



PSICOLOGÍA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Efecto placebo en la enfermedad inflamatoria intestinal

Ignacio Marín-Jiménez

Sección de Gastroenterología, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Placebo;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn

Resumen

Desde tiempo inmemorial se han empleado placebos para el tratamiento de pacientes con muy distintas enfermedades. Recientemente, se ha renovado el interés en dichas sustancias, dado que la utilización del ensayo clínico controlado con placebo se ha convertido en la herramienta más útil para comprobar la eficacia de un fármaco en pacientes con una enfermedad determinada. En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, se ha observado cómo los pacientes del brazo placebo de los ensayos clínicos obtienen unos resultados muy significativos, superando incluso a los que se consiguen con agentes farmacológicos en otros estudios. Los pacientes con EII tienen algunas características que les hacen especialmente proclives a la aparición del efecto placebo: son enfermedades crónicas que cursan en brotes, y el dolor es uno de los síntomas cardinales. En el futuro será fundamental cuantificar adecuadamente el efecto placebo en los diferentes escenarios clínicos de la EII, para poder diseñar ensayos clínicos que puedan demostrar la verdadera eficacia de los tratamientos investigados. © 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Placebo;
Ulcerative colitis;
Crohn's disease

The placebo effect in inflammatory bowel disease

Abstract

Since time immemorial, placebos have been used in the treatment of patients with very different diseases. Interest in these substances has recently been renewed, since the use of placebo-controlled clinical trials has become the most useful tool to demonstrate the efficacy of a particular drug in patients with specific diseases. In inflammatory bowel disease (IBD), both in Crohn's disease and in ulcerative colitis, highly significant results have been obtained in patients in the placebo arm of clinical trials, surpassing even those achieved with drugs in other studies. Patients with IBD show certain characteristics that make them especially susceptible to the placebo effect: IBD are chronic diseases occurring in flares and pain is one of the main symptoms. In future, the placebo effect should be adequately quantified in the distinct clinical scenarios of IBD in order to design clinical trials that could demonstrate the true efficacy of the treatments investigated. © 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde la Antigüedad se vienen empleando sustancias para el tratamiento de pacientes con diversas dolencias, muchas veces sin base de ningún tipo que sustente el empleo de éstas. Ya en los *Diálogos* de Platón aparece descrito este hecho en palabras de Sócrates: "... (el remedio de la cefalea) requiere un tipo de infusión acompañada de un conjuro; si la persona repetía el conjuro al mismo tiempo que usaba la infusión sanaba, pero sin el conjuro, la pócima carecía de efecto."

Recientemente, se ha revisado el tema del efecto placebo de forma exhaustiva en la literatura médica, ya que el ensayo clínico controlado (ECC) con placebo es la herramienta de investigación más fiable para intentar esclarecer la posible eficacia de un medicamento en estudio.

A continuación se revisarán los conceptos de que se dispone para definir los elementos que conforman la respuesta a un placebo, así como la experiencia sobre este efecto en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EI) crónica.

Conceptos básicos alrededor del placebo

Placebo

No hay una definición universalmente aceptada de la palabra placebo. Si nos fijamos en la que nos proporciona el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua², se considera placebo a la "sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción". Esta definición dejaría fuera el efecto que se produce causado por un placebo en los ensayos clínicos en los que los pacientes han sido informados previamente de que tenían un porcentaje determinado de posibilidades de recibir el fármaco "X", pero que tenían también posibilidades de que les tocara recibir placebo.

Me parece más ajustada a la realidad la definición propuesta por Gotzsche³: "intervención que se cree que carece de un efecto específico (p. ej., un efecto para el que exista una teoría empíricamente demostrada acerca de su mecanismo de acción) sobre una enfermedad en particular, pero que ha demostrado ser mejor que la no intervención". Esta definición engloba la parte de eficacia que se debe a las creencias del paciente y también la que simplemente está fuera del conocimiento científico en un momento histórico puntual.

