

El efecto placebo como herramienta terapéutica en el abordaje del dolor



Alex De La Fuente Martín

Montserrat Girabent i Farrés

Trabajo Final de Grado

4º curso de Fisioterapia

UPF TecnoCampus Mataró, 16 de mayo de 2022

*“Para librarte de lo que te aflige, no debes ir a un sitio diferente,
sino convertirte en una persona diferente.”*

Séneca

ÍNDICE DE LOS CONTENIDOS

RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DOLOR.....	2
1.1.1 Dolor a lo largo de la historia (referencia):	2
1.1.2 Definición y conceptualización del dolor	3
1.1.3 Anatomía, neurofisiología y neurobiología del dolor	5
1.1.4 Determinantes del dolor	8
1.1.5 Clasificación y tipos de dolor.....	11
1.1.6 Farmacología aplicada al dolor.....	14
1.1.7 Información complementaria influyente en la variabilidad del dolor.....	15
1.2 PLACEBO	16
1.2.1 Definición y bases.....	16
1.2.2 El efecto nocebo.....	18
1.2.3 Evolución e historia del placebo	18
1.2.4 Anatomía y neurobiología del placebo.....	19
1.2.5 Mecanismos de acción: condicionamiento clásico y expectativas	20
1.2.6 Determinantes de la respuesta placebo.....	21
1.2.7 El placebo como herramienta terapéutica beneficiosa	22
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	28
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	29
4. METODOLOGÍA	31
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	31
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	31
4.3 TÉCNICAS/INSTRUMENTOS DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	31
4.4 INFORMANTES CLAVE Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	32
4.5 RECOGIDA DE DATOS.....	34

4.6 ANÁLISIS DE DATOS	34
4.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
5. CRONOGRAMA.....	36
6. PRESUPUESTO.....	37
7. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA.....	38
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXO 1: GUIÓN PROTOCOLARIO DE PREGUNTAS DE LA ENTREVISTA DE GRUPO FOCAL.....	55
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	57
ANEXO 3: CONSENTIMIENTO A SER GRABADO.....	61

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Clasificación clínica del dolor según la IASP.....	13
Tabla 2: Informantes clave de la entrevista focal.....	33
Tabla 3: Cronograma del proyecto de investigación.....	36
Tabla 4: Presupuesto de los recursos para el proyecto de investigación.....	37
Tabla 5: Guion protocolario de preguntas de la entrevista de grupo focal.....	55
Figura 1: El reflejo nervioso según Descartes (referencia).....	3
Figura 2: Síntomas perceptivos provocados por clavos (referencia Vancouver).....	5

RESUMEN

Introducción: A pesar de que la prescripción de fármacos analgésicos y antiinflamatorios no deja de crecer, los problemas de dolor crónico e incapacidad no han disminuido entre la población. Los avances en investigación sobre el placebo como herramienta terapéutica sugieren que podría remediar el fracaso en el abordaje del dolor.

Objetivos: Revisar y sintetizar conocimiento basado en la literatura científica sobre el dolor y el placebo, para consensuar y determinar con un grupo de expertos pautas de tratamiento en el ámbito clínico basadas en el placebo en pacientes con dolor.

Metodología: El diseño del proyecto se plantea como estudio cualitativo descriptivo, en el que se buscará cumplir los objetivos mediante entrevistas focales compuestas por investigadores, docentes y terapeutas clínicos experimentados en el ámbito del placebo y el dolor.

Prospectiva: Aunque el reclutamiento de varios expertos es complicado para el consenso de intervenciones clínicas basadas en el placebo, las futuras líneas de investigación deben ir dirigidas a demostrar la efectividad en el abordaje del dolor al largo plazo.

Palabras clave: efecto placebo, efecto nocebo, dolor, práctica clínica, recomendaciones éticas basadas en la evidencia.

ABSTRACT

Introduction: Although the prescription of analgesic and anti-inflammatory drugs continues to grow, the problems of chronic pain and disability have not decreased among the population. Advances in research on placebo as a therapeutic tool suggest that it could remedy the failure to treat pain.

Objectives: To review and synthesize knowledge based on the scientific literature on pain and placebo, to agree and determine with a group of experts' treatment guidelines in the clinical setting based on placebo in patients with pain.

Methodology: The design of the project is proposed as a descriptive qualitative study, in which the objectives will be met through focal interviews made up of researchers, teachers and clinical therapists experienced in the field of placebo and pain.

Prospective: Although the recruitment of several experts is complicated for the consensus of placebo-based clinical interventions, future lines of research should be directed at demonstrating the effectiveness in long-term pain management.

Keywords: placebo effect, nocebo effect, pain, clinical practice, evidence-based ethical recommendations.

1. INTRODUCCIÓN

Los datos sobre el dolor en el ámbito sanitario relacionados con el impacto social y económico son alarmantemente preocupantes. Solo en Estados Unidos se estima que hay unos 100 millones de pacientes con dolor crónico, lo que supone una carga económica de entre 560-635 mil millones de dólares (1). Otros estudios epidemiológicos estiman que más del 30% de la población mundial sufre dolor crónico (2). Por otro lado, el dolor miofascial, uno de los principales motivos de consulta en fisioterapia, afecta a más del 75% de la población mundial (3). Estas cifras no han mejorado a pesar de haberse incrementado en más de un 300% la prescripción de fármacos analgésicos en las dos últimas décadas (4). De hecho, la prescripción de opiáceos ha conducido a la población al consumo de heroína en cifras muy altas (5). El consumo de analgésicos ha pasado a ser una de las principales causas de muerte en el primer mundo (6), suponiendo además un gasto multimillonario de más de 20 billones de dólares al año sin tener evidencia de su efectividad, pudiendo agravar la salud de las personas por adicción, sobredosis, caídas y/o lesiones (7). En parte, se podría remediar con una mayor integración de otras terapias en el sistema de salud como puede ser la fisioterapia o el yoga, entre otras.

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) reconoce que los sanitarios no están formados para entender y tratar el dolor, especialmente en el dolor crónico (8). En el ámbito clínico de la fisioterapia, es muy usual encontrarse pacientes diagnosticados con alteraciones estructurales anatómicas (muchas veces a raíz de una prueba de imagen mal indicada) que no tienen por qué justificar la experiencia dolorosa. Puede existir dolor sin daño en los tejidos y viceversa (9). En clínica se suele tratar la disfunción real detrás del dolor como alteraciones en el patrón muscular agonista-antagonista, alteraciones en la amplitud de movimiento, musculatura anti-gravitatoria acortada, atrapamientos mecánicos, control motor deficitario, etc. Sin embargo, muchos fisioterapeutas terminan realizando un tratamiento inespecífico que, sin comprender en profundidad sus mecanismos, pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este fenómeno también se podría describir como que los fisioterapeutas aplican intervenciones placebo (inespecíficas) que, en los pacientes que mejoran sus síntomas, producen una respuesta placebo.

Debido a que el efecto placebo puede mejorar notablemente la analgesia en pacientes con dolor (10–12) y a que mal utilizado puede perder todo su beneficio terapéutico por violación de las expectativas o pérdida de confianza del paciente (13–15), se expondrán a continuación los mecanismos que desencadenan su respuesta y aquellos factores relevantes a considerar para proponer recomendaciones que guíen a los terapeutas en la práctica clínica. Previamente, también se expondrá información relevante sobre los mecanismos del dolor para contextualizar la aplicación del placebo y así ayudar al terapeuta a comprender mejor la complejidad del concepto. De este modo, el terapeuta puede aplicar mejor sus conocimientos y educar de forma adecuada a los pacientes, algo muy importante, pues la

educación terapéutica junto a la fisioterapia ha demostrado reducir la intensidad del dolor y la discapacidad que este produce (16).

1.1 Dolor

1.1.1 Dolor a lo largo de la historia (referencia):

El dolor forma parte de la neurobiología del ser humano desde sus inicios. Las primeras señales que indican preocupación entorno al dolor en nuestra especie provienen en los inicios del neolítico, con la aparición de curanderos (10000-7000 a.C.). Se relacionaba el dolor visceral de órganos internos con la presencia de espíritus malignos, llevando a los curanderos a invocar mediante rituales su expulsión con sangrías, enemas o vómito (17). Más adelante, en la antigua Mesopotamia (3000-2700 a.C.), se creía que el dolor era un castigo enviado por los dioses. En China (2600 a.C.) hablaron de energía vital o chi, asociándose su desequilibrio con la activación del dolor y que dio paso al inicio de la acupuntura, tratando de revertir los desequilibrios con agujas en distintas zonas anatómicas asociadas a la circulación energética de meridianos.

En otras zonas como Egipto o Perú, se practicaban trepanaciones en el cráneo para permitir la salida de espíritus que provocaban dolores crónicos o convulsiones (18). Posteriormente (1000-1500 a.C.), se recurría a narcóticos vegetales como el cannabis (hachís), mandrágora y adormidera según el papiro de Hearst, proveniente de India y del Imperio persa.

En la era clásica aristotélica, los filósofos griegos comenzaron a preguntarse acerca de si mismos y lo que sentían, proponiendo diferentes teorías del origen del dolor. Aristóteles (384-322 a.C.) defendía que el dolor viaja por la piel y la sangre, pero que provenía del corazón como centro vital (19) coincidiendo con la visión del anterior padre de la medicina Hipócrates (460-370 a.C.). En su tratado hipocrático, habla de elementos humorales (bilis amarilla, bilis negra, flema y sangre), apareciendo el dolor en detrimento de la ausencia de tales elementos o de su desequilibrio.

La era cristiana estuvo marcada por la influencia de la filosofía greco-romana. Galeno (129-200 d.C.) propuso la pérdida o alteración de la función que limitan los movimientos ante el dolor. Además, acuñó al dolor como mecanismo protector que advierte de cambios internos y externos (20). Los escritos de Galeno de Pérgamo fueron la base de la medicina en toda la edad media (476-1492), estando Europa influenciada por la religión católica, que entendía el dolor como algo externo que enviaba dios y debía solucionarse con la oración. Tras la caída de las civilizaciones grecorromana y egipcia, se darían las bases para El Renacimiento, habiendo una transición a un periodo histórico más favorable con la imprenta, el descubrimiento de América y la difusión de conocimiento con aportaciones en biología,

física, matemáticas y astronomía de figuras destacadas como Copérnico (1473-1543) o Galileo (1564-1642) (21).

Posterior a El Renacimiento, Paracelso (1493-1541) y René Descartes (1596-1700) se opusieron a la doctrina galénica influyendo la perspectiva del dolor hasta nuestros días. El suizo-alemán hablaba de alteración en compuestos químicos, mientras que el francés relacionó el dolor con el daño, siendo el primero que describió como el dolor era conducido por el cuerpo. El dualismo cartesiano se basaba en la separación de cuerpo y mente como elementos inconexos, por lo que los aspectos psicológicos no participaban en la experiencia del dolor.



Figura 1: El reflejo nervioso según Descartes

Los siguientes avances relevantes en el conocimiento del dolor se desarrollaron a partir del siglo XIX esclareciendo la relación entre el Sistema Nervioso Central (SNC) y el Sistema Nervioso Periférico (SNP). Galvani y Volta mostraron como la estimulación eléctrica producía contracciones musculares en ranas durante 1790 (22). Charles Bell (1774-1842) describió la participación de los nervios periféricos como informantes de la sensibilidad y el movimiento, así como la actividad nerviosa de la médula espinal en la función motora (23). Posteriormente se descubrieron distintos tipos de receptores de fibras nerviosas (Pacini, Meissner, etc.).

Charles Sherrington (1857-1952) propuso el término nociceptor para las fibras nerviosas que se encargaban de señalar el dolor y definió el dolor como “el adjunto psíquico de un reflejo protector”, que marcaría el siglo XX con la visión cartesiana en la diferenciación entre dolor físico y dolor psicológico (24). Tres décadas más tarde, Wade Marshall encontró que todas las estructuras corporales se encuentran representadas en la corteza somatosensorial ubicada en el lóbulo parietal (25). Este hallazgo y otros llevaron a Melzack y Wall proponer la “Teoría de la compuerta del dolor”, que describe la facilitación o inhibición de un estímulo doloroso hacia las células de la médula espinal, pudiéndose conducir hacia estructuras cerebrales que interpretan y procesan la información (26).

1.1.2 Definición y conceptualización del dolor

A día de hoy, la IASP define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o semejante a un o posible daño tisular real o potencial” (27). Aunque ampliamente aceptada, probablemente no estamos ante la definición definitiva debido a los avances en el conocimiento y a que el dolor puede variar en intensidad, calidad y duración, conteniendo diversos mecanismos

fisiopatológicos (28). Algunas críticas se dirigen al predominio y conceptualización cartesiana de la definición, ignorando flagrantemente la dimensionalidad mente-cuerpo, así como los determinantes psicosociales (29), que en algunos casos predicen mejor la evolución que la propia lesión biológica.

Contemplando el extenso debate en la problemática de consensuar una definición para el dolor, es habitual encontrar a la población general y a sanitarios confundidos para entender y tratar el dolor. En primera instancia, es vital comprender que el dolor no se produce en el cuello, en la lumbar, en la rodilla, etc. sino que surge del cerebro, concretamente en la corteza somatosensorial del área corporal que se proyecta. Es posible que el daño si provenga de los nociceptores de estructuras periféricas, pero el dolor se percibe en el cerebro en base a nuestra experiencia, entrono, pensamientos y/o emociones.

Su función debe ser adaptativa, buscando proteger una zona, comportándose como una señal de supervivencia. Este cambio de conducta favorece que nos alejemos de estímulos potencialmente dañinos y no sobresolicitar estructuras lesionadas. Nuestro sistema de estrés activa sistemas de evitación y retirada a través de mecanismos excitatorios como la lucha o huida, o a través de mecanismos inhibitorios como el dolor crónico. Sin embargo, la experiencia del dolor es multidimensional e integra varios sistemas paralelos y cruzados, incluyendo aspectos neurofisiológicos, neurobiológicos, culturales, cognitivos, afectivos, contextuales, atencionales, etc.

Más allá de la función y cómo ha evolucionado de forma adaptativa o desadaptativa, debemos partir que el dolor no se produce en ninguna estructura periférica, sino en el área cerebral que proyecta su representación, por lo que la corteza somatosensorial es uno de los protagonistas en el dolor (30). Casos de niños nacidos sin miembros refieren sensaciones fantasmas, lo que sugiere un mapeo representacional independiente al desarrollo de miembros (31). Los mecanismos del dolor en este tipo de pacientes todavía no están claros y se debe considerar tanto SNC como SNP.

El dolor no es única ni necesariamente una recepción pasiva de un estímulo nociceptivo. En el ámbito clínico diario se observan personas que no refieren dolor a pesar de tener patología en diferentes tejidos como disco intervertebral y vértebras (32,33), cadera (34,35), rodilla (36), manguito rotador (37,38). Interesantemente se ha observado en conductores de coches de demolición (derby drivers) que experimentan unos 1500 choques de alto impacto, sin embargo, la incidencia de dolor es tres veces menor que la de una persona que ha sufrido un accidente de tráfico (39,40). Posiblemente, su cerebro interpreta que los impactos que reciben forman parte de la normalidad, por lo que el SNC no se alerta ya que los estímulos no son amenazantes; tienen un valor adaptativo necesario para su supervivencia (forma de ganarse la vida) e inhibe el dolor a pesar de las señales somáticas e inflamatorias de los traumatismos.

