



## Revisión

## La respuesta placebo en el consumo de cocaína: una revisión sistemática

Estela Rueda y José Francisco Navarro\*

Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universidad de Málaga, Andalucía, España



## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2022

Aceptado el 26 de octubre de 2022

## Palabras Clave:

Placebo

Cocaína

Revisión sistemática

Expectativas

Condicionamiento

## RESUMEN

El estudio de la respuesta placebo en la modulación de los efectos de las drogas de abuso está recibiendo un interés creciente. El objetivo de la presente revisión sistemática es examinar la respuesta placebo en el consumo de cocaína. Para ello realizamos una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Web of Science, PubMed y Scopus, que ha sido complementada con una búsqueda manual, incluyendo finalmente un total de 15 artículos entre ambas búsquedas. Los resultados muestran respuestas mayores tras la administración de cocaína que tras el placebo; asimismo, se ha encontrado que la exposición a los estímulos relacionados con la cocaína genera una expectativa en las personas con antecedentes de su consumo, que desempeña un papel crucial en las respuestas inducidas tanto objetivas como subjetivas (principalmente, el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial y el aumento del deseo o «craving»), que no son tan pronunciadas en los sujetos sin antecedentes de consumo. Estos resultados sugieren que este fenómeno está mediado por una historia de condicionamiento de los participantes consumidores que determina la respuesta a la droga incluso antes de ingerirla. El conocimiento del funcionamiento de la respuesta placebo en el consumo de drogas permite identificar marcadores del estado de la enfermedad, pudiendo así implementar mejores estrategias de intervención.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Placebo response in cocaine intake: A systematic review

## ABSTRACT

The study of the placebo response in the modulation of the effects of drugs of abuse is receiving increasing interest. The aim of the present systematic review is to examine the placebo response in cocaine use. For this purpose, we conducted a literature search in the Web of Science, PubMed and Scopus databases, which has been complemented with a manual search, finally including a total of 15 papers between both searches. The results indicate higher responses after cocaine administration than after placebo; moreover, it has been found that exposure to cocaine-related stimuli generates an expectancy in people with a history of cocaine use, which plays a crucial role in both objective and subjective induced responses (mainly increased heart rate and blood pressure and increased craving), which are not as pronounced in subjects without a history of cocaine use. These results suggest that this phenomenon is mediated by a conditioning history of the consuming participants that determines the response to the drug even before ingestion. Knowledge of the functioning of the placebo response in drug use allows the identification of markers of the disease state, thus allowing the implementation better intervention strategies

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved. This is an open access article under the license CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Keywords:

Placebo

Cocaine

Systematic Review

Expectancy

Conditioning

## Introducción

El efecto placebo es un fenómeno psicobiológico que se caracteriza por el surgimiento de una serie de efectos sobre la salud resultantes de la administración de un tratamiento que en realidad es inocuo, es

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: navahuma@uma.es (J. F. Navarro).

decir, que no tiene ninguna propiedad terapéutica que produzca reacciones como tal en el organismo. La expectativa de un determinado resultado desempeña un papel central en la respuesta placebo y actúa mediante diferentes mecanismos, tales como la modulación de la ansiedad y la activación de circuitos de recompensa. Asimismo, el aprendizaje representa otro factor crucial, pues el efecto placebo puede ser inducido a través de un condicionamiento, que también puede dar lugar a las respuestas placebo en los animales. Las interpretaciones actuales sobre el condicionamiento clásico sugieren que muchas de las respuestas placebo condicionadas son mediadas por complejos factores cognitivos, habiéndose constatado igualmente que determinados rasgos de personalidad y variables genéticas (polimorfismos) están asociados con una buena o mala respuesta al placebo. Se ha sugerido que los efectos relacionados con el placebo podrían estar relacionados con los procesos autorreguladores que han surgido durante la evolución como un mecanismo de defensa de nuestro organismo<sup>1</sup>.