Efecto placebo

El efecto placebo es la mejoría media obtenida en un grupo de pacientes que ha recibido un tratamiento con placebo⁴. Por tanto, es un efecto "grupal", que se infiere asumiendo que si no se hubiera administrado el placebo no se habría observado dicha mejoría.

Respuesta a placebo

La respuesta a placebo es la mejoría que se produce en un paciente concreto tras el empleo de un tratamiento con

Tabla 1 Diferenciación entre el verdadero efecto placebo y el efecto placebo percibido

Efecto placebo percibido
Curso natural de la enfermedad
Regresión hacia la media
Otros efectos dependientes del tiempo
Intervenciones paralelas no identificadas
Verdadero efecto placebo

Modificada de Ernst y Resch⁶.

placebo⁴. Por tanto, es un efecto "individual", y son sus aspectos psicológicos y neurobiológicos los que más interesan a los investigadores en la actualidad.

Efecto nocivo

Hemos traducido libremente lo que en inglés se denomina *nocebo reaction*⁵ como efecto nocivo, ya que ambas provienen de la palabra original en latín *noctivus*. Este efecto es el que aparece en el brazo placebo de los estudios controlados, pero que en vez de ser de naturaleza beneficiosa, es un efecto perjudicial o indeseable para los pacientes. Este efecto negativo no se justifica por la naturaleza del tratamiento con placebo, que a priori no debería causar efecto negativo alguno en las personas que lo reciben, debido a lo inerte de su naturaleza.

Componentes del efecto placebo

A menudo se confunde la respuesta observada en el brazo placebo de un ensayo clínico controlado con el efecto placebo⁶. Para obtener el "verdadero efecto placebo" habría que incluir un grupo control sin tratamiento, que permitiese identificar otros efectos inespecíficos que intervengan en la respuesta a placebo.

Efecto placebo percibido

Es la suma del verdadero efecto placebo y otros efectos inespecíficos que participan en la respuesta global final y que a continuación se analizarán (tabla 1).

Curso natural de la enfermedad. Tanto una enfermedad como sus síntomas pueden cambiar (en un sentido favorable o desfavorable para el paciente) con el paso del tiempo, independientemente de la intervención médica que se realice. Si los cambios favorecen la evolución clínica del paciente y éste ha recibido un tratamiento con placebo, se podría percibir como una magnificación del efecto del placebo lo que ha sido en realidad un hecho inherente a la propia enfermedad. También se podría percibir como una reducción del efecto placebo una peor evolución, que se pudiese deber también a la propia enfermedad. El efecto del placebo será la diferencia entre la evolución natural de la enfermedad y su evolución tras la utilización del placebo (fig. 1).

