

## REVISIÓN

# CONSIDERACIONES SOBRE LA MAGNITUD E IMPORTANCIA DEL EFECTO PLACEBO EN PSIQUIATRÍA

(Rev GPU 2015; 11; 4: 333-338)

Diana Aceituno<sup>1</sup>, Jaime Santander<sup>2</sup>

**El efecto placebo fue ampliamente utilizado en medicina hasta mediados del siglo 20, desmereciéndose posteriormente con el surgimiento de la medicina basada en la evidencia. El impacto de este fenómeno cruza diversos aspectos de la práctica médica, predominando en las patologías psiquiátricas debido a los diversos mecanismos psicobiológicos implicados en su origen. A pesar de que estudios contemporáneos revelan y reafirman cómo este fenómeno explica la mejoría de enfermedades mentales –pudiendo llegar hasta un 90% en la depresión– existe ignorancia tanto en la comprensión del fenómeno mismo como en la consideración de la transversalidad de su impacto. El presente artículo pretende indagar el origen del efecto placebo y su importancia en los trastornos psiquiátricos más frecuentes, ofreciendo la oportunidad de dimensionar cómo podemos aplicar este fenómeno en el tratamiento de patologías mentales.**

## INTRODUCCIÓN

En ciencias de la salud la condición ideal para la aceptación de un tratamiento es someterlo a un ensayo clínico controlado randomizado donde el grupo tratado se compare con un grupo control. En este procedimiento, para disminuir sesgos o factores confundentes, se estima como patrón de oro que el grupo control sea sometido a la administración de un agente farmacológicamente inerte, y así desmembrar qué porción del

efecto obtenido con el tratamiento en evaluación se debe al efecto biológico de este y qué porción se atribuye al efecto placebo. La eficacia terapéutica se define así como la habilidad de que la intervención evaluada supere los beneficios generados por el placebo, entendiendo este último como aquel fenómeno en el cual los individuos experimentan beneficios físicos y/o psicológicos otorgados por sustancias farmacológicamente inactivas. Procediendo de esta manera, científicos y personal de la salud han ido estableciendo –a veces

<sup>1</sup> Interna de Medicina, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup> Profesor Asociado de Psiquiatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

con una seguridad apodíctica— tratamientos de primera línea para diversas patologías. Sin embargo, actualmente nos encontramos frente a un escenario crítico, donde la validez de terapias previamente aprobadas se halla en tela de juicio, pudiéndose observar que tratamientos aprobados durante décadas no poseen la eficacia previamente atribuida, percatándonos que el efecto del medicamento se debe —en un porcentaje a veces abismante— al mero efecto placebo. Esto es especialmente cierto en patologías del ámbito psiquiátrico, donde la interacción del individuo y su entorno juega un rol determinante en la evolución de la enfermedad. Es entonces cuando debemos replantearnos nuestro nivel de entendimiento acerca de este fenómeno que se superpone en el esfuerzo constante de búsqueda de soluciones a diversas patologías de la mente humana, tomando conciencia de su génesis, su impacto y la autonomía de su existencia.

La palabra placebo deriva del término hebreo *ethalekh* en el Salmo 116, que significa “yo caminaré”, concepto que cambia “voy a complacer” en *La Vulgata* de San Jerónimo. Los sacerdotes católicos romanos del Medioevo cantaron este Salmo como parte de la oración de Víspera para los muertos y para los dolientes. Posteriormente, La Reforma —en su postura contra los excesos de la Iglesia Católica Romana— concibió el término placebo peyorativamente, sentimiento que ha continuado inherente al concepto. La administración de placebo era común entre los practicantes de medicina hasta mediados del siglo XX, sin embargo a medida que la práctica médica se basó en la evidencia fue considerándose antiética y anticientífica. La utilidad y fortaleza terapéutica del efecto placebo pudo ser evidenciada en la famosa anécdota de Henry Knowles Beecher, el cual —estando en el Hospital Anzio Beachhead (Italia)— tuvo que efectuar un procedimiento quirúrgico sin la disponibilidad de morfina, procediendo a inyectar solución salina a los soldados, explicándoles que estaban recibiendo un potente calmante para el dolor. Los soldados finalmente fueron beneficiados por este procedimiento y Beecher se decide a publicar un artículo en 1955 en *The Journal of the American Medical Association* titulado “The Powerful Placebo”, donde concluye que “el 35% del éxito de un doctor o de un fármaco se debe a la expectativa del paciente de un resultado deseado, o de la respuesta placebo” (1). Este y otros reconocimientos de la existencia del placebo llevan a Kradin a definirlo como “una interacción cuerpo-mente compleja, evocada dentro de una dinámica terapéutica, en la cual el ofrecimiento de tratar una condición disfórica preexistente con una intervención inerte o inefectiva, resulta en la restauración del bienestar del individuo” (2).