Un caso muy ilustrativo es el de un trabajador que se disparó accidentalmente un clavo de grandes dimensiones con una pistola sin ser consciente de su lesión (figura 1, panel derecho). A los 6 días, acudió al dentista por la percepción de un dolor de muelas. Por otro lado, Fischer et al (41) describe en su artículo el caso de un constructor que saltó sobre un clavo de 7 pulgadas (unos 20 cm) que le perforó la bota de abajo hacia arriba (figura 1, panel izquierdo). Fue trasladado a la sala de urgencias donde requirió sedación intravenosa ante su agónico dolor. Sin embargo, al retirarle el zapato, vieron que el clavo pasó entre los dedos de su pie sin tocárselo (42).

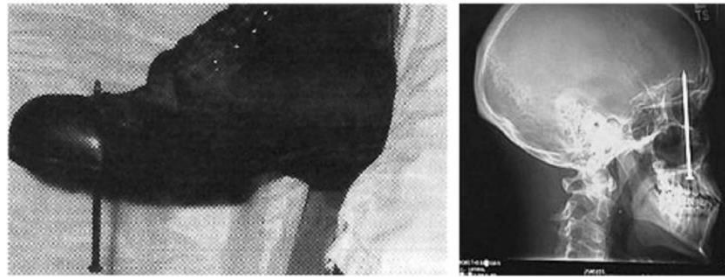


Figura 2: Síntomas perceptivos provocados por clavos

Ambos casos muestran como el SNC está sujeto a errores e interpretaciones y que el daño en el tejido no implica necesariamente involucrarse en una experiencia dolorosa o viceversa. Por tanto, la percepción no consiste en la recepción de un estímulo, sino en una construcción activa que el cerebro estima. Esta estimación puede referirse como una señal de alarma que se activa si el cerebro percibe amenaza o peligro ante señales nociceptivas, miedo al daño, hipervigilancia, sensibilización central o periférica, hiperarousabilidad, neuroplasticidad, etc. (10). También se han asociado los problemas financieros, la falta de afecto, la ansiedad y el tamaño y calidad de las relaciones sociales con la incidencia del dolor y su pronóstico en la recuperación (43).

1.1.3 Anatomía, neurofisiología y neurobiología del dolor

Anatomía

Debemos partir de que los distintos tipos de dolor se señalizan por distintas rutas nerviosas. En la revisión de Lee y Neumeister (44), detallan el proceso del dolor nociceptivo aferente, en el que los órganos terminales sensoriales envían un impulso eléctrico que sinapta a través del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal, del cual, asciende por los tractos espinotalámico y espinoparabraquial hasta llegar al tálamo, que transmite señales hacia el bulbo raquídeo paravertebral, amígdala, sistema límbico y corteza somatosensorial. Este sería el primero estímulo doloroso con posterior inflamación local en el área dañada.

Como vemos, hay 3 rutas por la que se distribuye la información nerviosa:

- **Vías ascendentes** → Corresponden a los estímulos nociceptivos. Pueden ascender por:
 - *Haz espinotalámico (ET)*: Se divide en el haz ET lateral comunica información cualitativa y afectiva del dolor (procesada en tálamo, amígdala, ínsula y corteza somatosensorial), mientras que el haz ET anterior comunica la localización del dolor (corteza somatosensorial).
 - *Haz espinoreticular (ER)*: Procesa el arousal y sistemas emocionales (terminando en la formación reticular con algunas fibras proyectadas hacia tálamo e hipotálamo).
 - *Haz espinomesencefálico (EM)*: Termina en la sustancia gris periacueductal, que se relaciona con el control sensorial y motor.

- **Centros superiores** → Aquí se integra la experiencia del dolor. Las principales áreas implicadas en la codificación del dolor son:
 - *Córtex cingulado anterior*: Media aspectos cognitivos como la anticipación del dolor, la atención y las respuestas motoras.
 - *Ínsula*: Participa en la toma de decisiones, el procesamiento emocional y la atención (45).
 - *Córtex prefrontal*: También involucra estados atencionales, evaluación y significado del dolor, con un papel relevante en la función ejecutiva (toma de decisiones) y de integración.
 - *Córtex somatosensorial*: Áreas primaria y secundaria, encargadas de procesar la localización e interpretación del dolor.
 - *Amígdala, hipocampo y formación reticular*: Almacenando en la memoria la información del dolor, el afecto, la integración (aprendizaje), etc.

- **Vías descendentes** → Utilizando principalmente serotonina y norepinefrina en varios sistemas:
 - *Sustancia gris periacueductal*: Proyecta información de centros superiores.
 - *Núcleos del rafe*: Modula la excitabilidad neuronal de la asta posterior de la médula.
 - *Nervio vago*: Más relacionado con el dolor visceral y la respuesta inmune.

Sin embargo, el dolor es subjetivo y no puede ser objetivado por pruebas de neuroimagen, ya que requiere la integración de procesos centrales, aferentes y eferentes. El procesamiento del dolor es perceptivo asociado a consciencia, significado, afecto y aprendizaje de la persona, por lo que no hay un área anatómica receptora del dolor, sino una neuromatriz amplia distribuida por el SNC.

Fisiología y neurobiología

En la revisión de G.I. Lee y M.W. Neumeister (44), se describen cuatro procesos que ocurren ante la percepción de un estímulo doloroso:

1. **Transducción:** Los axones periféricos de las neuronas primarias son activados por un estímulo nocivo, pero que también responden al calor y a estímulos mecánicos.
2. **Transmisión:** Los impulsos se envían a través de las fibras A-delta (conducción rápida y aguda) y las fibras C (conducción lenta) hasta sinaptar ambas en el asta dorsal de la médula espinal. La plasticidad de las células nerviosas del asta dorsal, puede llegar a bloquear el paso de información. En caso contrario, la información viajará por las neuronas de segundo orden a través de las vías del tracto espinotalámico lateral (informa al núcleo ventral del tálamo posterolateral sobre la duración, ubicación e intensidad del dolor) y medial (informa al tálamo medial sobre la percepción emocional desagradable del dolor). Las neuronas de tercer orden del tálamo proyectan la información en diferentes áreas corticales para mediar la percepción, localización y componentes emocionales del dolor.
3. **Percepción:** Aquí el cerebro media una interpretación de la información aferente, que se explicará en el siguiente apartado como varios factores influyen en la interpretación que da el cerebro respecto al estímulo. Básicamente intervienen tres sistemas unidos conocidos como “pain neuromatrix” y se divide en:
 - *Sensorial-discriminativo:* Identifica presencia, carácter, localización e intensidad del dolor.
 - *Afectivo-motivacional:* Conductas de evitación y respuestas emocionales al dolor, donde intervienen la formación reticular, el sistema límbico y el tronco encefálico.
 - *Cognitivo-evaluativo:* Conductas aprendidas previamente que modulan el dolor a través de la corteza cerebral.
4. **Modulación:** Ocurre en el cerebro y en la periferia. Su alteración puede resultar en la supresión o inhibición del dolor a nivel supraespinal (protuberancia, bulbo raquídeo y mesencéfalo). Esta

inhibición se produce en la liberación de opiáceos endógenos que limitan la liberación de neurotransmisores de la neurona primaria para conducir su dolor, requiriendo un umbral más alto para su despolarización. También se libera norepinefrina y serotonina, efectuando una inhibición en el asta dorsal de la médula, sin conocerse a día de hoy sus mecanismos.

Por otro lado, en el trabajo de Bordallo (6), explica la relación del ADN y el sistema nervioso, instruyendo el funcionamiento del sistema nociceptivo, de los canales iónicos y el papel de la enzima COMT, encargada de metabolizar catecolaminas en el SNC. Todo ello está sujeto a la neuroplasticidad durante toda la vida, pudiendo existir una supresión antiálgica a partir de endorfinas o una potenciación a partir de colecistoquinina (CCK). La microglía también se activa si existe daño nervioso, secretando glutamato, ATP y óxido nítrico, produciéndose inflamación.

Bordallo también nos recuerda que la sensibilidad periférica se debe a la excitabilidad de mediadores químicos y biomoléculas como ATP, glóbulos blancos, prostaglandinas, histamina y bradiquinina. Estos agentes funcionan en los sistemas moduladores del dolor que incluyen el sistema opioideo endógeno, el sistema serotoninérgico y otros neurotransmisores.

1.1.4 Determinantes del dolor

En 1977, George Engel propuso un nuevo modelo médico para el abordaje de la enfermedad, incorporando así las dimensiones sociales, psicológicas y conductuales (46). Este enfoque biopsicosocial comprende el dolor con la interacción de sus variables, realizando la transición de dolor agudo a crónico a partir de trastornos afectivos como la depresión, la ansiedad y la angustia en la mayoría de la población según la revisión de Meints y Edwards (47). El mismo trabajo propone los factores psicosociales generales y específicos del dolor que modulan la experiencia:

Factores psicosociales generales

- **Factores afectivos** → La depresión, la ansiedad, la angustia emocional y el afecto negativo son las condiciones más prevalentes que cursan con dolor persistente. La angustia emocional y el estrés psicosocial también aumentan la probabilidad de cronificar el dolor agudo musculoesquelético. La población que sufre dolor y mantiene un afecto negativo coincide con la kinesiofobia, por lo que este comportamiento desadaptativo puede favorecer el mantenimiento del dolor.

También se ha estudiado la relación de manera inversa. El afecto positivo y el optimismo se han asociado con menor dolor y disfunción. Incluso el afecto positivo se identifica como mediador

de la resiliencia en el dolor crónico. Afortunadamente, el afecto positivo es muy maleable, por lo que se proponen Intervenciones de Actividad Positiva (IAP) para generar sentimientos, cogniciones y comportamientos positivos que mejorarán la clínica en el dolor crónico.

- **Trauma** → Existen fuertes vínculos prospectivos entre experiencias traumáticas y el posterior desarrollo de dolor crónico, multiplicando las posibilidades de padecer dolor crónico de 2 a 3 veces más. Un estudio apunta a que el abuso sexual en la infancia aumenta un 97% el riesgo de tener algún síndrome somático doloroso como la fibromialgia. Sin embargo, todavía no está claro si esta relación trauma-dolor se da por respuestas afectivas, cognitivas y conductuales posterior al episodio (como el miedo y la evitación, donde el cerebro entra a hacer su interpretación al percibir amenaza o peligro).
- **Factores sociales/interpersonales** → El apoyo social se relaciona con mejor funcionamiento físico en personas con dolor. La asociación es muy fuerte en pacientes oncológicos que cursan dolor con su enfermedad. No solo mejora los síntomas dolorosos, sino también la calidad de vida y los síntomas de angustia. También atenúa la presión arterial, la frecuencia cardíaca (FC) y la reactividad del cortisol.

En un plano familiar, los niños también responden positivamente en intensidad y persistencia del dolor cuando obtienen apoyo de los padres. Sin embargo, el apoyo puede empeorar el dolor en niños si los padres tienen respuestas catastróficas, condicionando la conducta de los niños a evitar actividades regulares.

En el plano laboral, se observa como la insatisfacción con los compañeros y la falta de apoyo está más vinculado con discapacidad laboral relacionada con dolor, así como de padecer depresión. El tiempo de vuelta tras la ausencia laboral también es más prolongado.

- **Sexo** → A diferencia de la creencia popular de que las mujeres toleran mejor el dolor, la investigación muestra lo contrario. Además, el umbral también es menor y las respuestas fisiológicas como la dilatación de la pupila o la activación cerebral se da antes. Una de las causas es la influencia hormonal, expresando más o menos dolor en función de la fase menstrual o también en la etapa preadolescente.

El rol sexual que asume la persona también es predictor de la tolerancia al dolor, por lo que el aprendizaje social y cultural es consistente con los mecanismos del dolor. Por lo general, las mujeres tienden a mostrar conductas más catastróficas, que afectan a los resultados. Curiosamente, aunque el perfil de la mujer es más ansiogénico, su influencia en la sensibilidad al dolor no afecta, pero sí en aquellos hombres con ansiedad.

- **Raza** → Hasta ahora la investigación se ha centrado en la disparidad entre la raza negra y la blanca. Se ha documentado que las personas negras tienen mayor sensibilidad al dolor clínico y menor tolerancia al mismo. Además, tienen el umbral nociceptivo más bajo que los caucásicos. Curiosamente las personas de raza negra son más propensas a experimentar hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares.

Se ha tratado de vincular el afrontamiento del dolor con su sensibilidad, observando que las personas negras tienden a catastrofizar más y a recurrir a la oración en comparación con las personas blancas, que adoptan conductas menos pasivas o con locus externo.

La tensión socioeconómica también puede ser un fuerte marcador, considerando la exposición al racismo que sufren las personas negras, desregulando su homeostasis del Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Las personas que sufren discriminación racial diaria percibida tienen una mayor asociación a tasas elevadas de dolor crónico.

Factores psicosociales específicos del dolor

- **Afrontamiento del dolor** → Muy vinculado a aspectos cognitivo-conductuales, aquellas personas que tienden a catastrofizar o a depositar su esperanza en la oración, reflejan peores resultados en dolor. La discapacidad física también se vincula con peor experiencia. Ignorar el dolor no predice una mejora del mismo.
- **Catastrofización** → Magnificar las sensaciones de dolor, así como la rumiación o el bloqueo aumenta el dolor en todo su espectro (intensidad, umbral, persistencia, etc.). También aumenta la angustia psicológica, el afecto negativo, los síntomas depresivos y ansiogénicos y la discapacidad física. La terapia cognitivo-conductual (TCC) o la terapia de aceptación y compromiso (TAC) han mostrado mejoras en el catastrofismo y el dolor. Los programas de ejercicio y fisioterapia también muestran buenos resultados en el dolor y el catastrofismo, al disminuir también aquellas conductas evitativas que suelen surgir del miedo al dolor.
- **Expectativa** → Considerada como mecanismo de la respuesta placebo y del abordaje activo, mejora la sensación de autocontrol y favorece la funcionalidad diaria, actuando como protector en la transición de dolor agudo a crónico. Este apartado se abordará ampliamente más adelante.
- **Autoeficacia** → La creencia en la capacidad para lograr un resultado determina los pensamientos, sentimientos y comportamientos, por lo que se relaciona mucho con la TCC. También existe mejora en la autoeficacia y el dolor a través de la reducción del estrés mediante técnica Mindfulness. La autoeficacia actúa como protector en pacientes con dolor persistente y

como factor resiliente en niños, adolescentes y adultos con dolor crónico. Mejora la capacidad funcional y reduce los síntomas depresivos.

- **Vías del SNC** → Aunque ya se han repasado las principales vías anatómicas del dolor, se destaca la activación de la corteza insular anterior en pacientes catastróficos con fibromialgia. También se ha hallado mediante neuroimagen una hiperactividad exagerada y desadaptativa de la amígdala. La sustancia gris periacueductal es un área con circuitos inhibidores del dolor que se conecta con el área pre-frontal, mostrándose anti-correlación entre estas áreas en pacientes catastróficos.