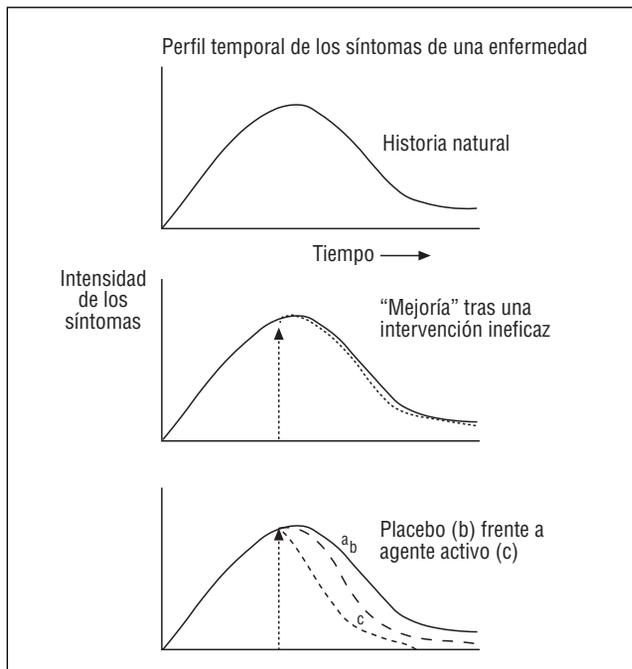


Figura 1 Historia natural de la enfermedad y efecto placebo. En el gráfico superior se observa cómo muchos síntomas clínicos pueden evolucionar hacia la resolución de forma espontánea sin la intervención médica. En tales casos (gráfico del medio) una intervención ineficaz puede seguirse de la mejoría, que a su vez puede falsamente atribuirse a dicha intervención. Para demostrar el efecto placebo (gráfico inferior) deben encontrarse diferencias entre la historia natural (a) y la intervención con placebo (b), además un tratamiento con un componente activo (c) deberá a su vez diferenciarse del efecto conseguido con un placebo. Modificada de Hoffman et al⁴.

Regresión hacia la media. La mayoría de las variables biológicas fluctúan en el tiempo. En situaciones en las que sea probable que las variables objeto de estudio sean medidas por primera vez en un momento de su máxima intensidad, es posible que una segunda medida proporcione un resultado inferior de dicha variable. Los pacientes suelen consultar a sus médicos cuando se encuentran en las peores circunstancias clínicas, y también en los ensayos clínicos se suelen incluir los pacientes porque sus síntomas han alcanzado un determinado grado de intensidad o gravedad (p. ej., un nivel de CDAI [*Crohn's disease activity index*] determinado). En ambas circunstancias, una segunda visita mostrará un descenso de la intensidad de los síntomas que contribuirá de forma ostensible a magnificar el posible efecto placebo.

Otros efectos dependientes del tiempo. Asumir que el efecto observado al administrar un placebo durante un cierto tiempo (p. ej., 4 semanas), equivale al efecto placebo, conlleva aceptar que el resto de factores que influyen en dicha variable han permanecido constantes. Estos factores pueden ser muy importantes, como por ejemplo la habilidad del clínico para detectar y cuantificar los cambios en dicha variable con el transcurso del tiempo; el efecto "bata blanca", frecuentemente descrito en pacientes hiperten-

tos, cuyas cifras de presión arterial mejoran con mediciones sucesivas, o los cambios estacionales, que pueden afectar a la evolución de los síntomas de una enfermedad. Respecto de estos últimos, hay estudios a favor⁷ y en contra⁸ de su influencia en la aparición de los brotes en la EI.

Intervenciones paralelas no identificadas. Es posible que los pacientes dentro de un estudio se sensibilicen con el problema que se está investigando y contribuyan, de forma deliberada o inconsciente, a modificar el curso clínico. Por ejemplo, pueden modificar sus hábitos dietéticos, comenzar a realizar ejercicio físico, cambiar el tipo de trabajo que realizan o suspender la ingesta de tóxicos.

Verdadero efecto placebo

El verdadero efecto placebo se producirá por la resultante de la compleja interacción de 5 elementos sobre el escenario clínico⁹: el paciente, el médico, la relación médico-paciente, el tipo de enfermedad y el tipo de tratamiento administrado.

El paciente. Las características basales de los pacientes, que se sabe que son cruciales a la hora de que aparezca o no el efecto placebo, no han permitido, hasta la fecha, identificar cuáles son los rasgos característicos de los pacientes más respondedores a éste. Lo que sí se sabe es que gran parte del "peso" que en el grupo placebo de los ensayos clínicos se atribuye al placebo se debe no a sus modestos efectos en la mayoría de los individuos de ese grupo, y sí a importantes respuestas en ciertos pacientes dentro del grupo placebo⁴. De hecho, en los estudios realizados acerca del efecto placebo en los pacientes con dolor, se ha observado que los pacientes respondedores a placebo de fármacos opiáceos, activan de forma significativa (detectado mediante tomografía por emisión de positrones) las mismas áreas del cerebro que si recibieran los fármacos opiáceos activos¹⁰.

