TABLA 1
INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL PLACEBO ABIERTO O
DESCUBIERTO

“Bien, voy a ponerle una crema en el brazo. Se trata de un tratamiento placebo. No sé si sabe en qué consiste. Básicamente no tiene ningún ingrediente activo, sin embargo sabemos que las cremas placebo son efectivas para reacciones alérgicas como la suya, haciendo que la reacción alérgica desaparezca más rápidamente. Esto es debido a diversas razones. Una es que crea expectativas positivas que pueden curarle. No se trata de expectativas conscientes. Sabemos que el cuerpo humano puede responder con cambios fisiológicos a situaciones asociadas con la curación, como tomar una pastilla o aplicar una crema. Este es el efecto placebo. Sabemos que la crema actúa sobre el sistema nervioso parasimpático para reducir el estrés, esto disminuye la inflamación. Hay poderosas y diversas razones que sustentan la utilidad de la crema placebo y justifican su utilidad”. (Leibowitz, Hardebeck, Parker Goyer & Crum, 2019, pág. 616).

dolor, depresión, estrés, desajustes en la respuesta inmunitaria, etc. Justamente el efecto placebo restablece la homeostasis (Flaten, 2013), por lo que si el organismo está en homeostasis el efecto placebo es inexistente o mínimo. Este hecho está probablemente relacionado con el estado de desequilibrio del sistema recogido en la ley de los valores iniciales de Wilder (1962). La percepción de dolor, malestar, etc., cuando ya no tiene una función adaptativa debe ser desactivada. Es más se requiere su desactivación. Moseley y Butler (2015) consideran que informar sobre los mecanismos de autorregulación es un modo de que el organismo "reconozca" el sinsentido del desequilibrio, tal y como aplican en el procedimiento denominado *Explain Pain*. El efecto placebo se encontraría, por tanto, en un terreno abonado para actuar. La analgesia generada por el efecto placebo es mayor en pacientes de dolor que en personas sanas (Forsberg, Martinussen & Flaten, 2017).

CONSTRUYENDO EL EFECTO PLACEBO

Como se ha comentado el efecto placebo no nace de la nada, debe ser construido de acuerdo con la experiencia personal de cada cual, incluyendo el contexto sociocultural. Ambos elementos, factores personales y sociales, están siempre presentes y deben ser tenidos en cuenta. Si una persona no sabe qué es la morfina, o el Prozac, ni ha tenido experiencia alguna con ellos, no será posible generar ningún efecto placebo específico sobre ellos. Puesto en pasiva, desde el momento que una persona tiene experiencia con un fármaco o con un procedimiento terapéutico específico, cabe la posibilidad de generar el efecto placebo. Nótese que como se dijo acerca de los RTCs, si no se sabe el fármaco que se administra y/o no se tiene experiencia con él, el efecto placebo será mínimo; esto contribuirá al "éxito" del RCT pero desde el momento en que el fármaco entre en circulación los efectos placebo, o nocebo (efectos placebo negativos) también lo harán.

La génesis del efecto placebo (Liu et al., 2017) comienza con la creencia en la eficacia de un tratamiento (directa o indirecta). Continúa con la presencia de un dolor o malestar próximo a aparecer o a aumentar. Se crea, entonces, la expectativa de que el dolor o el malestar puede ser reducido por el efecto placebo, lo que conlleva un reforzamiento negativo del placebo. Son las expectativas de reducción las que generan el efecto placebo. En suma, no hay efecto placebo (1) sin creencia en el tratamiento; (2) sin señales de dolor o malestar susceptibles de ser reducidas. Así, la anticipación del malestar moldea las subsecuentes respuestas placebo. El grado de malestar es un indicador de la intensidad del efecto placebo. Este malestar por otro lado puede verse incrementado por el propio tratamiento cuando éste tiene carácter invasivo (cirugía, etc.); o aversivo (técnicas de exposición). En estos casos cabría hablar de un solapamiento entre el malestar clínico presente y el generado por el procedimiento. Al concluir el generado por la terapia podría producir un efecto de arrastre sobre la percepción sensorial asociada, la clínica. Hay aquí un juego bastante amplio que permite el desarrollo de técnicas terapéuticas singulares, como la desarrollada por Klingner et al. (2017) para el tratamiento de la lumbalgia.

