

RETO 3

Memoria final

80.601 PCR2 Inv. Neurociencia Cognitiva y
Tecn. de la Información

Andrea Traverso Fernández

Título

Efectividad del Placebo Activo Reforzado por Condicionamiento Clásico frente a Alprazolam en el Tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizado.

Acrónimo

PACvA (Placebo Activo con Condicionamiento Versus Alprazolam).

Resumen científico

Estudios de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional (RMF), muestran similitudes entre las manifestaciones neurobiológicas del efecto placebo y los tratamientos farmacológicos (Benedetti et al., 2011; Lieberman, 2004). Dentro de los trastornos psicológicos, la ansiedad representa una afección particularmente compleja de evaluar debido a su amplia comorbilidad (Benedetti et al., 2011; Murray y Stoessl, 2013). Por este motivo, y dada su alta incidencia en la población española, es relevante investigar los beneficios clínicos del efecto placebo en el Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG). Para ello, se propone usar el efecto placebo mediante un placebo activo (difenhidramina) como tratamiento, reforzado por condicionamiento clásico y verbalizaciones (Tu, 2022; Benedetti, 2006), y compararlo con el Alprazolam, psicofármaco de primera línea en España. El proyecto sigue un diseño de ensayo clínico experimental doble ciego compuesto de dos grupos (Alprazolam vs. Placebo activo condicionado) con el que se pretende explorar el potencial papel modulador del placebo en la ansiedad y desarrollar tratamientos alternativos, seguros y eficaces.

Palabras clave

Placebo Activo, Efecto Placebo, Alprazolam, TAG, Condicionamiento Clásico.

Resumen de la propuesta para un público no especializado

El Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG) es un trastorno mental que afecta a una cantidad importante de personas. Sin embargo, estudiarlo para averiguar cómo tratarlo resulta especialmente difícil. Esto es así porque se presenta muy frecuentemente junto con otros trastornos mentales, o junto a otras enfermedades que cursan unos síntomas muy parecidos. Si bien ya existen en la actualidad tratamientos relativamente eficaces para tratar la ansiedad, estos tienen efectos secundarios negativos sobre la salud. Este es el caso del Alprazolam. Entre los efectos secundarios más preocupantes para la salud se encuentra la tolerancia y adicción que tiende a producir. Por todo ello, se hace pertinente estudiar tratamientos más inanes. En este estudio se compara el efecto del Alprazolam con un placebo. Un placebo es una sustancia inerte, es decir, sin actividad terapéutica específica. El efecto placebo, en cambio, hace referencia al fenómeno psicológico por el cual se da una respuesta terapéutica positiva ante una sustancia sin propiedades terapéuticas específicas.

En estudios biomédicos de este tipo es muy frecuente administrar la sustancia que se quiere probar con otra sustancia que no tenga ningún efecto. Esta sustancia sería el placebo. En este proyecto, el placebo administrado es un placebo activo, esto es, una sustancia que simula algunos efectos secundarios del Alprazolam. El placebo activo se combinará con condicionamiento clásico y verbalizaciones para que los sujetos esperen mejores efectos de la sustancia. Es por este motivo que la administración del placebo tendrá lugar en un entorno clínico, con respuestas positivas por parte de los médicos y estímulos visuales (una pastilla similar al Alprazolam, un vídeo en el que se muestran personas tomando su medicación con actitud positiva, una atención médica de la que se espera la “curación” o el alivio sintomático) para reforzar las expectativas terapéuticas positivas. Esto se hará para que la persona a la que se esté administrando la sustancia asocie el efecto positivo de estos estímulos positivos con la ingesta de la medicación y con las expectativas que tiene de curarse. En el experimento habrá dos grupos, cada uno de 40 personas. A uno de los grupos se le administrará el Alprazolam, y al otro el placebo activo condicionado con verbalizaciones positivas sobre la eficacia del fármaco. Esto sucederá durante cinco días, con una toma por día. Los efectos se medirán a partir de una prueba que mide la ansiedad-estado, el test BAI, y también a partir de imágenes de resonancia magnética, una técnica no invasiva que permite ver en tiempo real las áreas del cerebro que están activas. Midiendo el antes y el después del tratamiento, podremos ver si el placebo tiene un efecto equiparable al Alprazolam con el fin de encontrar una alternativa terapéutica más segura.

Situación actual

El efecto placebo es un fenómeno psicobiológico que ocurre en el cerebro del paciente tras la administración de una sustancia inerte o un tratamiento simulado acompañado de sugerencias verbales o señales de beneficio clínico (Benedetti et al., 2011). Este efecto no se debe únicamente a la sustancia inerte, ya que, por ejemplo, las soluciones salinas o pastillas de azúcar no adquieren propiedades terapéuticas por sí mismas (Benedetti et al., 2011), sino al paciente, pues el placebo no reside en el fármaco o el procedimiento en sí, sino en la propia mente del paciente (Tu et al., 2022).