Hay 3 características conocidas de los pacientes que influyen de forma importante en la aparición o la intensidad de la respuesta a placebo: las expectativas, el cumplimiento terapéutico y el control del tratamiento por el propio paciente¹¹. En un estudio realizado sobre motilidad gástrica, el comentario del médico acerca del efecto hipotético esperado del placebo (relajante, estimulante o placebo) y las expectativas que, por tanto, tenía el paciente, influyeron en los resultados observados en los pacientes¹². Cuando se subanalizó la tasa de mortalidad a 5 años en función del grado de cumplimiento terapéutico, en un estudio aleatorizado sobre el uso de clofibrato o placebo¹³, se observó que si la adhesión era inferior al 80% la tasa de mortalidad en el grupo de clofibrato era del 24,6% y en el grupo placebo del 28,2%. Cuando la tasa de adhesión superaba el 80% la tasa de mortalidad descendía hasta el 15,7% en el grupo que recibió clofibrato y el 19,5% en el grupo placebo. Por tanto, parece que características de los pacientes, en términos de interés en mantener su estado de salud (si se puede considerar el cumplimiento terapéutico una posible medida de éste), influirán en el resultado del efecto final del tratamiento, independientemente de si recibe un agente biológicamente activo o un placebo inerte. También se ha demostrado que los pacientes que controlan ellos mismos la

analgésica postoperatoria, utilizan menos analgésicos que si es el personal sanitario el que se encarga de ello¹⁴.

El médico. Numerosos ECC han comparado actitudes optimistas o entusiastas de los médicos con actitudes neutrales o dubitativas⁹. Estos estudios han demostrado que los médicos tienen un impacto muy significativo sobre variables clínicas como dolor, patologías psiquiátricas, hipertensión arterial, obesidad o síntomas perimenopáusicos. Varias revisiones sistemáticas que han intentado clarificar el efecto de la intervención del médico sobre las variables clínicas^{15,16}, sugieren un efecto positivo de esta intervención, destacando la expectativas inducidas por el médico como uno de los mecanismos fundamentales del efecto placebo.

Relación médico-paciente. Como consecuencia lógica de los 2 elementos previos, nace este tercero, que es la relación que se establece entre el médico y el paciente. Parece razonable pensar que si un paciente percibe que el médico que lo trata está interesado en él y es entusiasta, haya un beneficio potencial, tanto en términos de cumplimiento terapéutico como de evolución clínica del paciente. Es interesante destacar un reciente estudio en el que se querían diferenciar y cuantificar los elementos participantes en la respuesta a placebo¹⁷. Se dividieron pacientes con síndrome de intestino irritable en 3 grupos: uno de los grupos fue observado mientras pensaban que recibirían un tratamiento más adelante (brazo de no tratamiento), otro grupo recibió tratamiento con placebo de acupuntura (brazo de placebo) y otro recibió tratamiento con placebo de acupuntura al que se añadió una relación médico-paciente más intensa. Este último grupo, que se caracterizó por una intensa relación médico-paciente, es el que consiguió los mayores beneficios clínicos, tanto en términos de mejoría global como en reducción de síntomas e incremento de la calidad de vida. Otro estudio describió que cuanto más exhaustivo es el médico (cuantos más exámenes físicos realiza y más pruebas complementarias solicita), mejor es la percepción que los pacientes tienen acerca de su estado de salud y del médico que los trata¹⁸. Hay que resaltar que no sólo influye la "calidad" de la relación médico-paciente, sino la "cantidad" de ésta. A mayor número de visitas al médico, mejor era la evolución del grupo placebo medida de forma global en revisiones sistemáticas sobre el efecto placebo en pacientes con colitis ulcerosa^{19,20} y enfermedad de Crohn²¹.