Sin embargo, también se ha observado que la administración de medicamentos puede acompañarse de la aparición de efectos indeseables, perjudiciales, que no siempre se deben al mecanismo farmacológico del tratamiento. En 1993 Rosenzweig publica un artículo donde se describen los acontecimientos adversos producidos en individuos sanos tras la administración de una sustancia inerte, encontrando que la incidencia de acontecimientos adversos fue del 19% (3), efectos adversos también hallados en un estudio de Sibille (4). Se plantea así el concepto de efecto nocebo (del latín *nocebo*, primera persona del singular del futuro imperfecto del indicativo de *noceo*, y traducido por «te haré daño», «te perjudicaré») (5) definido por Richard L Kradin como una respuesta disfórica al tratar a un individuo con una sustancia inactiva o placebo, presentando este vivencias desagradables tales como dolor de cabeza, astenia o mareos, pudiendo alcanzar prevalencias cercanas al 20% (3). La presencia del efecto nocebo abarca los mismos contextos clínicos y posee igual impacto que el efecto placebo, siendo ambos procesos subyacentes a toda práctica clínica, constituyéndose como obstaculizadores o facilitadores en la terapia psiquiátrica según el grado de manejo y conciencia que posea el personal de salud respecto a la importancia de ambos fenómenos en las patologías mentales.

## PLACEBO EN TRASTORNOS DEL ÁNIMO

El efecto placebo puede alcanzar hasta un 90% en ensayos clínicos, particularmente en aquellos relacionados con la psicofarmacología de la ansiedad y depresión (6). En los últimos años la magnitud del efecto placebo se ha sugerido como clínicamente relevante en pacientes con depresión leve a moderada. Un metaanálisis de 35 estudios randomizados controlados encontró poca evidencia al evaluar la eficacia de los antidepresivos en pacientes donde su depresión no era severa (7). Estos hallazgos fueron confirmados en un metaanálisis donde se demostró que la eficacia de los antidepresivos, al compararla con aquella del placebo, incrementa con la severidad de los síntomas depresivos (8), hallazgos confirmados por estudios de Hamilton (9) y Leucht (10). La presencia del efecto placebo en depresión se acompaña por la búsqueda en entender la biología de este fenómeno; así, Mayberg *et al.*, en el año 2002, al evaluar cambios en el metabolismo de la glucosa en el tratamiento de depresión unipolar hallaron que la respuesta placebo se asociaba a cambios en regiones cerebrales comparables con los generados en el tratamiento con ISRS; sin embargo en los sujetos tratados con fluoxetina se agregaban además cambios

