



Revista Latinoamericana de Psicología

ISSN: 0120-0534

direccion.rlp@konradlorenz.edu.co

Fundación Universitaria Konrad Lorenz

Colombia

Bayés, Ramón; Borrás, F. Xavier

Aportaciones de la psicología experimental al análisis del efecto placebo

Revista Latinoamericana de Psicología, vol. 25, núm. 3, 1993, pp. 345-363

Fundación Universitaria Konrad Lorenz

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80525301>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

APORTACIONES DE LA PSICOLOGIA EXPERIMENTAL AL ANALISIS DEL EFECTO PLACEBO¹

RAMÓN BAYÉS* Y F. XAVIER BORRÁS

Universitat Autònoma de Barcelona

The psychology of learning has proposed a model of "placebo effect" based on classical conditioning processes. This conception has received empirical support from the conditioning of drug-induced physiological responses. More recently, the field of psychoneuroimmunology has showed the conditioned modulation of immune responses and its impact on health. These data have extended the experimental analysis of the placebo effect as a conditioned response and they suggest the application of conditioning operations to pharmacotherapeutic treatments.

Key words: Conditioning, learning, placebo effect, psychoneuroimmunology.

EL EFECTO PLACEBO

Contemplada en perspectiva, la historia de la Medicina es, en gran medida, la historia de la influencia beneficiosa de los factores psicológicos en los procesos de curación (Bayés, 1982, 1983, 1987a; Benson, 1979; Burunat, Arévalo y Rodríguez, 1987; Escallón y Quintero, 1985; Frank, 1974; Houston, 1978; Jospe, 1978; Pérez Gómez, 1981; Shapiro, 1959; Shapiro y Morris, 1978).

¹ Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias a las ayudas PB-0312 de la DGICYT del Ministerio de Educación y Ciencia y AR89 de la CIRIT de la Generalitat de Catalunya.

* Dirección: Ramón Bayés, Unitat de Psicologia Bàsica, Facultat de Psicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Apartado Postal 29, 08193 Bellaterra (Barcelona), España.

Osler (1892), en la obra considerada como el mejor texto médico de su tiempo en lengua inglesa, escribe:

"La fe en los dioses o en los santos cura a uno, la fe en las pequeñas píldoras a otro, la sugestión hipnótica a un tercero, la fe en un afable doctor a un cuarto... La fe en nosotros, la fe en nuestros métodos y drogas (es) el gran capital de la profesión... La piedra de toque del éxito en Medicina."

A pesar de los innegables avances científicos experimentados por las disciplinas biomédicas a lo largo del presente siglo y de las barreras ideológicas existentes (Myers y Benson, 1992), lo cierto es que la afirmación de Osler sigue teniendo vigencia en la actualidad para un gran número de trastornos y enfermedades (Benson y Proctor, 1984). Price (1984) atribuye al efecto placebo del 30 al 40 por ciento de la eficacia de la medicación "activa" que se administra, y Shapiro (1959), quizá de forma algo exagerada, califica a los psicotrópicos como "los gloriosos placebos de nuestra generación", ya que, en su opinión, en el 95 por ciento de los casos, dada la forma como se administran, su acción farmacológica tiene que ser forzosamente muy débil.

La influencia de los factores psicológicos en los procesos patológicos se postula —no sin controversia— inclusive en las enfermedades neoplásicas. En efecto, en 1959, el presidente de la *American Cancer Society*, E. P. Pendergrass, en su discurso presidencial (Stoller y Marmoston, 1981), manifestó:

"Es mi sincera esperanza que podamos ampliar nuestro ámbito de actuación para incluir en él la posibilidad de que dentro de nuestra propia mente exista un poder capaz de desencadenar fuerzas que puedan facilitar o inhibir el progreso de esta enfermedad".

Miller (1977), notable cirujano del *Memorial Cancer Center* de Nueva York, señala que los pacientes que se muestran aprensivos respecto a su enfermedad casi siempre empeoran y mueren con rapidez aun cuando su cáncer haya sido diagnosticado precozmente y el tratamiento administrado sea adecuado; en cambio —afirma— "los pacientes que rechazan las implicaciones del cáncer, usualmente mejoran". Apreciación coincidente con la de la psicóloga chilena Middleton (1991), la cual tras una experiencia profesional con más de mil pacientes de cáncer, escribe: "He visto la evolución positiva de los que tenían 'ganas de vivir', aunque su pronóstico fuera malo, como también he visto la evolución negativa de los que no tenían interés por vivir, aunque su diagnóstico fuera más favorable". Aun cuando muchos sanitarios suscribirían, posiblemente, estas observaciones clínicas, y existen algunos resultados de observaciones sistemáticas que las apoyan (Bayés, 1984, 1991), las mismas no constituyen, por sí mismas, conocimiento sólido en qué apoyarnos. Afortunadamente, un trabajo (Spiegel, Bloom, Kraemer y Gottheil, 1989) nos permite ya contemplar el fenómeno bajo una nueva luz.

En efecto, en un estudio, metodológicamente bien diseñado y de carácter prospectivo, llevado a cabo a lo largo de 10 años, Spiegel y cols. (1989) han conseguido demostrar que una intervención psicológica sencilla diseñada, en principio, para mejorar la calidad de vida de pacientes oncológicos era capaz de influir, de forma significativa, en su longitud de vida. Para ello, partieron de 86 pacientes con cáncer de mama metastático que recibían cuidados biomédicos convencionales, a las que subdividieron al azar en dos grupos: tratamiento y control. A las pacientes del primer grupo se les administró, durante un año, una sesión semanal de 90 minutos de duración de psicoterapia de apoyo, con adiestramiento en autohipnosis, con el fin de mitigar el dolor. Las pacientes del grupo de control siguieron recibiendo, obviamente, los mismos cuidados biomédicos que ya se les administraban pero no se beneficiaron de estas sesiones adicionales de psicoterapia de grupo. Este tratamiento diferencial se llevó a cabo únicamente a lo largo de un año, efectuándose evaluaciones de todas las pacientes cada 4 meses desde el momento en que empezó la investigación hasta 10 años después, en que sólo permanecían con vida 3 de las 86 pacientes iniciales. Los resultados del estudio son sorprendentes: *el tiempo medio de supervivencia del grupo sometido a psicoterapia —considerando sólo las 83 pacientes fallecidas— fue de 36.6 meses, en comparación con los 18.9 meses de supervivencia de las pacientes del grupo de control.* El tipo de análisis utilizado sólo permite establecer —lo que, a nuestros ojos, equivale por sí solo a un paso de gigante— que una intervención destinada a reducir la ansiedad, la depresión y el dolor por medios psicológicos puede también afectar, desde un punto de vista biológico, el curso de la enfermedad; no nos permite averiguar por qué. Sin embargo, de la importancia del trabajo de Spiegel y colaboradores da cuenta el hecho de que a los 13 días de su aparición en *The Lancet*, la revista *Science* (ver Barinaga, 1989) le dedicara un extenso artículo. En él, Jimmie Holland, prestigiosa investigadora del *New York's Memorial Sloan-Kettering Center* de Nueva York, señala: "Creo que es el primer estudio científicamente bien establecido que muestra cambios en supervivencia".