Dentro de este apartado de la relación médico-paciente se puede incluir el conocido como "efecto Hawthorne", descrito en los años treinta en una planta eléctrica de Illinois (Estados Unidos) y analizado estadísticamente años más tarde²². De forma resumida, las conclusiones que se obtuvieron fueron que cualquier variación en las condiciones de trabajo en la planta eléctrica, aumentaba la productividad de sus trabajadoras; lo que aplicado a la práctica clínica podría describirse como el deseo del paciente de sentirse observado, analizado y vigilado, deseo que al sentirse realizado (p. ej., al incluir al paciente en un ensayo clínico), podría mejorar su evolución clínica. Algunos autores han definido la resultante beneficiosa de la relación médico-paciente como "curación contextual" (*contextual hea-*

ling)²³. Esta interacción tendría de por sí naturaleza curativa, incluso sin el empleo asociado de un placebo²⁴.

Tipo de enfermedad. La respuesta a placebo difiere de forma considerable entre las distintas enfermedades. Por ejemplo, en los ensayos clínicos de pacientes con síndrome de intestino irritable, la tasa media de respuesta a placebo es del 50%⁵. Esta tasa baja al 30% si nos referimos a la respuesta a placebo en colitis ulcerosa²⁰, y al 20% en pacientes con enfermedad de Crohn²¹. Por tanto, no se puede hablar de efecto placebo en general para todas las enfermedades, y sí de efecto placebo en particular de cada enfermedad.

Tipo de placebo. Tanto la naturaleza como la posología del placebo empleado pueden influir en la respuesta a éste. Estudios acerca del tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica demostraron unas mayores tasas de respuesta a placebo cuando se administraba 4 veces al día, si se comparaba con la administración 2 veces al día de éste²⁶. También el color de las pastillas influye en su efecto: las pastillas de color azul compuestas de placebo tuvieron un efecto sedante en unos estudiantes de medicina, mientras que las de color rosa resultaron ser estimulantes²⁷. Hay que resaltar que en un metaanálisis el tratamiento por vía rectal (en forma de supositorios, espuma o enemas), a pesar de ser más invasivo que por la vía oral, no se asoció con mayores respuestas del brazo placebo¹⁹. Por último, mencionar que el precio del fármaco también influye en la respuesta, consiguiéndose mayor efecto placebo si el precio del fármaco es superior, y el paciente es consciente de su cuantía, comparándolo con el efecto obtenido con placebos de menor coste hipotético²⁸.

Efecto placebo en enfermedad inflamatoria intestinal

Ensayos clínicos

El ECC es el patrón oro para determinar la eficacia de los tratamientos estudiados²⁹. La utilización de placebos como control en los ECC busca disponer de un grupo con el que comparar el tratamiento biológicamente activo. Si se han aleatorizado los pacientes correctamente, los grupos sólo se diferenciarán en la intervención realizada (agente farmacológico-activo frente a placebo-inerte). Conocer los resultados de los pacientes con EI que reciben placebo es importante de cara a diseñar ensayos futuros y poder calcular adecuadamente el tamaño muestral.

Enfermedad de Crohn. Hay varias revisiones sistemáticas acerca del efecto placebo en pacientes con enfermedad de Crohn^{21,30,31}. Los datos generales se exponen en las tablas 2 y 3. Cabe destacar que el efecto placebo no es desdeñable en los pacientes con enfermedad activa (intervalo de confianza de remisión obtenida con él, 14-24%) y que en un reciente trabajo no publicado de forma completa³¹, que recogía los estudios en pacientes "elegibles para tratamiento con fármacos biológicos", es decir, con actividad de moderada a grave, la tasa media de remisión fue inferior, en torno al 11,5-13,8%. Los factores que predijeron la respuesta a placebo fueron la duración del estudio (a mayor duración, ma-

Tabla 2 Revisiones sistemáticas acerca del efecto placebo en la enfermedad de Crohn activa

	Enfermedad de Crohn activa. Su et al, 2004 ²¹	Pacientes con enfermedad de Crohn "elegibles para tratamiento biológico". Loftus et al, 2008 ³¹
Número de ensayos	21	47
Fechas estudios incluidos	1966-2001	1990-2007
Remisión	18%(14-24%); rango: 0-50%	11,5-13,8%
Respuesta (Crohn: CDAI ↓100 puntos)	19%(13-28%); rango: 0-46%	—
Factores que influyeron	Duración del estudio, número de visitas, CDAI al inicio	—

CDAI: *Crohns disease activity index*.