Numerosos estudios han demostrado que las expectativas de recibir tratamiento inducen efectos placebo y nocebo (Tu et al., 2022). Actualmente, se conoce que una proporción significativa de la mejoría clínica, en particular, la que se relaciona con el alivio subjetivo de los síntomas, se puede atribuir a los efectos placebo (Tu et al., 2022). De acuerdo con la literatura, se han identificado tres vías principales para inducir efectos placebo y nocebo: el condicionamiento, las instrucciones verbales y la observación social o el aprendizaje vicario (Belcher et al., 2018; Tu et al., 2022). Por ejemplo, estímulos visuales o táctiles asociados repetidamente con medicamentos efectivos pueden convertirse en estímulos condicionados (Benedetti et al., 2011; Tu et al., 2022). Del mismo modo, las verbalizaciones y un estilo comunicativo de apoyo entre pacientes y médicos se ha demostrado que desencadena efectos placebo (Tu et al., 2022; Benedetti, 2006).

En el contexto del TAG, se ha demostrado que la ansiedad es modulada por las expectativas, ya que anticipar un resultado negativo tiene como objetivo anticipar una posible amenaza, aumentando así la ansiedad, mientras que la expectativa de un resultado positivo puede reducirla y activar las redes neuronales de recompensa (Benedetti et al., 2011). En este sentido, algunos estudios han confirmado que la ansiedad disminuye tras la administración de placebo. Gracias a la expectativa de que un síntoma angustiante remita en breve, la ansiedad tiende a disminuir, lo que apunta a las expectativas de un evento futuro como un mecanismo clave que regula diversas funciones fisiológicas (Benedetti et al., 2011).

Técnicas de neuroimagen, como la RMF, han permitido observar similitudes sustanciales entre las manifestaciones neurobiológicas del efecto placebo y las terapias activas (Frisaldi et al., 2023; Tu et al., 2022; Fiorio et al., 2022). Por ejemplo, en el tratamiento de la depresión, se ha demostrado que los placebos alteran la actividad cerebral de la misma manera que la fluoxetina, un medicamento antidepresivo de referencia (Lieberman et al., 2004). De la misma manera, en la ansiedad, estudios de neuroimagen han mostrado que los placebos pueden modular emociones al reducir la actividad en áreas cerebrales asociadas con la ansiedad, como la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal lateral y la amígdala (Furmark et al., 2008; Murray y Stoessl, 2013). Estos hallazgos sugieren que el placebo puede imitar los efectos de los agentes activos, produciendo cambios en la actividad cerebral similares a los agentes farmacológicos que están reemplazando (Lieberman et al., 2004; Benedetti et al., 2005; Siegel y Peterson, 2022).

Sin embargo, el condicionamiento operante se ha propuesto recientemente como un nuevo mecanismo de efectos placebo y, como afirman investigadores recientes como la de Tu et

al. (2022), “ningún estudio clínico ha examinado empíricamente su capacidad para producir efectos placebo en pacientes” (p. 5, [traducción propia]). Con motivo de este ámbito de estudio reciente, el presente proyecto se propone explorar la efectividad del placebo bajo condicionamiento clásico pero introduciendo verbalizaciones de carácter operante, en el sentido de que son emitidas como respuesta a los reportes de efectos secundarios negativos de los pacientes y a la toma del tratamiento.

Por otro lado, los investigadores Siegel y Peterson (2022) y Berna et al. (2017) demostraron que la adición de placebos activos con efectos nocebos similares al tratamiento activo aumentaba las creencias de que uno “había recibido medicación activa, lo que, a su vez, aumentó la analgesia” (p. 1, [traducción propia]). En este estudio se reconoce la falta de referencias de diseños experimentales similares. Esta ausencia de investigación ha motivado que en el presente proyecto se haya decidido escoger un diseño experimental con un placebo activo que presenta efectos secundarios similares (con valencia negativa) a los del Alprazolam.

Asimismo, la investigación en neuroimagen de efectos placebo derivados del condicionamiento clásico, si bien aumenta, sigue siendo escasa a pesar de evidencias prometedoras sobre su aplicación (Liebermann et al., 2004; Benedetti et al., 2011). Por este motivo, se hace pertinente proponer investigaciones que busquen comprender el papel modulador del efecto placebo en trastornos de incidencia y prevalencia elevada como el TAG, así como comprender los correlatos neurales que la median. Con motivo del testigo que dejan las investigaciones citadas, el presente trabajo se propone explorar el papel modulador del efecto placebo en la ansiedad y acercarse así a determinar su potencial como alternativa terapéutica al Alprazolam.