En otros problemas, la influencia de los factores psicológicos sobre aspectos relevantes del continuo "salud/enfermedad" aparece también con notable fuerza. En efecto:

a) En el caso del dolor, Beecher (1956, 1959) ha mostrado dramáticamente la importancia de los factores psicológicos en la modulación del dolor al comparar los datos procedentes de 150 soldados estadounidenses que habían sido heridos en Playa de Anzio durante la Segunda Guerra Mundial, con los de otros 150 pacientes civiles de la misma edad, que vivían en Estados Unidos, sometidos a una intervención quirúrgica que afectaba de forma similar a su organismo. Mientras que sólo el 32 por ciento de los primeros manifestó que el dolor que experimentaban era lo suficientemente intenso para precisar tratamiento analgésico, el 83 por ciento de los segundos solicitó dicho tratamiento. A juicio de

Beecher, "no existe una relación directa simple entre la herida *per se* y el dolor experimentado. El dolor se encuentra determinado en gran parte por otros factores y, en este caso, es de suma importancia el significado que adquieren las heridas para los afectados". Para los soldados, las heridas estaban asociadas a la vuelta al hogar y al alejamiento de la guerra; para los civiles, las mismas sólo poseían connotaciones negativas. La influencia de los factores psicológicos en la percepción de dolor ha sido reconocida por numerosos autores (Bayés, 1986; Fordyce, 1973, 1976; Penzo, 1989; Saunders, 1984; Wall y Melzack, 1984).

b) Evans (1974, 1980), por su parte, tras revisar diferentes investigaciones farmacológicas en las que se comparaban los efectos de diversos analgésicos activos con los producidos por placebos, llega a la conclusión de que la eficacia de un placebo en relación con la dosis normalizada de un agente analgésico, administrados a través de una estrategia doble-ciego, se mantiene constante alrededor del 50 por ciento. Dicho de otra manera, *la eficacia de un placebo es directamente proporcional a la eficacia aparente que se le supone*. Si bajo una estrategia doble ciego se administran aspirina y un placebo, éste último producirá, aproximadamente, el 50 por ciento del efecto analgésico de la aspirina; pero si los que se comparan son morfina y placebo, el grupo placebo experimentará también el 50 por ciento del efecto analgésico pero respecto al efecto obtenido por el grupo al que se ha administrado la morfina.

c) En cuanto a repercusiones negativas se refiere, el tratamiento quimioterapéutico del cáncer, por ejemplo, suele producir efectos secundarios importantes, entre los cuales se encuentran las náuseas y vómitos que, de forma típica, suelen aparecer una o dos horas después de la administración y persisten durante un tiempo que oscila entre las 2 y las 24 horas. La presencia e intensidad de estos síntomas varía según los enfermos; algunos pacientes llegan a encontrar estos efectos secundarios tan desagradables que abandonan el tratamiento, a pesar de la gravedad de las consecuencias que pueden derivarse de su proceder. Existen fundadas sospechas de que, por lo menos en algunos casos, algunas de estas reacciones podrían estar mediadas por factores psicológicos (Blasco, 1990). Además de esta posibilidad, en un porcentaje variable de pacientes (Burish y Redd, 1983) suele producirse un fenómeno bien establecido de náuseas y vómitos anticipatorios, en el sentido de que la náusea o el vómito aparecen *antes* o *durante* la administración del fármaco, es decir, antes de que el organismo haya podido reaccionar a la sustancia química que se le introduce.

De hecho, se han descrito efectos placebo y nocebo en numerosos trastornos, enfermedades y tratamientos, tal como aparece en la revisión efectuada por Turner, Gallimore y Fox-Henning (1980) de casi 1.000 publicaciones científicas sobre el tema. Ader, Cohen y Felten (1982), en el editorial del primer número de la revista *Brain Behavior, and Immunity*, escriben:

"Nuestro conocimiento inmunológico no es suficiente para explicarnos por qué estímulos inmunológicamente neutros pero emocionalmente intensos, son capaces de producir reacciones alérgicas; por qué pueden hacerse desaparecer las verrugas bajo hipnosis; por qué el ambiente social puede determinar la respuesta individual a enfermedades infecciosas; por qué virus latentes dan lugar a enfermedades manifiestas bajo circunstancias estresoras para el organismo infectado; o por qué al ser expuestos a los mismos agentes infecciosos sólo enferman algunos individuos."

Y un editorial de la revista *The Lancet* (*depression, stress, and immunity*, 1987) llega todavía un poco más lejos al señalarnos el camino a seguir:

"Desde el momento en que el estado psicológico de un individuo puede influir el curso de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario —tales como infecciones, enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer—, la investigación de los vínculos entre el psiquismo y la inmunidad adquiere tres importantes implicaciones clínicas: posibilidad de que los tratamientos psicológicos puedan usarse como terapéuticas de apoyo para suprimir la respuesta inmunológica tanto en enfermedades amenazadoras para la vida como en trastornos menos graves; posibilidad de que tales tratamientos puedan usarse, igualmente, para mejorar el sistema inmune, en particular, en grupos vulnerables, y, finalmente, clarificación de la importancia de la protección que es capaz de proporcionar un enfoque positivo de la existencia".

Al margen de los interrogantes conceptuales (Avia, 1987; Critelli y Newman, 1984; Grumbaum, 1981, 1986) y metodológicos (Bayés, 1983, 1984, 1987b; Díaz y Vallejo, 1987; Pérez y Martínez, 1987; Villamarín, 1987a, 1987b) que suscita, consideramos que el efecto placebo es un fenómeno que *implica cambios biológicos en el organismo, que tienen su origen en interacciones de carácter psicológico* que actúan en el sentido de una restauración, mantenimiento o mejoría de la salud, y que el mismo puede producirse de forma independiente o complementaria a la administración de tratamientos biomédicos activos o inactivos. De forma similar, también postulamos la existencia de un *efecto nocebo* que —tal como ya se ha señalado en el caso de las náuseas y vómitos en la quimioterapia del cáncer—, en lugar de mejoría o curación, es susceptible de producir, con origen en interacciones psicológicas, *trastornos o perturbaciones en la salud*, experimentados muchas veces como simples efectos secundarios desagradables pero que, en casos extremos, puede inclusive conducir a la muerte (Benson, 1979).

En nuestra opinión, paradójicamente, la prueba más concluyente de la importancia de los factores psicológicos en el continuo "salud/enfermedad" la constituye la estructura metodológica de la investigación farmacológica en forma de estrategia doble-ciego, en la cual, al contrastar los resultados entre el grupo activo y el grupo placebo se admite, implícitamente, la existencia de factores que, con independencia de la

droga que se investiga, pueden influir favorablemente en los resultados, en especial las creencias y expectativas de los pacientes y de los terapeutas. Y la calificamos de paradójica porque, normalmente, en la investigación farmacológica los resultados favorables obtenidos por el grupo placebo —en comparación con un grupo de control que no haya recibido ninguna sustancia— suelen desestimarse, pues lo único que se busca es si la droga activa sometida a prueba posee una eficacia superior a la que puede mostrar el grupo placebo, cuando lo lógico —desde el punto de vista de la mejoría del enfermo— sería tratar de averiguar cuáles son las características de la droga, por una parte, y de los factores psicológicos, por otra, que, al actuar interactivamente, potencian los mayores efectos curativos.