1.1.5 Clasificación y tipos de dolor

Anteriormente se ha expuesto la complejidad de las múltiples dimensionalidades que modulan la experiencia del dolor. Por ello, su clasificación comprende varios criterios basados en la obra de Raquel Saldaña y compañía (48):

Criterio 1: Dolor en función de las estructuras que lo originan

- **Dolor somático** → Es aquel dolor originado en la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se describe como un dolor bien localizado y generalmente “punzante” en la zona afectada.

En el dolor somático se diferencia según su profundidad. El dolor somático superficial se origina en la piel y puede ser desencadenado ante calor o frío intenso, tensión mecánica y sustancias cáusticas. El dolor somático profundo nace de músculos, aponeurosis, articulaciones o periostio, que involucra el mismo mecanismo que el dolor visceral, comportándose como un dolor sordo y bien localizado que puede producir quietud, puntos gatillo, bradicardia o sudores.

Dentro del dolor somático encontramos el dolor miofascial, que es uno de los problemas más comunes recogidos en consulta (49).

- **Dolor visceral** → Dolor de tipo nociceptivo que surge de algunos órganos internos (se ha documentado en corazón, pulmones, tracto respiratorio y gastrointestinal, testículos, sistema biliar, uréter y útero). La sensación es más difusa, sorda y peor localizada debido a la distribución multisegmentaria medular y a la baja intensidad de aferencias sensoriales principalmente conducidas por el nervio vago, facial y glossofaríngeo. Sin embargo, puede provocar intensas reacciones motoras y autonómicas como náuseas, vómitos, cambios en la (FC) o en la tensión arterial. Las estructuras viscerales son sensibles al estiramiento, isquemia,

necrosis e inflamación, pero insensibles a cortes o quemaduras. Además, pueden activarse mecanismos de sensibilización central, llegando a regular la percepción del dolor al alza en situaciones de estrés, incluso en tejidos sanos.

En clínica se debe considerar que el dolor puede ser referido o lejano a la víscera que lo origina. En ocasiones, es posible que la sensación se proyecte en el tejido cutáneo. Además, será relevante diferenciarlo del dolor irradiado, que surge de la irritación o lesión de la vía nerviosa y se percibe en su recorrido anatómico periférico.

Criterio 2: Dolor en función de los mecanismos neurofisiológicos

- **Dolor nociceptivo** → Se produce cuando la actividad nerviosa periférica conduce información al SNC. Su proceso ya ha sido detallado anteriormente (véase apartado 1.1.3). A nivel periférico encontramos nociceptores en todos los tejidos excepto en el tejido nervioso. Por tanto, su señalización se asocia con daño en tejidos y actividad de células inmunes que puede persistir en su respuesta inflamatoria. La respuesta o infiltración de células inmunes dan lugar al dolor de tipo inflamatorio, que promueve la reparación del tejido afectado, causando hipersensibilidad para evitar su sollicitación. A menudo vemos desproporción en la respuesta a un pinchazo en la piel, que se hincha, enrojece y sensibiliza respecto a la localización del pinchazo.

Estímulos nociceptivos muy intensos, prolongados o repetitivos inducen alteraciones en el equilibrio fisiológico (donde el dolor debería señalizarse solo ante una lesión). Esta alteración puede terminar siendo persistente en la integración al SNC, perdiendo la relación entre lesión tisular y dolor.

La nocicepción puede ocurrir en estados inconscientes (se han registrado cambios en el sistema nervioso como en el ritmo cardíaco, por ejemplo), pero el dolor necesita consciencia para codificarse sensorial y afectivamente en centros superiores.

- **Dolor neuropático** → Aparece por lesiones en el sistema de recepción, transmisión y análisis de estímulos nociceptivos, por lo que su origen está en las vías de conducción nerviosa. No hay transducción nociceptiva, sino cambios en el ganglio dorsal por glutamato que produce cambios en los receptores NMDA. El mecanismo principal sería por tanto la sensibilización central o periférica, y cambios neurales y en la glía.

Se puede presentar en una amplia gama heterogénea de enfermedades como cáncer (tumoral), esclerosis múltiple (autoinmune), diabetes (metabólica), neuralgia (infecciosa), ictus (vascular), traumática, tóxica, etc. Su etiología también puede deberse a un déficit vitamínico, a hemorragia o a neurodegeneración.

En clínica, es descrito por pacientes como ardor, quemazón, corriente, hormigueo, pinchazo, punzada, dolor profundo, disestesias y espasmos. Es más refractario a los tratamientos, siendo incómodo para los pacientes ante la intensificación del dolor y la pérdida o ganancia sensitiva. Suele presentarse como alodinia táctil o hiperalgesia térmica con retraso a su mecanismo causal, pudiendo persistir durante años tras la lesión. Por tanto, hablamos de un trastorno de plasticidad, con excitación neuronal, en el mapeo y en la inhibición medular.

Hay diversos tipos de dolor neuropático según la clasificación de Fields en 1991, en la que se incluyen mononeuropatías dolorosas, polineuropatías dolorosas, dolor por desaferenciación y síndromes de dolor regional complejo.

Criterio 3: Dolor en función de la duración

- **Dolor agudo** → Dolor que desaparece al resolverse la lesión causante o de un periodo arbitrario entre 3 y 6 meses. Se inicia por estimulación nociva y se mantiene por la liberación de sustancias algógenas (prostaglandinas, leucotrienos, sustancia P, histamina, etc.). Su mecanismo de protección da lugar a reflejos como el de retirada, espasmo muscular y respuestas autonómicas.
- **Dolor crónico** → Dolor de más de 3 meses que persiste a pesar de haber desaparecido su mecanismo causal o que ya no cumple una función defensiva protectora. Aunque pueda ser manifestado por un dolor agudo, su origen puede provenir de factores ambientales o psicosociales. Debido a que tiene efectos fisiológicos, psicológicos y conductuales, su inactividad puede causar graves consecuencias como pérdida de masa y coordinación muscular, osteoporosis, fibrosis, rigidez articular, alteración respiratoria restrictiva, aumento de la FC basal, menor motilidad y secreción digestiva, desnutrición, alteración del sueño, depresión, alteración inmunitaria, etc. El dolor crónico es considerado como una enfermedad per se.

La IASP propone un sistema de clasificación útil para el diagnóstico y tratamiento, siempre que se contemplen las implicaciones psicosociales del dolor. Esta clasificación se basa en 5 ejes para normalizar un lenguaje clínico y de investigación que se resume en la siguiente tabla:

Tabla 1: Clasificación clínica del dolor según la IASP

CLASIFICACIÓN DE LA IASP

1. Sitio/región afectada	Hace referencia a la localización anatómica en el cuerpo.
2. Sistema involucrado	Permite aproximarnos hacia la causa del dolor. Los sistemas involucrados pueden ser: SNC, SNP, SNA, sistema respiratorio, cardiovascular, osteomuscular, tejido conjuntivo, sistema cutáneo, subcutáneo y glándulas asociadas, aparato genitourinario y gastrointestinal u otros sistemas desconocidos.
3. Temporalidad y patrón del dolor	Incluye características temporales y el patrón de manifestación del dolor.
4. Intensidad y duración	El paciente declara los patrones de intensidad de su dolor.
5. Etiología	Información etiológica del dolor.

1.1.6 Farmacología aplicada al dolor

Los fármacos suelen prescribirse en función de la escalera analgésica o de si existe fracaso del escalón anterior. El primer escalón corresponde a los AINES, paracetamol, etc. para el dolor leve. El segundo escalón incluye opioides suaves como codeína o tramadol para dolor moderado o fracaso del primer escalón. En el último escalón están los opiáceos como la morfina o el fentanilo.

El paracetamol suele ser utilizado por sus propiedades analgésicas y antipiréticas actuando en el centro regulador del hipotálamo e inhibiendo la actividad de la COX-3 (50). La revisión Cochrane más reciente concluye que su uso no es superior al placebo para aliviar el dolor lumbar ni mejorar la calidad de vida y del sueño (51).

El ibuprofeno funciona como inhibidor de COX-1 y COX-2, buscando un efecto antiinflamatorio y analgésico. Su efecto ha demostrado reducir el dolor a corto plazo, pero su superioridad al placebo es muy ligera en estudios de baja calidad (52). Sin embargo, su uso se asocia a riesgo coronario y digestivo (53).

Cada vez es más común el uso de analgésicos opioides para reducir el dolor crónico de espalda. En España se ha doblado su uso durante la última década (54) a pesar de ser potencialmente adictivos y ser responsable de miles de muertes con 1 de cada 3 personas por sobredosis (55) y pudiendo causar hiperalgesia con el tiempo (56), posiblemente por el efecto oponente y por la regulación a la baja de los

receptores opioideos. Además, no demuestra superioridad con respecto a los fármacos mencionados (57). Parte del efecto farmacológico es placebo, como ha demostrado Benedetti con los ansiolíticos, al administrar ansiolíticos sin el paciente saberlo y perder así todo su efecto (58) o al ver que los analgésicos pierden eficacia en pacientes con Alzheimer por la pérdida de capacidad de evaluación (59).

Cuando existe fracaso en la receta de fármacos, la siguiente línea de tratamiento son las inyecciones o y después la cirugía. Las inyecciones epidurales de esteroides son clásicas en el dolor crónico de espalda, mejorando el dolor al corto plazo, pero sin reducir la probabilidad de cirugía (60). Tampoco ha demostrado superioridad al placebo (61).

En cuanto a las cirugías, no demuestran ser superiores al tratamiento conservador (62) ni a las cirugías placebo (63,64). Además, también incrementa la probabilidad de sufrir dolor y consumo de opioides (65) y otros riesgos que comporta este tipo de intervenciones (66).

1.1.7 Información complementaria influyente en la variabilidad del dolor

Hay otras variables relevantes a considerar en la modulación del dolor, por lo que este apartado irá destinado a revisar algunos de los más relevantes:

Sueño y descanso

El sueño es una de las funciones neurobiológicas más primitivas que se integran en nuestro sistema nervioso, formando parte aproximadamente de un tercio de la vida humana. La rotación de la tierra durante 24 horas ha marcado en la selección natural los ciclos de luz y oscuridad. Su función evolutiva ha sido cuestionada, ya que los animales dejan de invertir tiempo en buscar alimentos y oportunidades de reproducción, además de una mayor amenaza ante posibles depredadores en un bajo estado de vigilia.

Relacionando el dolor crónico y las alteraciones de sueño, una revisión encontró que el 44% de los pacientes con dolor crónico sufren alteración del sueño (67), aunque se estima que la dirección es contraria, consistente con que la mala calidad del sueño exacerba el dolor agudo y crónico (68,69).

Estado de ánimo, emociones, cogniciones y dolor

Los trastornos del estado de ánimo también pueden ser fuertes predictores en la variabilidad del dolor y, relacionándolo con el párrafo anterior, en la calidad del sueño (70). El papel que ocupan los factores

cognitivos y emocionales en la facilitación de la cronificación del dolor es consistente en la literatura (71–73).

Anteriormente ya hemos mencionado como el afecto negativo, el miedo, la ansiedad, la depresión y otras alteraciones del estado de ánimo generalmente aumentan la intensidad, el umbral y la persistencia del dolor (véase apartado 1.1.4). Las emociones que más se relacionan con el dolor son la rabia y el miedo, reflejando las respuestas de lucha o huida filogenéticamente asentadas en nuestro SNC. En el ámbito clínico, el miedo se expresa comúnmente con miedo al dolor, a la gravedad de aquello que lo reproduce, a la incertidumbre de no saber lo que le ocurre, a que empeore, a que no crean que le duele, al movimiento (kinesiofobia), a no poder volver a trabajar o hacer actividades cotidianas, a ser dependiente, etc.

El sistema cognitivo es capaz de modular el sistema emocional y sociocultural (desaprender que el dolor es una enfermedad que necesita una pastilla). Por lo tanto, puede repercutir negativamente la sintomatología del dolor a través de la catastrofización y la rumiación. Interesantemente, el dolor crónico afecta a la cognición, observándose alteraciones en la atención, memoria, flexibilidad cognitiva, habilidades verbales, velocidad de respuesta, etc. (6).

Corazón y dolor

El corazón se compone por unas 40.000 neuronas capaces de percibir, sentir, aprender y recordar; formando un sistema nervioso propio que se comunica bidireccionalmente con el cerebro y el resto del cuerpo (74). Esta comunicación se puede dar a través de impulsos nerviosos, hormonas, ondas pulsátiles o campos electromagnéticos; capaces de alinear y sincronizar todos los sistemas corporales. El nervio vago (X par craneal) lleva información del corazón y otros órganos al cerebro, componiéndose por un 80% de fibras aferentes, demostrándose que el corazón comunica más al cerebro que a la inversa.

En la revisión de Frangos (75), se estimula el nervio vago produciendo efectos positivos en la percepción del dolor mecánico y/o térmico, así como en patologías como el dolor lumbar, dolor pélvico crónico, fibromialgia y en dolor de cabeza. Por otro lado, se han atribuido influencia de la modulación vagal en la inflamación, sistema simpático, estrés oxidativo, actividad cerebral y opioides. Por lo tanto, se pueden inhibir las vías de dolor ascendentes y descendentes a través de la estimulación del nervio vago (76).

1.2 Placebo

1.2.1 Definición y bases

El efecto placebo es un fenómeno que produce confusión en varios colectivos. En parte se debe a que no hay una definición consensuada y a que sus mecanismos son complejos. Sin embargo, podemos encontrar varias definiciones propuestas por diferentes autores. Una de las primeras es la de Henry Beecher en 1955 haciendo referencia a un fármaco inerte cuya administración produce efectos terapéuticos reales (77). Esta visión es flagrantemente errónea, ya que el placebo produce efectos biológicos reales que pueden ser bloqueados con naloxona, un antagonista de los receptores opioideos (10). Además, la psicología asienta en estructuras neuronales y en funciones fisiológicas del sistema nervioso.

Shapiro y Morris fueron otras dos figuras destacadas de la investigación clásica del efecto placebo. En 1978 hablaron de especificidad, haciendo referencia a que el efecto placebo tiene una acción inespecífica en la persona, pero incluyendo en su definición la influencia de aspectos psicológicos y psicofisiológicos en pacientes con síntomas o enfermedad que mejoran tras la administración del placebo (78). El dualismo cartesiano de Descartes ha impactado negativamente en la comprensión del placebo, al querer separar mente y cuerpo. Los efectos del placebo en la analgesia son más específicos de lo que creemos a través del sistema opioideo como se ha mencionado anteriormente.

Moerman propuso cambiar el término placebo por significado en referencia a que la intervención que reciba el paciente dependerá de cómo la interprete (79). También se ha tratado de cambiar por contexto, expectativas, condicionamiento o aspectos comunes de la terapia (comunicación, empatía, forma de administración, etc.) (11). Otros autores destacan la necesidad de separar el placebo de la respuesta placebo; entendiendo que la sustancia será inerte en los no respondedores. Esta interesante visión nos permite comprender que el efecto placebo se encuentra en la persona y no en la intervención o sustancia.

La definición más aproximada podría ser la que propone Bordallo (6), haciendo referencia al placebo como aquella intervención que por sí sola no puede generar un efecto fisiológico en un contexto dado; diferenciándolo del efecto placebo, que implicaría una respuesta psicobiológica en una intervención que no produce un efecto fisiológico por su composición o función intrínseca. El mismo autor apunta a que el placebo se corresponde a un proceso de aprendizaje que conlleva cambios estructurales y funcionales.