LA CLAVE CONTEXTUAL

Llegados a este punto queda claro que el efecto placebo depende del contexto personal y sociocultural, no en vano la creencia en la eficacia de un determinado tratamiento y/o procedimiento está socialmente determinada. Parte de un acuerdo generalizado y de un conocimiento mutuo, así como de preferencias específicas también aceptadas por todos (Chiffi & Zanotti, 2017). Un ejemplo sorprendente es el meta-análisis de Chen et al. (2017) sobre el efecto placebo en el tratamiento de la fibromialgia. Resulta que tratándose de estudios distintos, como corresponde a un estudio meta-analítico, obtienen una correlación positiva ($r=0,7$; $p<0.0001$) entre el tamaño del efecto del tratamiento principal (el que se supone que es el más sustentado empíricamente) y el tratamiento placebo. Esto es que el tamaño del efecto placebo varía de forma proporcional y positiva al tamaño del efecto del tratamiento elegido. Como quiera que los estudios son independientes sólo cabe suponer que algún tipo de comunicación debe haber existido entre los participantes de los estudios (grupo experimental y grupo placebo) y con una dirección unívoca, a mejor tratamiento aplicado mejor también respuesta del placebo asociado. Interesante, parece haber una conexión por simpatía entre ambos tratamientos.

Los aspectos contextuales son también relevantes a los elementos asociados, que dan valor, a cualquier tratamiento. Los rituales terapéuticos, la misma relación terapéutica es un elemento clásico en la explicación del efecto placebo, del latín *placere* (gustar, agradar, complacer). La calidez y la competencia del médico, por ejemplo, se han mostrado determinantes a la hora de valorar las respuestas a reacciones alérgicas en los pacientes (Howe, Goyer & Crum, 2017). En realidad toda la interacción interpersonal de la que también hay una experiencia personal y social, y que tiene unos efectos sobre la salud, quedaría enmarcada como susceptible de constituirse en tratamiento efectivo y por ende en efecto placebo.

PISTAS PARA MANEJAR EL EFECTO PLACEBO

El efecto placebo tiene múltiples facetas y es ubicuo tanto en la forma de generarse como de potenciarse. Afecta a todo tipo de intervención y su dominio científico es la psicología, pues es ella la relevante a los procesos de condicionamiento, la importancia de lo verbal, las relaciones interpersonales, las expectativas y su cumplimiento. Cabe, por tanto, señalar que toda intervención está impregnada de efecto placebo. La magnitud de éste dependerá de diversos factores. Por ejemplo, el campo del tratamiento del dolor es uno de los más destacados, donde más se ha estudiado el efecto placebo y constatada su eficacia, así como sus efectos perceptivos, comportamentales, cognitivos y fisiológicos. Aquellos campos donde lo funcional o idiopático es más relevante, más importancia juega el efecto placebo.

Con una referencia empírica a estudios sobre el tratamiento de dolor no neoplásico, se han señalado diversos factores que se relacionan con la presencia del efecto placebo (Bishop et al., 2017). Esto nos da pistas sobre qué factores, estando relacionados con el efecto placebo, nos señalan qué es relevante para que un tratamiento sea eficaz. Del extenso trabajo de Bis-

hop et al. (2017) destacaré, por orden de importancia, los 5 primeros factores, a saber: (1^o) que los pacientes conozcan su evolución durante el tratamiento, a través de la información sobre las medidas utilizadas (autoinformes, pruebas, etc.); seguramente esto permitirá conocer en qué medida las expectativas de resultado se cumplen; (2^o) que las personas sepan que su tratamiento forma parte de una investigación, esto es que contribuyen a mejorar el conocimiento sobre el problema y a ayudar a otras personas en el futuro; esto da un sentido de valor al tratamiento y reduce el foco en uno mismo; (3^o) que el tratamiento se ajuste lo más posible a las condiciones y rituales característicos de él (forma de administración, aspecto, apariencia visual, etc.); esto favorecerá una conexión con el tratamiento considerado y aceptado como verdadero, lo que fortalece la creencia necesaria para que se genere el efecto placebo; (4) obtención formal (escrita o verbal) del consentimiento informado del paciente; añade un elemento de veracidad, de información y de compromiso con el tratamiento más adecuado; y (5^o) que el tratamiento se ajuste a unos criterios estrictos de inclusión, atendiendo a la historia clínica de modo que se ajuste al paciente en particular. El lector interesado puede consultar la taxonomía propuesta por Bishop et al. (2017) pues recoge más datos de los seleccionados aquí, y permite entender por qué funcionan los tratamientos.

Las recomendaciones de Klinger y Flor (2013) para favorecer el efecto placebo en el campo del dolor crónico son especialmente interesantes, para comprender qué funciona tanto en el tratamiento médico como psicológico. Así, para recabar los efectos terapéuticos asociados a la intervención señalan: (a) advertir al paciente que preste atención cuando ingiere un fármaco, a su aspecto, sabor, olor y sensaciones que percibe; centrarse con detalle en los elementos de la técnica o terapia asociados a la experiencia positiva en el tratamiento del problema, o problemas similares; (b) tomar los fármacos en condiciones benévolas, junto con otras intervenciones que puedan reducir el dolor, o en momentos en que el dolor tenga menor intensidad; asociar la medida terapéutica a otras positivas la potenciará; (c) los tratamientos reactivan experiencias pasadas, es preciso conocer éstas para potenciar las positivas y minimizar las negativas. Por otro lado, y con respecto a las expectativas relacionadas con el tratamiento, estas autoras siguen: (a) enfatizar los aspectos positivos del tratamiento, explicando de forma realista sus efectos y no sobreestimar los efectos negativos; (b) explicar los mecanismos de acción del tratamiento (recuérdese lo que se dijo acerca de los procedimientos *Explain Pain*); (c) explicar el curso previsible del tratamiento, evitando promesas no realistas.