Tabla 3 Revisión sistemática acerca del efecto placebo en la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn

	Enfermedad de Crohn posquirúrgica. Fenna et al 2008 ³⁰
Número de ensayos	16
Período de realización	1990-2006
Recurrencia clínica (CDAI > 150 o ↑60-100 puntos desde basal)	23,7%(13-35%); rango: 0-78%
Recurrencia endoscópica grave (IR ≥ 2)	50,2%(28-73%); rango: 30-79%
Factores que influyeron	Duración del estudio (recurrencia clínica) Ninguna variable (recurrencia endoscópica)

CDAI: *Crohns disease activity index*; IR: índice de recurrencia endoscópica posquirúrgica de Rutgeerts

yor efecto), el número de visitas realizadas (a más visitas, mayor efecto) y la actividad clínica (medida con el CDAI, a menor CDAI, mayor efecto placebo) en el momento de la inclusión. Los autores que valoraron el efecto placebo en la recurrencia posquirúrgica encontraron una gran heterogeneidad entre las tasas de efecto placebo conseguidas, no pudiendo determinar ninguna variable que la explicara³⁰.

Colitis ulcerosa. Hay 3 metaanálisis que estudian el efecto placebo en pacientes con colitis ulcerosa^{19,20,32}. Estos estudios difieren en el rango de tiempo de los estudios incluidos, que oscila entre 1955^{19,32} y 1966²⁰ para los primeros ensayos, y que varía entre 1995¹⁹ y 2005^{20,32} para los últimos estudios incluidos en los análisis. De forma global, la tasa de remisión en el grupo placebo oscila entre el 9,1 y el 23% y la de respuesta (mejoría clínica) entre el 26,7 el 32,1%. Por tanto, nos volvemos a encontrar con unos porcentajes de beneficio clínico significativos, que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar ensayos futuros. Los factores asociados con la mayor respuesta a placebo fueron: frecuentes visitas durante el estudio^{19,20}; mayor duración del estudio²⁰; criterios menos estrictos de definición de remisión²⁰; menor gravedad clínica en el momento de la inclusión en el estudio²⁰, y el país donde se desarrolló el estudio³².

Práctica clínica

Aplicar un placebo a un paciente con EI en la práctica clínica diaria sería una medida difícil de justificar, de forma general. Hay "guías clínicas" que analizan cuándo se podría

Tabla 4 Condiciones éticas previas al empleo del placebo en la práctica clínica

Que haya evidencia clínica de la utilidad del placebo en una situación determinada
Que una respuesta a placebo no enmascare una situación clínica peligrosa para el paciente
Que se revise constantemente la respuesta al placebo y se suspenda si se comprueba que es ineficaz
Que no haya ningún tratamiento "patrón oro" para el manejo de la enfermedad
El tratamiento con placebo se inicia tras discutir ampliamente con el paciente las distintas opciones disponibles
El paciente debe estar informado de que pueden haber otras alternativas terapéuticas más eficaces, si éste es el caso
El paciente otorga su consentimiento informado y queda registrado
Se informa al paciente de la naturaleza del placebo que se empleará si lo pregunta

Modificada de Lichtenberg et al³³ y Pittrof y Rubinstein³⁴.

plantear usar placebo en el día a día, de una forma ética^{33,34}, que aparecen resumidas en la tabla 4. Es complicado encontrar hoy en día un paciente con EI que, cumpliendo las premisas descritas, fuera candidato óptimo al empleo del pla-

cebo frente a cualquier otro tratamiento activo. En el caso de que se cumplieren las condiciones expresadas en la tabla 4, el tratamiento con placebo, no sólo sería una opción basada en la evidencia y coste-efectiva, sino que sería la mejor opción respetando la autonomía del paciente.

