
El placebo en ensayos clínicos con medicamentos

Fernando García-Alonso^a, Eliseo Guallar^b,
Olav M. Bakke^c y Xavier Carné^d

^aCentro Nacional de Farmacobiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ^bDepartamento de Epidemiología y Estadística. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ^cOBAK Pharma Consulting. Barcelona.

^dServicio de Farmacología Clínica. Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona.

En qué consiste el efecto placebo y por qué utilizarlo

La utilización del placebo como herramienta metodológica en ensayos clínicos apenas tiene 60 años. El *primum non nocere* hipocrático ha predominado de tal manera en la terapéutica, que sólo a partir de los años cincuenta se planteó de forma explícita que los medicamentos, aparte de no hacer daño, debían ser eficaces¹. Hubo que esperar hasta la introducción de la enmienda Kefauver-Harris a la Food, Drug and Cosmetic Act en 1962 para que la demostración de eficacia fuera exigida como requisito obligatorio para la aprobación de un nuevo medicamento². En la actualidad, el ensayo clínico aleatorizado, con enmascaramiento doble ciego y controlado con placebo es el método estándar para la evaluación de la eficacia de las intervenciones farmacológicas³⁻⁵.

El efecto placebo ha sido definido como el cambio terapéutico en el estado del paciente que está causalmente conectado con el conocimiento (o la conciencia) personal que posee de encontrarse en una determinada situación clínica⁶. Un placebo es, por tanto, un procedimiento médico que no posee efecto fisicoquímico específico sobre la situación de dicho paciente⁶. En investigación médica, el procedimiento habitualmente empleado consiste en suministrar al paciente una sustancia farmacológicamente inactiva en el acto terapéutico.

El uso del placebo en la investigación clínica y las críticas que este uso ha motivado⁷⁻¹⁰ deben encuadrarse en el ámbito de la metodología del ensayo clínico, entendido como el paradigma del método científico aplicado a la terapéutica. El uso de placebos permite discernir qué parte del efecto observado de la intervención se debe a su

efectividad farmacodinámica y qué parte se debe al efecto placebo. De hecho, uno de los primeros elementos de autocrítica de los pioneros de la evaluación científica de la terapéutica (durante los años cincuenta y sesenta) fue, precisamente, el reconocimiento de la existencia del efecto placebo y la administración de placebos al grupo control de los ensayos clínicos como metodología estándar para evaluar el efecto farmacodinámico¹¹. A su vez, la utilización de un grupo control que recibe únicamente la sustancia inactiva puede utilizarse en muy diferentes contextos, desde el de una enfermedad crónica y grave en el que se evalúa un presunto tratamiento curativo, hasta el de una breve experiencia destinada a estudiar el efecto sobre un síntoma leve o una variable de efecto intermedia (p. ej., un parámetro bioquímico o fisiológico), o el de una intervención preventiva cuya supuesta eficacia es necesario evaluar a largo plazo.

Sin embargo, la utilización de sustancias placebo en la investigación médica se realiza también en otros contextos⁴. Así, puede utilizarse un placebo al inicio del estudio para permitir al investigador observar la estabilización de la enfermedad o para acostumbrar al paciente a la rutina de la investigación. También se emplea el placebo en la fase de "lavado" entre dos períodos de tratamiento activo en los diseños cruzados y en los estudios de búsqueda de la dosis óptima de un medicamento. Finalmente, el uso de placebos facilita el enmascaramiento del ensayo clínico, lo que evita la introducción de sesgos en el seguimiento y evaluación de los grupos de comparación.