Poco a poco, sin embargo, se está abriendo camino la idea —por otra parte ya antigua— de que los aspectos psicológicos y, en particular, los emocionales, poseen un valor terapéutico o enfermante y que debemos analizarlos científicamente en los contextos en que aparecen —o producirlos en condiciones controladas, en la medida en que seamos capaces de hacerlo manteniendo la prioridad ética del bienestar de la persona— para poderlos conocer y utilizar con la mayor eficacia y precisión posibles en beneficio del hombre (Cousins, 1988, 1989). A medida que lo vayamos consiguiendo, dejaremos de hablar de un fenómeno hasta cierto punto "mágico" llamado "efecto placebo". para referirnos a variables psicológicas concretas de características determinadas a utilizar en situaciones y casos igualmente específicos. En esta tarea, sin duda, las herramientas y conocimientos obtenidos por la Psicología Experimental a lo largo de años de trabajo de laboratorio nos serán de una ayuda inapreciable.

Veamos, a continuación, algunas investigaciones que consideramos de especial interés para este propósito y que, en nuestra opinión, cabe situar dentro de una clara tradición pavloviana.

CONDICIONAMIENTO CLASICO

Nikiforovski, Krilon y Podkopáiev (ver Bykov y Kurtsin, 1968), por ejemplo, observaron, tras asociar varias veces una inyección de morfina o apomorfina con los estímulos presentes en el local en el que efectuaban su experimento, que el solo hecho de situar de nuevo al animal en el medio ambiente experimental era suficiente para provocar el vómito sin necesidad de inyectar sustancia alguna, fenómeno que guarda mucha similitud con el mencionado antes en la quimioterapia del cáncer.

Dentro de este mismo paradigma, es preciso señalar los trabajos pioneros de Metalnikov y Chorine (1926, 1928), los cuales mostraron la posibilidad de aprendizaje del sistema inmunitario: Al asociar una estimulación externa —inicialmente neutra— con la administración

de un antígeno —estímulo incondicionado— consiguieron evocar posteriormente en sus sujetos experimentales —conejos— reacciones inmunológicas condicionadas al presentarles nuevamente dicha estimulación. Queremos destacar, al respecto, las palabras posiblemente proféticas de Metalnikov (1934), tras llevar a cabo, con resultados altamente estimulantes, numerosos experimentos de laboratorio:

"La inmunidad presenta un problema no sólo biológico y fisicoquímico sino también psicológico. En general, no tenemos suficientemente en cuenta el papel que juega el sistema nervioso ni tampoco el de la acción psíquica sobre la vida del organismo. Y, a pesar de ello, es incontestable que el debilitamiento de las fuerzas psíquicas no sólo es consecuencia sino también la causa de diversas afecciones. Es lamentable que, en este aspecto, el estudio del organismo se encuentre tan atrasado. El papel de las fuerzas psíquicas y su influencia sobre la vida del cuerpo son muy grandes, incomparablemente más grandes de lo que se piensa. Todos los órganos: el corazón, los pulmones, los intestinos, las glándulas de secreción interna, se encuentran estrechamente unidos al sistema nervioso. Esta es la razón de que el estado psíquico del paciente, en todas las enfermedades, tenga tanta importancia. Conociendo todo esto, debemos comprender que en la lucha contra las enfermedades es tan necesario actuar sobre el psiquismo como prescribir medicaciones".

Personalmente, consideramos especialmente interesante el trabajo de Herrnstein (1962), en el que éste situó a sus sujetos experimentales —ratas— en el ambiente altamente controlado de una caja de Skinner. En primer lugar estableció un nivel basal estable de tasa de respuesta a la palanca bajo un programa de refuerzo intermitente; a continuación, inyectó intraperitonealmente a los sujetos cierta dosis de escopolamina, observando una disminución característica de la tasa de respuesta; finalmente, substituyó las inyecciones de escopolamina por inyecciones de solución salina, demostrando que, bajo ésta última condición, se daba un decremento de la tasa de respuesta a la palanca, similar al obtenido anteriormente con la administración de la droga activa. Herrnstein estima que la disminución de la tasa de respuesta tras la inyección salina puede considerarse como un efecto placebo producido por el procedimiento de condicionamiento pavloviano. El estímulo condicionado incluiría la introducción de la aguja hipodérmica en la cavidad peritoneal e inclusive, probablemente, la entrada de líquido en el organismo, ya que la mera manipulación de los animales en algunas "inyecciones" simuladas no produjo cambios apreciables en los registros acumulativos. Herrnstein sugiere que no hay razón para suponer que el efecto placebo que se produce en los sujetos humanos deba diferir, excepto en complejidad, del observado en este experimento; a su juicio, la provocación de una reacción específica ante la presencia de estímulos arbitrarios —tal como la desaparición de un síntoma o la disminución de dolor al aparecer un médico o estímulos a él asociados— pro-

bablemente se reduce a un caso de condicionamiento simple del tipo demostrado por Pavlov en mamíferos inferiores.

Woods, Makous y Hutton (1968) demostraron, asimismo en ratas, que los sujetos que habían recibido inyecciones de insulina durante quince días desarrollaron niveles disminuidos condicionados de glucosa cuando se les administró una inyección salina el decimosexto día.

En una línea parecida, Luque, Bayés y Morgado (1984) han mostrado en una rata, utilizando una estrategia doble-ciego y el paradigma de condicionamiento clásico, que es posible obtener con una inyección salina un trazado electroencefalográfico de pautas similares al que aparece cuando se inyecta a la misma una dosis de barbitúrico suficiente para anestésicarla.

Otros autores (Pihl y Altman, 1971; Ross y Schnitzer, 1963) han demostrado, también en ratas, que después de una o diversas inyecciones intraperitoneales de d-anfetamina se puede observar un incremento condicionado en la actividad tras una inyección salina, dependiendo la magnitud del efecto del número de administraciones previas de la droga activa.

En otros trabajos (Numan, Smith y Lal, 1975; Roffman, Reddy y Lal, 1973), la asociación repetida de un sonido con inyecciones de morfina conseguía que la posterior presentación del sonido sólo aliviase la hipotermia y los temblores corporales asociados con la retirada de la morfina. Quizá en relación con ello puede ser interesante mencionar que Freixa (comunicación personal, 1983) relató al primero de los autores del presente trabajo el caso de un heroinómano que consiguió abandonar la droga sin experimentar síndrome de abstinencia autoinyectándose periódicamente suero fisiológico en lugar de heroína, con pleno conocimiento de la composición inocua del líquido inyectado.

Es también clásico el trabajo de McFadden, Luparello, Lyons y Bleeker (1969) realizado con sujetos asmáticos a los que se hizo inhalar, mediante un nebulizador, una solución salina, con la indicación de que se trataba del alérgeno causante de sus ataques asmáticos. Esta simple información fue suficiente para que 15 de los 29 pacientes sufrieran broncoconstricción y dificultades respiratorias.