en el tronco cerebral, estriado e hipocampo. A pesar de estas diferencias, la respuesta clínica al tratamiento para la depresión –independiente de si era con placebo o con fármaco– estaba asociada a un patrón común de cambios recíprocos en regiones corticales y paralímbicas, sugiriendo que el tratamiento para la depresión consistía en la facilitación de cambios específicos límbico-corticales, independiente del modo de tratamiento, pudiéndose alcanzar tanto con placebo como con ISRS (11). En el mismo año, Leuchter *et al.* efectuaron un estudio que comparó sujetos tratados con placebo y con antidepresivos, documentando los cambios funcionales cerebrales con EEG. Este estudio demostró que si bien existe mejoría sintomática en ambos grupos, ambos tratamientos no generan los mismos cambios fisiológicos: los individuos que respondieron a placebo mostraron un incremento en la actividad cerebral en la zona prefrontal, mientras que aquellos que respondieron a medicamentos mostraron una disminución en esta misma área, diferencias que pueden explicar la heterogeneidad que se ha visto en pacientes con depresión estudiados con PET (12). Posteriormente, este mismo autor, en el año 2004 investigó para observar si se podía predecir –con base en ciertas características– si un individuo con depresión responderá o no a placebo. En este estudio se encontró que sí es posible, basándose en medidas pretratamiento de función cerebral, severidad de síntomas y desempeño cognitivo. Los sujetos que respondían a placebo mostraron pretratamiento de menor actividad en la región frontocentral, menos insomnio y procesamiento cognitivo más rápido que aquellos no respondedores (13).

A pesar de la clara existencia de la respuesta placebo en depresión, existen interrogantes específicas respecto a este fenómeno. No se posee claridad cuando se compara el grado de mejoría en los grupos placebo comparado con los grupos tratados, no existe claridad respecto a si la mejoría en los grupos placebo se da solo en variables primarias (depresión) o también en la psicopatología general del individuo y su calidad de vida. Otra interrogante respecto al tema surge con el hecho de que la respuesta placebo ha sufrido un cambio con el paso del tiempo (14), observándose que desde 1980 ha aumentado la respuesta placebo, concordante con estudios que revelan una disminución de la efectividad de las drogas en función del año de publicación. Se ha cuestionado si el efecto placebo está limitado a escalas basadas en observadores (Escala de Depresión de Hamilton o el cuestionario de Montgomery Asberg) o si es extrapolable a la evaluación por autorreporte, permitiendo así evaluar la mejoría desde la perspectiva del paciente. Al respecto, un metaanálisis que incluyó

estudios desde 1980 a 2005, donde se analizaba depresión unipolar en pacientes adultos (15), sugiere que el 67,6% de la mejoría en los grupos tratados es atribuible al efecto placebo, y que si bien el efecto placebo fue mayor en la variable primaria depresión, efectos sustanciales también emergieron para variables como ansiedad, psicopatología general y calidad de vida. El promedio del tamaño del efecto en los grupos placebo fue más del doble en los estudios cercanos al 2005 versus antes de 1985; sin embargo este efecto no se encontró en las escalas autorreferenciales de depresión, lo cual plantea la pregunta sobre qué modo de análisis es el más válido y si quizás existe una sobrestimación creciente por parte de los clínicos respecto a la eficacia de los antidepresivos. A su vez parte del efecto del año de publicación puede deberse a la disminución de la heterogeneidad de las muestras, y a que el punto de corte de la escala de Hamilton para la inclusión en los estudios ha aumentado a través de los años, de modo que los investigadores pueden sobrestimar la severidad de la depresión basal, asociándose a una disminución sustancial entre la primera y segunda evaluación.

## PLACEBO Y PSICOSIS

La respuesta placebo es menor en desórdenes psicóticos que en desórdenes neuróticos, reportándose una tasa promedio de respuesta placebo correspondiente a 25% en pacientes con esquizofrenia (16). En estudios sobre esquizofrenia de las últimas dos décadas se ha observado una mejoría del puntaje total en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) al administrar placebo, llegando a desestimar la eficacia de agentes antipsicóticos antes considerados estándar en el tratamiento de la esquizofrenia. Lo anterior plantea una dificultad al momento del análisis de nuevos tratamientos para esta patología, pues pone en tela de juicio los fármacos que se consideraron siempre como el patrón contra el cual comparar nuevas propuestas. Debido al impacto de estos hallazgos, Agid realiza una metaregresión analizando los factores que pudiesen estar implicados en la respuesta placebo al evaluar la eficacia de antipsicóticos en esquizofrenia (17), encontrando que hay mayor respuesta placebo si el ensayo es de mayor duración (una mayor respuesta placebo en ensayos de corta duración podría reflejar los efectos inmediatos al hecho de la hospitalización), si incluye pacientes más jóvenes, si incluye pacientes con un menor tiempo de duración de la enfermedad o si la enfermedad presenta mayor severidad basal (pudiendo explicarse esto último como un efecto de regresión a la media propio de la evolución natural de la enfermedad). Otros factores