Componentes del efecto placebo

Esquemáticamente se puede afirmar que la respuesta de un paciente consciente a una intervención farmacológica es, como mínimo, la suma de la acción de cuatro componentes sobre el curso

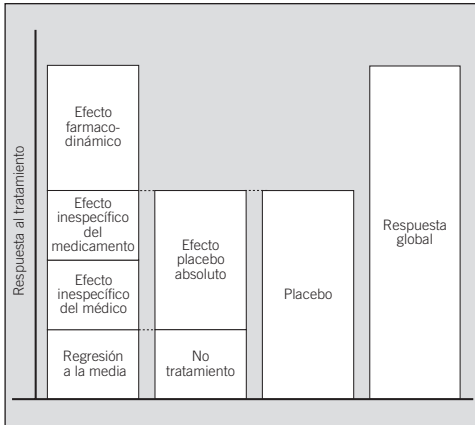


Fig. 1. Participación del placebo en la respuesta global al tratamiento. La respuesta global es la suma del efecto farmacodinámico más el efecto placebo, que a su vez es la suma del efecto placebo "absoluto" más el efecto de la regresión a la media. El efecto placebo "absoluto" es la suma del efecto 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.

natural de la enfermedad (fig. 1): a) efecto farmacodinámico; b) efecto inespecífico debido al medicamento; c) efecto inespecífico debido al acto médico, y d) efecto de la regresión a la media.

A estos componentes cabría añadir un quinto elemento, el que se conoce como "efecto Hawthorne"¹². Se trata de un fenómeno común a las ciencias sociales, descrito durante la década de los años treinta y que parte de la observación empírica de la mejoría que se deriva simplemente del hecho de que un individuo sea sometido a observación. Paradójicamente, el montaje que supone la objetivación de un fenómeno interfiere con el proceso que se quiere objetivar.

Es difícil conocer en qué proporción participa cada uno de estos elementos en una determinada observación, y puede ocurrir incluso que el efecto de alguno de ellos sea nulo. El efecto inespecífico debido al medicamento y el debido al acto médico constituyen lo que podría definirse como efecto placebo "absoluto" (fig. 1). A menudo es difícil distinguir entre regresión a la media y efecto placebo, por lo que, en la práctica, este fenómeno se considera un componente más del mismo¹³.

Mediante el diseño de un estudio de grupos paralelos con distribución aleatoria, enmascarado y comparado con placebo es posible disec-

cionar el efecto farmacodinámico del efecto placebo en la respuesta a una determinada intervención farmacológica. Más difícil resulta aislar cada uno de los tres componentes del efecto placebo descritos. La comparación del grupo tratado con placebo con un nuevo grupo control de no tratamiento permitiría distinguir el efecto placebo absoluto del efecto de la regresión a la media (fig. 1). Finalmente, para separar el efecto inespecífico debido al medicamento del debido al médico o a la interacción médico-paciente, bastaría introducir otro grupo control de no tratamiento, aunque esta vez con presencia activa del médico a lo largo de todo el procedimiento.

Aunque esta disección del placebo tiene más interés académico que práctico, puede ser útil en un ensayo clínico intentar reducir la variabilidad que introduce cada componente del efecto placebo. Por ejemplo, dado que el efecto inespecífico debido al medicamento puede variar en relación con la experiencia previa con medicamentos o procedimientos similares, cabría homogeneizar a los sujetos del estudio con respecto a su contacto previo con medicamentos o procedimientos de efecto terapéutico parecido. Para evitar diferencias en la respuesta por lo que respecta al efecto inespecífico atribuible al médico, bastaría con que éste fuera el mismo en todos los casos. Sin embargo, la variabilidad asociada a las experiencias del propio paciente sólo es controlable en el contexto de un diseño cruzado, en el que cada paciente recibe todas las opciones en estudio⁴. Finalmente, para minimizar el efecto de la regresión a la media, es aconsejable calibrar bien los aparatos de medida, disminuir la variabilidad inherente al proceso de medida y realizar varias determinaciones de las variables de medida antes de la aleatorización para obtener un valor basal estable¹³.