De especial relevancia para nuestros actuales propósitos son los trabajos de Ader y Cohen (Ader, 1974; Ader y Cohen, 1975, 1981, 1985), que enlazan con las investigaciones pioneras de Metalnikov y Chorine (1926, 1928) antes mencionadas y con una continuada tradición de los antiguos países socialistas a lo largo de varias décadas y en Occidente a partir de los años setenta (Ader, 1981), y que han culminado, últimamente, en el voluminoso texto compilado por Ader, Felten y Cohen (1991) que presenta los avances conseguidos en este nuevo campo interdisciplinario denominado *psiconeuroinmunología*, el cual, en nuestra opinión, constituirá, posiblemente, una de las puntas de flecha que

muestra, en el futuro, los procesos, mecanismos y caminos por los que los factores psicológicos influyen en la salud y en la enfermedad humanas.

En su investigación inicial de 1974, Ader y Cohen, por razones que no son en este momento relevantes, se encontraban estudiando los efectos que producía la variación del volumen de una solución de sacarina en la adquisición y la extinción de una aversión gustatoria condicionada. Para ello, administraban a ratas inyecciones intraperitoneales de ciclofosfamida —el estímulo incondicionado aversivo, inductor de náuseas y efectos gastrointestinales nocivos— 30 minutos después de que ingirieran 1, 5 ó 10 ml. de solución de sacarina. Como se esperaba, la magnitud y la resistencia a la extinción de la respuesta condicionada de evitación del sabor de sacarina fueron directamente proporcionales al volumen de la solución consumida en la asociación única sacarina-ciclofosfamida llevada a cabo; pero además, de forma completamente imprevista, algunos de los animales sometidos al condicionamiento murieron en el curso de las pruebas de extinción, en las cuales se les administraba la solución edulcorada sin inyectarles en ningún momento ciclofosfamida. En realidad, la trascendencia de este hecho no apareció a los ojos de los investigadores hasta después de concluido el experimento. En efecto, aun cuando la ciclofosfamida se había usado únicamente debido a sus propiedades aversivas, poseía también cualidades inmunosupresoras, lo cual sugirió que durante las pruebas de extinción los animales habrían reaccionado con una *inmunodepresión* o *inmunosupresión condicionada* al serles administrada la sacarina, lo cual los habría hecho vulnerables a los numerosos microorganismos patógenos presentes permanentemente en los estabularios y que, en circunstancias normales, si consiguen penetrar en el organismo, son eliminados por el sistema inmunitario.

Tras reflexionar sobre los resultados anteriores, Ader y Cohen llevaron a cabo una serie de experimentos escrupulosamente diseñados que mostraban claramente una disminución condicionada de la respuesta de anticuerpos a un antígeno en los animales sometidos a condicionamiento con sacarina-ciclofosfamida y posteriormente reexpuestos a la sacarina sola, en comparación con sujetos condicionados no reexpuestos al estímulo condicionado, sujetos no condicionados expuestos a la sacarina y un grupo tratado con inyecciones salinas. Estos resultados fueron replicados posteriormente con éxito por otros investigadores (Rogers, Reich, Strom y Carpenter, 1976; Wayner, Flannery y Singer, 1978).

Por otro lado, se ha demostrado que también es posible la supresión condicionada de respuestas inmunes mediadas por células (Bovbjerg, Ader y Cohen, 1982). Además, se ha puesto de manifiesto la extinción experimental de estas respuestas condicionadas, que, como es de esperar, está en función del número de reexposiciones al estímulo condicionado

no reforzadas (Bovbjerg, Ader y Cohen, 1984). Gorczynski y Kennedy (1984) y O'Reilly y Exon (1986), por su parte, han obtenido por condicionamiento la supresión de la actividad de las células *natural killer* (NK), cuya función consiste en atacar y destruir células tumorales o infectadas por virus.

Es interesante señalar que, en el laboratorio, no sólo se han obtenido pruebas en favor del condicionamiento de una inmunosupresión sino también de una *inmunocompetencia condicionada*. Así, Gorczynski, Macrae y Kennedy (1982) han mostrado que la presentación de señales asociadas previamente en tres ocasiones a la realización de un injerto cutáneo era capaz de provocar en los ratones un aumento condicionado del número de precursores de linfocitos T citotóxicos en sangre periférica, siendo dichos linfocitos los que protegen al organismo de los virus y tumores y provocan las reacciones de rechazo en los trasplantes. Estos mismos autores muestran también, en su trabajo, la existencia de una relación entre el número de asociaciones, la intensidad de la respuesta condicionada y su extinción.

Más tarde, en un controvertido experimento (Ader y Cohen, 1991), Ghanta, Hiramoto, Solvason y Spector (1985) utilizaron como estímulo condicionado el olor a alcanfor y como estímulo incondicionado una droga capaz de incrementar la actividad de las células NK. Tras nueve sesiones de apareamiento, separadas entre sí 72 horas, la exposición de los ratones al olor a alcanfor fue capaz de provocar un incremento condicionado de la actividad NK.

Otros trabajos han extendido el condicionamiento de mejoras de la reactividad inmunológica a otras respuestas, tales como: la hipersensibilidad demorada (Bovbjerg, Cohen y Ader, 1987); los cocientes de células T cooperadoras/supresoras (Husband, King y Brown, 1986/1987); o la liberación de histamina, considerada como uno de los mecanismos reguladores de las reacciones inflamatorias y alérgicas (Dark, Peeke, Ellman y Salfi, 1987; Russell, Dark, Cummins, Ellman, Callaway y Peeke, 1984).

En resumen, los numerosos trabajos experimentales realizados hasta el presente muestran, con un alto grado de coherencia, la adquisición y extinción de respuestas condicionadas inmunológicas mediadas por anticuerpos, por células y de defensa inespecífica, tanto en un sentido de supresión como de incremento, y empleando distintos estímulos condicionados, estímulos incondicionados, procedimientos experimentales, antígenos y sistemas de evaluación (Ader y Cohen, 1991; Borrás, 1992a).

A nivel humano, queremos destacar el trabajo de Smith y McDaniel (1983), los cuales consiguen una repuesta inmunosupresora condicionada a la tuberculina en un trabajo llevado a cabo con una estrategia doble-ciego, y el de Bovbjerg, Redd, Maier, Holland, Lesko, Niedzwiecki, Rubin y Hakes (1990), en el que estos autores muestran que, en la quimioterapia

del cáncer, además de los fenómenos antes mencionados de náuseas y vómitos condicionados, también pueden producirse inmunosupresiones anticipatorias de carácter condicionado debidas a las asociaciones previas de los estímulos hospitalarios —inicialmente neutros— con fármacos que, además de sus efectos secundarios eméticos, poseen también características inmunodepresoras.

Existen numerosos trabajos de campo sistemáticos llevados a cabo con sujetos humanos, a los que ya hemos aludido en otras ocasiones (Bayés, 1988; Borrás, 1991, 1992b) y a los que no consideramos oportuno referirnos de nuevo. Es innegable que el sistema inmunitario es susceptible de condicionamiento, pero, teniendo en cuenta que, por una parte, la magnitud de los efectos condicionados observados en la reactividad inmunológica ha sido, en general, relativamente pequeña y que, por otra, el número de variables inmunológicas que, en cada investigación, se controlan son muy limitadas dentro del complejo entramado del sistema, ¿cuál es la trascendencia real de esta condicionabilidad para la salud y la enfermedad humanas?

