

# Uso de placebos en ensayos clínicos

Prof. F. Xavier Carné Cladellas

Servei de Farmacologia Clínica. Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció. Institut d'Investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer. Hospital Clínic. Barcelona

## BREVE HISTORIA DEL TÉRMINO

El término placebo tiene una larga y polémica historia en medicina. Etimológicamente se trata de una palabra latina, una forma verbal del verbo "*placere*", y proviene, según algunos, de un salmo que en la Edad Media se cantaba en el lecho de muerte y que comenzaba con el texto "*Placebo Domino in regione vivorum*": Yo complaceré al Señor en la tierra de los vivos<sup>1</sup>.

Como quiera que en la época se popularizó el hecho de que los familiares del difunto pagaran para que otros realizaran los cánticos -sólo basta recordar en nuestra cultura a las plañideras-, el término se asoció al concepto de "sustitución casi fraudulenta de lo real". Mucho más tarde, en el siglo XVIII, se comenzó a reconocer que muchas de las sustancias que los terapeutas de la época utilizaban no tenían efectos curativos, y que sólo se administraban con la finalidad de "complacer" al paciente. De esta forma, el término se asoció con el concepto de fraude o engaño.

Con el advenimiento de la medicina científica, el objetivo primordial de la investigación biomédica se centró en la demostración de que los efectos de los tratamientos no eran meros "placebos" (efectos derivados de la propia sugestión), sino que se debían a la acción específica de principios activos mediados a través de procesos fisicoquímicos reconocibles.

En la década de los años 50 del siglo XX, hubo un auge en las investigaciones relacionadas con el fenómeno. Beecher, en 1955, popularizó el concepto de que la administración de un "placebo", una sustancia inerte y desprovista de cualquier efecto específico, puede producir beneficios terapéuticos clínicamente significativos en aproximadamente un tercio de las respuestas subjetivas de las personas que las reciben<sup>2</sup>.

De esta época provienen algunos de los más importantes equívocos respecto al placebo. En primer lugar, el concepto de que una fracción fija de la población, habitualmente un tercio, responde al placebo, cualquiera que sea la variable de medida. En segundo lugar, que la respuesta al placebo es una fracción fija (también de alrededor de un tercio) del efecto máximo del tratamiento efectivo. Ninguno de ambos conceptos es correcto. El efecto placebo tiene una gran variabilidad, en gran parte porque se debe a la naturaleza fluida de las expectativas de los pacientes. Tampoco es cierto que a mayor agresividad

---

Agradecimientos: A Ferran Torres, Silvia Garrido y Remei Artigas.

en la vía de administración del preparado (p. ej., intramuscular frente a vía oral), mayor sea el efecto placebo observado<sup>3</sup>.

Desde los tiempos de Beecher, el concepto predominante es que el proceso de curación consta, como mínimo, de tres elementos: 1) el efecto autocurativo del organismo en muchas afecciones (el curso natural de la enfermedad); 2) los cambios producidos por efectos no específicos del terapeuta, del remedio y del entorno en el que el proceso se lleva a cabo y, finalmente, 3) los efectos específicos de las intervenciones con un sustrato fisicoquímico propio, lo que en la terminología farmacológica se conoce como el efecto farmacodinámico de un medicamento. La investigación biomédica estaría encaminada a identificar el tercer elemento de la ecuación, que es el que en términos poblacionales nos interesa.

El reconocimiento de que la eficacia de una intervención debe demostrarse más allá del beneficio esperable por el solo hecho de intervenir en un determinado entorno es un elemento fundamental de la medicina convencional. Se trata de un elemento de autocrítica incuestionable, plenamente aceptado por la cultura dominante y que, a menudo, no comparten las medicinas alternativas y complementarias.

## **EL EFECTO HAWTHORNE Y LA REGRESIÓN A LA MEDIA**

El fenómeno, descrito y elaborado desde la perspectiva empírica de la terapéutica, tiene también su reconocimiento desde otras ramas de la ciencia. Desde la psicología industrial se describió, en los años 20 del siglo pasado el conocido como "efecto Hawthorne"<sup>4</sup>. Se trata del nombre de un pueblo cerca de Chicago, en el que se ubicaba la "Western Electric Company", y en el que, por esos años, se llevaron a cabo todo un conjunto de experimentos relacionados con los condicionantes de la productividad laboral en más de 20.000 empleados de la compañía<sup>4</sup>.