Mecanismo de acción del efecto placebo

Se han descrito tres teorías en relación con los mecanismos mediante los que opera el efecto placebo: el modelo del condicionamiento y el modelo del significado⁵. La primera, más que una teoría, es un modelo que une la situación placebogénica con las propiedades analgésicas del efecto placebo y que parte de la observación de que la analgesia por placebo disminuye con la administración de naloxona. Más interés, para lo que aquí nos ocupa, tienen las otras dos propuestas. El modelo del condicionamiento se basa en la teoría de que diferentes personas (como médicos o enfermeras), lugares (hospitales o consultas), objetos (píldoras o in-

yecciones) o rituales, *a priori* neutrales, pueden condicionarse (como el perro de Pavlov) mediante la asociación con experiencias previas que, en la memoria del paciente, están ligadas a estas personas, lugares o rituales. 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.

Al evaluar un nuevo medicamento, interesa conocer su actividad terapéutica, independientemente del entorno y del médico que trate al paciente, lo sugestionable que éste sea y las oscilaciones propias de su enfermedad. Para ello, no existe otra fórmula que realizar, en algún momento del desarrollo clínico del fármaco, un estudio paralelo comparativo con un grupo sometido a placebo. Este tipo de diseño es el que está sujeto a una mayor polémica, dado que las agencias reguladoras lo consideran en muchas ocasiones preceptivo para demostrar la eficacia clínica, siempre y cuando no existan conflictos éticos relevantes que lo invaliden.

De la infrutilización al abuso del placebo

La infrutilización del placebo en el desarrollo de medicamentos ha contribuido al actual desconocimiento del verdadero valor de una parte de nuestro arsenal terapéutico. Esta infrutilización se ha ido corrigiendo progresivamente, gracias, sobre todo, al impulso de la Food and Drug Administration y otras agencias de evaluación de medicamentos. En el fondo de la discusión subyace un problema de filosofía a la hora de autorizar nuevos medicamentos. Las reglas del libre mercado establecen que, para que un medicamento sea aprobado, debe demostrar ser eficaz y seguro en términos absolutos, y no necesita, por tanto, demostrar que es más eficaz y seguro que los ya existentes en aquel momento en el mercado. La eficacia comparativa en relación con su coste se deja para un segundo nivel de discusión, cuando se decida si ese nuevo medicamento será financiado o no por una determinada aseguradora sanitaria. Por tanto, las compañías farmacéuticas están interesadas en realizar en primer lugar estudios frente a placebo, para asegurar así su autorización y, después, frente a otros fármacos de referencia, para conseguir su selección frente a la competencia o, simplemente, su financiación.

Como el desarrollo de nuevos medicamentos se basa fundamentalmente en el hallazgo de pequeñas mejorías sobre lo ya establecido, la com-

paración frente a placebo permite hallar diferencias estadísticamente significativas con muestras de tamaño razonable, ya que amplifica la distancia entre un efecto y otro. Podría argumentarse que, idealmente, la comparación debería hacerse con un medicamento de referencia y una muestra suficientemente elevada, para, así, poder demostrar pequeñas diferencias⁷. Sin embargo, esta alternativa es tan costosa que muchas compañías farmacéuticas no podrían abordarla. Se daría el caso, además, de que miles de pacientes podrían ser sometidos a una terapia que, finalmente, no fuera mejor que el placebo. Precisamente este punto constituye la piedra angular de la discusión sobre el problema ético de la utilización de placebos.

Por otro lado, la utilización de un grupo placebo, además de un grupo control activo, es una excelente herramienta para la validación interna de un ensayo clínico, especialmente cuando no se encuentran diferencias entre el tratamiento experimental y el control activo, y queremos discernir si nos encontramos ante un resultado realmente negativo o ante un problema de diseño inadecuado.