Objetivo general y objetivos específicos

Objetivo general

Comparar la efectividad del tratamiento con placebo activo reforzado mediante condicionamiento clásico en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG) con el tratamiento con Alprazolam.

Objetivos específicos

- Objetivo 1: Comparar la eficacia entre el tratamiento con placebo activo (difenhidramina) reforzado mediante condicionamiento clásico y el tratamiento con Alprazolam sobre la reducción de los síntomas de ansiedad auto-reportados por los pacientes, evaluados mediante el cuestionario estandarizado Inventario de Ansiedad de Beck (BAI).
- Objetivo 2: Comparar los cambios neurobiológicos en las regiones cerebrales relacionadas con los cambios subjetivos en los síntomas del TAG, tanto del grupo tratado con placebo activo (difenhidramina) reforzado mediante condicionamiento clásico como del grupo tratado con Alprazolam, empleando la técnica de neuroimagen Resonancia Magnética Funcional (RMf).

Hipótesis específicas de la propuesta

- **Hipótesis 1:** Tanto el tratamiento con placebo bajo condicionamiento clásico como el tratamiento con Alprazolam reducirán los síntomas de ansiedad auto-reportados por los pacientes de manera comparable a corto plazo.
- **Hipótesis 2:** Los cambios neurobiológicos observados en pacientes con TAG tratados con placebo bajo condicionamiento clásico serán similares a los cambios observados en pacientes tratados con Alprazolam en regiones cerebrales asociadas con la regulación de la ansiedad.

Metodología y plan de trabajo

- **Diseño de estudio**

El proyecto se realizará mediante un diseño de **estudio clínico experimental aleatorizado doble ciego**. Siguiendo el criterio que se establece para los estudios experimentales que buscan comparar el placebo con una intervención estándar (Manterola et al., 2019), se proponen dos grupos de participantes asignados al azar a la **condición 1 de tratamiento** con placebo activo (difenhidramina) con condicionamiento clásico y a la **condición 2 de tratamiento** con Alprazolam. Los sujetos serán apareados por edad, sexo y nivel de ansiedad. Las mediciones se realizarán **pre y post-intervención**, mediante la prueba **BAI** para evaluar síntomas de ansiedad antes y después del tratamiento, y la **RMF** para medir cambios neurobiológicos en regiones cerebrales asociadas con el TAG antes y después del tratamiento. En total, la duración de la intervención será de **5 días**.

Fase 1: Reclutamiento y selección de participantes

1. **Identificación y reclutamiento.** Se reclutarán pacientes diagnosticados con TAG, mediante la unidad de salud mental del Hospital del Mar (Barcelona).
2. **Consentimiento informado.** Se proporcionará una explicación detallada del estudio, con información sobre el procedimiento de doble ciego (ni el paciente ni el investigador saben qué tratamiento se está administrando), así como las posibles reacciones adversas, la garantía de confidencialidad y el derecho a abandonar el ensayo.

Fase 2: Evaluación RMF y TAG (día 0)

- Recogida de datos clínicos y sociodemográficos de todos los participantes mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD).
- Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) para evaluar los niveles iniciales de ansiedad-estado de los participantes antes de la intervención (COP, 2013).
- Resonancia Magnética Funcional (RMf) para medir la actividad cerebral basal en áreas asociadas con la ansiedad (amígdala, corteza prefrontal medial, ínsula).

Este primer punto de medición establece el estado basal de cada participante, lo que servirá como referencia para todas las comparaciones posteriores.

Fase 3: Intervención (días 1-3). El grupo 2 se expondrá a técnicas de condicionamiento. Según estudios (Belcher et al., 2018; Benedetti et al., 2011), las expectativas conducen a efectos placebo, y pueden formarse a partir de información aprendida del entorno, a través de experiencias personales y de la anticipación de beneficios. En este sentido, se propone: 1) emparejar señales de alivio sintomático aprendidas con Alprazolam para su posterior asociación con el placebo activo, 2) reforzar la creencia de eficacia del placebo activo mediante verbalizaciones que aumenten las expectativas de respuesta en ausencia del

fármaco, y 3) reforzar las expectativas de eficacia del placebo induciendo observacionalmente sus efectos mediante un video de un demostrador en el que un paciente ficticio reporta la reducción de la sintomatología ansiosa tras la toma del fármaco.

1. Aleatorización de los participantes. Los participantes serán aleatorizados de forma doble ciego en dos grupos. Grupo 1 (Placebo Activo + Condicionamiento Clásico): Reciben difenhidramina (placebo activo) reforzado con condicionamiento clásico (estímulos ambientales, sensoriales, reforzamiento verbal y tratamiento previo con Alprazolam durante 2 días). Grupo 2 (Alprazolam): Recibe Alprazolam (0.5 mg al día durante 2 días). La asignación se realizará mediante un sistema de aleatorización computarizada para asegurar que los grupos estén equilibrados en cuanto a características relevantes (edad, sexo, niveles de ansiedad). Esto permite evitar sesgos de distribución de las características.