Se trata, en definitiva, del efecto positivo que se observa en la conducta humana y que no tiene una relación causal con el fenómeno estudiado, sino que, aparentemente, es debido al hecho de que los participantes en la experiencia se saben observados. En Hawthorne se observaron mejoras en el rendimiento laboral tras la implementación de cambios en el sistema de producción. Esta mejora podía observarse tanto si los cambios eran objetivamente positivos para el proceso, como si no lo eran. Tras años de trabajo, los autores concluyeron que una parte del beneficio observado se debía al hecho de saberse estudiado, y no al efecto propio relacionado con el proceso productivo implementado.

Otro efecto, también íntimamente relacionado con el efecto placebo, es el fenómeno de la "regresión a la media", descrito, esta vez, por los bioestadísticos<sup>5</sup>. Este fenómeno refleja el hecho de que, en la medición de una variable de naturaleza continua, los individuos que se encuentran más alejados de la media de la variable tienen más probabilidades de obtener, en mediciones sucesivas, un resultado más cercano al valor medio de la población. Estas mediciones más extremas conllevan un mayor error aleatorio y, repetidas, tienden más a aproximarse a la normalidad que alejarse de ella.

La regresión a la media está también muy relacionada con la historia natural de muchas enfermedades que tienen una estructura oscilante. La artritis reumatoide o la colitis

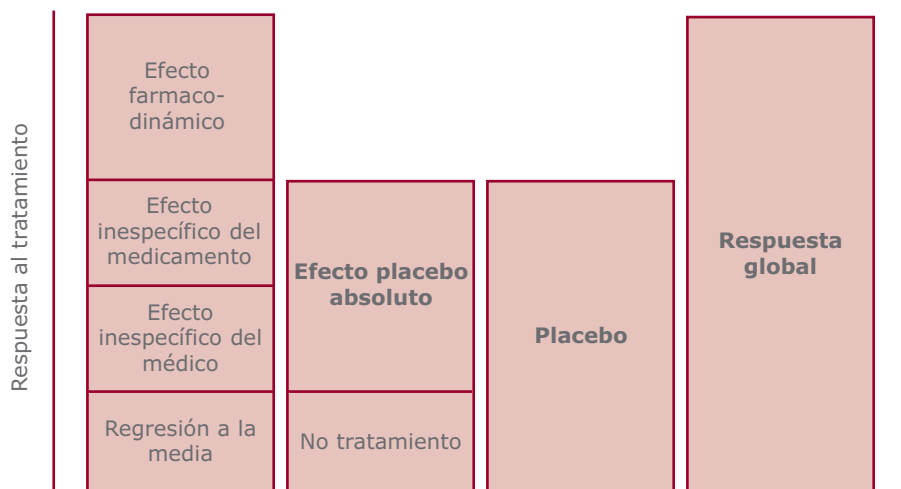
ulcerosa pueden considerarse como buenos ejemplos de procesos de esta naturaleza. En estas circunstancias, cuando un paciente acude al terapeuta, lo hace con mayor probabilidad cuando se encuentra en un mal momento de su proceso (en un brote de la enfermedad). Por tanto, observado de nuevo en un momento indeterminado posterior, tendrá más probabilidades de encontrarse menos mal (o sea, mejor) que en el momento de la observación inicial, simplemente porque ésta se encuentra en un momento del curso de la enfermedad especialmente extremo.

## LA UBICUIDAD DEL EFECTO PLACEBO

Todas estas observaciones a menudo se agrupan bajo el término "efecto placebo", puesto que, en un caso concreto, es difícil aislar cada uno de estos componentes y, en la práctica, es frecuente considerarlos conjuntamente. En definitiva, el término refleja un conjunto de fenómenos que se derivan de la observación de la conducta humana en relación con el acto terapéutico y que son efectos inespecíficos derivados de las expectativas del individuo al saberse tratado. Agrupan también efectos derivados del propio terapeuta y de su convencimiento de que su intervención realmente actúa, del aspecto y las características del tratamiento utilizado y del entorno en el que la intervención se produce.