Por tanto, no debemos confundir el placebo con la sustancia, percepción contexto, efecto en el organismo, diseño del grupo control en ensayos clínicos, regresión a la media, remisión espontánea, evolución natural de la enfermedad, efectos contextuales de la intervención, efectos culturales, sesgo del paciente o terapeuta en querer mejorar. Una sustancia puede ser físicamente inerte, pero no psicológicamente inerte.

1.2.2 El efecto nocebo

El nocebo es la antítesis del placebo. En respuesta a las personas, queda conceptualizado como aquella respuesta que surge de la información, creencias y/o experiencias negativas relacionadas con la salud que carecen de cualquier impacto biológico específico sobre la salud o la enfermedad pero, sin embargo, pueden influir en los resultados a través de su significado psicosocial contextualizado (80,81).

El 25% de los pacientes que participan en ensayos clínicos de nuevos fármacos sufren los mismos efectos secundarios respecto a los que se les administra la sustancia inocua (82). Por otro lado, Cohen demostró que el nocebo también puede condicionarse, al administrar ciclofosfamida (inmunosupresor) junto con sacarina a ratas. Tras condicionarlas, las ratas quedaban inmunosuprimidas con simple agua y sacarina, llegando incluso a morir (83). Por tanto, el nocebo no solamente puede surgir por aprendizaje vicario o tras recibir una información verbal. También se ha encontrado respuesta nocebo incluso en las conmociones cerebrales (84).

Una de las mayores problemáticas en el ámbito fisioterápico es la inducción del miedo al paciente con respecto a las malas posturas (85,86), con la mala técnica de ejecución respecto al ejercicio terapéutico (87,88), con la carga del disco intervertebral (89), con el reposo (90), con la disfunción sacroilíaca (91) entre otras advertencias injustificadas (92). Los diagnósticos médicos mediante pruebas de imágenes también pueden ser problemáticos al desviar la atención sobre la estructura (93) en vez de abordar el dolor desde una perspectiva biopsicosocial. El profesional sanitario debe considerar el efecto nocebo durante la comunicación con el paciente, puesto que puede contribuir a la interrupción, falta de adherencia o reproducción de efectos secundarios adversos (94).

1.2.3 Evolución e historia del placebo

Evolutivamente hablando, el efecto placebo ha evolucionado como un sistema de salud intrínseco. El SNC está continuamente procesando señales externas e internas para favorecer nuestra supervivencia que, en función de su evaluación e interpretación, prepara respuestas adaptativas como la analgesia endógena. Este proceso conjunto se podría conceptualizar como el efecto placebo. Por otro lado, el efecto nocebo puede surgir ante la ventaja de aprender vicariamente para no tener que asumir conductas peligrosas en primera persona.

Si echamos un breve vistazo a la historia, la primera vez que aparece el término “placebo” fue a finales del siglo XVIII (95). Se instauró dicho término de la mano de Willian Cullen, aunque otras corrientes se lo acuñan a Alexander Sutherland. En aquella época algunos médicos recurrían a sustancias sin principio activo para satisfacer las necesidades de algunos pacientes; dilucidando positivamente los

cuadros clínicos de sus pacientes. La prescripción se basó en medicinas que consideraban sencillas, débiles o impotentes; pero no recurrieron a placebos puros.

Al inicio del siglo XIX, John Haygarth presentó los resultados del primer ensayo clínico controlado con placebo (96). La historia se repitió en 1863 en la investigación de Flint con pacientes afectados de reumatismo articular (97).

En 1938 se mencionó por primera vez la palabra placebo para hacer referencia a la administración de controles concurrentes en un ensayo (98). Se administraron vacunas, solución salina como placebo y grupo control para curar el resfriado común, observándose mejoras en el grupo de vacunas y el de placebo. A partir de aquí se considera el nacimiento del efecto placebo.

A mediados de siglo Shapiro, uno de los padres del estudio del placebo, apuntó que 800 remedios y 700 drogas del papiro de Ebers (donde aparece todo el conocimiento antiguo de Egipto a partir de trabajos históricos destacados como el de Hipócrates o Galeno) eran básicamente placebos (99). Volviendo con Henry Beecher y su impactante artículo atribuyéndole importancia al placebo como intervención (en aquel momento infravalorado) en su revisión de 15 artículos, reportando un tamaño del efecto del placebo en la intervención del 35,2% (77) y, por tanto, proponer un cambio de paradigma en la investigación administrando placebos al grupo control.

La investigación del resto del siglo XX permitiría asociar muchas intervenciones que tenían propiedades curativas inespecíficas con la explicación placebo, desapegándose de su aversión concebida anteriormente como engaño o estafa. Los últimos 30 años han ido destinados a analizar el placebo per se, tratando de dar respuesta a cuando, como, en quien y hasta qué punto funciona.

1.2.4 Anatomía y neurobiología del placebo

Se ha hallado mediante PET activación a nivel espinal y de procesamiento en el SNC (100). Otros trabajos con neuroimagen muestran activación en la modulación descendente mediada por el hipotálamo, la amígdala, el núcleo accumbens y la sustancia gris periacueductal a través de dopamina, oxitocina y opiáceos endógenos (101,102). Stein y sus colegas añadieron la integridad de la sustancia blanca en corteza cingulada anterior rostral y prefrontal dorsolateral a la respuesta analgésica placebo en sujetos sanos (103). También se ha mostrado procesos top-down en la analgesia placebo, lo que sugiere expectativas cognitivas (sobre todo en la corteza prefrontal ventrolateral derecha) que podrían mantenerse a partir de los sistemas de recompensa (6). Por otro lado, el eje neocortical-simpático-inmune puede mediar el condicionamiento del sistema inmune y parte de la respuesta inflamatoria.

La neurobiología del placebo surge en 1978 cuando Levine y sus colegas mostraron que se puede bloquear el placebo con la administración de antagonistas opioides (104). La CCK tiene una acción anti-opioide, por lo que el balance entre opioides y CCK puede explicar la respuesta analgésica del placebo. Los antagonistas CCK son ansiolíticos y facilitan la analgesia (105), mientras que las personas que responden a placebo tienen mayores niveles de opioides en el líquido cefalorraquídeo. El sistema dopaminérgico también está implicado al influir sobre el movimiento y los sistemas de recompensa (106). La variabilidad de la respuesta placebo se complica al asumir las cogniciones implicadas del placebo, donde se involucran otros muchos neurotransmisores y da la posibilidad de condicionar muchas respuestas neurobiológicas (6).

1.2.5 Mecanismos de acción: condicionamiento clásico y expectativas

Aunque el aprendizaje social está implicado en la respuesta placebo, existen dos grandes mecanismos que explican el placebo, pudiéndose presentar como teorías contrapuestas:

- **Condicionamiento clásico** → Ivan Pavlov observó que los perros no solo salivaban con la comida, sino antes de administrársela. Posteriormente, se dio cuenta que los perros que les había dado de comer en una sala, salivaban ante la simple exposición del lugar. Fue entonces cuando habló de reflejos incondicionados innatos como salivar y de reflejos condicionados que surgen cuando un estímulo neutro sucede de forma contigua con el reflejo incondicionado (107).

Después, desarrollaría su reconocido trabajo condicionando a un perro a salivar haciendo sonar una campana junto a la comida en varias ocasiones.

El condicionamiento también ha sido demostrado en la analgesia relacionada al placebo y en la hiperalgesia relacionada al nocebo (108). Se sabe que el efecto placebo es menor si se administra por primera vez y mayor tras 2 dosis de anestésico (109), demostrando que el placebo es un proceso de aprendizaje que necesita ciertas condiciones.

- **Expectativas** → De Jong, en 1996, encontró que el tamaño de efecto analgésico correlacionaba consistentemente con las expectativas (110). Posteriormente se ha hablado de que la administración inadvertida de fármacos es menos eficaz que la administración abierta (108). Sin embargo, el placebo sigue siendo eficaz aun siendo totalmente conscientes de que no hay principio activo (111). Curiosamente, los ansiolíticos llegan a perder todo su efecto si el paciente no sabe que lo está tomando (59). En otro trabajo, Benedetti muestra como sucede lo mismo con los analgésicos, pudiendo haber una respuesta del 50% más baja sin interacción humana, atención y significado cuando un terapeuta lo administra (112).

Otros estudios extrapolables al ámbito clínico sugieren que el contexto importa más que la propia intervención terapéutica, al verse que aquellos pacientes con colon irritable mejoraron más con un acupuntor empático y conversador respecto al grupo control, que recibieron acupuntura con un acupuntor “frío” (113). Otro estudio con acupuntura muestra que el grupo de falsa acupuntura reporta la misma mejoría con la verdadera acupuntura, observándose más mejoría en las personas que creen que recibieron la verdadera acupuntura (114).

Otro estudio muy interesante es el de Gracely en 1985 demostrando el efecto placebo en el terapeuta (115). La extracción de la muela del juicio se podía realizar con analgésico, con placebo o con naloxona, pero se les notificó a los médicos que hubo un problema en la distribución y tenían que extraer la muela del juicio sin analgesia. Aunque no era cierto, los terapeutas transmitieron a sus pacientes el dolor con la mirada, pavor, titubeos y actitud. Las creencias y actitudes del terapeuta influyen por tanto en el efecto placebo.

La respuesta nocebo puede ser más alta; más de un 30% de pacientes reportan disfunción eréctil con un fármaco que no causa disfunción eréctil, mientras que este efecto no se vio en el grupo que no se le comentó la posibilidad de este efecto adverso (116).

1.2.6 Determinantes de la respuesta placebo

La respuesta al placebo depende del sujeto al que se le administre. Conocer los aspectos que contribuyen a la respuesta placebo puede permitir tomar decisiones clínicas favorables para el paciente y a aclarar inconsistencias mal entendidas en los ensayos clínicos (117). La composición neurobiológica del sujeto es la base para poder efectuar una respuesta placebo, como se ha mencionado ya en el trabajo de Benedetti en personas con Alzheimer (véase apartado 1.1.6). A partir de aquí, los aspectos individuales son la ansiedad y el miedo, la sugestionabilidad hipnótica, el locus de control y autoeficacia, hostilidad, afrontamiento, optimismo disposicional y empatía social (100).

Los rasgos genéticos también se han explorado en la respuesta analgésica al placebo, a través de la enzima COMT (118). También se ha relacionado con el receptor opioide A118G y con el receptor endocannabinoide CB1 y CB2 (119). A medida que avance la investigación en este ámbito se irán destapando otros predictores de la respuesta placebo.

A nivel clínico, el terapeuta debe considerar que distintos placebos pueden ser útiles en distintas condiciones. Se ha observado que cuanto más elaborado es el placebo, mayor puede ser su efecto, comenzando por un pequeño estudio que comparó dos tipos de placebo (acupuntura falsa vs píldora placebo) encontrándose que la primera fue más eficaz (120).

1.2.7 El placebo como herramienta terapéutica beneficiosa

Si deseamos obtener el resultado clínico más significativo en relación a los síntomas dolorosos del paciente mediante placebo, atendiendo a las recomendaciones de Felicity et al. (121), debemos considerar los 5 pilares básicos:

- **Creencias y características del paciente** → Se le debe transmitir mensajes que potencien las expectativas positivas como, por ejemplo: “Esta intervención es eficaz en la mayoría de personas” o “Esta intervención actúa sobre su SNC minimizando la señal de dolor”, aunque es recomendable dar una justificación clara que acompañen estos mensajes, proporcionando testimonios de pacientes (aprendizaje vicario) y literatura que lo respalde. También es relevante no transmitir mensajes que generen expectativas negativas, como hemos mencionado con el nocebo (véase apartado 1.2.2).

Por otro lado, el terapeuta debe identificar las creencias del paciente para adaptar su mensaje al contexto sociocultural, disipando los conceptos erróneos potencialmente dañinos. Si detecta que un tratamiento recibido anteriormente no ha dado resultado, se le aplica otro nuevo y diferente. La estrategia de afrontamiento se debería basar en empoderar al paciente para su autocuidado.

Las intervenciones activas como la TCC favorece la disminución de la señal de alerta. La meditación, el ejercicio y los hábitos saludables (sueño y descanso, alimentación, etc.) deben estar en la mayoría de casos incluidas en las estrategias de tratamiento, como veremos en detalle más adelante.

- **Creencias y características del terapeuta** → Ya hemos visto como la actitud del terapeuta puede determinar la respuesta placebo o nocebo (véase apartado 1.2.5). Por tanto, el terapeuta debe mostrarse convencido de que su intervención será efectiva. También debe asegurarse de que el paciente perciba alto estatus en su figura a través de su vestimenta (bata blanca preferiblemente), experiencia y reputación. Las opiniones/valores del terapeuta deben ser congruentes con las de sus pacientes.
- **Entorno sanitario** → El reclutamiento activo de pacientes específicos permite que el paciente perciba atención en su caso. Esta atención debe ser sostenida y regular, por lo que, si el paciente se ausenta, estaría indicado contactar con él para incentivarle a asistir.

El lugar aporta un significado, pudiendo ser más pulcro y tecnológico (puede implicar percepción de profesionalidad) o más hogareño y cálido (percepción relacional más cercana). Este entorno debe transmitir confianza al paciente, por lo que incluir referencias de estatus (titulaciones colgadas) o de supervisiones éticas garantizadas (otorgada por organismos como

el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención) puede garantizar un ambiente profesional, agradable y pacífico.

- **Características del tratamiento** → La intervención puede ser simulada, siempre que aparente ser específica en su contexto como por ejemplo introducir agujas de acupuntura de forma superficial en regiones que no son de acupuntura. Recordemos que los pacientes que más mejoran son aquellos que creen recibir acupuntura real, aunque fuera simulada (véase apartado 1.2.5). Si el paciente logra mejorar sus síntomas gracias a la respuesta deseada, la repetición fortalecerá la asociación por aprendizaje, por lo que se recomienda condicionar la intervención con la frecuencia del tratamiento.
- **Interacción paciente-terapeuta** → El terapeuta obtiene información de la historia médica, personal y psicosocial en la anamnesis. Durante toda la interacción, el terapeuta se muestra cálido, compasivo y empático, centrando la comunicación hacia el paciente atendiendo a sus particularidades del cuadro clínico. También se observa e interpreta el lenguaje no verbal, y se le pregunta al paciente el significado de los síntomas que reporta para favorecer el sentimiento de atención y cuidado. Para ello, es importante validar sus preocupaciones y tomarse el tiempo adecuado para escucharle. En función del perfil del paciente, el terapeuta debe consensuar con el paciente su estilo, pudiendo ser colaborativo/reflexivo o autoritario.