Hace algún tiempo Ader y Cohen (1982) se plantearon esta pregunta y trataron de contestarla, siquiera fuera provisionalmente, mediante el experimento que describimos a continuación. Los sujetos utilizados fueron ratones hembra de una cepa híbrida, que desarrollan espontáneamente una enfermedad autoinmune letal entre los 8 y los 14 meses de edad, enfermedad cuya aparición y progresión puede retrasarse mediante la administración de una droga inmunodepresora, como la ciclofosfamida. El procedimiento utilizado fue el siguiente: Se proporcionó a todos los ratones, una vez a la semana durante ocho semanas, una solución edulcorada con sacarina en lugar de agua; a) un primer grupo recibió una inyección intraperitoneal de ciclofosfamida inmediatamente después de cada presentación de sacarina; b) a un segundo grupo se le proporcionó la droga inmunosupresora la mitad de las veces que se presentó la sacarina, mientras que la otra mitad se les inyectó suero fisiológico; c) un tercer grupo recibió el mismo número de inyecciones de ciclofosfamida y suero fisiológico que el segundo, grupo pero de forma no contingente, es decir, en días distintos a la ingesta de la solución de sacarina; d) finalmente, un cuarto grupo control no recibió la droga inmunosupresora en ningún momento. Los resultados muestran con claridad que mientras el tiempo de supervivencia del grupo tercero no difería del que mostraba el grupo control, la supervivencia de los ratones del grupo segundo, que habían recibido exactamente la misma cantidad de droga pero en los que se provocó una acción inmunosupresora condicionada, se encontraba significativamente incrementada y difería poco de la que presentaban los ratones que habían recibido doble cantidad acumulada de droga activa.

Estudios preliminares de extinción, complementarios del trabajo anterior (Ader, 1985), indican que, cuando se interrumpe la quimio-

rapia, la tasa de mortalidad de los ratones del primer grupo —sometidos inicialmente, desde un punto de vista comportamental, a un programa de refuerzo del 100%— que continúan siendo expuestos semanalmente al estímulo condicionado, no difiere de la de aquéllos que continúan recibiendo la droga activa, siendo significativamente menor que la de los animales privados tanto de la sacarina como de la ciclofosfamida. Los resultados fueron similares para un grupo sometido a un programa de condicionamiento del 33% —esto es, que durante el tratamiento había recibido una inyección de ciclofosfamida por cada tres presentaciones de sacarina. En cambio, la presentación no reforzada del “estímulo condicionado” no afectaba a la supervivencia de un grupo de animales que durante el período inicial de terapia había recibido las mismas exposiciones a ciclofosfamida y sacarina-inyección salina (1:3) que el grupo anterior, pero de manera no contingente.

Klosterhalfen y Klosterhalfen (1983) han demostrado, por su parte, de manera similar, que la presentación asociada de sacarina y ciclofosfamida atenúa el desarrollo de otra enfermedad autoinmunitaria: la artritis inducida experimentalmente. Finalmente, Gorczynski y Kennedy (1984) han encontrado en ratones que la supresión condicionada de la actividad de las células NK supone una disminución del tiempo de supervivencia ante el trasplante de un linfoma.

Basándose en los resultados anteriores: a) Ader y Cohen (Ader, 1988, 1989; Ader y Cohen, 1985) han sugerido que la introducción de programas quimioterapéuticos en los que se alternara la administración de drogas activas y placebos podría utilizarse para mantener un estado fisiológico dentro de los límites deseados con menor aportación de droga activa y, por tanto, menor peligro de y, atrogenia medicamentosa, menor peligro de dependencia y disminución de los costes de medicación, b) Kimmel (1985) ha señalado la posibilidad de utilizar un procedimiento similar con las drogas que se administran para evitar el rechazo de órganos trasplantados; c) Kiecolt-Glaser y Glaser (1988) han manifestado que sería interesante investigar la eficacia de un procedimiento de este tipo para tratar de paliar los efectos tóxicos de la zidovudina en los enfermos de SIDA; y d) Arranz y Bayes, en 1985-86, elaboraron un protocolo de investigación con esta misma estrategia para tratar de condicionar la administración del factor VIII antihemorrágico que se proporciona a los hemofílicos e intentar, mediante un programa controlado de administración parcial “factor VIII-placebo”, prolongar su duración en el organismo; sin embargo, al asociarse la administración de este factor con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, que afectó, en aquella época, a gran parte de los hemofílicos españoles, debió abandonarse el proyecto cuando ya se encontraba en avanzado estado de gestación. A pesar de que no tenemos conocimiento de ninguna investigación empírica sobre este tema de los programas farmacológicos parciales, consideramos que el mismo posee gran trascendencia y merecería ser investigado a fondo teniendo siempre presente, como

señalan acertadamente Bandrés, Campos y Velasco (1986:) —al hacerse eco, esencialmente, de los trabajos de Hiegl (1975a, 1975b, 1983, 1985, 1988)— que “las respuestas farmacológicas condicionadas no tienen por qué mimetizar, necesariamente, las respuestas incondicionadas sino que, en determinados casos, pueden más bien tener un efecto compensatorio en espejo”. Teorías como la de Eikelboom y Stewart (1982) intentan predecir la direccionalidad de las respuestas condicionadas farmacológicas basándose en el conocimiento del lugar de acción del agente farmacológico y en la consecuente correcta designación de los estímulos incondicionados. A este respecto, estos autores han formulado la predicción de que aquellos efectos que resultan de la acción directa —sin mediación del sistema nervioso— del fármaco sobre determinado órgano no pueden considerarse estímulos incondicionados y, en consecuencia, no originarán respuestas condicionadas.

Aun cuando Fordyce (1973, 1976) llama nuestra atención sobre la relevancia de un paradigma operante para explicar muchos comportamientos de dolor, en este momento quizás debido a los atractivos caminos abiertos por la psiconeuroinmunología, por una parte, y a nuestro interés por el posible poder curador/enfermante de las emociones humanas, por otra, quisiéramos centrar nuestra atención en la importancia que en ningún momento consideramos omniexplicativa del paradigma pavloviano. Las asociaciones de estímulos pueden influir directamente en nuestra biología perturbando o mejorando su funcionamiento de muchas y complejas maneras; no tenemos duda sobre ello, pero quedan todavía muchas incógnitas por resolver.

Wickramasekera (1980, 1985), que ha usado de manera explícita un modelo de condicionamiento clásico para explicar el efecto placebo, nos ayuda a solucionar alguna de ellas. En efecto, ¿cómo explicar a través de un paradigma pavloviano el efecto placebo —o nocebo— que se produce, por ejemplo, la primera vez que se administra un tratamiento médico? En este caso, Wickramasekera sugiere que una sustancia inerte, el ritual o el lugar de administración o el propio administrador, se convierten en estímulos condicionados para el alivio del malestar o del dolor debido a su asociación, directa o *vicaria*, con elementos curadores real o supuestamente activos. Lo cual permite explicar por qué dentro de la misma cultura o grupo social muchas personas experimentan efectos placebo ante estímulos nuevos sin necesidad de que se hayan visto expuestas directamente asociaciones previas a lo largo de un dilatado proceso de condicionamiento con participación directa inicial de los estímulos incondicionados curadores.