En relación con el aspecto de la píldora es interesante constatar que diferentes autores en diferentes entornos han descrito la relación existente entre la forma, color o tamaño del tratamiento utilizado y la expectativa del paciente en cuanto a su supuesto efecto terapéutico. La mayoría de las personas "esperan" que un somnífero tenga el aspecto de un pequeño comprimido blanco, mientras que el color rojo se relaciona más con un efecto analgésico<sup>6</sup>.

Un esquema algo simplista pero muy gráfico<sup>7</sup> acerca de la participación del efecto placebo en la respuesta global de cualquier tratamiento es la que se muestra en la figura 1.



**FIGURA 1.** Participación del placebo en la respuesta global al tratamiento. La respuesta global es la suma del efecto farmacodinámico más el efecto placebo, que a su vez es la suma del efecto placebo «absoluto» más el efecto de la regresión a la media. El efecto placebo «absoluto» es la suma del efecto inespecífico del medicamento y el del acto médico. La magnitud de cada uno de estos efectos en la figura es arbitraria y no representa la respuesta a ningún fármaco específico.

La respuesta global sería la suma del efecto farmacodinámico más el efecto placebo que, a su vez, sería la suma del efecto placebo "absoluto" más el efecto de la regresión a la media. El efecto placebo "absoluto" sería la suma del efecto inespecífico del medicamento y del acto médico. La magnitud de cada uno de estos efectos en la figura es arbitraria y no representa la respuesta a ningún fármaco específico<sup>7</sup>.

La relevancia del efecto placebo es mayor en afecciones en las que las variables de medida son "blandas"; sintomáticas, subjetivas y difícilmente reproducibles, frente a aquéllas con variables "duras", de las que disponemos de signos objetivos y fácilmente medibles y reproducibles de la enfermedad. El dolor de cualquier naturaleza, el insomnio, la depresión, la esquizofrenia, el asma o el colon irritable son algunos ejemplos clásicos de las primeras, y el ictus, el infarto de miocardio, o los distintos tipos de cáncer, de las segundas. Es interesante constatar, por ejemplo, que en la depresión o en la enfermedad bipolar el porcentaje de los que responden al placebo es muy elevado, pero muy variable de un ensayo a otro, mientras que en la esquizofrenia acostumbra ser de menor magnitud y variabilidad<sup>8</sup>.

Sin embargo, en mayor o menor medida, el efecto placebo debe considerarse en cualquier circunstancia. Ejemplos de afecciones en las que su trascendencia es mayor de lo que la lógica sugiere podrían ser la enfermedad de Parkinson, las arritmias, o el síncope vasovagal<sup>9</sup>.

## **MECANISMOS O MODELOS PSICOLÓGICOS Y NEUROBIOLÓGICOS DEL EFECTO**

En los últimos años ha existido un creciente interés acerca de los mecanismos subyacentes del fenómeno, sobre todo en relación con el efecto analgésico, que ha sido, con mucho el más estudiado. Los mecanismos psicológicos más implicados han sido los del condicionamiento y el de las expectativas del paciente (también denominado modelo del significado) en relación al tratamiento que se le administra<sup>7</sup>.

El mecanismo del condicionamiento se basa en la teoría de que un estímulo aparentemente neutral, como es el terapeuta y el entorno del paciente, acoplados de forma condicionada a otro estímulo (el fármaco o, en general, el acto terapéutico), junto a rituales también aparentemente neutrales, son capaces de producir una respuesta condicionada (como ocurre con el perro de Pavlov), mediante la asociación de experiencias previas que en la memoria del paciente están ligadas a estas personas, lugares o rituales<sup>7</sup>.

El modelo del significado va más allá y argumenta que el efecto placebogénico proviene de los elementos culturales y simbólicos que rodean al acto terapéutico, sin necesidad de que exista previamente una experiencia condicionante.

Ya en 1978, Levine et al. demostraron que la analgesia obtenida mediante un placebo podía revertirse tras la administración de naloxona, un antagonista opioide, implicando en el proceso un posible mecanismo mediado a través de opioides endógenos<sup>10</sup>. También se han implicado, aunque en menor medida, a otros neuromoduladores no opioides, principalmente la serotonina, o la secreción de determinadas hormonas.