Tras integrar aquellos aspectos mencionados a lo largo del trabajo que potencian la respuesta placebo, el terapeuta dispone de diferentes técnicas para aplicar y potenciar el efecto placebo en su intervención. A continuación, veremos de forma generalizada algunas de las técnicas más efectivas para el abordaje del dolor, aunque su aplicación debe ajustarse a cada caso aplicando un buen razonamiento clínico tras una valoración aproximada de los signos y síntomas que presenta el paciente:

- **TCC** → Aunque existen diferentes estilos de aplicación, en general se basan en instruir al paciente mediante la enseñanza de técnicas activas para identificar, monitorear y cambiar pensamientos, sentimientos y comportamientos desadaptativos. Estas técnicas están destinadas a la resolución de problemas o a su afrontamiento (122). Algunos ejemplos prácticos son los auto-diálogos internos, en los que, el paciente, en una situación de dolor o estrés, recurra al uso de autoafirmaciones de afrontamiento positivo. También, se le enseña al paciente activamente a identificar, evaluar y corregir aquellos pensamientos negativos que amplifican el dolor (ejemplo: identificar catastrofismo, rumiación, percepción de amenaza, incapacidad, miedo, etc.) y corregirlos mediante reconceptualización, detección y reconocimiento de pensamientos

desadaptativos, cambio en el afrontamiento hacia positivo, cambio en la afectividad hacia positiva, exposición gradual hacia conductas cada vez más adaptativas y funcionales, etc.

Otras maneras de aplicación de la TCC son las técnicas de relajación, el establecimiento de metas conductuales (generalmente de ejercicio), la programación de actividades y la prevención de recaídas. Para ello, el terapeuta educa al paciente a respirar con el diafragma con técnicas integrales de relajación y distanciamiento cognitivo en determinados momentos como, por ejemplo, la técnica 4-7-8 (consiste en inspirar en 4", pausa inspiratoria de 7" y espiración controlada de 8"), el escaneo corporal a través de la detección de tensiones musculares (ejemplo: técnica de relajación de Jacobson) o el entrenamiento de imágenes asociativas a la relajación (ejemplo: lugares cálidos, tranquilos, naturales, etc.).

La meditación está directamente relacionada con la TCC, formando parte del abanico de estrategias que se utilizan, por lo que se aborda en el siguiente apartado.

A pesar de que la TCC está establecida dentro del campo de actuación de la psicología, se ha sugerido su aplicación transdisciplinar para el abordaje del dolor (123). Posiblemente la inclusión de contenido relacionado con su aplicación durante la formación de las profesiones sanitarias que aborden el dolor favorezca el uso de las TCC, ya que puede requerir capacitación, experiencia, conocimientos y cualidades interpersonales (124).

- **Meditación** → La meditación es un tipo de práctica centrada en la mente y consciencia de las personas, que, en su mayoría, tienen como objetivo acercar al practicante a la autorrealización, trascendencia o iluminación (125), aunque esencialmente se comprende como el estudio de la mente y sus contenidos. Su práctica ha llamado la atención de la neurociencia, psicología y medicina por los múltiples beneficios asociados tales como la regulación emocional, afecto positivo, mayor metacognición, aceptación de experiencias, control atencional y memoria de trabajo, relajación somática, autoconcepto flexible, mejora la presión arterial, los síntomas de ansiedad y depresión, metabolismo energético, función mitocondrial, calidad del sueño, recuperación de la fatiga y dolor (126–129). Cabe destacar que la meditación también está generando impacto en una sociedad que pasa la mitad del día aturdida en sus pensamientos (130).

Dentro de la meditación, existen diferentes estilos pudiéndose adaptar a las preferencias individuales de cada uno. En la revisión de Brandmeyer (125), se describen varias prácticas como la meditación de atención focalizada, la práctica meditación mantra, la meditación de monitorización abierta, la meditación no dual, la meditación de bondad amorosa y compasión, la meditación trascendental y el entrenamiento de conciencia de meditación ("MAT" en inglés).

Sin embargo, nos centramos en dos meditaciones de origen budista que son interesantes terapéuticamente hablando:

El mindfulness consiste en aumentar la conciencia y aceptación de las experiencias de momento a momento, incluida la incomodidad física y emocional (131). Este tipo de práctica con enfoque mente-cuerpo ha demostrado ser eficaz para el dolor, pudiendo reducir la intensidad e incomodidad del dolor en tan solo 4-6 sesiones de 20 minutos (132,133) y 8 semanas para el dolor crónico (134).

La meditación de bondad amorosa y compasión (conocida como “Loving kindness” en inglés) genera y cultiva la compasión a través de imágenes mentales, patrones cognitivos, conductuales y afectivos hacia tendencias y pensamientos que involucran el bienestar (135). El comportamiento altruista y la preocupación empática son características de esta práctica que comienza desde uno mismo y se va desarrollando hacia seres queridos, desconocidos y seres vivos. Por tanto, existe una manipulación de pensamientos y emociones, sugiriendo que los pensamientos no son hechos y el practicante debe observar conscientemente las cogniciones e hipotetizar alternativas. Este estilo de meditación se ha asociado con cambios en procesos socio-afectivos, sensaciones físicas alrededor del corazón (véase su relación con el dolor en el apartado 1.1.7), sensación de calidez y afecto positivo (136). También se ha hallado mediante neuroimagen funcional mayor activación en áreas relacionadas con el procesamiento somatosensorial (137), influyendo positivamente en la percepción del dolor (138).

- **Ejercicio** → El ejercicio físico ha sido comparado con los fármacos más conocidos en múltiples trastornos de salud, concluyendo que si el ejercicio fuera un fármaco, sería el más efectivo contra las enfermedades crónicas, siendo barato y sin efectos secundarios asociados (139). Relacionado con el dolor, el ejercicio es capaz de mejorar la sintomatología (140), ya que mejora la función, la movilidad, la fuerza, la circulación y el sistema nervioso, entre otros beneficios. Otros argumentos que explican la mejoría del dolor son la mitigación de la sensibilización (141,142) o la rotura del círculo vicioso de miedo-evitación (143). A nivel biológico, el ejercicio promueve la cicatrización estimulando la motilidad de los linfangiones en la reabsorción del edema y la reparación del tejido a partir de la mecanotransducción en el cambio de tenocitos, miocitos, etc. (144).

Sin embargo, la dosis de ejercicio debe estar bien programada y adaptada a las necesidades de cada paciente. Es recomendable que, en la programación, se aplique una progresión en la que exponga gradualmente al sistema nervioso, de esta manera el cerebro puede interpretar que se pueden hacer ciertos movimientos sin riesgo ni amenaza (no en un concepto mentalista). Se puede comenzar con movimiento imaginado, que ha demostrado poder activar las mismas rutas nerviosas que cuando se ejecuta el movimiento, pero con la ventaja de no activar la señal de

dolor (145), permitiendo desasociar el movimiento de la experiencia del dolor. Posteriormente, se inicia con movimientos suaves y cada vez más intensos en la progresión.

Otra estrategia que puede ser recomendable a aplicar en consulta es comenzar el abordaje del dolor con terapia manual para minimizar inicialmente las señales de dolor (146,147), pero sin dejar de acompañarse de ejercicio. El terapeuta no debe pensar en aumentar el rango de movimiento (ROM) para mejorar el dolor, ya que, si existen problemas de control motor, un aumento del ROM pasivamente puede suponer aumentar la inestabilidad e incapacidad del sistema nervioso, que requiere la integración activa de programas motores aferentes y eferentes para un buen control motor (6).

- **Educación en neurociencia del dolor** → Es habitual en clínica encontrar pacientes con creencias maladaptativas transmitidas incluso desde el ámbito sanitario. El paciente debe dejar de creer que el movimiento les perjudica y por tanto deben hacer reposo (148), que los fármacos son la principal forma de aliviar el dolor, que el dolor no es un problema médico que debe ser “curado” ni que el dolor depende de la cantidad de tejido dañado o de la severidad de la patología (6). Otros modelos comunes de tratamiento de dolor como la ortopedia, la ergonomía postural, la biomecánica y escuelas de terapia manual suelen ser preocupantemente yatrogénicos, ya que aumentan el miedo, la atención al peligro, la evitación, el locus de control externo y la pasividad, siendo hiperalgésico y alejando a los pacientes de integrar conductas adaptativas. Por tanto, al educar al paciente, se le debe exponer que aquellos anteriores abordajes que no mejoraron su afectación seguramente pecaron de biocentrismo y estructuralismo.

El paciente también debe conocer los mecanismos fisiológicos del dolor, transmitidos de una forma clara y comprensible, sin necesidad de entrar en detalle en procesos complejos que puedan desviar su atención. También debe conocer algunos procesos psicológicos conductuales, afectivos y cognitivos involucrados en el dolor, ya que permiten una mejor consciencia del afrontamiento y disminuye las variables modificables controlables que modulan la experiencia del dolor como la percepción de amenaza, el comportamiento evitativo, el secuestro atencional, el afecto negativo, las rumiaciones y las conductas desadaptativas.

Un modelo interesante emergente en la literatura científica es la terapia de reprocesamiento del dolor (PRT), que combina aspectos de educación en neurociencia del dolor y TCC (149).

- **Inclusión de hábitos saludables** → El efecto placebo y las expectativas analgésicas inducidas antes de dormir han demostrado disminuir las interrupciones del sueño (150). Esto es potencialmente interesante para la práctica clínica, ya que, como hemos visto anteriormente, una buena higiene del sueño puede mejorar los niveles de analgesia del dolor, así como el afecto positivo, el estado de ánimo, el aprendizaje y otros factores neuroplásticos que modulan la

variabilidad del dolor (véase apartado 1.1.7). El terapeuta propone en el diálogo aspectos que mejoren la predisposición al descanso como limitar la cafeína por la tarde, cena ligera unas 2-3 horas antes de acostarse, mantener una temperatura fresca pero agradable en el dormitorio, evitar el uso de pantallas antes de acostarse, etc. Estas recomendaciones deben transmitirse con un mensaje respetuoso y persuasivo, que potencie el placebo en la inducción del sueño mediante la integración de creencias y, sobre todo, que persuada al paciente para tomar acción e instaurarlo como hábito.

Otros hábitos no mencionados que pueden mejorar la modulación del sueño son la alimentación, las actividades de apoyo social o la música (151). En la alimentación, una revisión reciente ha sugerido el consumo diario de agua, frutas, verduras, carbohidratos de baja carga glucémica, aceite de oliva virgen extra, semillas, nueces, yogur, vino tinto, curcumina, jengibre y equinácea para disminuir el dolor y la inflamación (152). Especialmente interesantes el jengibre o la cúrcuma modulando la transcripción de NF κ B, COX-1 (jengibre), COX-2 (ambos), 5-LOX y algunas citoquinas. La vitamina D puede predecir el nivel de umbral nociceptivo, pudiendo mejorar los síntomas de dolor en el 95% de pacientes con previo déficit de esta vitamina (se observa el déficit en el 83% de mujeres con dolor crónico) (153).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El efecto placebo se puede considerar un arma de doble filo. Por un lado, es capaz de influir positivamente en la percepción del dolor (106,110). Por el contrario, tal y como argumenta Benedetti en su reciente revisión (10), puede ser usado por charlatanes que afirman poder curar prácticamente cualquier enfermedad con placebos. Las consecuencias para la sociedad pueden ser muy dañinas, generando más desconfianza en las disciplinas sanitarias y alejando a las personas de recibir intervenciones que confunden y distorsionan el concepto de salud.

La IASP reconoce que los sanitarios no están formados para entender y tratar el dolor, especialmente en el manejo del dolor crónico (8). Sin embargo, desde la comunidad médica se está tratando de dar directrices clínicas con el objetivo de hacer un buen uso del efecto placebo y nocebo a través del consenso de los investigadores más reconocidos en este ámbito (154). De hecho, ya se ha formalizado alguna pauta sobre el efecto placebo y nocebo en la práctica clínica en relación a la evidencia disponible (121).

Debido a que en fisioterapia todavía no existen guías clínicas sobre el uso del efecto placebo para el beneficio terapéutico de los pacientes con dolor, el presente trabajo se postula como una primera aproximación para los fisioterapeutas a poder monitorizar la respuesta placebo en la práctica clínica, revisando conceptos proximales y distales que modulan la experiencia perceptiva del dolor y denominando aspectos a tener en cuenta para hacer un uso favorable del efecto placebo.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

Hasta ahora la investigación sobre el efecto placebo en el ámbito clínico se ha centrado mucho en la medicina, psicoterapia y acupuntura (154). Si a este hecho le sumamos que el poderoso efecto placebo no es aplicado de forma efectiva a pesar de la evidencia científica disponible, la situación actual refleja un vacío en el ámbito de la fisioterapia en el abordaje del dolor. Por ello, nos formulamos como pregunta de investigación:

- ¿El desarrollo de pautas de tratamiento basadas en el consenso de expertos sobre el efecto placebo es una estrategia efectiva para abordar a pacientes con dolor en el ámbito clínico?

Por ello, el objetivo general del proyecto de investigación se plantea como:

- Conocer la opinión y las recomendaciones de los expertos sobre el uso ético y basado en la evidencia científica del efecto placebo como herramienta terapéutica beneficiosa en pacientes con dolor durante la práctica clínica.

Adicionalmente, es útil complementar el objetivo general que le da finalidad al presente trabajo con información complementaria que ayude a conceptualizar los aspectos teóricos del dolor y los aspectos éticos que se involucran en la aplicación del placebo en pacientes con dolor. Por lo tanto, se buscará cumplir con los siguientes objetivos específicos:

- Revisar y sintetizar la literatura científica sobre los mecanismos biopsicosociales que desencadenan la respuesta del dolor, sus distintas modalidades y como se relaciona con el efecto placebo.
- Revisar y sintetizar la literatura científica sobre los mecanismos de acción del placebo y su relación con la neurobiología del sistema nervioso.
- Optimizar las condiciones para educar a los pacientes sobre el efecto placebo y brindar capacitación para la implementación en la práctica clínica.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio

El presente trabajo se plantea bajo el paradigma de un diseño de investigación cualitativo descriptivo. El análisis cualitativo basado en la teoría fundamentada requiere analizar datos sobre el tópico para posteriormente atribuirles un significado, categorizarlos, integrarlos y, finalmente, armar un rompecabezas (155) que nos servirá para dar respuesta a nuestro principal objetivo: desarrollar recomendaciones sobre el efecto placebo como herramienta terapéutica beneficiosa en pacientes con dolor. Para ello, se recogerá información detallada en base a conocimientos y vivencias en primera persona que aporten datos para analizarlos con rigor y confiabilidad.

4.2 Población de estudio

La población de estudio son aquellos pacientes que acuden a consulta/atención primaria o servicio sanitario y refieren algún tipo de dolor (agudo o crónico) y son potencialmente abordables con técnicas que desencadenen la respuesta placebo analgésica. Debido a que no poseen conocimientos ni herramientas prácticas para solventar su desorden clínico, los participantes que informen sobre las herramientas terapéuticas beneficiosas placebo serán:

- Investigadores especializados en neurociencia con publicaciones sobre el placebo.
- Docentes universitarios o de máster que impartan contenido y sean conocedores experimentados de la materia.
- Fisioterapeutas clínicos que abordan pacientes con dolor y conocen la materia de estudio.

4.3 Técnicas/Instrumentos de búsqueda de información

El instrumento que se utilizará para la recogida de datos será la entrevista de grupo focal. Se realizarán un total de 5 entrevistas en las que los grupos estarán compuestos por 2 investigadores, 2 docentes y 2 fisioterapeutas clínicos. La aglomeración de estas figuras permitirá aportar un criterio holístico e integrativo; permitiendo una mayor probabilidad de aportar datos inesperados que le den riqueza conceptual a las preguntas pertinentes y, adicionalmente, consensuar información contrastada desde los puntos de vista más determinantes del ámbito sanitario.