Conclusiones

El efecto placebo es una respuesta clínica objetiva beneficiosa a una intervención cuyo mecanismo de acción último no se conoce. Reconocer y analizar el efecto placebo es una necesidad para todo médico que trate a los pacientes con EI. Estos pacientes tienen varias características clínicas que favorecen la posible aparición del efecto placebo, como: el curso crónico, con períodos de actividad alternando con otros de remisión, la existencia del dolor como uno de los síntomas cardinales y la necesidad de atención sanitaria frecuente de estos pacientes. Todos estos factores desembocan en unas cifras de remisión y respuesta clínica a placebo nada desdeñables, tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa. La utilización de placebos en la realización de ECC es práctica habitual, pero su empleo en el manejo diario de los pacientes con EI sería muy difícil de justificar ateniéndose a unos criterios éticos estrictos.

Conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Platón. Diálogos. 1.^a ed. Madrid: Gredos; 2008.
- Diccionario de la Lengua Española. Real Academia Española. 22.^a ed. Madrid: Espasa-Calpe; 2001.
- Göttsche PC. Is there a logic in the placebo? *The Lancet*. 1994;344:925-6.
- Hoffman GA, Harrington A, Fields HL. Pain and the placebo. *Perspect Biol Med*. 2005;48:248-65.
- Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World*. 1961;95:203-5.
- Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ*. 1995;311:551-3.
- Aratari A, Papi C, Galletti B, Angelucci E, Viscido A, D'Ovidio V, et al. Seasonal variations in onset of symptoms in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2006;38:319-23.
- Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL. Seasonal variations in flares of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:665-73.
- Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136:817-25.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia: Imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295:1737-40.
- Bernstein CN. The placebo effect for gastroenterology: tool or torment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1302-8.
- Sternbach RA. The effects of instructional sets on autonomic responsivity. *Psychophysiology*. 1962;62:67-72.
- The Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med*. 1980;303:1038-41.
- Kluger MT, Owen H. Patient controlled analgesia: can it be made safer? *Anesthesia Intensive Care*. 1991;19:412-20.
- Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001;357:757-62.
- Crow R, Gage H, Hampson S, Hart J, Kimber A, Thomas H. The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care: a systematic review. *Health Technol Asses*. 1999;3:1-96.
- Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomized controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336:999-1003.
- Sox HC, Margulies I, Sox CH. Psychologically mediated effects of diagnostic tests. *Ann Intern Med*. 1981;95:680-5.
- Ilnyckiy A, Shanahan F, Anton PA. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1854-8.
- Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:516-26.
- Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger C, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1257-69.
- Franke RH, Kaul JD. The Hawthorne experiments: first statistical interpretation. *Am Sociol Rev*. 1978;43:623-43.
- Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J R Soc Med*. 2008;101:222-5.
- Hróbjartsson A. What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2002;55:430-5.
- Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:237-47.
- De Graen AJM, Moerman DE, Heisterkamp SH, Tytgat GN, Tijssen JG, Kleijnen J. Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:853-60.
- Blackwell B, Bloomfield S, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet*. 1972;1:1279-82.
- Waber FL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299:1016-7.
- Nos P. ¿Cómo integrar en la evidencia los resultados con placebo? *EI al día*. 2006;5:55-7.
- Penna S, Cammà C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civita-vecchia G, et al. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1500-9.
- Loftus EV Jr, Wu EQ, Johnson S, Chao J, Mulani P. Remission in biologic-eligible patients with Crohn's disease treated with placebo (P0776). *United European Gastroenterology Week*. Viena, octubre, 2008.
- Garud S, Brown A, Cheifetz A, Levitan EB, Kelly CP. Meta-analysis of the placebo response in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2008;53:875-91.
- Lichtenberg P, Heresco-Levy U, Nitzan U. The ethics of the placebo in clinical practice. *J Med Ethics*. 2004;30:551-4.
- Pittrof R, Rubinstein I. The thinking doctor's guide to placebo. *BMJ*. 2008;336:1020.