De hecho, existen datos empíricos que apoyan este punto de vista. En un experimento pionero en el que utilizó siete pares de perros, Kriazhev (1934) condicionó a un sujeto de cada par para que reaccionara ante estímulos inicialmente neutros, asociando los mismos a un suministro de alimento o descargas eléctricas; en cada caso, el otro miembro

de la pareja actuaba como simple testigo ocular de toda la operación. Kriazhev obtuvo como resultado que los perros observadores desarrollaran con rapidez respuestas salivares anticipatorias ante los estímulos que acompañaban a la ingesta de comida de los perros participantes y mostraron, asimismo, agitación y alteraciones respiratorias en presencia de los estímulos asociados a las descargas eléctricas recibidas previamente por el compañero.

Varios años después, Bandura y Walters (1963) cristalizaron éstos y otros resultados empíricos en una interesante monografía sobre el aprendizaje social centrada en la modificación del comportamiento a través de la mera observación de modelos.

En nuestra opinión, este proceso puede explicar por qué la simple aparición de los estímulos curadores propios de una cultura o grupo—un médico, un hechicero, una reliquia, un medicamento, un santuario, un quirófano, un amuleto, etc.—pueden ser suficientes para producir, en algunos casos, una reacción placebo.

CONCLUSION

1. Existen en nuestro medio ambiente y en nuestro organismo estimulaciones incondicionadas susceptibles de afectar, positiva o negativamente, al continuo "salud/enfermedad": drogas, virus, bacterias, saciedad o privación líquida o alimentaria, daño tisular, etc.

2. Estas estimulaciones incondicionadas se presentan asociadas a estimulaciones sensoriales exteroceptivas e interoceptivas —visuales, olfativas, gustativas, térmicas, táctiles, etc.— y a estados o cambios emocionales que, al principio, son neutros para respuestas ajenas a su funcionalidad.

3. Las estimulaciones anteriores suelen también presentarse, en el caso del hombre, asociadas a estimulaciones simbólicas —imágenes, palabras, signos, etc.— elaboradas por nuestra cultura y medio social, que poseen, para los seres que viven en su seno, connotaciones condicionadas de "salud", "bienestar", "enfermedad", "malestar", "dolor".

4. Asimismo, cada hombre, a lo largo de su propia historia individual, es susceptible de adquirir, por asociación, reactividades emocionales y biológicas particulares ante las estimulaciones que se le presentan.

5. El paradigma pavloviano es capaz de explicarnos la adquisición, por parte de estímulos inicialmente neutros, de propiedades "agradables", "desagradables", "curadoras" o "enfermantes". Estas asociaciones pueden presentarse, dentro de un modelo de campo multifactorial (Bayés, en prensa), tanto a nivel de condiciones antecedentes como de condiciones facilitadoras o reforzantes, tanto en una dimensión ecológica física como socio-cultural o biológica.

6. El paradigma pavloviano puede, por tanto, en nuestra opinión, constituir una explicación, siquiera sea parcial, de los denominados efectos placebo. Esta idea no es nueva y ha sido sugerida también por otros autores (Pérez y Martínez, 1987; Wickramasekera, 1980). Sin embargo, los resultados que se van obteniendo en el moderno campo de la psiconeuroinmunología (Ader, Felten y Cohen, 1991), unidos al renovado interés por el posible valor terapéutico —y no sólo humanitario— de las emociones positivas (Cousins, 1989), a la posibilidad, todavía especulativa, de asociar dichos resultados a los obtenidos por Spiegel y cols. (1989), y a las atractivas posibilidades abiertas por los programas farmacológicos de administración parcial, consideramos que justifican por sí solos que nos replanteemos de nuevo con renovado vigor —y animemos a nuestros estudiantes avanzados e investigadores a profundizar en él— el viejo tema de los efectos placebo, de la influencia de las variables psicológicas sobre la salud y la enfermedad.

Finalmente, debemos saludar con esperanza el hecho de que, en nuestro medio, se hayan ya iniciado algunos trabajos empíricos (Borrás, 1989, 1991; Borrás, Casas, Roldán, Bayés y Cuchillo, 1988) en el campo de la psiconeuroinmunología. El camino que se nos ofrece es, sin duda, difícil pero apasionante.

RESUMEN

La psicología del aprendizaje ha propuesto un modelo del "efecto placebo" basado en los procesos de condicionamiento clásico. Esta concepción ha recibido soporte empírico del condicionamiento de las respuestas fisiológicas inducidas por drogas. Más recientemente, la psiconeuroinmunología ha demostrado el condicionamiento de las respuestas inmunológicas y su impacto en la salud. Estos datos han ampliado el análisis experimental del efecto placebo como una respuesta condicionada y sugieren la aplicación del condicionamiento a los tratamientos farmacoterapéuticos.

REFERENCIAS

- Ader, R. (1974). Behaviorally conditioned immunosuppression. Carta al editor. *Psychosomatic Medicine*, 36, 183-84.
- Ader, R. (1981). A historical account of conditioned immunobiologic responses. En R. Ader (Ed.), *Psychoneuroimmunology* (pp. 321-352). Nueva York: Academic.
- Ader, R. (1985). Conditioned immunopharmacological effects in animals: Implications for a conditioning model of pharmacotherapy. En L. White, B. Tursky y G. Schwartz (Eds.), *Placebo: Theory, research, and mechanisms* (pp. 306-323). Nueva York: Guilford.
- Ader, R. (1988). The placebo effect as a conditioned response. En R. Ader, H. Weiner y A. Baum (Eds.), *Experimental foundations of behavioral medicine: Conditioning approaches* (pp. 47-66). Hillside: Lawrence Erlbaum.
- Ader, R. (1989). Conditioned immune responses and pharmacotherapy. *Arthritis Care and Research*, 2, 58-64.