Aunque es indudable, desde el punto de vista histórico, la aportación del placebo para demostrar la eficacia de un gran número de intervenciones terapéuticas, una inadecuada utilización del mismo en algunos casos recientes ha desatado toda una serie de críticas⁷⁻¹⁰. Los argumentos en contra del abuso del placebo se centran en el sometimiento de pacientes a una terapia con placebo cuando existen alternativas terapéuticas validadas. No estamos hablando de situaciones extremas, como los casos, ya históricos, de la penicilina frente a placebo en las infecciones respiratorias causadas por estreptococos (1996)¹, los anticonceptivos orales frente a placebo en la prevención del embarazo (1971)¹, o la ivermectina frente a placebo en la oncocercosis (1985)², sino de situaciones hoy día muy frecuentes en las que se plantea el desarrollo de un nuevo medicamento, como son los casos de los nuevos antieméticos, antiulcerosos, antimigrañosos, antidepresivos, antihipertensivos o de los fármacos para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Es evidente que para todas estas enfermedades existen diversos tratamientos suficientemente validados y que, por tanto, el uso de placebos en el grupo de comparación en diseños paralelos debería quedar proscrito. Sin embargo, las cosas no son tan simples y cada caso merece un estudio detallado y una decisión específica. Algunos ejemplos pueden contribuir a aclarar la discusión.

Antieméticos

Los ensayos clínicos de ondansetrón han sido el principal desencadenante de la reciente oleada de críticas contra el uso del placebo⁷⁻¹⁰; en un estudio realizado en pacientes con vómitos inducidos por cisplatino¹⁴ se fue demasiado lejos utilizando placebo como comparación, ya que el ondansetrón había demostrado previamente su eficacia frente a la metoclopramida en ensayos clínicos aleatorizados¹⁵.

Sin embargo, esta situación no puede compararse, a nuestro juicio, con la utilización de placebo en un ensayo de búsqueda de dosis con ondansetrón oral en monodosis para la profilaxis de los vómitos posquirúrgicos¹⁶, ya que en este caso no existía un acuerdo sobre la pauta de dosificación e incluso muchos cirujanos y anestesiólogos eran partidarios de no realizarla. Han sido cientos de miles los pacientes que han sufrido por esta incertidumbre terapéutica, lo que hace que, en este caso, la utilización del placebo sea más un requisito ético que lo contrario. No debemos olvidar que la historia de la farmacología clínica está repleta de pautas posológicas equivocadas por no haber utilizado en su momento los diseños adecuados para dilucidarlas⁴.

Antidepresivos

Debido a que en la actualidad existen múltiples antidepresivos de eficacia clínica demostrada (de acuerdo con una visión simplificada del problema), no sería éticamente aceptable utilizar placebo en ensayos clínicos en la depresión. Sin embargo, hay que distinguir entre la depresión mayor (diagnosticada según criterios estandarizados), en la que existe un riesgo de suicidio y para la que se han descrito pautas terapéuticas bien establecidas, y toda una gama de cuadros depresivos de diferente intensidad sobre los que existen grandes incertidumbres terapéuticas.

En la práctica clínica las situaciones intermedias son, con mucho, las más frecuentes. En los estudios de utilización de antidepresivos se observa que, en atención primaria, sólo una tercera parte de los pacientes son tratados al menos durante 4 semanas y que más de dos terceras partes de ellos reciben dosis infraterapéuticas^{17,18}. Esto puede ser el reflejo de una mala práctica, pero también de ciertas lagunas de conocimiento que existen sobre la enfermedad y su tratamiento. Por ejemplo, ante un paciente que padece la llamada depresión doble¹⁹, existe incertidumbre acerca de si debe realizarse o no un tratamiento de fondo y en caso de hacer-

lo, se desconoce cuál es el agente de elección y cuáles deben ser su duración y su posología óptimas.

Con este planteamiento más amplio, un comité ético de investigación clínica debería revisar cuidadosamente y, salvo circunstancias excepcionales, rechazar un ensayo clínico frente a placebo en pacientes con depresión grave y riesgo de suicidio. Por el contrario, la utilización de placebo se convierte en una necesidad si queremos desentrañar, por ejemplo, los secretos de la depresión doble. Es decir, depresión y utilización de placebo no sólo no son antagónicos, sino que en muchas ocasiones pueden ser complementarios.