2. Inicio del tratamiento con Alprazolam. La intervención será realizada por dos médicos de familia asignados para cada grupo y externas al personal investigador, que en todo momento desconocen el tipo de tratamiento que se está aplicando. En los primeros 2 días, los participantes de ambos grupos recibirán Alprazolam (0.5 mg en dosis diaria ajustada según la respuesta del paciente). El objetivo de esta fase es que el participante del grupo 1 también experimente alivio inmediato de la ansiedad, lo que reforzará el condicionamiento en ausencia del fármaco. El Alprazolam se administrará en un entorno controlado (en una consulta médica y una sala de espera), donde el paciente puede experimentar la reducción de ansiedad y asociar esta sensación con los estímulos del entorno para poder esperarlos posteriormente.

3. Condicionamiento clásico. Durante los primeros 2 días, el participante del grupo 1 tomará **Alprazolam** en un entorno clínico en el que se controlarán especialmente los siguientes estímulos. **Visuales:** En la sala de espera a los efectos del Alprazolam, se proyectará un vídeo en el que se muestran a personas tomando una pastilla, con actitud alegre y calmada. **Ambientales:** El lugar de la toma, además de estar emplazado dentro de un complejo hospitalario, es una sala convencional de consulta médica con la intención de reforzar la asociación curativa al fármaco. En la ventana de efectividad del Alprazolam, durante los 5-10 minutos tras la toma, el paciente esperará en una sala de espera en la que se reproduce el vídeo demostrativo. **Sensoriales:** El placebo se presentará de la misma manera que un medicamento en cápsulas convencional: el investigador extraerá la cápsula de un blister acompañado de un vaso de agua para su ingesta. **Verbales:** Las doctoras reforzarán verbalmente los efectos de la medicación diciendo frases como: “Este medicamento se ha diseñado para reducir la ansiedad de manera rápida y efectiva, en poco tiempo empezarás a encontrarte mejor”. Con estos estímulos se pretende reforzar positivamente la efectividad del fármaco, influenciada por las creencias que median el efecto placebo (Belcher et al., 2018; Benedetti et al., 2011).

Fase 4: Tratamiento condicionado: sustitución con placebo activo (difenhidramina) y monitoreo de la respuesta (días 3-5). A partir del día 3, el grupo 2 continuará con la toma de Alprazolam siguiendo el proceso anterior. En cambio, en el grupo 1 se reemplazará el Alprazolam por difenhidramina (25 mg), el fármaco que actuará como placebo activo y que será administrado siguiendo las recomendaciones anteriores creadas para continuar con el proceso de condicionamiento. Durante esta fase, siguiendo el proceso previo, los participantes serán instruidos sobre la importancia de tomar el medicamento (placebo activo) regularmente para reducir la ansiedad, reforzando las expectativas positivas (por ejemplo: “Este medicamento es eficaz para aliviar la ansiedad”). Además, se realizará un

monitoreo de los efectos secundarios, de manera que los participantes puedan reportar cualquier síntoma adverso a las doctoras. Se reforzarán las expectativas del placebo al momento, por ejemplo, respondiendo: “Algunos efectos adversos son indicativos normales de que su sistema nervioso está respondiendo bien al tratamiento, por lo que la respuesta de ansiedad se irá reduciendo progresivamente”.

Fase 6: Evaluación final (día 5)

- Test BAI: Evaluación de niveles de ansiedad tras 5 días de tratamiento en ambos grupos.
- Resonancia Magnética Funcional (RMF): Medición de los cambios en la actividad cerebral tras el tratamiento con placebo activo y Alprazolam en ambos grupos. La áreas principales de interés son la corteza prefrontal ventrolateral derecha, corteza cingulada anterior dorsal, la amígdala, la corteza orbitofrontal lateral, la corteza prefrontal, la ínsula y el tálamo (Lieberman et al., 2004; Wager et al., 2004; Furmark et al., 2008).

Las mediciones se realizan una hora después de la última toma del tratamiento. Tras las mediciones finales se procedería al análisis de datos.