Un estudio más reciente realizado mediante neuroimágenes obtenidas por tomografía de emisión de positrones (PET) pone de manifiesto similitudes en la activación de regiones de la corteza y del tronco cerebrales tras la administración de una inyección de placebo y de un opioide<sup>11</sup>. Este estudio sugiere que la vía implicada en el efecto placebo es la vía moduladora descendente utilizada por el sistema opioide.

En otro estudio en el que se utilizaron imágenes obtenidas mediante resonancia magnética funcional, se concluye que la analgesia mediada por el placebo afecta a las tres dimensiones de la experiencia dolorosa: la sensorio-discriminativa, la afectiva y la cognitiva<sup>12</sup>.

## EL USO DEL PLACEBO EN EL ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO

En el contexto del ensayo clínico hablamos de una sustancia placebo cuando utilizamos un preparado farmacológicamente inactivo, de idéntica apariencia que el preparado en experimentación, que, entre otras aplicaciones, se utiliza para tratar a los sujetos del grupo control con el fin de permitir la evaluación ciega de los tratamientos asignados. Así, la primera utilidad del placebo consiste en permitir, gracias al enmascaramiento del observador y del observado, una valoración no sesgada por apriorismos del efecto real de la intervención.

En este mismo sentido, la administración de un placebo suele utilizarse durante los períodos de preinclusión (*run-in period*), o de lavado (*wash-out*) en un ensayo clínico, con la finalidad de acostumar al participante a adherirse al tratamiento, o en ensayos en los que al tratamiento habitual se le añade un tratamiento de prueba (*add-on therapy*), de nuevo con la finalidad de enmascarar la experiencia.

Sin embargo, ésta no es la principal, ni la más polémica, ventaja del uso del placebo en los ensayos clínicos. Se trata de la situación en la cual el paciente (con su consentimiento) es tratado únicamente con un placebo, como estrategia para evaluar los efectos específicos de un nuevo tratamiento, aislándolos de los otros componentes del efecto global (véase la figura 1).

Tomemos como ejemplo un ensayo para comparar el efecto analgésico de dos fármacos A y B asignados aleatoriamente para tratar el dolor provocado por una extracción dental, y en el que aparentemente se observa la misma magnitud en la reducción del dolor inicial entre ambas opciones. En estas circunstancias, el resultado observado puede interpretarse de diferentes formas. Que ambos tratamientos son igualmente eficaces (ambos poseen efecto analgésico); que la técnica utilizada para la medición del alivio del dolor es demasiado poco sensible para detectar una diferencia real entre los dos tratamientos; o que, en definitiva, ninguno de los dos tratamientos funciona como tal analgésico. No tenemos otra forma de saberlo si no es incorporando en el diseño del ensayo un índice de la sensibilidad de las mediciones del dolor que estamos realizando<sup>3</sup>.

El mejor índice de sensibilidad de la medición que estamos realizando es la incorporación de un tercer brazo en el diseño al que aleatoriamente le asignaremos un placebo. Si los dos tratamientos A y B funcionan y el placebo no, podemos tener una mayor seguridad de que A y B son dos analgésicos, puesto que ambos son eficaces; no lo es el placebo, y la diferencia entre ambos es mínima, atribuible al azar<sup>3</sup>.

TABLA 1. **EFFECTOS EN LOS GRUPOS DE CONTROL**

<b>Control</b>	<b>Efectos</b>
Lista de espera	Curso natural de la enfermedad – la reacción negativa de no haber hecho nada
Visitas sin tratamiento	Curso natural de la enfermedad + la interacción del/la doctor/enfermera/paciente
Placebo	El curso natural de la enfermedad + la interacción + la expectativa de que ocurrirá un efecto
Control activo	El curso natural de la enfermedad + la interacción + la expectativa + el efecto real

Este uso del placebo como “control negativo”, como índice de sensibilidad de la medición del efecto, es fundamental en el diseño de ensayos clínicos de diseño “explicativo”, es decir, los destinados a establecer la eficacia de un nuevo tratamiento. En la tabla 1 se resumen los efectos que es de esperar se detecten en un grupo control de un determinado ensayo clínico, según el tipo de intervención que utilizaremos como referencia<sup>3</sup>.