Medicamentos para la insuficiencia cardíaca congestiva

Actualmente, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) son parte del tratamiento estándar de la ICC²⁰, lo que no implica necesariamente que ya no puedan hacerse ensayos clínicos frente a placebo en esta enfermedad. Precisamente ha sido en esta área de la terapéutica donde el ensayo frente a placebo ha hecho una de sus mayores contribuciones: el uso indiscriminado de los digitálicos durante 200 años sólo pudo ser acotado mediante un estudio en el que no pudo diferenciarse el efecto de la digitoxina y el del placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal²¹. Posteriormente otros investigadores pudieron confirmar estos resultados en estudios aleatorizados, con lo que, a partir de los años setenta, sólo se considera aceptable tratar con digital a los pacientes con ICC que cumplan determinados criterios. Estos estudios frente a placebo pudieron realizarse pese a que, hasta entonces, ¡la digital era el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca!

Pero, aún más, varios fármacos que inicialmente prometían eficacia en la ICC han sido descartados por su toxicidad gracias a los estudios frente a placebo. Es posible criticar⁷ un estudio de flosequinan frente a placebo en la ICC²² que comenzó cuando ya existían indicios de que los IECA eran el tratamiento de referencia, pero precisamente gracias a un estudio en el que se utilizó placebo pudo dilucidarse el efecto tóxico del flosequinan, un medicamento que aumenta la mortalidad de los pacientes con ICC. De hecho, un estudio previo del flosequinan frente al captopril en pacientes con ICC grave había llegado a la conclusión de que ambos fármacos tenían una eficacia similar²³.

Aunque actualmente ya no es aceptable privar a un paciente con ICC de grados III-IV de la clasificación de la New York Heart Association del tratamiento con IECA, existen otras circunstancias en las que hacerlo puede estar plenamente justificado, por ejemplo, en los casos en los que se evalúa un nuevo fármaco para el que se pretende probar su eficacia en los casos en los que falla la terapéutica estándar.

Antiarrítmicos

En el estudio Survival with Oral *d*-sotalol (SWORD)²⁴ se comparó la eficacia del *d*-sotalol, un antiarrítmico que actúa bloqueando los canales de potasio, frente a placebo en pacientes con disfunción ventricular asociada a infarto de miocardio. Este estudio fue interrumpido prematuramente debido a un aumento de la mortalidad del 65 % en el grupo tratado con *d*-sotalol. Incrementos similares de la mortalidad se han observado en ensayos clínicos con encainida^{25,26}, flecainida^{25,26} y moricizina²⁷, realizados cuando alguno de estos fármacos ya estaba aprobado como antiarrítmico y su uso era habitual en clínica. Según una visión restrictiva del uso del placebo, no era ético comparar fármacos de eficacia antiarrítmica demostrada frente a placebo. Sin embargo, tan sólo el uso de un grupo control tratado con placebo ha permitido demostrar de forma inequívoca que estos fármacos aumentan la mortalidad, convenciendo a la comunidad científica de la necesidad de restringir el uso de antiarrítmicos. En este caso, el uso de placebo ha sido beneficioso tanto para los pacientes que participaron en los ensayos y fueron asignados al grupo control como para futuros pacientes susceptibles de recibir terapia antiarrítmica.

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. 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.

Hasta aquí hemos visto varios ejemplos de la valoración de la utilización del placebo en la investigación clínica, y hemos podido comprobar que existen muchas circunstancias clínicas en las que, aunque exista una terapia establecida para la enfermedad en estudio, no es previsible que se produzca un daño relevante derivado de la participación en un estudio controlado con placebo. Mucho más complicado resulta hacer llegar al sujeto de la investigación la información acerca de la lógica del placebo en la experiencia concreta que se le propone^{28,29} para que dé un consentimiento verdaderamente informado. En ocasiones, es el propio médico quien se siente confuso e inseguro sobre esta cuestión. Sin embargo, estas circunstancias no eximen de la obligación de intentar proporcionar al participante una información lo más ajustada posible que tenga como objetivo conseguir el máximo de comprensión por su parte.