- **Ámbito y población de referencia.** Se espera que se generalicen los resultados del estudio a las personas diagnosticadas de TAG.
- **Criterios de inclusión y exclusión.** Se incluirán a aquellos participantes diagnosticados con TAG según criterios del DSM-5, con una edad comprendida entre 18 y 65 años, que no hayan iniciado tratamiento farmacológico y psicoterapéutico específico para TAG en los últimos 3 meses y que residan en Barcelona. No se incluirán pacientes diagnosticados de otros trastornos psicológicos que no sean el TAG, tampoco a pacientes que padezcan trastornos comórbidos graves, que presenten agorafobia, que hagan uso de medicación psicotrópica, que presenten condiciones médicas que contraindiquen la difenhidramina o el Alprazolam, así como indicios de riesgo de suicidio o una enfermedad orgánica cerebral. Se excluirán también pacientes en estado de embarazo o lactancia.
- **Tamaño de la muestra.** Siguiendo un criterio coincidente con la literatura en la que se establecen muestras de este tamaño en estudios con Alprazolam (Martin et al., 2007), el número total de sujetos sería de $n=120$, asignando 30 a cada grupo. Sin embargo, en estudios clínicos es frecuente que un cierto número de pacientes abandonen el experimento. Normalmente, esto se debe a que no perciben los efectos de las sustancias administradas y, por tanto, ninguna mejoría. En consecuencia, se propone aumentar la muestra a unos 160 participantes, 40 por grupo.
- **Materiales e instrumentos.** Se necesitarán pruebas neuropsicológicas como el inventario BAI, fármacos como la difenhidramina y el Alprazolam y sus blisters enmascarados. Se requiere material audiovisual como el vídeo demostrativo.
- **Variables independientes y dependientes.** Las variables independientes a controlar son el tipo de tratamiento (placebo activo con condicionamiento versus Alprazolam); las variables dependientes son el nivel de ansiedad (BAI) y la actividad cerebral (RMF).
- **Recursos y equipamientos.** Se requerirá una batería de tests STAI para la identificación de los niveles de ansiedad, además de un equipo de RMF y el software SPM para procesar los datos (Cox y Hyde, 1997). Asimismo, se requerirá una sala equipada. Para la administración de medicamentos, se requieren dos médicos generales.
- **Equipo de investigadores e instituciones.** La institución colaboradora que permitirá la realización del proyecto será el Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB), situado junto al Hospital del Mar (Barcelona) (PRBB, 2025). En concreto, en el marco del Programa de Neurociencias, en el grupo de investigación de Salud Mental (INIM, 2025).

Esta institución, al colaborar con el Hospital del Mar, podrá conceder para la presente investigación el espacio y los equipos necesarios, además de los pacientes diagnosticados con TAG. Como personal investigador, se requerirá contar con neuropsicólogas experimentadas en el análisis por RMF, además de una psicóloga experimentada en análisis estadístico.

- **Análisis de datos.** Se obtendrán puntuaciones diarias cuantitativas estandarizadas del test BAI a las que se aplicarán estadísticos descriptivos (media, frecuencia, desviación estándar). Para evaluar las diferencias en los niveles de ansiedad entre grupos en dos momentos temporales (pre y post tratamiento), se realizará una análisis ANOVA de medidas repetidas. Otras variables que puedan afectar los resultados (edad, sexo, niveles iniciales de ansiedad), se controlarán mediante un análisis ANCOVA que asegure que las diferencias observadas se deben al tratamiento. Para analizar los cambios neurobiológicos que median las respuestas al tratamiento, se realizará un análisis basado en voxel, estableciendo contrastes entre la actividad de áreas cerebrales significativas: 1) antes placebo activo en comparación con después del placebo activo), 2) antes del Alprazolam en comparación con después Alprazolam), y 3) en interacción: placebo activo antes y después, en comparación con Alprazolam antes y después. Por último, se empleará un análisis de regresión lineal para explorar la relación entre los cambios de activación en áreas cerebrales específicas (pre y post intervención) y los niveles de ansiedad (pre y post intervención).
- **Implicaciones éticas del proyecto.** El proyecto será revisado y aprobado por parte del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm, 2025). Existe un riesgo de daño por la posibilidad de que los síntomas del TAG se vuelvan más latentes a medida que el experimento avanza, ya que los pacientes podrían no experimentar mejoras (hecho frecuente en placebos inertes) y, además, experimentar los efectos secundarios del Alprazolam y de la difenhidramina. Por tanto, antes de firmar el consentimiento, serán plenamente informados de que pueden experimentar un empeoramiento del TAG. Se ofrecerá compensación económica por finalizar el tratamiento, y compensación sanitaria (atención psicológica) para subsanar los inconvenientes que el experimento pudiera causar en el curso del TAG. De acuerdo con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), el reclutamiento de participantes será transparente y voluntario, proporcionando información clara sobre el tratamiento de los datos y solicitando consentimiento informado. Las técnicas propuestas, como la RMF, son no invasivas y seguras, con evaluación previa de posibles riesgos y supervisión especializada.