- Ader, R., y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, 37, 333-340.
- Ader, R., y Cohen, N. (1981). Conditioned immunopharmacologic responses. En R. Ader (Ed.), *Psychoneuroimmunology* (pp. 281-319). Nueva York: Academic.
- Ader, R., y Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned immunosuppression and murine lupus erythematosus. *Science*, 215, 1534-1536.
- Ader, R., y Cohen, N. (1985). CNS-immune system interactions: Conditioning phenomena. *The Behavioral and Brain Sciences*, 8, 379-426.
- Ader, R., y Cohen, N. (1991). The influence of conditioning on immune responses. En R. Ader, D. L. Felten y N. Cohen (Eds.), *Psychoneuroimmunology* (2a. ed., pp. 611-646). San Diego: Academic.
- Ader, R., Cohen, N., y Felten, D. L. (1987). Brain, behavior, and immunity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1, 1-6.
- Ader, R., Felten, D. L., y Cohen, N. (Eds.). (1991). *Psychoneuroimmunology* (2a. ed.). San Diego: Academic.
- Avia, M. D. (1987). Los efectos placebo en la psicología experimental y clínica. *Estudios de Psicología*, 31, 21-25.
- Bandrés, F. J., Campos, J. J., y Velasco, M. L. (1986). Tolerancia condicionada y drogodependencia. *Papeles del Colegio* (España), 4, 18-20.
- Bandura, A., y Walters, R. H. (1963). *Social learning and personality development*. Nueva York: Holt, Rinehart and Winston.
- Barinaga, M. (1989). Can psychotherapy delay cancer deaths? *Science*, 246, 448-449.
- Bayés, R. (1982). Influence des facteurs non spécifiques dans la thérapie comportementale. *Psychiatrie Francophone*, 4, 26-32.
- Bayés, R. (1983). Biorretroalimentación y efecto placebo. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 15, 63-85.
- Bayés, R. (1984). Cognición y salud. En J. Mayor (Ed.), *Actividad humana y procesos cognitivos* (pp. 367-380). Madrid: Alhambra.
- Bayés, R. (1986). Aspectos psicológicos del dolor. *Jano. Medicina y Humanidades*, 30, 111-122.
- Bayés, R. (1987a). Análisis del efecto placebo. En T., Harmony y V. M., Alcaraz (Eds.), *Daño cerebral: Diagnóstico y tratamiento* (pp. 310-331). México: Trillas.
- Bayés, R. (1987b). El "efecto placebo" en los procesos de cambio terapéutico. *Estudios de Psicología*, 31, 71-81.
- Bayés, R. (1988). Modulación psicológica de la respuesta inmunológica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 4, 7-29.
- Bayés, R. (1991). *Psicología oncológica* (2a. ed.). Barcelona: Martínez Roca.
- Bayés, R. (en prensa). Variaciones sobre un modelo psicológico de prevención de enfermedad y su aplicación al caso del SIDA. *Acta Comportamental*.
- Beecher, H. K. (1956). Relationship of significance of wound to the pain experience. *Journal of the American Medical Association*, 161, 1609-1613.
- Beecher, H. K. (1959). *Measurement of subjective responses: Quantitative effects of drugs*. Nueva York: Oxford University.
- Benson, H. (1979). *The mind/body effect*. Nueva York: Simon and Schuster.
- Benson, H., y Proctor, W. (1984). *Beyond the relaxation response*. Nueva York: Times Books.
- Eiasco, T. (1990). *Factores psicológicos en la modulación de respuestas biológicas: El caso de las náuseas y vómitos en la quimioterapia del cáncer*. Tesis doctoral inédita. Bellaterra, (Barcelona), España: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Borrás, F. X. (1989). *Estrés i sistema immunitari*. Trabajo de investigación de pregrado no publicado. Bellaterra, (Barcelona), España: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Borrás, F. X. (1991). *Modulació psicològica de la funció immune*. Tesis doctoral inédita. Bellaterra, (Barcelona), España: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Borrás, F. X. (1992a). *Condicionamiento clásico de las respuestas inmunológicas*. Manuscrito sometido para publicación.
- Borrás, F. X. (1992b). *Factores psicológicos, sistema inmune y estrés*. Manuscrito sometido para publicación.

- Borrás, F. X., Casas, J. M., Roldán, R. M., Bayés, R., y Cuchillo, C. M. (1988). Estrés y estimulabilidad linfocitaria. *Psiquis*, 9, 25-30.
- Bovbjerg, D., Ader, R., y Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned suppression of a graft-vs-host response. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, 79, 583-585.
- Bovbjerg, D., Ader, R., y Cohen, N. (1984). Acquisition and extinction of conditioned suppression of a graft-vs-host response in the rat. *The Journal of Immunology*, 132, 111-113.
- Bovbjerg, D., Cohen, N., y Ader, R. (1987). Behaviorally conditioned enhancement of delayed-type hypersensitivity in the mouse. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1, 64-71.
- Bovbjerg, D., Redd, W. H., Maier, L. A., Holland, J. C., Lesko, L. M., Niedzwiecki, D., Rubin, S. C., y Hakes, T. B. (1990). Anticipatory immune suppression and nausea in women receiving cyclic chemotherapy for ovarian cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58, 153-157.
- Burish, T. G., y Redd, W. H. (1983). Behavioral approaches to reducing conditioned responses to chemotherapy in adult cancer patients. *Behavioral Medicine Update*, 5, 12-16.
- Burinat, E., Arévalo, R., y Rodríguez, M. (1987). El efecto placebo en psiquiatría: evidencias y perspectivas. *Psiquis*, 8, 133-140.
- Bykov, K. M., y Kurisin, I. T. (1968). *Patología córtico-visceral*. Traducido del ruso. Madrid: Atlante.
- Cousins, N. (1988). Intangibles in medicine: An attempt at a abalancing perspective. *Journal of the American Medical Association*, 260, 1610-1612.
- Cousins, N. (1989). *Head first: The biology of hope*. Nueva York: Dutton.
- Critelli, J. W., y Neumann, K. F. (1984). The placebo: Conceptual analysis of a construct in transition. *American Psychologist*, 39, 32-39.
- Dark, K., Pecke, H. V. S., Ellman, G., y Salfi, M. (1987). Behaviorally conditioned histamine release. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 496, 578-582.
- Depression, stress, and immunity. (1987). *The Lancet*, i, 1467-1468.
- Díaz, A., y Vallejo, M. A. (1987). Influencia del placebo en el tratamiento de la cefalea. *Estudios de Psicología*, 31, 53-68.
- Eikelboom, R., y Stewart, J. (1982). Conditioning of drug-induced physiological responses. *Psychological Review*, 89, 507-528.
- Escallón, A., y Quintero, M. (1985). *Placebo y la reinterpretación del fenómeno terapéutico*. Tesis de grado inédita. Bogotá, Colombia. Universidad de Los Andes.
- Evans, F. J. (1974). The placebo response in pain reduction. En J. J. Bonica (Ed.), *Pain. Advances in neurology* (Núm. 4). Nueva York: Raven.
- Evans, F. J. (1980). *The placebo response in pain control*. Comunicación presentada a la LXXXVIII Annual Convention of the American Psychological Association, Montreal.
- Fordyce, W. E. (1973). An operant conditioning method for managing chronic pain. *Post-Graduate Medicine*, 53, 123-134.
- Fordyce, W. E. (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. San Luis: Mosby.
- Frank, J. D. (1974). *Persuasion and healing*. Nueva York: Schocken.
- Ghanta, V. K., Hiramoto, R. N., Solvason, H. B., y Spector, N. H. (1985). Neural and environmental influences on neoplasia and conditioning of NK activity. *The Journal of Immunology*, 135, 848-852.
- Gorczynski, R. M., y Kennedy, M. (1984). Associative learning and regulation of immune responses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 8, 593-600.
- Gorczynski, R. M., Macrae, S., y Kennedy, M. (1982). Conditioned immune response associated with allogeneic skin grafts in mice. *The Journal of Immunology*, 129, 704-709.
- Grünbaum, A. (1981). The placebo concept. *Behaviour Research and Therapy*, 19, 157-167.
- Herrnstein, R. J. (1962). Placebo effect in the rat. *Science*, 138, 677-678.
- Houston, W. R. (1978). Doctor himself as therapeutic agent. *Annals of Internal Medicine*, 8, 1416-1425.
- Husband, A. J., King, M. G., y Brown, R. (1986/1987). Behaviorally conditioned modification of T cell subset ratios in rats. *Immunology Letters*, 14, 91-94.