El placebo en sus justos términos

A pesar de que existen una serie de recomendaciones destinadas a evaluar si la utilización del placebo como medicación única es aceptable en investigación terapéutica, estas recomendaciones son excesivamente genéricas⁵. En la tabla I se propone un decálogo de criterios para el uso del placebo en investigación clínica 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.

Con los argumentos presentados a lo largo de este trabajo, se ha pretendido demostrar que, incluso con el actual desarrollo de nuestro arsenal terapéutico, la utilización de placebos en numerosas circunstancias no vulnera los principios éticos de la investigación clínica y, además, es un requisito indispensable para determinar la eficacia de las intervenciones farmacológicas. Finalmente, la utilización prudente e informada del decálogo de criterios presentado puede facilitar el uso del placebo en sus justos términos, huyendo tanto de la infrutilización como del abuso.

TABLA I
DECÁLOGO DE CRITERIOS PARA EL USO DEL PLACEBO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 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 preinclusión, 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
--	--

BIBLIOGRAFÍA

1. Lachaux B, Lemoine P. Placebo, un medicamento que busca la verdad. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1989.
2. Lobo F. Medicamentos, política y economía. Barcelona: Masson, 1992.
3. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials (3.^a ed.). St. Louis: Mosby-Year Book, 1996.
4. Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994.
5. Collier J. Confusion over use of placebos in clinical trials. *Br Med J* 1995; 31: 821-822.
6. Hróbjartsson A. The uncontrollable placebo effect. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 345-348.
7. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394-398.
8. Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled, trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *Br Med J* 1995; 311: 844-846.
9. Soriguer Escofet FJC. Uso y abuso del placebo. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 576-577.
10. Rothman KJ. Placebo mania. *Br Med J* 1996; 313: 3-4.
11. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials of assess equivalence: the importance of rigorous method. *Br Med J* 1996; 313: 36-39.
12. Parsons HM. What happened at Hawthorne? *Science* 1974; 183: 922-932.

13. Guallar E, Jiménez FJ, García-Alonso F, Bakke O. La regresión a la media en la investigación y práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 23-26.
14. Beck TM, Ciociola AA, Jones SE, Harvey WH, Tchekmedyan NS, Chang A. Efficacy of oral ondansetron in the prevention of emesis in outpatients receiving cyclophosphamide-based chemotherapy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 407-413.
15. Citron ML. Placebos and principles: a trial of ondansetron. *Ann Intern Med* 1993; 118: 470-471.
16. Rust M, Cohen LA. Single oral dose ondansetron in the prevention of postoperative nausea and emesis. *Anaesthesia* 1994; 49 (Supl): 16-23.
17. Laporte JR, Figueras A. Placebo effects in psychiatry. *Lancet* 1994; 344: 1.206-1.209.
18. MacDonald TM, McMahon AD, Reid IC, Fenton GW, McDevitt DG. Antidepressant use in primary care: a record linkage study in Tayside, Scotland. *Br Med J* 1996; 313: 860-861.
19. Berkow R. *El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica*. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994.
20. Braunwald E. ACE inhibitors—a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 351-353.
21. Starr I, Luchi RJ. Blind study on the action of digi-toxin on elderly woman. *Am Heart J* 1969; 78: 740-751.
22. Packer M, Narahara KA, Elkayan U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 65-72.
23. Cowley AJ, Wynne RD, Swami A, Birkhead J, Skene A, Hampton JR. A comparison of the effects of captopril and flosequinan in patients with severe heart failure. *Cardiovasc Drug Ther* 1992; 6: 465-470.
24. Waldo AL, Camm AJ, DeRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of *d*-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
25. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
26. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
27. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
28. Gøtzsche PC. Is there logic in the placebo? *Lancet* 1994; 344: 925-926.
29. Guerra D, Porta M, Camí J. La relevancia clínica del efecto placebo. *Med Integral* 1986; 7: 17-23.