destacables que influyen es el aumento del número de lugares por estudio y la disminución de instituciones académicas que efectúan estos estudios, haciéndose más numerosos con el paso del tiempo los estudios realizados por compañías farmacéuticas. E. Jiménez previene al respecto sobre el continuo aumento de las tasas de respuesta a placebo en los ensayos de nuevos tratamientos si no se proponen soluciones concretas a los elementos que están generando esta tendencia actual (18). Correll ofrece una revisión completa en la evaluación de los factores implicados en esta problemática para así parar con el círculo vicioso y eliminar los obstáculos en la propuesta de tratamientos realmente efectivos para pacientes esquizofrénicos (19).

### PLACEBO EN TRASTORNOS ANSIOSOS

Un metaanálisis del Quality Assurance Project encontró una tasa de efecto placebo de un 53% en el trastorno de ansiedad generalizada, 23% en agorafobia y 21% en trastorno obsesivo compulsivo (20). Así mismo, en estudios para tratamiento de fobia social, se han encontrado tasas de respuesta placebo cercanas al 20% (21). Un estudio realizado en individuos con fobia social demostraba una mejoría significativa en sus síntomas emocionales y cognitivos al usar un brebaje placebo luego de someterse a un discurso público. Esta mejoría se daba solo en hombres y era mayor mientras mayor fueran las expectativas del alivio que generaría el alcohol, demostrando la importancia de ambos factores en los efectos de las sustancias psicoactivas (22). Reconociendo que pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC) poseen una tasa de efecto placebo mucho menor si se comparan con pacientes que padezcan otro tipo de trastorno ansioso (23), y que pacientes con trastorno por déficit atencional y esquizofrenia presentan tasas de efecto placebo bajas contrastando con trastornos depresivos o ansiosos (24), parece lógica la búsqueda del origen de aquellas diferencias tan evidentes. Al respecto, se plantea como explicación la prevalencia de diferentes anomalías neurofisiológicas según sea el trastorno determinado, pudiendo corresponder a defectos en mecanismos hedónicos en el caso de pacientes con TOC, o a anomalías en el circuito de recompensa en el caso del trastorno por déficit atencional, o incluso en alteraciones en la construcción de significado en las situaciones terapéuticas en el caso de pacientes con esquizofrenia (25), lo que llevaría a incentivar o dificultar la generación del mecanismo placebo en cada patología.

Con el afán de profundizar en la ansiedad como síntoma aislado, se realizó un estudio con pacientes

con altos puntajes de ansiedad según la escala State-Trait Anxiety Inventory (STAI-S) luego de una cirugía. Para la reducción de la ansiedad algunos pacientes fueron tratados a su conciencia con diazepam mientras otros pacientes fueron sometidos a dosis ocultas de este, encontrándose que en los sujetos que recibieron la dosis a conciencia hubo un decremento significativo de la ansiedad, mientras que en aquellos que recibieron diazepam de modo oculto no hubo efectividad para disminuirla. Así mismo, cuando se interrumpió la dosis de diazepam con conocimiento por parte del paciente, la ansiedad aumentaba luego de 4 a 8 horas, mientras que cuando la interrupción era oculta no existía incremento de la ansiedad (26). Los hallazgos anteriores concuerdan con observaciones respecto a que la administración oculta de tratamiento para pacientes con dolor, ansiedad o enfermedad de Parkinson tiene menor efecto que la administración dada con el paciente consciente de esta y en un contexto clínico rutinario.