Una alternativa posible a dicho diseño es la utilización de un “control positivo” a dos dosis diferentes, una alta y eficaz y otra baja (infraterapéutica). Sin embargo, en este caso el paciente asignado a la dosis baja está recibiendo una dosis insuficiente y, por tanto, los reparos éticos a esta opción son, en el fondo, los mismos que en la opción anterior (véase más adelante).

## **ÉTICA DEL USO DE PLACEBOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS: LA CONTROVERTIDA REVISIÓN DEL AÑO 2000 DE LA DECLARACIÓN DE HELSINKI**

La declaración de Helsinki es el principal código ético de comportamiento en la investigación con seres humanos de ámbito internacional. Se promulgó en primera instancia en el año 1964 y, permanentemente actualizada, representa el esfuerzo de la Asociación Médica Mundial (WMA, en sus siglas en inglés) para elaborar un consenso en esta materia<sup>13</sup>. La última revisión (la de Edimburgo, del año 2000) se llevó a cabo como respuesta a una importante controversia relacionada con el uso de placebos en los ensayos clínicos, con la amplia participación de bioeticistas, investigadores clínicos y autoridades reguladoras de medicamentos<sup>14-18</sup>.

En la versión anterior (la de 1996), el redactado del artículo II.3 decía así:

“En cualquier estudio médico, cada paciente -incluyendo los del grupo control, si existe- deben tener asegurados los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos demostrados (*the best proven*, en su versión inglesa). Ello no excluye el uso del placebo inerte en estudios en los que no exista un método diagnóstico o terapéutico demostrado”.

Muchos consideraban que, tomado de forma literal, este párrafo no permitía la realización de ensayos en los que algunos pacientes pudieran recibir un nuevo tratamiento, quizás mejor, pero en ningún caso "demostrado"<sup>19</sup>. El fundamento del método se basa precisamente en la incertidumbre acerca de las opciones estudiadas.

Sin embargo, esta prohibición del uso del placebo en ensayos clínicos no se basa en ninguna evidencia sólida acerca del mayor riesgo al que podían verse expuestos los pacientes sometidos al mismo. Al-Khatib et al., en un meta-análisis de ensayos clínicos con antihipertensivos, demostraron que el uso del placebo durante un período corto de tiempo en estos pacientes no se asociaba a un incremento del riesgo de acontecimientos adversos graves<sup>20</sup>.

Lo mismo ocurre en los ensayos clínicos realizados en psiquiatría. En la base de datos de ensayos clínicos de la Food and Drug Administration (FDA) no existen pruebas que indiquen que los pacientes que han recibido un placebo en los ensayos clínicos comparativos con antipsicóticos o antidepresivos presenten una mayor número de intentos de suicidio, o de suicidios consumados, que los pacientes tratados con fármacos activos<sup>21, 22</sup>. Ello podría ser una prueba indirecta de que, de facto, los pacientes incluidos en estos ensayos representan una población con una sintomatología leve, quizás poco representativa de las formas más graves de la enfermedad.

Tras una ardua polémica, en la siguiente revisión, la del año 2000, el párrafo se cambió por otro (el famoso artículo 29) que reza así:

"Los beneficios, los riesgos, las cargas y la efectividad de un nuevo método deben ser evaluados frente a los de los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales –o, quizás, disponibles– (en inglés, *current*). Ello no excluye el uso del placebo o del no tratamiento en los estudios en los que no exista un método diagnóstico o terapéutico demostrado".

Aunque este redactado parece permitir la evaluación de nuevos tratamientos, el artículo 29, tal y como está, perpetúa la prohibición de los controles tratados con placebo en circunstancias en las que existen tratamientos parcialmente efectivos<sup>19</sup>.