Cronograma

Fase 1: Desarrollo de la propuesta, financiación y acuerdos con instituciones (6 meses). Solicitud de Ayuda Ramón y Cajal para participar en el centro de investigaciones Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB) o en el centro Severo Ochoa (tiempo estimado en resolución de solicitudes entre 4 y 6 meses). Resolución definitiva de la beca (1-2 meses). Búsqueda de investigadora estadística, investigadora técnica de RMF, y dos médicos generales. Formalización de contratos tras la beca (1-2 meses).

Fase 2: Preparación de la investigación (9 meses). Elaboración de formulario con el consentimiento informado. Reclutamiento de pacientes por medio del Hospital del Mar. Compra y preparación de las pruebas BAI. Selección de muestras definitivas y elaboración

del protocolo del estudio. Elección de vídeo demostrativo. Coordinación con la investigadora auxiliar y preparación del equipo RMF y la sala.

Fase 3: Realización del estudio (1 mes). Recogida de datos clínicos y sociodemográficos. Evaluación de niveles de ansiedad (BAI). Asignación de los participantes a cada grupo. Medición mediante RMF. Tratamiento durante 5 días.

Fase 4: Análisis estadístico de los datos obtenidos (6 meses).

Fase 5: Elaboración del artículo de la investigación (6 meses).

Fase 6: Difusión de resultados (5 meses). Publicación de los resultados en revista científica (p. ej., Journal of Neuroscience). Tiempo estimado de aceptación del artículo: entre 4 y 6 meses. Comunicación de los resultados en conferencias.

Impacto científico, clínico, social y tecnológico de la propuesta

Teniendo en cuenta que España es el tercer país de la UE en recetar antidepresivos, entre las que se cuentan las benzodiazepinas como el Alprazolam, y teniendo también en cuenta los riesgos para la salud y la relativa escasa eficacia de las terapias centradas únicamente en tratamientos farmacológicos, este estudio pretende arrojar luz sobre el poder de las expectativas, las creencias y el aprendizaje en trastornos mentales como el TAG (Benedetti et al., 2011).

Esto implica, por un lado, lograr un alto impacto científico al abordar el efecto placebo desde una perspectiva innovadora, alternativa a la psicofarmacológica, al tiempo que llenará vacíos en el conocimiento sobre los mecanismos del placebo, contribuyendo al desarrollo de futuras investigaciones interdisciplinarias.

Por otro lado, este proyecto supone un alto impacto clínico y de utilidad práctica al contribuir a la mejora de los tratamientos para trastornos como el TAG, ofreciendo alternativas más accesibles y menos costosas. Esta mejora no sólo beneficia a los profesionales de la salud, sino también a la sociedad, ya que permitirá, entre otras consecuencias, reducir la dependencia de tratamientos farmacológicos y el padecimiento de efectos secundarios, teniendo esto un alto impacto en la salud pública y el bienestar de las personas.

Limitaciones del estudio

En primer lugar, no se ha encontrado en la literatura un tamaño de efecto (*effect-size*) estándar que se acepte como mejora estadísticamente significativa. Los numerosos estudios desde los años 80 hasta la actualidad sencillamente asumen que si hay una mejora que “se percibe” como significativa, entonces es que el tratamiento funciona. Debido a esto, calcular el tamaño de muestra no ha sido fácil. En segundo lugar, otro tipo de limitación práctica es el relativamente pequeño tamaño de la muestra. Existe la posibilidad de que no sea suficiente para mostrar un efecto estadísticamente significativo en el grupo administrado con placebo, aunque este se produzca. Por otro lado, existen limitaciones éticas debido al uso del engaño que implican este tipo de experimentos, las cuales se pretenden mitigar siguiendo las indicaciones del comité ético correspondiente.

Perspectiva de género

El presente estudio estratifica por género a los participantes. Los roles de género pueden influir en la percepción y manejo de la ansiedad. Se buscará una paridad de sexos en las muestras lo más cercano a una muestra 50-50%. A la hora de interpretar los datos, se tendrán en cuenta factores de género diferenciales en el efecto placebo, por ejemplo, valiéndonos de investigaciones previas en las que se evidencia que “los hombres responden más fuertemente a los tratamientos placebo, mientras que las mujeres a los tratamientos nocebo” (Frisaldi et al., 2023, p. 6, [traducción propia]). En este sentido, se recopilarán y analizarán los datos desagregados por sexo con el fin de identificar patrones específicos y evitar sesgos en los resultados.