MATICES

Lo recogido en el apartado anterior así como lo que se concluirá más adelante está sujeto a matices, según el problema objeto de intervención y las características personales del paciente. Esto no invalida la información general facilitada pero sí requiere consideraciones alternativas. Tómese como ejemplo el primer elemento de la taxonomía de Bishop et al. (2017). Es conocido y aceptado el hecho de que los pacientes conozcan su evolución durante el tratamiento, a través de la información sobre las medidas utilizadas (autoinformes, pruebas, etc.) po-

tencia el efecto placebo, Geers et al. (2006) ya lo indicaron, sin embargo esto parece no funcionar para los pacientes de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Curiosamente en estos pacientes el efecto placebo es menor que en otros trastornos de ansiedad (Sugarman, Kirsch y Huppert, 2017), posiblemente debido al exceso de recepción de información. En efecto, la continua observación, además de ser congruente con el TOC, contribuye a que estos pacientes atribuyan la reducción de su malestar a los rituales que ejecutan para reducirlo. Esto dinamiza toda posible atribución externa (antidepresivos, u otras técnicas), con lo que el efecto placebo disminuye. Por otro lado, la rigidez de los rituales y compulsiones los hacen más resistentes al cambio. Esta falta de flexibilidad parece estar relacionada con la cronicidad del trastorno. Este puede ser el caso del TOC, pues frente a otros trastornos de ansiedad tiene una aparición más temprana, lo que conllevaría una mayor cronicidad e inflexibilidad. También en el caso de la fibromialgia se ha observado que las personas con mayor cronicidad generan un menor efecto placebo (Chen et al., 2017). Cabe, por tanto, tener en cuenta que en estos casos promover un aumento de la flexibilidad psicológica no sólo tiene efectos positivos específicamente hablando sino que potenciaría el efecto placebo; y que un exceso en la recepción de información no es positivo sino que contribuye a los patrones de inflexibilidad.

¿QUÉ NOS ENSEÑA EL EFECTO PLACEBO SOBRE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS?

De lo visto hasta aquí cabría hacer un resumen de los aspectos que estando relacionados con el efecto placebo, justificarían al menos en parte la eficacia de los tratamientos. Tratamientos en el sentido más general de éstos: médicos, psicológicos, formales, informales, etc. Si bien el conocimiento proviene básicamente de los tratamientos médicos y psicológicos. A modo de decálogo, entre los principales factores están: (1) tratamiento personalizado y ajustado al paciente, con referencias personales concretas y atendiendo a sus creencias y experiencias previas con otros tratamientos similares; (2) información explícita, clara y formalizada del tratamiento, indicación, efectos y fundamentos, así como de su funcionamiento general; (3) información explícita de que el tratamiento propuesto es el más adecuado y recomendado, así como el ajuste de éste a los estándares y procedimientos aceptados y conocidos por la comunidad científica; (4) información continua y precisa sobre el seguimiento del tratamiento; (5) intervención del paciente en las decisiones terapéuticas; (6) aplicación de las técnicas cuando el malestar, dolor o interferencia del problema, es menos intenso o incapacitante; o cuando se prevea una mejoría o se cuente con otras medidas o tratamientos eficaces concurrentes; (7) intervenir para mejorar algo concreto (algo debe estar mal), si hay anticipación de malestar mejor, pues servirá para contrastar las expectativas de resultado; (8) asegurarse de conseguir una mejora, utilizando procedimientos de aproximaciones sucesivas; (9) promover un contexto rico en elementos aceptados como terapéuticos (importancia de los tratamientos multicomponente); y (10) no descartar tratamientos que puedan generar malestar, siempre que esté justificado y pueda ser entendido y asumido por el paciente.

Para finalizar este artículo quiero traer el consenso sobre el uso del efecto placebo y nocebo publicado por *Psychotherapy and Psychosomatics* (Evers, et al., 2018) y que consta de cinco recomendaciones y dos advertencias (ver Tabla 2); en ellas se resumen e integran los conocimientos sobre el tema que han sido considerados en estas líneas.