La entrevista será moderada por el autor del trabajo, encargado a su vez de revisar la literatura científica disponible a cerca de los objetivos planteados con anterioridad y así aplicarlos al guion pre-establecido (ver anexo 1) validado por 4 expertos: 2 metodológicos y 2 expertos en la materia del estudio. Cada participante, durante la entrevista focal, tendrá su turno de palabra que solo será interrumpido por parte del moderador cuando lo considere correspondiente. Sin embargo, el moderador podrá permitir flexibilidad en el guion para dar cabida a datos inesperados que aporten valor al contenido de la entrevista.

Cada pregunta constará de dos rondas. La primera será de exposición buscando responder la pregunta de investigación atendiendo a los objetivos. La segunda ronda será voluntaria para aquellos/as participantes que deseen contraargumentar o criticar constructivamente la información aportada por los compañeros/as. En esta segunda ronda se buscará encontrar un consenso de los participantes presentes que se alinee con el objetivo de la pregunta.

Debido a que las entrevistas son grupales, se decide reunir a todos/as los/las participantes en la institución UPF TecnoCampus Mataró con motivo de ser la entidad donde se desarrolla el presente proyecto de investigación. Cada entrevista tendrá una duración aproximada de 60-90 minutos en función del tiempo destinado a las rondas de las diferentes preguntas (ver anexo 1).

Todos los participantes serán informados de que la entrevista quedará registrada en grabaciones formato audio. Será imprescindible pedir el consentimiento informado para proceder (ver anexo 2 y 3).

4.4 Informantes clave y criterios de inclusión y exclusión

Atendiendo a las características del estudio, el muestreo será intencionado y opinático. Los participantes de los grupos focales se escogerán en función de si están capacitados para resolver el problema de investigación, el propio interés en colaborar y considerando su accesibilidad.

La muestra aproximada será de 30 personas, debido a que se realizarán 5 entrevistas con 6 participantes en cada una de ellas tal y como se ha mencionado anteriormente. Con el fin de encontrar los candidatos idóneos para los grupos focales, se plantea la siguiente tabla con los criterios de inclusión y exclusión a cumplir en función del rol que les ocupa:

Tabla 2: Informantes clave de la entrevista focal

INVESTIGADORES/AS	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> ○ 5 o más años de experiencia ○ Ha publicado o colaborado en 3 o más artículos en revistas de investigación sobre el placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ○ No forma o ha formado parte de un equipo de investigación ○ Ha declarado conflicto de intereses en las publicaciones en que ha participado ○ Ha recibido aportación económica de particulares, empresas o instituciones en sus proyectos
DOCENTES UNIVERSITARIOS O DE MÁSTER	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> ○ 5 o más años de experiencia ○ Imparte contenido basado en la evidencia científica sobre el placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bajo reconocimiento en el sector ○ No está doctorado
FISIOTERAPEUTAS CLÍNICOS/AS	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> ○ 10 o más años de experiencia ○ Conoce y aplica intencionadamente en su práctica clínica aspectos relacionados con el placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bajo reconocimiento en el sector

El reclutamiento de los potenciales candidatos para el proyecto de investigación será a cargo del investigador principal; sopesando un balance de los aspectos positivos y negativos en cada decisión, considerando en todo momento que la participación es voluntaria en su totalidad y atendiendo a los objetivos planteados.

4.5 Recogida de datos

Primeramente, el proyecto de investigación debe contar con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Pompeu Fabra (CER-UPF). A partir de ahí, se procederá a la citación en la institución universitaria del TecnoCampus de aquellos participantes que den entrega del consentimiento informado (ver anexo 2), siendo conocedores de que las entrevistas serán grabadas en formato audio (ver anexo 3) para su posterior transcripción. Durante la grabación, el moderador recolectará notas de campo a la vez que un miembro del equipo de investigación anote el orden de las intervenciones de los participantes, ya que permitirá mayor facilidad en la transcripción (156).

Tras la transcripción, esta será entregada a la persona entrevistada para que dé su aprobación, otorgándole la opción de incluir, quitar o modificar el contenido de la misma. Los participantes devolverán la transcripción para iniciar el análisis de los datos, al que solamente tendrán acceso los miembros del equipo de investigación; respetando en todo momento la confidencialidad.

El documento transcrito de cada participante irá asociado a un código referencial en el que no aparecen sus datos identificativos. Dichos datos serán almacenados durante 10 años según marca la ley y posteriormente se destruirán.

4.6 Análisis de datos

El análisis del contenido se basa en identificar, codificar y categorizar patrones primarios de datos para ser analizados y atribuirles un significado que permita armar el rompecabezas, siempre aplicando rigor en la validez y confiabilidad de los mismos con un análisis profundo y sistemático. Será de relevante interés llegar a un consenso con los grupos de expertos para poder establecer un marco de recomendaciones aplicable.

Para ello, se tienen en cuenta aquellos datos que han surgido en uno o varios grupos. También se debe considerar si algún aspecto o datos relevantes ha concernido al grupo focal completo o solamente para determinados miembros. Una vez se codifican los datos, se categorizarán con el software “MAXQDA”, que también facilitará la transcripción de la entrevista y permitirá analizar los datos con métodos estadísticos; interrelacionando las diferentes categorizaciones que se extraigan para trazar conclusiones consistentes con los objetivos.

Posterior al análisis y extracción de recomendaciones, el contenido será agrupado para contextualizar el trabajo. Las recomendaciones son consecuencia de un extenso trabajo sobre los datos pre-existentes, por lo que se describirán aspectos teóricos que involucren información útil sobre el efecto placebo aplicado al dolor a través de la evidencia científica actual.

4.7 Consideraciones éticas

Los documentos de información y de consentimiento informado de los participantes en la entrevista focal, serán enviados para su aprobación al Comité de Ética de la Escuela Superior de Ciencias de la Salud de TecnoCampus, con el fin de garantizar el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación. En la hoja de información hallaremos el título definitivo del proyecto de investigación, autor e institución perteneciente, objetivo del proyecto, los riesgos y beneficios que se someten al participar en la entrevista focal, derecho a rechazar y/o de retirarse en cualquier momento sin consecuencias (entre otros derechos). Ambos documentos serán expuestos y disponibles a los participantes de forma oral y escrita.

En el presente estudio se mantendrá la confidencialidad de los datos personales de los participantes, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento general (UE) 2016/679, de 27 de abril de 2016, de protección de datos (RGPD). Por otra parte, dado que el derecho a la propia imagen está reconocido en el artículo 18.1 de la Constitución Española y está regulado por la Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, sobre el derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen, se solicitará a los participantes el consentimiento (ver anexo 3) para poder publicar fotografías relacionadas con el estudio en las que aparezcan y sean claramente identificables y, únicamente, para la difusión del mismo. Todos aquellos datos extraídos de la entrevista focal (en formato audio) serán almacenados en el software “MAXQDA” a los que solamente tendrá acceso el autor y miembros del equipo de investigación mediante sus cuentas. El mismo software servirá para comunicarse con aquellos participantes que soliciten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición. También se solicitará a cada participante que no revele las declaraciones efectuadas por otros participantes durante el estudio.

Por último, el proyecto respetará en todo momento desde la aprobación del mismo los principios éticos de la declaración de Helsinki (157), permitiendo que en cualquier momento los participantes poder abandonar voluntariamente el estudio de forma libre, sin que eso suponga ningún perjuicio o cambio en el tratamiento habitualmente recibido. También se respetarán todos los principios éticos del código deontológico de fisioterapeutas de Catalunya.

5. CRONOGRAMA

La siguiente tabla muestra la aproximación del cronograma que servirá como referencia para avanzar en las diferentes etapas del presente proyecto de investigación:

Tabla 3: Cronograma del proyecto de investigación

	2022																																			
	Ene.				Feb.				Mar.				Abr.				May.				Jun.				Jul.				Sep.							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS																																				
Revisión bibliográfica																																				
Redacción del marco teórico y antecedentes																																				
Redacción de la justificación y objetivos																																				
METODOLOGÍA																																				
Diseño del estudio																																				
Comité de ética																																				
Reclutamiento de los expertos																																				
Entrevistas focales																																				

Software MAXQDA	1 licencia	1050 €
Publicación del artículo en “Open Access”	1	3000 €
Viajes y participación en congresos	1	500 €
	TOTAL	6219 €

Considerando que el estudio es cualitativo y no necesita aparatos tecnológicos específicos para llevar a cabo una propuesta terapéutica, se puede considerar que el gasto económico presupuestario es asumible y viable para realizar el proyecto de investigación.

7. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

A pesar de que la muestra que se recluta para realizar las entrevistas es óptima, encontrar los expertos adecuados que tengan amplio conocimiento y experiencia en el ámbito del placebo y que quieran colaborar en el presente proyecto puede ser complicado. Además, una vez se consiga reclutar a los participantes necesario, puede haber dificultad para compaginar los horarios individuales de todos, incluidos los del equipo de investigación.

Por otro lado, es prospectivamente interesante considerar un protocolo que incluya herramientas para la práctica clínica basándose en los beneficios del placebo, ya que la prevalencia e incidencia en las estadísticas del dolor continúan siendo preocupantes. De esta manera, la población vería mejorada su calidad de vida a la vez que se reducen gastos multimillonarios a nivel macroeconómico. En el ámbito de investigación, se debería continuar determinando la efectividad del protocolo propuesto a través de ensayos clínicos prospectivos de calidad al largo plazo.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Debono DJ, Hoeksema LJ, Hobbs RD. Caring for patients with chronic pain: pearls and pitfalls. *J Am Osteopath Assoc* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 May 15];113(8):620–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23918913/>
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* [Internet]. 2021 May 29 [cited 2022 May 15];397(10289):2082–97. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621003937/fulltext>
3. Weller JL, Comeau D, Otis JAD. Myofascial Pain. *Semin Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 15];38(6):640–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522139/>
4. Guardia Serecigni J. Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos. *Adicciones* [Internet]. 2018 Apr 5 [cited 2022 May 15];30(2):87–92. Available from: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/936>
5. RA P, CJ B-G, J C-M, M M, E T, RS G. Problematic use of prescription-type opioids prior to heroin use among young heroin injectors. *Subst Abuse Rehabil* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 May 15];2(1):173. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293547/>
6. Bordallo A. Máster en coaching nutricional y sanitario. *ICNS*. 2020;2:246–80.
7. Case A, Deaton A. Rising morbidity and mortality in midlife among white non-Hispanic Americans in the 21st century. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015 Dec 8 [cited 2022 May 15];112(49):15078–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26575631/>
8. Domenech J, Sánchez-Zuriaga D, Segura-Ortí E, Espejo-Tort B, Lisón JF. Impact of biomedical and biopsychosocial training sessions on the attitudes, beliefs, and recommendations of health care providers about low back pain: a randomised clinical trial. *Pain* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 May 15];152(11):2557–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917377/>
9. Moseley G, Butler DS. Pacing & Graded Exposure. *Explain Pain*. 2003;118–9.
10. Benedetti F, Frisaldi E, Shaibani A. Thirty Years of Neuroscientific Investigation of Placebo and Nocebo: The Interesting, the Good, and the Bad. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2022 May 15];62:323–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34460317/>
11. Los efectos placebo en la psicología experimental y clínica - Dialnet [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=65990>
12. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new

- advances. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2021 May 29 [cited 2022 May 15];397(10289):2082–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062143/>
13. Fava GA, Guidi J, Rafanelli C, Rickels K. The Clinical Inadequacy of the Placebo Model and the Development of an Alternative Conceptual Framework. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 May 15];86(6):332–40. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/480038>
 14. Colloca L, Schenk LA, Nathan DE, Robinson O, Grillon C. When Expectancies are Violated: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study.
 15. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Gaab J, Jensen KB, Atlas LY, et al. What Should Clinicians Tell Patients about Placebo and Nocebo Effects? Practical Considerations Based on Expert Consensus. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 15];90(1):49–56. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/510738>
 16. Marris D, Theophanous K, Cabezon P, Dunlap Z, Donaldson M. The impact of combining pain education strategies with physical therapy interventions for patients with chronic pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Physiother Theory Pract* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 15];37(4):461–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250682/>
 17. El dolor. Una revisión a la evolución del concepto [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:fawGPCzBR9AJ:https://www.cic.cn.umich.mx/index.php/cn/article/download/339/184+&cd=19&hl=es&ct=clnk&gl=es&client=safari>
 18. El dolor y su tratamiento a través de la historia [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000600007
 19. La biología en la Antigüedad y la Edad Media | Ediciones Universidad de Salamanca [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://eusal.es/eusal/catalog/book/978-84-7800-804-9>
 20. Dolor y enfermedad: evolución histórica I. De la Prehistoria a la Ilustración. 1999;
 21. Granada MÁ. The Revolutionibus orbium coelestium. *Critical notes*. *Endoxa*. 2017;(40):357–75.
 22. (PDF) En torno a los primeros estudios de electrofisiología [Internet]. [cited 2022 May 15].