Plan de gestión de datos de la investigación

Se recopilarán datos del BAI en formato físico (cuestionarios en papel), imágenes de RMF en formato DICOM, y datos adicionales como efectos secundarios, información clínica y sociodemográfica registrados en un archivo Excel. Los datos del BAI son cuantitativos, mientras que las imágenes de RMF, al ser analizadas en términos de patrones de activación cerebral y flujo sanguíneo regional, serán procesadas mediante el software especializado SPM para el posterior análisis estadístico. Se asegurará la calidad de los datos mediante revisiones periódicas y correcciones de anomalías. Todos los datos estarán anonimizados, encriptados y protegidos almacenándose en servidores seguros. Tras finalizar el proyecto, los datos anonimizados se preservarán en un repositorio institucional (por ejemplo, el repositorio O2 de la UOC) bajo una licencia que permita su conservación.

Plan de difusión

- **Medios de comunicación.** Colaborar con revistas (presentando un artículo de opinión sobre la investigación), medios digitales (podcasts de ciencia) y periódicos (noticia en la sección de Ciencia de El País o La Vanguardia) para presentar los hallazgos de manera accesible y atractiva a la sociedad.
- **Eventos públicos.** Organizar conferencias, charlas o exposiciones en universidades (UOC, UAB, PRBB).
- **Plataformas digitales:** Crear una web de la investigación accesible con contenido pedagógico como folletos, infografías y videos explicativos que resuman la investigación y sus implicaciones para la salud pública.
- **Congresos y colaboraciones:** Compartir los resultados en congresos y conectar con otras profesionales para promover estudios complementarios al nuestro.

Presupuesto aproximado y justificación de las partidas

Personal

- **2 investigadoras y 2 médicos.** Se requiere investigadora adicional con experiencia en análisis de datos, otra en el uso de técnicas como la RMF y equipos, y 2 doctoras que desconozcan el tratamiento para suministrárselo a cada grupo. Precio: sin partida inicial.

Materiales y suministros

- **Escáner de resonancia magnética funcional (RMF) de 3 teslas.** Modelo Philips Ingenia 3.0T o Siemens MAGNETOM Prisma, frecuente en centros de Barcelona (España). Será cedido por la institución colaboradora.
- **Fármacos.** Alprazolam: 10 cajas de 30 comprimidos, se requieren 280 comprimidos. Precio: 16,50€. Difenhidramina o Soñodor: 10 cajas de 16 comprimidos, se requieren 160 comprimidos. Precio: 96,20 €. Precio estimado: 112,70 €.
- **Blisters enmascarados.** Se requieren 440 blisters (1 para cada comprimido) para el diseño doble ciego (Daklapack, 2025). Precio estimado: 66,70 €.
- **Inventario de Ansiedad de Beck (BAI).** Disponible en Pearson Clinical (2024). Precio estipulado por uso: 1 x 115 euros el juego completo (50 hojas + Manual) + 50 hojas para los 80 participantes (73,30€). Precio estimado: 188,30 €.
- **Videos.** Plan de suscripción de 25 descargas de vídeo. Debido a la duración breve (15 segundos) de cada clip (ejemplo: iStock, 2021) se necesitan 25 clips para conformar un vídeo demostrativo de 5 minutos (iStock, 2024). Precio estimado: 141 €.

Recolección de datos

- **Software.** Para el análisis de datos RMF se requiere el SPM (gratuito) con licencia MATLAB (69 €). Precio estimado: 69 €.
- **Equipo de recogida, análisis y elaboración del proyecto.** Se requiere un ordenador de alto rendimiento. Inicialmente se dispone de equipo. Precio estimado: gratuito.
- **Internet.** Se requiere una conexión a Internet para registrar a los participantes, así como para contactar con ellos y realizar el fichaje online. De partida se dispone de conexión.
- **Impresión de documentos.** Test BAI: 80 hojas (2 cént./hoja). Precio estimado: 1,60 €.

Gastos de publicación y difusión

- **Revistas científicas.** Publicar en *Journal of Cognitive Neuroscience* es gratuito.

Infraestructura

- **Sala.** La sala de atención médica para la toma del tratamiento, la sala de espera y la sala equipada con RMF serán cedidas por la institución colaboradora.

Gastos administrativos

- **Tasas administrativas.** Autorización de la AEMPS. Presupuesto estimado: 2.500 €.
- **Comité ético.** Revisión del cumplimiento ético por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm, 2025) remitido por la AEMPS (2025). Precio estimado: 3.611,07 €

Otros gastos

- **Recompensa.** Se recompensará económicamente a los participantes para incentivar la participación en el estudio. (50€ x 80 participantes). Precio estimado: 4.000 €.

Imprevistos

- Partida para contingencias del 10% del total presupuestario: 1.072,04 €.

Presupuesto total aproximado: 11.792,41 €.