TABLA 2
RECOMENDACIONES, CONSENSO PSICOTERAPIA 2018
(EVERS ET AL., 2018, PÁG. 206)

1. Considerar el efecto placebo como una parte regular del tratamiento
2. Informar al paciente sobre los efectos placebo y nocebo, para maximizar el primero y reducir el segundo
3. Potenciar la confianza, calidez y empatía, para conseguir 2
4. Entrenar a los profesionales en el uso de 3
5. Optar preferiblemente por placebos abiertos, en lugar de ocultos, siempre que haya evidencia de su eficacia y su prescripción sea legal
6. **No** arriesgar usando tratamientos invasivos para maximizar el placebo
7. **No** considerar el engaño como componente necesario del placebo

REFERENCIAS

- Bishop, F. L., Coghlan, B., Geraghty, A. W., Everitt, H., Little, P., Holmes, M. M., ... Lewith, G. (2017). What techniques might be used to harness placebo effects in non-malignant pain? A literature review and survey to develop a taxonomy. *BMJ Open*, *7*, e015516.
- Chen, X., Zou, K., Abdullah, N., Whiteside, N., Sarmanova, A., Doherty, M., & Zhang, W. (2017). The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Rheumatology*, *36*, 1623–1630.
- Chiffi, D. & Zanotti, R. (2017). Knowledge and belief in placebo effect. *The Journal of Medicine and Philosophy*, *42*, 70-85.
- Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A. J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A. L., Howick, J., Jensen, K. B., Kirsch, I., Meissner, K., Napadow, V., ... Kelley, J. M. (2018). Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *87*, 204–210.
- Flaten, M.A. (2013). Placebo Responses, Antagonistic Responses, and Homeostasis. In L. Colloca, M. A. Flaten & K. Meissner (Eds.), *Placebo and Pain*. (pp. 103-113). Academic Press.
- Forsberg, J. T., Martinussen, M., & Flaten, M. A. (2017). The placebo analgesic effect in healthy individuals and patients: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, *79*, 388–394.
- Geers, A.L., Helfer, S.G., Weiland, P.E., Kosbab, K., 2006. Expectations and placebo response: a laboratory investigation into the role of somatic focus. *Journal of Behavioral Medicine*, *29*, 171–178.
- Gould, H. M., Atkinson, J. H., Chircop-Rollick, T., D Andrea, J., Garfin, S., Patel, S. M., Funk, S. D., Capparelli, E. V., Penzien, D. B., Wallace, M., Weickgenanta, A. L., Slater, M., & Rutledge, T. (2020). A randomized placebo-controlled trial of desipramine, cognitive behavioral therapy, and active placebo therapy for low back pain. *Pain*, *161*, 1341–1349.
- Howe, L. C., Goyer, J. P., & Crum, A. J. (2017). Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychology*, *36*, 1074–1082.
- Kam-Hansen, S., Jakubowski, M., Kelley, J. M., Kirsch, I., Hoaglin, D. C., Kaptchuk, T. J., & Burstein, R. (2014). Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Science Translational Medicine*, *6*, 218ra5.
- Klinger, R y Flor, H. (2013). The potential of the analgesic effect in clinical practice - Recommendations for pain management. In L. Colloca, M. A. Flaten & K. Meissner (Eds.), *Placebo and Pain*. (pp. 267-275). Academic Press.
- Leibowitz, K. A., Hardebeck, E. J., Goyer, J. P., & Crum, A. J. (2019). The role of patient beliefs in open-label placebo effects. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, *38*, 613–622.
- Liu, T. (2017). Route of placebo administration: Robust placebo effects in laboratory and clinical settings. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *83*, 451–457.
- Locher, C., Frey Nascimento, A., Kirsch, I., Kossowsky, J., Meyer, A., & Gaab, J. (2017). Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia. *Pain*, *158*, 2320–2328.
- Moseley, G. L., & Butler, D. S. (2015). Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, *16*, 807–813.
- Schaefer, M., Sahin, T., & Berstecher, B. (2018). Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PloS One*, *13*, e0192758.
- Sugarman, M. A., Kirsch, I. y Huppert, J. D. (2017). Obsessive-compulsive disorder has a reduced placebo (and antidepressant) response compared to other anxiety disorders: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *218*, 217–226.
- Vase, L., Riley, J. L., III, & Price, D. D. (2002). A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*, *99*, 443–452.
- Verdan, P. J. R., Marzilli, T. S., Barna, G. I., Roquemore, A. N., Fenter, B. A., Blujus, B., & Gosselin, K. P. (2012). Effect of the Power Balance® band on static balance, hamstring flexibility, and arm strength in adults. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *26*, 2113–2118.
- Wei, H., Zhou, L., Zhang, H., Chen, J., Lu, X., & Hu, L. (2018). The Influence of Expectation on Nondeceptive Placebo and Nocebo Effects. *Pain Research & Management*, *8459429*.
- Wilder, J. (1962). Basimetric approach (law of initial value) to biological rhythms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *98*, 1211–1220.