Por último, la Asamblea Médica Mundial, en su reunión de Octubre de 2002, fue capaz de redactar una **Nota aclaratoria al artículo 29**, que aparece como pié de página, con el siguiente redactado:

"La Asamblea Médica Mundial se reafirma en su posición de que debe tenerse un cuidado extremo al hacer uso del ensayo clínico controlado con placebo y que, en general, esta metodología sólo debe utilizarse en ausencia de un tratamiento disponible demostrado. Sin embargo, un ensayo controlado con placebo puede ser éticamente aceptable, incluso si un tratamiento demostrado está disponible, en las siguientes circunstancias:

"Si debido a razones metodológicas, científicamente razonables, se hace necesario su uso para determinar la eficacia o la seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico, o si un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico está siendo investigado para una afección menor y los pacientes que reciben el placebo no están

sujetos a un riesgo adicional de un daño grave o irreversible. Todas las demás provisiones de la Declaración de Helsinki deben adoptarse, especialmente la necesidad de una revisión ética y científica (WMA web site: <http://www,wma.net/e/home.html>)

Según muchos, esta nota aclaratoria estrecha el mandato contra la sustitución de un tratamiento demostrado por un placebo. Los ensayos clínicos con un grupo control con placebo serían éticamente justificables cuando existieran buenas razones para el uso del placebo, o si la afección estudiada fuera de naturaleza menor y los riesgos adicionales negligibles<sup>19, 23</sup>.

Se trata de un importante reconocimiento de una distinción moral en circunstancias en las que se pueden utilizar placebos. Se requiere un pormenorizado análisis de la justificación del uso del placebo caso por caso, un proceso sensible al análisis de los méritos científicos del estudio, de sus riesgos, del proceso de selección de individuos participantes y de los procedimientos establecidos para minimizar los riesgos derivados de la participación en el ensayo<sup>19</sup>.

## **USO DE PLACEBO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Si en un ensayo clínico frente a placebo es previsible que un grupo de pacientes vaya a sufrir un daño relevante como consecuencia de privarle de un tratamiento que se considera necesario, el hecho de que los participantes hayan dado previamente su consentimiento informado no hace válida éticamente la experiencia. En este caso, aunque se haya respetado el principio de autonomía, se ha conculcado uno previo y más importante, el principio de no maleficencia<sup>7</sup>.

En sentido contrario, aunque el diseño del estudio sea correcto y no sea previsible que el paciente sufra un daño relevante como consecuencia de privarle de un determinado tratamiento, sigue siendo obligatorio solicitar al paciente su consentimiento informado y comunicarle la naturaleza de las intervenciones en la hoja de información que debe acompañar a éste. En definitiva, en todo ensayo frente a placebo son exigibles tanto la garantía razonable de que el paciente no sufrirá un daño como el consentimiento informado previo del participante<sup>7</sup>.

## **DECÁLOGO DE CRITERIOS PARA EL USO DEL PLACEBO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

A pesar de que existen algunas recomendaciones destinadas a evaluar si la utilización del placebo como medicación única es aceptable en investigación biomédica, algunas de ellas son excesivamente genéricas<sup>24</sup>. En la tabla 2 se presenta un decálogo de criterios para el uso del placebo en investigación clínica propuesto hace ya algunos años y que intenta compaginar el respeto a los principios éticos individuales con las ventajas prácticas que, en el desarrollo de nuevos fármacos, supone la comparación frente a placebo y, por ende, el beneficio que obtiene de ello la sociedad<sup>7, 25</sup>.