Referencias bibliográficas

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (Enero de 2025). *Relación de tasas*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/tasas/relaciontasas/>
- Belcher, A. M., Ferré, S., Martínez, P. E., & Colloca, L. (2018). Role of placebo effects in pain and neuropsychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 87(Pt B), 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.003>
- Benedetti, F., Amanzio, M., Vighetti, S., & Asteggiano, G. (2006). The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *The Journal of neuroscience*, 26(46), 12014–12022. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2947-06.2006>
- Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2011). How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 339–354. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.81>
- Berna, C., Kirsch, I., Zion, S. R., Lee, Y. C., Jensen, K. B., Sadler, P., Kaptchuk, T. J., & Edwards, R. R. (2017). Side effects can enhance treatment response through expectancy effects: an experimental analgesic randomized controlled trial. *Pain*, 158(6), 1014–1020. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000870>
- Colegio Oficial de Psicólogos (COP). (2013). *BAI: Inventario de ansiedad de Beck*. <https://www.cop.es/uploads/PDF/2013/BAI.pdf>
- Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm). (Enero de 2025). *Comité ético de investigación con medicamentos (CEIM)*. Hospital Clínic de Barcelona. <https://www.clinicbarcelona.org/ceim>
- Cox, R. W., & Hyde, J. S. (1997). Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR in biomedicine*, 10(4-5), 171–178. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1492\(199706/08\)10:4/5<171::AID-NBM453>3.0.CO;2-](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<171::AID-NBM453>3.0.CO;2-)
- Daklapack. (Enero de 2025). *Euro Blister 45 mm x 75 mm transparente*. https://www.daklapack.eu/blisters/euroblisters/euro-blister-45-mm-x-75-mm-transparent/8712963003012?utm_source=chatgpt.com
- Fiorio, M., Braga, M., Marotta, A., Villa-Sánchez, B., Edwards, M. J., Tinazzi, M., & Barbiani, D. (2022). Functional neurological disorder and placebo and nocebo effects: shared mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 18(10), 624–635. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00711-z>
- Frisaldi, E., Shaibani, A., Benedetti, F., & Pagnini, F. (2023). Placebo and nocebo effects and mechanisms associated with pharmacological interventions: an umbrella review. *BMJ open*, 13(10), e077243. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077243>
- Furmark, T., Appel, L., Henningson, S., Ahs, F., Faria, V., Linnman, C., Pissioti, A., Frans, O., Bani, M., Bettica, P., Pich, E. M., Jacobsson, E., Wahlstedt, K., Orelund, L., Långström, B., Eriksson, E., & Fredrikson, M. (2008). A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *The Journal of neuroscience*, 28(49), 13066–13074. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-08.2008>
- Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). (Enero de 2025). *Neurociencias*. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. https://imim.es/programesrecerca/neurociencias/es_index.html
- iStock. (2021). *Mujer enferma en video llamada: consulta en línea pidiendo medicamentos recetados* [Video]. iStock. <https://tinyurl.com/25ekdn6f>
- iStock. (Enero de 2024). *Planes y precios: Oferta Premium más video*. iStock. <https://www.istockphoto.com/es/planes-y-precios/oferta-premium-mas-video>

- Lieberman, M. D., Jarcho, J. M., Berman, S., Naliboff, B. D., Suyenobu, B. Y., Mandelkern, M., & Mayer, E. A. (2004). The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *NeuroImage*, 22(1), 447–455. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.037>
- Martin L. J. R., Sainz-Pardo, M., Furukawa A. T., Martin-Sanchez E., Seoane, T, Galan, C. (2007). Review: Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Psychopharmacology*, 21(7), 774-782. <https://doi.org/10.1177/0269881107077>
- Murray, D. y Stoessl, J. A. (2013). Mechanisms and therapeutic implications of the placebo effect in neurological and psychiatric conditions. *Pharmacology & Therapeutics*, 140(3), 306-318. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.07.009>
- Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB). (Enero de 2025). *Programas de investigación*. Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. <https://www.prbb.org/ciencia.php#Programas-investigacion>
- Pearson Clinical. (Enero de 2024). *BAI: Inventario de ansiedad de Beck*. Pearson. <https://tinyurl.com/4j43bmnx>
- Petersen, G. L., Finnerup, N. B., Grosen, K., Pilegaard, H. K., Tracey, I., Benedetti, F., Price, D. D., Jensen, T. S., & Vase, L. (2014). Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain*, 155(12), 2687–2698. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.036>
- Siegel, P., & Peterson, B. S. (2022). What you don't know can help you: An activating placebo effect in spider phobia. *Behaviour research and therapy*, 149, 103994. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103994>
- Tu, Y., Zhang, L., & Kong, J. (2022). Placebo and nocebo effects: from observation to harnessing and clinical application. *Translational psychiatry*, 12(1), 524. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02293-2>
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., & Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5661), 1162–1167. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>

Documentos anexos