### MECANISMOS PSICOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL EFECTO PLACEBO

Una teoría para explicar el fundamento psicológico de este fenómeno considera al efecto placebo como un ejemplo de condicionamiento clásico. De esta manera, aspectos del ambiente clínico pueden actuar como un estímulo condicionado que genera una respuesta terapéutica en ausencia de un principio activo. Como ejemplo tenemos el estudio de Voudouris (27), donde se asoció la aplicación de una crema analgésica placebo a la provocación de dolor, dolor que se fue reduciendo consecutivamente desde el nivel basal sin que los pacientes estuvieran conscientes de ello. Al comparar el grupo previamente condicionado con el que estaba libre de condicionamiento se observó que la reducción del dolor en el grupo condicionado fue significativamente mayor. Otra explicación pone énfasis en la expectativa generada secundaria a un compromiso cognitivo, es decir, la anticipación propia del paciente de un resultado positivo o negativo basándose en variables como instrucciones verbales, experiencia previa o trato con el personal de salud. Esta anticipación sobre el futuro genera cambios internos que resultan en experiencias específicas (algesia o hiperalgesia i.e placebo o nocebo) y dependiendo del grado de expectativa, se pueden obtener respuestas también graduadas: lo anterior se verifica en un estudio donde observó que la aplicación de una misma crema en tres áreas contiguas de la piel induce mayor analgesia según la potencia de las palabras que se verbalizan durante la aplicación (28). La expectativa de un dolor futuro puede ser modulada tanto

por factores cognitivos y emocionales tales como el deseo, la autoeficacia y el “self-reinforcing feedback”: el deseo es la dimensión de la experiencia donde se quiere la ocurrencia o no de un suceso (29), la autoeficacia es la creencia de ser capaz de manejar la enfermedad y el “self-reinforcing feedback” es un circuito positivo donde el sujeto está selectivamente atento a signos de mejoría, considerando a estos como una evidencia de que el tratamiento placebo está siendo exitoso. Lo anterior ha sido a veces denominado foco somático, es decir, el grado en el que el individuo se focaliza en sus síntomas (29). Considerando que el esperar un resultado clínico beneficioso es una forma de recompensa, el mecanismo de recompensa surge como protagonista en la interacción de los circuitos que condicionan la respuesta placebo (30). Se reconoce también la importancia que juega la disminución de la ansiedad en este fenómeno, concordante con el rol que posee la ansiedad anticipatoria en su contraparte, la respuesta nocebo. Variables situacionales y de personalidad también interactúan para hacer posible la respuesta placebo, observándose que aquellos individuos pesimistas tienen mayor probabilidad de experimentar los síntomas que estos esperaban de la administración del placebo (31).

## CONCLUSIÓN

La psiquiatría actualmente se haya frente a la presión de responder con efectividad a las diversas enfermedades mentales en un contexto de avances científicos que pretenden alcanzar una solución farmacológica a estas como respuesta a la comprensión cada vez mayor de la neurofisiología de los procesos cognitivos y emocionales. Es en este ambiente de biologización donde el reconocimiento de que agentes no farmacológicos puedan revertir o mejorar procesos con estructuras y circuitos ya adjudicados parece producir aversión y desconfianza. A pesar de ello, es en los mismos estudios en pos de establecer medicamentos como solución a diversas enfermedades donde encontramos datos duros que muestran que gran parte de la resolución de estas –o una porción no menor– se debe a la íntima relación creada entre factores ambientales y el complejo binomio cognición/emoción del paciente.

El reconocimiento de que hay mecanismos psicológicos bien definidos implicado en el efecto placebo/nocebo nos debe llevar a plantearnos una serie de preguntas de importancia clínica. Por ejemplo: ¿hasta qué punto son los medicamentos recetados una medida efectiva para ayudar a individuos afectados por trastornos mentales?, ¿cómo podemos utilizar el conocimiento acerca de este efecto a favor del proceso terapéutico