- Jospe, M. (1978). *The placebo effect in healing*. Lexington: Lexington.
- Kiecolt-Glaser, J. K., y Glaser, R. (1988). Psychological influences on immunity. Implications for AIDS. *American Psychologist*, 43, 892-898.
- Kimmel, H. D. (1985). Conditioning of immunosuppression in the treatment of transplant tissue rejection. *The Behavioral and Brain Sciences*, 8, 404.
- Klosterhalfen, W., y Klosterhalfen, S. (1983). Pavlovian conditioning of immunosuppression modifies adjuvant arthritis in rats. *Behavioral Neuroscience*, 97, 663-666.
- Kriazhev, V. I. (1934). The objective investigation of the higher nervous activity in a collective experiment. *Psychological Abstracts*, 8, 2532.
- Luque, O., Bayés, R., y Morgado, I. (1984). Inducción del sueño en ratas mediante la administración de un placebo. *Revista de Análisis del Comportamiento*, 2, 61-65.
- McFadden, E. R., Luparello, T., Lyons, H. A., y Bleecker, E. (1969). The mechanism of action of suggestion in the induction of acute asthma attacks. *Psychosomatic Medicine*, 31, 134-143.
- Metchnikov, S. (1934). *Rôle de système nerveux et des facteurs biologiques et psychiques dans l'immunité*. Paris: Masson.
- Metchnikov, S., y Chorine, V. (1926). Rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Annales de l'Institut Pasteur*, 40, 893-900.
- Metchnikov, S. y Chorine, V. (1928). Rôle des réflexes conditionnels dans la formation des anticorps. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 99, 142-144.
- Middleton, J. (1991). *Yo (no) quiero tener cáncer*. Santiago de Chile: Centro de Desarrollo de la Persona.
- Miller, T. R. (1977). Psychophysiological aspects of cancer. *Cancer*, 39, 413-418.
- Myers, S. S., y Benson, H. (1992). Psychological factors in healing: A new perspective on an old debate. *Behavioral Medicine*, 18, 5-11.
- Numan, R., Smith, N., y Lal, H. (1975). Reduction of morphine-withdrawal body shakes by a conditioned stimulus in the rat. *Psychopharmacological Communications*, 1, 295-303.
- O'Reilly, C. A., y Exon, J. H. (1986). Cyclophosphamide-conditioned suppression of the natural killer cell response in rats. *Physiology and Behavior*, 17, 759-764.
- Osler, W. (1892). *The principles and practice of medicine*. Nueva York: Appleton.
- Penzo, W. (1989). *El dolor crónico: Aspectos psicológicos*. Barcelona: Martínez Roca.
- Pérez Gómez, A. (1981). *Psicología clínica. Problemas fundamentales*. México: Trillas.
- Pérez, M., y Martínez, J. R. (1987). Psicología del "efecto placebo" y fundamentos para su uso clínico intencionado. *Estudios de Psicología*, 31, 83-115.
- Pihl, R. O., y Alunan, J. (1971). An experimental analysis of the placebo effect. *Journal of Clinical Pharmacology*, 11, 91-95.
- Price, L. (1984). Art, science, faith and medicine: The implications of the placebo effect. *Sociology of Health and Illness*, 6, 61-73.
- Roffman, M., Reddy, C., y Lal, H. (1973). Control of morphine-withdrawal hypothermia by conditioned stimuli. *Psychopharmacologia*, 29, 197-201.
- Rogers, M. P., Reich, P., Strom, T. B., y Carpenter, C. B. (1976). Behaviorally conditioned immunosuppression: Replication of a recent study. *Psychosomatic Medicine*, 38, 447-451.
- Ross, S., y Schnitzer, S. B. (1963). Further support for the placebo effect in the rat. *Psychological Reports*, 13, 461-462.
- Russell, M., Dark, K. A., Cummins, R. W., Ellman, G., Callaway, E., y Peeke, H. V. S. (1984). Learned histamine release. *Science*, 225, 733-734.
- Saunders, C. (1984). The philosophy of terminal care. En D. C. Saunders (Ed.), *The management of terminal malignant disease* (pp. 232-241). Londres: Arnold.
- Shapiro, A. K. (1959). The placebo effect in the history of medical treatment: Implications for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 116, 298-304.
- Shapiro, A. K., y Morris, L. A. (1978). The placebo effect in medical and psychological therapies. En S. L. Garfield y A. E. Bergin (Eds.), *Handbook of psychotherapy and behavior change: An empirical analysis* (2 Ed.). Nueva York: Wiley.
- Siegel, S. (1975a). Conditioning insulin effects. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 189-199.

- Siegel, S. (1975b). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 498-506.
- Siegel, S. (1983). Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence. En Y. Israel, F. B. Glaser, H. Kalant, R. E. Popham, W. Schmidt y R. G. Smart (Eds.), *Research advances in alcohol and drug problems* (Vol. 7, pp. 207-246). Nueva York: Plenum.
- Siegel, S. (1985). Drug-anticipatory responses in animals. En L. White, B. Tursky y G. E. Schwartz (Eds.), *Placebo: Theory, research and mechanisms*. Nueva York: Guilford.
- Siegel, S. (1988). Drug-anticipatory responses in animals. En R. Ader, H. Weiner y A. Baum (Eds.), *Experimental foundations of behavioral medicine: Conditioning approaches* (pp. 288-305). Hillsdale: Lawrence Erlbaum.
- Smith, G. R., y McDaniel, S. M. (1983). Psychologically mediated effect on the delayed hypersensitivity reaction to tuberculin in humans. *Psychosomatic Medicine*, 45, 65-70.
- Spiegel, D., Bloom, J. R., Kraemer, H. C., y Gouthril, E. (1989). Effects of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *The Lancet*, ii, 888-892.
- Stoller, K. P., y Marmorston, J. (1981). Are we prepared to prevent cancer? En K. Bammer y B. H. Newberry (Eds.), *Stress and cancer* (pp. 186-201). Toronto: Hogrefe.
- Turner, J. L., Gallimore, R., y Fox-Henning, C. (1980). An annotated bibliography of placebo research. *Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 33.
- Villamarín, F. (1987a). Evaluación de las expectativas en las investigaciones sobre tratamientos psicológicos. *Estudios de Psicología*, 31, 117-126.
- Villamarín, F. (1987b). Verificación de la teoría de autoeficacia de Bandura mediante técnicas de biorretroalimentación. Tesis doctoral inédita. Bellaterra (Barcelona): Universitat Autònoma de Barcelona.
- Wall, P. D., y Mersel, R. (1984). *Textbook of pain*. Edimburgo: Churchill-Livingstone.
- Wayner, E. A., Flannery, G. R., y Singer, G. (1978). Effects of test aversion conditioning on the primary antibody response to sheep red blood cells and *Brucella abortus* in the albino rat. *Physiology and Behavior*, 21, 995-1000.
- Wickramasekera, I. (1980). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. *Biofeedback and Self-Regulation*, 5, 5-18.
- Wickramasekera, I. (1985). A conditioned response model of the placebo effect: Predictions from the model. En L. White, B. Tursky y G. E. Schwartz (Eds.), *Placebo: Theory, research and mechanisms*. Nueva York: Guilford.
- Woods, S., Makous, W., y Hutton, A. (1968). A new technique for conditioned hypoglycemia. *Psychonomic Science*, 10, 389-390.