- Available from:
https://www.researchgate.net/publication/262653684_En_torno_a_los_primeros_estudios_de_electrofisiologia
23. Febrer JLF. Charles Bell (774-842). [cited 2022 May 15]; Available from: <http://www.historiadelamedicina.org/bell.html>
 24. Levine DN. Sherrington's "The Integrative action of the nervous system": a centennial appraisal. *J Neurol Sci* [Internet]. 2007 Feb 15 [cited 2022 May 15];253(1-2):1-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223135/>
 25. (PDF) Breve historia del cerebro | Celinda Del Mar - Academia.edu [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: https://www.academia.edu/40041718/Breve_historia_del_cerebro
 26. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* [Internet]. 1965 [cited 2022 May 15];150(3699):971-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5320816/>
 27. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?ItemNumber=1698>
 28. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 May 15];161(9):1976. Available from: </pmc/articles/PMC7680716/>
 29. Williams ACDC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain* [Internet]. 2016 Aug 19 [cited 2022 May 15];157(11):2420-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27200490/>
 30. Büntjen L, Hopf JM, Merkel C, Voges J, Knappe S, Heinze HJ, et al. Somatosensory Misrepresentation Associated with Chronic Pain: Spatiotemporal Correlates of Sensory Perception in a Patient following a Complex Regional Pain Syndrome Spread. *Front Neurol* [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2022 May 15];8(APR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28443062/>
 31. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, Robinson-Freeman KE, O'Connor EC, Gibney KD, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 May 15];128(6):2168. Available from: </pmc/articles/PMC5983333/>
 32. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic Resonance Imaging of the Lumbar Spine in People without Back Pain. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199407143310201> [Internet]. 2010 Jan 15 [cited 2022 May 15];331(2):69-73. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199407143310201>
 33. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, et al. Systematic

- Literature Review of Imaging Features of Spinal Degeneration in Asymptomatic Populations. 2014 [cited 2022 May 15]; Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4173>
34. Silvis ML, Mosher TJ, Smetana BS, Chinchilli VM, Flemming DJ, Walker EA, et al. High prevalence of pelvic and hip magnetic resonance imaging findings in asymptomatic collegiate and professional hockey players. *Am J Sports Med* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 May 15];39(4):715–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233405/>
 35. Frank JM, Harris JD, Erickson BJ, Slikker W, Bush-Joseph CA, Salata MJ, et al. Prevalence of Femoroacetabular Impingement Imaging Findings in Asymptomatic Volunteers: A Systematic Review. *Arthroscopy* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 May 15];31(6):1199–204. Available from: <http://www.arthroscopyjournal.org/article/S0749806314009682/fulltext>
 36. A prospective and blinded investigation of magnetic resonance imaging of the knee. Abnormal findings in asymptomatic subjects - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1516310/>
 37. Sher JS, Uribe JW, Posada A, Murphy BJ, Zlatkin MB. Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 15];77(1):10–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7822341/>
 38. Connor PM, Banks DM, Tyson AB, Coumas JS, D'Alessandro DF. Magnetic resonance imaging of the asymptomatic shoulder of overhead athletes: a 5-year follow-up study. *Am J Sports Med* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 15];31(5):724–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975193/>
 39. Demolition Derby Drivers and Chronic Whiplash Pain : The Back Letter [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: https://journals.lww.com/backletter/Citation/2003/18040/Demolition_Derby_Drivers_and_Chronic_Whiplash_Pain.5.aspx
 40. Simotas AC, Shen T. Neck pain in demolition derby drivers. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 15];86(4):693–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15827919/>
 41. Fisher J. Minerva Cuevas and the Art of Para-sitic Intervention. <https://doi.org/10.1086/661611> [Internet]. 2015 Sep 25 [cited 2022 May 15];27:57–66. Available from: <https://www.journals.uchicago.edu/doi/epdf/10.1086/661611>
 42. Dimsdale JE, Dantzer R. A Biological Substrate for Somatoform Disorders: Importance of Pathophysiology. *Psychosom Med* [Internet]. 2007 [cited 2022 May 15];69(9):850. Available from: [/pmc/articles/PMC2908292/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/171290292/)
 43. Johnson KVA, Dunbar RIM. Pain tolerance predicts human social network size. *Sci Reports*

- 2016 61 [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2022 May 15];6(1):1–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep25267>
44. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 May 15];47(2):173–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115044/>
 45. Jambura PL, Kriwet J. Articulated remains of the extinct shark *Ptychodus* (Elasmobranchii, Ptychodontidae) from the Upper Cretaceous of Spain provide insights into gigantism, growth rate and life history of ptychodontid sharks. *PLoS One* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 May 15];15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320430/>
 46. Engel GL. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science* (80-) [Internet]. 1977 [cited 2022 May 15];196(4286):129–36. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.847460>
 47. Meints SM, Edwards RR. Evaluating Psychosocial Contributions to Chronic Pain Outcomes.
 48. Saldaña R, Antonio C, Carrascosa Fernández J, Murcia Sánchez E. Tema 1 Imagina DEFINICIÓN DE DOLOR.
 49. Shah JP, Thaker N, Heimur J, Aredo J V., Sikdar S, Gerber L. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM R* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 15];7(7):746–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724849/>
 50. Peck J, Urits I, Peoples S, Foster L, Malla A, Berger AA, et al. A Comprehensive Review of Over the Counter Treatment for Chronic Low Back Pain. *Pain Ther* [Internet]. 2021 Jun [cited 2022 May 15];10(1):69. Available from: </pmc/articles/PMC8119578/>
 51. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 15];2016(6):CD012230. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271789/>
 52. Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2016(2).
 53. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lippert FK, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case–time–control study. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 May 15];3(2):100–7. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/3/2/100/2739709>
 54. Página 1 de 3.

55. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 31 [cited 2022 May 15];374(13):1253–63. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1507771>
56. Zhang Y, Ahmed S, Vo T, St. Hilaire K, Houghton M, Cohen AS, et al. Increased pain sensitivity in chronic pain subjects on opioid therapy: a cross-sectional study using quantitative sensory testing. *Pain Med* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 May 15];16(5):911–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25376890/>
57. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 Mar 6 [cited 2022 May 15];319(9):872–82. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2673971>
58. Kyme C. Loss of expectation in Alzheimer’s disease reduces the efficacy of analgesics. *Nat Clin Pract Neurol* 2006 26 [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 May 15];2(6):292–292. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpneuro0183>
59. Benedetti F, Carlino E, Pollo A. Hidden administration of drugs. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 May 15];90(5):651–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21993425/>
60. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, Fu R, Bougatsos C, Dana T, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 May 15];163(5):373–81. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/M15-0934>
61. Hampton T. Epidurals’ Benefit for Back Pain Questioned. *JAMA* [Internet]. 2007 Apr 25 [cited 2022 May 15];297(16):1757–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/206744>
62. Wang X, Wanyan P, Tian JH, Hu L. Meta-analysis of randomized trials comparing fusion surgery to non-surgical treatment for discogenic chronic low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil* [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2022 May 15];28(4):621–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25467996/>
63. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, Itälä A, Joukainen A, Nurmi H, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Dec 26 [cited 2022 May 15];369(26):2515–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369076/>
64. Beard DJ, Rees JL, Cook JA, Rombach I, Cooper C, Merritt N, et al. Arthroscopic subacromial

- decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *www.thelancet.com* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 15];391:329. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
65. Nguyen TH, Randolph DC, Talmage J, Succop P, Travis R. Long-term outcomes of lumbar fusion among workers' compensation subjects: a historical cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2022 May 15];36(4):320–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20736894/>
 66. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 29;2016(1).
 67. Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 May 15];52:198–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314881/>
 68. Andersen ML, Araujo P, Frange C, Tufik S. Sleep Disturbance and Pain: A Tale of Two Common Problems. *Chest* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 May 15];154(5):1249–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30059677/>
 69. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 May 15];14(12):1539. Available from: </pmc/articles/PMC4046588/>
 70. Dubrovsky B, Janal MN, Lavigne GJ, Sirois DA, Wigren PE, Nemelivsky L, et al. Depressive symptoms account for differences between self-reported versus polysomnographic assessment of sleep quality in women with myofascial TMD. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 May 15];44(12):925–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28853162/>
 71. A longitudinal, prospective study of industrial back injury reporting - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1534722/>
 72. Burton AK, Tillotson KM, Main CJ, Hollis S. Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 15];20(6):722–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7604349/>
 73. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 May 15];47(3):987–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19481610/>
 74. Alshami AM. Pain: Is It All in the Brain or the Heart? *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 May 15];23(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31728781/>
 75. Frangos E, Richards EA, Bushnell MC. Do the psychological effects of vagus nerve stimulation

- partially mediate vagal pain modulation? *Neurobiol pain* (Cambridge, Mass) [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 May 15];1:37–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057372/>
76. De Couck M, Nijs J, Gidron Y. You may need a nerve to treat pain: the neurobiological rationale for vagal nerve activation in pain management. *Clin J Pain* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];30(12):1099–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24451632/>
 77. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1955 Dec 24 [cited 2022 May 15];159(17):1602–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13271123/>
 78. Shapiro: Handbook of psychotherapy and behavior change:... - Google Académico [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Handbook+of+psychotherapy+and+behavior+change&author=A.+K.+Shapiro&author=L.+A.+Morris&publication_year=1978&
 79. Moerman DE. Against the “placebo effect”: a personal point of view. *Complement Ther Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 May 15];21(2):125–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497817/>
 80. Crichton F, Chapman S, Cundy T, Petrie KJ. The link between health complaints and wind turbines: Support for the nocebo expectations hypothesis. *Front Public Heal*. 2014 Nov 11;2(NOV):220.
 81. Crichton F, Petrie KJ. Health complaints and wind turbines: The efficacy of explaining the nocebo response to reduce symptom reporting. *Environ Res* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 May 15];140:449–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981871/>
 82. Ingenuos. El engaño de las terapias alternativas - Siglo XXI Editores [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: https://www.sigloxxieditores.com/libro/ingenuos_50806/
 83. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* [Internet]. 1975 [cited 2022 May 15];37(4):333–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1162023/>
 84. Polich G, Iaccarino MA, Kaptchuk TJ, Morales-Quezada L, Zafonte R. Nocebo Effects in Concussion. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 May 15];99(1):71–80. Available from: https://journals.lww.com/ajpmr/Fulltext/2020/01000/Nocebo_Effects_in_Concussion__Is_All_That_Is_Told.11.aspx
 85. Swain CTV, Pan F, Owen PJ, Schmidt H, Belavy DL. No consensus on causality of spine

- postures or physical exposure and low back pain: A systematic review of systematic reviews. *J Biomech* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2022 May 15];102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451200/>
86. lunde lars-K, Koch M, lerato Merkus S, Knardahl S, Waersted M, Bo Veiersted K. Associations of objectively measured forward bending at work with low-back pain intensity: a 2-year follow-up of construction and healthcare workers. *Occup Env Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 15];76:660–7. Available from: <http://oem.bmj.com/>
 87. Rialet-Micoulau J, Lucas V, Demoulin C, Pitance L. Misconceptions of physical therapists and medical doctors regarding the impact of lifting a light load on low back pain. *Brazilian J Phys Ther*. 2022 Jan 1;26(1):100385.
 88. Nilstad A, Petushek E, Mok KM, Bahr R, Krosshaug T. Kiss goodbye to the “kissing knees”: no association between frontal plane inward knee motion and risk of future non-contact ACL injury in elite female athletes. *Sport Biomech* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 15]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906580/>
 89. Knechtle D, Schmid S, Suter M, Riner F, Moschini G, Senteler M, et al. Fear-avoidance beliefs are associated with reduced lumbar spine flexion during object lifting in pain-free adults. *Pain* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 15];162(6):1621. Available from: </pmc/articles/PMC8120682/>
 90. Winters M, Holden S, Lura CB, Welton NJ, Caldwell DM, Vicenzino BT, et al. Comparative effectiveness of treatments for patellofemoral pain: a living systematic review with network meta-analysis. *Br J Sports Med* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 15];55(7):369–77. Available from: <https://bjsm.bmj.com/content/55/7/369>
 91. Costa N, Smits EJ, Kasza J, Salomoni SE, Ferreira M, Hodges PW. Low Back Pain Flares: How do They Differ From an Increase in Pain? *Clin J Pain* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 15];37(5):313–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33830090/>
 92. Stewart M, Loftus S. Sticks and Stones: The Impact of Language in Musculoskeletal Rehabilitation. *J Orthop Sports Phys Ther* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 May 15];48(7):519–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067920/>
 93. Franz EW, Bentley JN, Yee PPS, Chang KWC, Kendall-Thomas J, Park P, et al. Patient misconceptions concerning lumbar spondylosis diagnosis and treatment. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 May 15];22(5):496–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25723120/>
 94. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited

- 2022 May 15];382(6):554–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023375/>
95. Jütte R. The early history of the placebo. *Complement Ther Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 May 15];21(2):94–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497809/>
96. De Craen AJM, Kaptchuk TJ, Tijssen JGP, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med*. 1999;92:51–2.
97. Kaptchuk TJ. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med* [Internet]. 1998 [cited 2022 May 15];72(3):389–433. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9780448/>
98. Diehl HS, Baker AB, Cowan DW (1938) - The James Lind Library The James Lind Library [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.jameslindlibrary.org/diehl-hs-baker-ab-cowan-dw-1938/>
99. Vista de Análisis del efecto placebo [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://raco.cat/index.php/QuadernsPsicologia/article/view/10.5565-rev-psicologia.545/262795>
100. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 May 15];67(3):697–730. Available from: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/67/3/697>
101. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *J Neurosci* [Internet]. 2005 Nov 9 [cited 2022 May 15];25(45):10390–402. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/25/45/10390>
102. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther*. 2016 Aug 1;24:65–74.
103. Stein N, Sprenger C, Scholz J, Wiech K, Bingel U. White matter integrity of the descending pain modulatory system is associated with interindividual differences in placebo analgesia. *Pain* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 May 15];153(11):2210–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959599/>
104. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1978 Sep 23 [cited 2022 May 15];2(8091):654–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/80579/>
105. Vanegas H. Hiperalgesia por expectativa pesimista. Bases neurobiológicas e importancia clínica del efecto nocebo. *Gac Méd Caracas*. 2014;122(1):98–101.
106. Horing B, Weimer K, Muth ER, Enck P. Prediction of placebo responses: a systematic review

- of the literature. *Front Psychol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];5(OCT). Available from: [/pmc/articles/PMC4181242/](#)
107. Madden VJ, Harvie DS, Parker R, Jensen KB, Vlaeyen JWS, Moseley GL, et al. Can Pain or Hyperalgesia Be a Classically Conditioned Response in Humans? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 May 15];17(6):1094–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26814278/>
 108. Bąbel P, Bajcar EA, Adamczyk W, Kicman P, Lisińska N, Świder K, et al. Classical conditioning without verbal suggestions elicits placebo analgesia and nocebo hyperalgesia. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 May 15];12(7). Available from: [/pmc/articles/PMC5531508/](#)
 109. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems versus Conditioning-Activated Specific Subsystems. *J Neurosci* [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2022 May 15];19(1):484. Available from: [/pmc/articles/PMC6782391/](#)
 110. De Jong PJ, Van Baast R, Arntz A, Merckelbach H. The placebo effect in pain reduction: the influence of conditioning experiences and response expectancies. *Int J Behav Med* [Internet]. 1996 [cited 2022 May 15];3(1):14–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16250764/>
 111. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 15];5(12). Available from: [/pmc/articles/PMC3008733/](#)
 112. Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* [Internet]. 2001 Feb 15 [cited 2022 May 15];90(3):205–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207392/>
 113. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2008 May 3 [cited 2022 May 15];336(7651):999. Available from: [/pmc/articles/PMC2364862/](#)
 114. Linde K, Witt CM, Streng A, Weidenhammer W, Wagenpfeil S, Brinkhaus B, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 May 15];128(3):264–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17257756/>
 115. Gracely RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1985 Jan 5 [cited 2022 May 15];1(8419):43.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2856960/>

116. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2022 May 15];24(21):1928–32. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/24/21/1928/450074>
117. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 May 15];12(3):191–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449306/>
118. Wang R-S, Lembo AJ, Kaptchuk TJ, Cheng V, Nee J, Iturrino J, et al. Genomic Effects Associated With Response to Placebo Treatment in a Randomized Trial of Irritable Bowel Syndrome. *Front pain Res (Lausanne, Switzerland)* [Internet]. 2022 Jan 4 [cited 2022 May 15];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295415/>
119. Peciña M, Martínez-Jauand M, Hodgkinson C, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. FAAH selectively influences placebo effects. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 May 15];19(3):385. Available from: </pmc/articles/PMC4222079/>
120. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza ATR, Schnyer RN, Kerr CE, et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ Br Med J* [Internet]. 2006 Feb 18 [cited 2022 May 15];332(7538):391. Available from: </pmc/articles/PMC1370970/>
121. Bishop FL, Coghlan B, Geraghty AWA, Everitt H, Little P, Holmes MM, et al. What techniques might be used to harness placebo effects in non-malignant pain? A literature review and survey to develop a taxonomy. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 May 15];7(6). Available from: </pmc/articles/PMC5734496/>
122. STUDY PROTOCOL 1 2 3 MAP 4 Mind-Body Approaches to Pain Comparison of CAM and Conventional Mind-Body Therapies for Chronic Back Pain Sponsored by: OHRP IRB Registration Number: IRB00000668.
123. Beissner K, Henderson CR, Papaleontiou M, Olkhovskaya Y, Wigglesworth J, Reid MC. Physical therapists' use of cognitive-behavioral therapy for older adults with chronic pain: a nationwide survey. *Phys Ther* [Internet]. 2009 May [cited 2022 May 15];89(5):456–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270046/>
124. Ehde DM, Dillworth TM, Turner JA. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations, and directions for research. *Am Psychol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];69(2):153–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24547801/>
125. Brandmeyer T, Delorme A, Wahbeh H. The neuroscience of meditation: classification, phenomenology, correlates, and mechanisms. *Prog Brain Res* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022