## **TABLA 2. DECÁLOGO DE CRITERIOS PARA EL USO DEL PLACEBO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

1. El uso de placebo en investigación clínica debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos formales, cumpliendo los requisitos legales que rigen el desarrollo de nuevas entidades químicas o biológicas en seres humanos.
2. El uso de placebo debe estar justificado explícitamente en el protocolo del estudio, que además debe incluir una descripción detallada de los posibles riesgos y beneficios asociados a su uso.
3. La hoja de información al paciente del consentimiento informado del estudio debe describir explícitamente al placebo como una sustancia inactiva empleada como comparación.
4. Los ensayos clínicos frente a placebo de tamaño muestral moderado o amplio, o de duración prolongada, deben incluir en el protocolo un plan de análisis intermedios, que deben ser revisados periódicamente por un comité de monitorización externo.
5. La administración de fármaco activo es obligatoria siempre que se haya demostrado de forma concluyente la eficacia del fármaco o que la no administración del mismo pueda resultar en daño o lesión permanente. Sin embargo, puede justificarse el uso de placebo cuando el tratamiento estándar se asocie a una frecuencia elevada de efectos adversos graves.
6. La utilización de placebo en sustitución de fármacos eficaces durante períodos limitados de tiempo puede justificarse en estudios de búsqueda de dosis, durante los períodos de pre-inclusión, en las fases de lavado de los ensayos cruzados o en la evaluación a corto plazo de la eficacia de un fármaco sobre variables intermedias, siempre y cuando la no administración del fármaco activo no resulte previsiblemente en daño o lesión permanente.
7. La demostración de eficacia de un determinado fármaco sobre variables intermedias no impide necesariamente la utilización del placebo en la evaluación de variables de supervivencia.
8. En intervenciones preventivas, el uso de placebo será aceptable siempre que los fármacos activos no hayan demostrado su eficacia sobre variables de supervivencia u otras de gran relevancia clínica.
9. Es justificable, desde el punto de vista ético la adición de un placebo al tratamiento estándar para la evaluación de nuevos tratamientos.
10. La utilización de placebo en ensayos clínicos con voluntarios sanos y en estudios farmacocinéticos es perfectamente aceptable.

## **Referencias bibliográficas**

1. Walach H. Placebo and placebo effects. A concise review. *Focus on Alternative and Complementary Therapies* 2003; 8(2): 178-187.
2. Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159: 1602-1606.
3. McQuay HJ, Moore RA. Placebo. *Postgrad Med J* 2005; 81: 155-160.
4. Parsons HM. What happened at Hawthorne. *Science* 1974; 183: 922-932.
5. Whitney CW, Von Korff M. Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain* 1992; 50: 281-285.
6. Kleijnen J, de Craen AJM, Van Everdingen J, Krol L. Placebo effect in doubled-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet* 1994; 344: 1347-1349.

7. García-Alonso F, Guallar E, Bakke O, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 797-801.
8. Vieta E, Carné X. The use of placebo in clinical trials on bipolar disorder: A new approach for an old debate. *Psychotheray Psychosomatics* 2005; 74: 10-16.
9. Moya A, Permanyer G, Sagristá J, Carné X, Rius T, Mont LL et al. Limitations of head-up tilt test evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: Results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 65-69.
10. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-657.
11. Petrovic P, Kalso E, Peterson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia. Imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737-1740.
12. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 284: 3043-3045.
13. World Medical Association 2000 Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. 52<sup>nd</sup> World medical Association general Assembly, October 3-7, 2000, Edinburgh, Scotland, October, 2000.
14. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394-398.
15. Weijer C. Placebo-controlled trials in schizophrenia: are they ethical? Are they necessary? *Schizophrenia Research* 1999; 35: 211-218.
16. Freedman B, Weijer C, Glass KC. Placebo orthodoxy in clinical research. I: empirical and methodological myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 243-251.
17. Freedman B, Glass KC, Weijer C. Placebo orthodoxy in clinical research. II: ethical, legal and regulatory myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 252-259.
18. Temple RJ. When are clinical trials of a given agent vs. placebo no longer appropriate or feasible? *Control Clin Trials* 1997; 18: 613-620.
19. Carpenter WT, Appelbaum PS, Levine RJ. The declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 356-362.
20. Al-Khatib SM, Califf RM, Hasselblad V, Alexander JH, McCrory DC, Sugarman J. Placebo-controls in short-term clinical trials of hypertension. *Science* 2001; 292: 2013-2015.
21. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: An analysis of the Food and Drug Administration database. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1449-1454.
22. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: A replication analysis of the Food and Drug Administration database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 113-118.
23. Brody BA, Dickey N, Ellenberg SS, Heaney RP, Levine RJ, O'Brien RL et al. Is the use of placebo controls ethically permissible in clinical trials of agents intended to reduce fractures in osteoporosis? *J Bone Mineral Res* 2003; 18: 1105-1109.
24. Collier J. Confusion over the use of placebos in clinical trials. *BMJ* 1995; 31: 821-822.
25. García-Alonso F, Guallar E, Bakke OM, Carné X. Use and abuse of placebo in phase III trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 101-105.