dándole mucho mayor potencia incluso a una intervención farmacológica bien definida? La transversalidad del impacto de este fenómeno en psiquiatría –y de su contraparte, el efecto nocebo– ya ha sido vislumbrada por múltiples investigadores y clínicos a través de la historia. Así mismo –a pesar de los críticos que dudaban de su real existencia como fenómeno en sí mismo– ya se reconoce su autonomía y sustrato biológico. Considerando lo anterior, es menester poner una pausa a la sobrevaloración de la farmacología como única salida a las patologías de la psique y considerarla con la real efectividad que posee y sus limitantes correspondientes. Lo anterior no significa desvincularnos de la objetivización que otorga el conocimiento de los circuitos y sustancias neuroendocrinas subyacentes al comportamiento humano, sino más bien comprender que la mejoría del trastorno en cuestión abarca más aspectos que administrar un agente que actúe sobre los 2 o 4 circuitos que por teoría se reconocen como involucrados. Después de todo, incluso las expectativas del paciente son capaces de producir un cambio biológico a veces tan evidente como aquel producto de una intervención farmacológica. Por cierto, la correcta utilización del efecto placebo/nocebo a favor del paciente implica avanzar en reconocer en qué circunstancias este es de mayor magnitud y en cuáles su importancia es de menor cuantía o solo debe ser considerado de manera colaborativa, como pudiera ser en los casos de psicosis, déficit atencional o trastorno obsesivo compulsivo. Para cada caso tenemos que aprender a realizar un esfuerzo por ejecutar una personalización que es requerida en todo tratamiento psiquiátrico exitoso.

## REFERENCIA

1. Beecher HK. The powerful placebo. *J Amer Med Assoc* 1955; 159: 1602-6
2. Kradin R. *The Placebo Response: Power of Unconscious*. Healing. London: Routledge; 2008. (This is a novel consideration of the science of placebo effects and their link to developmental neurobiology)
3. Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A. The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 578-83
4. Sibille M, Deigat N, Janin A, Kirkesseli S, Vital Durand D. Adverse events in phase-I studies: a report in 1015 healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 13-20
5. Ferreres J. Efecto nocebo: la otra cara del placebo. *Med Clin (Barc)* 2004; 122(13): 511-6
6. Shapiro AK. Etiological factors in placebo effects. *JAMA* 1964; 187: 712-715
7. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLOS Med*. 2008; 5: 260-268

8. Fournier JC, De Rubeis RJ, Hollon SD, *et al.* Antidepressant drug effects and depression severity, a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303: 47-53
9. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56-62
10. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD009138
11. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 159, 728-737
12. Leuchter. Changes in Brain Function of Depressed Subjects During Treatment With Placebo. *Am J Psychiatry* 159: 1, January 2002
13. Leuchter. Pretreatment neurophysiological and clinical characteristics of placebo responders in treatment trials for major depression. *Psychopharmacology* (2004) 177: 15-22
14. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M, 2002. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Journal of the American Medical Association* 287, 1840-1847
15. Winfried Rief. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials *Journal of Affective Disorders* 118 (2009) 1-8
16. Khan A, Kolts RL, Rapaport MH, *et al.* Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 743-749
17. Agid *et al.* Meta-Regression Analysis of Placebo Response in Antipsychotic Trials. 1970-2010. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1335-1344
18. E. Jiménez. El papel del placebo en ensayos clínicos en esquizofrenia. *Psiquiatr Biol* 2013; 20(4): 63-69
19. Correll CU, Kishimoto T, Kane JM. Randomized controlled trials in schizophrenia: Opportunities, limitations, and trial design alternatives. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011; 13: 155-72.7
20. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy (Editorial). *Br J Psychiatry* 2001; 178: 192-194
21. Davidson. Treatment of Social Phobia With Clonazepam and Placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology* December 1993
22. Kenneth Abrams. The moderating effects of tension-reduction alcohol outcome expectancies on placebo responding in individuals with social phobia. *Addictive Behaviors* Volume 29, Issue 6, August 2004, Pages 1221-1224
23. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH. The pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacopsychiatry* 1993, 26(Suppl 1): 24-29
24. Blum K, Chen AL, Braverman ER, *et al.* Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008, 4: 893-918
25. Richard L. Kradin. Placebo Response: A Consideration of its Role in Therapeutics. *Curr Psychiatry Rep* (2011) 13: 37-42
26. Luana Colloca. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 679-684
27. Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo response. *Pain* 1990; 43: 121-128
28. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999; 83: 147-156
29. Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effects: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008; 59: 565-590
30. Lidstone SC, Stoessl AJ. Understanding the placebo effect: contributions from neuroimaging. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 176-185
31. Geers AL. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res* 2005; 58: 121-7