- May 15];244:1–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732832/>
126. Keng SL, Smoski MJ, Robins CJ. Effects of mindfulness on psychological health: a review of empirical studies. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 May 15];31(6):1041–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802619/>
 127. Bhasin MK, Dusek JA, Chang BH, Joseph MG, Denninger JW, Fricchione GL, et al. Relaxation Response Induces Temporal Transcriptome Changes in Energy Metabolism, Insulin Secretion and Inflammatory Pathways. *PLoS One* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2022 May 15];8(5):e62817. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062817>
 128. Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Mindfulness Meditation and Improvement in Sleep Quality and Daytime Impairment Among Older Adults With Sleep Disturbances: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 May 15];175(4):494–501. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2110998>
 129. Slomski A. Mind-Body Program Helps Back Pain but Not Function. *JAMA* [Internet]. 2016 Apr 26 [cited 2022 May 15];315(16):1693–1693. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2516710>
 130. Killingsworth MA, Gilbert DT. A wandering mind is an unhappy mind. *Science* [Internet]. 2010 Nov 12 [cited 2022 May 15];330(6006):932. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21071660/>
 131. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ, Anderson ML, Hawkes RJ, et al. Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2016 Mar 22 [cited 2022 May 15];315(12):1240–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2504811>
 132. Reiner K, Granot M, Soffer E, Lipsitz JD. A Brief Mindfulness Meditation Training Increases Pain Threshold and Accelerates Modulation of Response to Tonic Pain in an Experimental Study. *Pain Med* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 15];17(4):628–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257209/>
 133. Reiner K, Tibi L, Lipsitz JD. Do Mindfulness-Based Interventions Reduce Pain Intensity? A Critical Review of the Literature. *Pain Med (United States)* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 May 15];14(2):230–42. Available from:

<https://academic.oup.com/painmedicine/article/14/2/230/1825427>

134. Mindfulness-based stress reduction for failed back surgery syndrome: a randomized controlled trial - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135196/>
135. Kang Y, Gray JR, Dovidio JF. The nondiscriminating heart: lovingkindness meditation training decreases implicit intergroup bias. *J Exp Psychol Gen* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];143(3):1306–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23957283/>
136. Przyrembel M, Singer T. Experiencing meditation - Evidence for differential effects of three contemplative mental practices in micro-phenomenological interviews. *Conscious Cogn* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 May 15];62:82–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747119/>
137. Fox KCR, Dixon ML, Nijeboer S, Girm M, Floman JL, Lifshitz M, et al. Functional neuroanatomy of meditation: A review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 May 15];65:208–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032724/>
138. Grant JA. Meditative analgesia: the current state of the field. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];1307(1):55–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24673150/>
139. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2022 May 15];28(5):330–58. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00019.2013>
140. Takahashi N, Omata J-I, Fukuda H, Shirado O. Therapeutic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy versus exercise therapy in patients with chronic nonspecific low back pain : a prospective study. *Fukushima J Med Sci* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 15];63(1). Available from: <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/fms>
141. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];15(12):1671–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24930805/>
142. Ellingson LD, Stegner AJ, Schwabacher IJ, Koltyn KF, Cook DB. Exercise Strengthens Central Nervous System Modulation of Pain in Fibromyalgia. 2016 [cited 2022 May 15]; Available from: www.mdpi.com/journal/brainsci
143. Koho P, Orenius T, Kautiainen H, Haanpää M, Pohjolainen T, Hurri H. Association of fear of movement and leisure-time physical activity among patients with chronic pain. *J Rehabil Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 May 15];43(9):794–9. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874214/>
144. Khan KM, Scott A. Mechanotherapy: how physical therapists' prescription of exercise promotes tissue repair. *Br J Sports Med* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 May 15];43(4):247–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244270/>
 145. Moseley GL, Butler DS (David S, Beames TB, Giles TJ. The graded motor imagery handbook. 2012 [cited 2022 May 15]; Available from: https://books.google.com/books/about/The_Graded_Motor_Imagery_Handbook.html?hl=es&id=hh51MD4DMakC
 146. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, Irvin E, Imamura M. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 May 15];2017(12). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001929.pub3/full>
 147. Licciardone JC, Kearns CM, Crow WT. Changes in biomechanical dysfunction and low back pain reduction with osteopathic manual treatment: results from the OSTEOPATHIC Trial. *Man Ther* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];19(4):324–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704126/>
 148. Vaegter HB, Thinggaard P, Madsen CHø, Hasenbring M, Thorlund JB. Power of Words: Influence of Preexercise Information on Hypoalgesia after Exercise - Randomized Controlled Trial. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 15];52(11):2373–9. Available from: https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2020/11000/Power_of_Words__Influence_of_Preexercise.12.aspx
 149. Ashar YK, Gordon A, Schubiner H, Uipi C, Knight K, Anderson Z, et al. Effect of Pain Reprocessing Therapy vs Placebo and Usual Care for Patients With Chronic Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 May 15];79(1):13–23. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2784694>
 150. Laverdure-Dupont D, Rainville P, Renancio C, Montplaisir J, Lavigne G. Placebo analgesia persists during sleep: An experimental study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 13 [cited 2022 May 15];85:33–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631002/>
 151. Santiváñez-Acosta R, Tapia-López E de las N, Santero M. Music Therapy in Pain and Anxiety Management during Labor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 May 15];56(10):1–11. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33050409/>
152. Rondanelli M, Faliva MA, Miccono A, Naso M, Nichetti M, Riva A, et al. Food pyramid for subjects with chronic pain: foods and dietary constituents as anti-inflammatory and antioxidant agents. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2018 Apr 22 [cited 2022 May 15];31(1):131–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29679994/>
 153. de Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 May 15];234(1):R23–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28536294/>
 154. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 May 15];87(4):204–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895014/>
 155. De Entrenamiento M, Estudiantes P, Profesionales Y, Mayan MJ, Introductoria N, César T, et al. MÓDULO DE ENTRENAMIENTO PARA ESTUDIANTES Y PROFESIONALES UNA INTRODUCCIÓN A LOS MÉTODOS CUALITATIVOS: UNA INTRODUCCIÓN A LOS MÉTODOS CUALITATIVOS. [cited 2022 May 15]; Available from: <http://www.ualberta.ca/~iiqm//pdfs/introduccion.pdf>
 156. Morgan D. Focus Groups as Qualitative Research. *Focus Groups as Qual Res*. 2012 May 18;
 157. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* [Internet]. 2013 Nov 27 [cited 2022 Feb 21];310(20):2191–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141714/>

ANEXO 1: Guion protocolario de preguntas de la entrevista de grupo focal

Tabla 5: Guion protocolario de preguntas de la entrevista de grupo focal

OBJETIVO	PREGUNTA
Contextualizar los conceptos de dolor y placebo teniendo en cuenta su desarrollo histórico	<ul style="list-style-type: none"> ○ ¿Cómo ha evolucionado la concepción del dolor históricamente y en que ha contribuido su desarrollo histórico en el significado actual? ○ ¿Qué se sabe respecto al placebo como terapia analgésica contra el dolor y hacia donde se dirige el conocimiento en este campo?
Identificar los mecanismos neurobiológicos por los cuales se efectúa la respuesta placebo	<ul style="list-style-type: none"> ○ ¿Qué vías neurobiológicas desencadenan la respuesta placebo en sujetos con dolor? ¿Qué rutas anatómicas comparten el dolor y el placebo?
Confirmar la prescripción de placebo como parte del tratamiento regular	<ul style="list-style-type: none"> ○ ¿Considera que el placebo debe formar parte del tratamiento regular en el abordaje del dolor? ¿Por qué? ○ ¿Qué beneficios y perjuicios tiene en la práctica clínica la terapia placebo en el abordaje del dolor?
Identificar que placebos son más efectivos y como se aplican	<ul style="list-style-type: none"> ○ ¿Qué aspectos son determinantes en la maximización de la respuesta placebo y en la minimización del efecto nocebo? ○ ¿Qué métodos clínico-prácticos favorecen la respuesta placebo? ¿Cómo se llevan a cabo en la práctica clínica?
Reevaluar la ética de los placebos en los ensayos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> ○ Teniendo en cuenta el conocimiento actual, ¿Debe cambiar la metodología en investigación de los ensayos clínicos introduciendo un grupo placebo respecto a los grupos de control e intervención? ¿Qué otra opción se podría plantear para mejorar el rigor, la confiabilidad y la validez de los ensayos clínicos en investigación?

<p>Iniciar la traducción ética de los hallazgos empíricos a la práctica clínica</p> <p>Cuestionar la efectividad del tratamiento farmacológico respecto al placebo en el abordaje del dolor</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ ¿Se debe considerar un tratamiento analgésico con potencial a producir efectos secundarios y ser más invasivo y caro respecto a un tratamiento placebo con el mismo potencial terapéutico? ○ ¿Qué consecuencias tiene a nivel epistémico, epidemiológico y social no fomentar el placebo como tratamiento en el abordaje del dolor? ¿Qué estrategias se le ocurren para revertir tales consecuencias? ○ ¿Qué tratamientos farmacológicos no superan al placebo en neurología o dolor? ¿Deben las farmacéuticas, los seguros y el gobierno fomentar el uso de tratamientos placebo?
<p>Producir conceptualizaciones interdisciplinarias de los efectos placebo y nocebo y proponer su cabida en la formación sanitaria</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ ¿Deben los sanitarios incluir en su formación contenido sobre el dolor, el placebo y el nocebo basado en la evidencia científica? ¿Por qué? ○ ¿Cómo introduciría y que métodos educativos aplicaría para impartir los contenidos mencionados?

ANEXO 2: Consentimiento informado

Bienvenido/a _____,

Me complace ponerme en contacto con usted, con el objetivo de presentarle mi proyecto final de carrera. Este proyecto de investigación ha sido validado por el Comité Ético de Investigación del TecnoCampus (CER-UPF) y certifica que cumple con todos los requerimientos éticos necesarios para llevarse a cabo.

El objetivo principal que se pretende con el proyecto es el desarrollar recomendaciones de expertos sobre el uso ético y basado en la evidencia científica del efecto placebo como herramienta terapéutica beneficiosa en pacientes con dolor durante la práctica clínica.

Para poder llevar a cabo este proyecto de investigación, necesito reunir a diferentes participantes de la rama sanitaria y realizar una entrevista grupal donde se tratará de extraer datos e información valiosa que permita abarcar el objetivo planteado. Cada pregunta de la entrevista forma parte de un bloque de dos rondas, donde la primera ronda se tratará de dar respuesta desde el conocimiento del rol de cada participante y, en la segunda ronda, todos tendrán la oportunidad de contraargumentar constructiva y respetuosamente la información reportada de la primera ronda con el fin de aproximarse al consenso de todas las partes. Todas las preguntas irán destinadas a cumplir el objetivo del proyecto, por lo que su temática está directamente vinculada con el placebo en pacientes que sufren dolor.

Cualquier pregunta que le hace sentir incómodo, tiene derecho a no responderla. De la misma forma, debe saber que la información que se recoja es privada y confidencial, únicamente utilizada para el propósito del proyecto de investigación.

Los datos recogidos serán guardados de forma segura, y pasado el período de análisis de éstos serán destruidos con el fin de garantizar la privacidad de todo lo que se comente en las entrevistas.

Firmando este documento, afirma haber recibido todas las explicaciones respecto al proyecto, tanto de forma oral como por escrito, y da su autorización para formar parte del proyecto de investigación de forma voluntaria. Acepta también que se le realice la entrevista y poder utilizar los datos que se extraigan, para la conclusión de los resultados y su futura difusión en artículos, revistas científicas y congresos.

En cualquier momento puede revocar su participación sin tener que dar ningún tipo de explicación, tan sólo tiene que comunicarlo, y sin que tenga ningún tipo de perjuicio para usted.

Para cualquier aclaración no dude en contactar con el equipo de investigación. Le agradecemos por adelantado su participación.

Yo, _____, con DNI _____ -_____, actuando en nombre e interés propio.

DECLARO QUE:

He recibido información sobre el proyecto de investigación "El efecto placebo como herramienta terapéutica beneficiosa en el abordaje del dolor", de lo que he recibido información verbal de un miembro del equipo de investigación y para lo que se solicita mi participación. He entendido su significado, me han aclarado las dudas y me han expuesto las acciones que se derivan de éste. Se me ha informado de todos los aspectos relacionados con la confidencialidad y protección de datos en cuanto a la gestión de los datos personales que comporta el proyecto y las garantías tomadas en cumplimiento de la Ley 15/1999 de Protección de Datos Personales.

Mi colaboración en el proyecto es totalmente voluntaria y tengo derecho a retirarme del mismo en cualquier momento, revocando el presente consentimiento, sin que esa retirada pueda repercutir negativamente en mi persona. En caso de retirada, tengo derecho a que mis datos sean cancelados del archivo de estudio.

Asimismo, renuncio a cualquier beneficio económico, académico o de cualquier otra naturaleza que pudiera derivarse del proyecto o de sus resultados.

Por todo ello,

DOY MI CONSENTIMIENTO A:

- Participar en el proyecto "El efecto placebo como herramienta terapéutica beneficiosa en el abordaje del dolor".
- Que el equipo de investigación y Alex De La Fuente como investigador principal, puedan gestionar mis datos personales y difundir la información que el proyecto genere. Se garantiza que se preservará mi identidad e intimidad, con las garantías establecidas en la Ley 15/1999 de protección de datos y normativa complementaria.
- Que el equipo de investigación y Alex De La Fuente como investigador principal, conserve todos los registros efectuados sobre mi persona en soporte electrónico, con las garantías y plazos legalmente previstos, si estuvieran establecidos, ya falta de previsión legal, por el tiempo que fuesen necesarios para cumplir las funciones del proyecto.
- Ser grabado durante la entrevista.

Entiendo que se me entregará una copia del consentimiento y que una vez finalizado el estudio será informado de los resultados obtenidos.

Barcelona, ____ de _____ de 202__

Investigador Principal

Alex De La Fuente Martín

Colegiado nº xxxx

Participante de Proyecto de Investigación

(Nombre y apellido)

(Firma)

ANEXO 3: Consentimiento a ser grabado

CONSENTIMIENTO A SER GRABADO

Yo, _____, con DNI _____-____, doy mi autorización para ser grabado y que se puedan utilizar las grabaciones con el objetivo de ser analizadas dentro del proyecto de investigación “El efecto placebo como herramienta terapéutica beneficiosa en el abordaje del dolor”.

Barcelona, ___de _____de 202__

Investigador principal:

Alex De La Fuente Martín

Colegiado nº xxxx

Participante de Proyecto de Investigación:

(Nombre y apellidos)

(Firma)