Al igual que no existe una única respuesta placebo, tampoco existe un único mecanismo de acción asociado. Estos mecanismos han sido examinados por los investigadores desde los puntos de vista psicológico y neurobiológico. Desde una perspectiva psicológica, el efecto placebo puede explicarse básicamente mediante 2 mecanismos: la expectativa y el condicionamiento clásico. La expectativa se define como la posibilidad razonable de que algo suceda, la esperanza de conseguir algo. Es un proceso cognitivo consciente que implica un deseo de alivio y una anticipación positiva al tratamiento<sup>2,3</sup>. Pero también puede implicar la anticipación negativa en forma de ansiedad, miedo o repulsión. En este caso se le denomina «efecto nocebo». Existe amplia evidencia de que una mejora en las expectativas de los pacientes influye positiva y significativamente en los resultados clínicos<sup>4</sup>.

Por su parte, el condicionamiento clásico es un tipo de aprendizaje asociativo que puede ser una herramienta muy útil desde el punto de vista terapéutico. Cuando un placebo se administra por primera vez como sustituto de un fármaco, el efecto placebo puede aparecer. Pero el efecto placebo es superior cuando el placebo se administra a un paciente que ya ha experimentado previamente los beneficios del fármaco real. Si se recibe un placebo tras 2 experiencias previamente eficaces con un fármaco analgésico real, el efecto placebo es mucho mayor<sup>5,6</sup>. Así, el efecto placebo es un fenómeno mediado por el aprendizaje.

Los mecanismos neurobiológicos han sido analizados, especialmente en relación a la analgesia del dolor. El sistema opioide se encuentra involucrado en la analgesia al placebo, confirmándose el papel de los receptores opioides en los estudios de neuroimagen en los que se utilizaron modelos de dolor para demostrar que la expectativa de actividad inducida por analgesia en áreas clave en el cerebro está implicada en la transmisión de opioides endógenos<sup>7</sup>. Las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones, han permitido conocer dichas áreas involucradas en la analgesia placebo. Un metaanálisis realizado a partir de 25 estudios de neuroimagen examinó la analgesia placebo mediada por las expectativas y demostró que se produce una reducción de la actividad en regiones relacionadas con la gestión del dolor, como el tálamo, la ínsula y la amígdala. En otras regiones, existe un aumento de la actividad cuando se producen expectativas positivas de disminución de dolor, por ejemplo, la corteza prefrontal, el cerebro medio que rodea la sustancia gris periacueductal, y la corteza cingulada anterior rostral<sup>8</sup>.

Desde los primeros estudios, los investigadores del placebo también plantearon la posibilidad de que el sistema opioide no fuera el único responsable de la analgesia al placebo<sup>9</sup>. Así, se ha examinado el papel de los opioides endógenos en la analgesia con placebo, demostrando que la naloxona, un antagonista opioide, solo bloquea parcialmente la analgesia al placebo en los sujetos condicionados con ketorolaco, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, mientras que la proglumida, antagonista de la colecistoquinina, potencia el alivio del dolor con placebo. Las técnicas de neuroimagen también han permitido confirmar la relación entre las expectativas y la liberación de opioides endógenos,

así como que las vías seleccionadas son las mismas que utilizan los opioides farmacológicos (exógenos)<sup>10</sup>.

En cuanto a las áreas cerebrales implicadas, el efecto placebo tiene lugar a partir de complejos mecanismos neurobiológicos que generan neurotransmisores (endorfinas, cannabinoides y dopamina) y se activan áreas específicas en el encéfalo (como la corteza prefrontal y la amígdala), que están relacionadas con la anticipación y la recompensa. Además, un placebo puede influir en la activación de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento afectivo y en el control cognitivo de las emociones. Se ha demostrado que un placebo puede modular la actividad de la corteza visual primaria, disminuyendo su interacción con la amígdala y la ínsula<sup>11</sup>. La amígdala interviene en el efecto placebo y en la regulación de las emociones<sup>12</sup>, por tanto, las redes corticales involucradas en la analgesia placebo se superponen en gran medida a las redes que participan en la regulación de los procesos emocionales<sup>13</sup>.

Existen otros factores que pueden modular el efecto placebo. Por ejemplo, algunos rasgos de personalidad pueden estar asociados a la respuesta placebo. Aunque los resultados no son totalmente concordantes, algunos estudios indican que determinados rasgos de personalidad pueden predecir la respuesta placebo. Por ejemplo, De Pascalis et al.<sup>14</sup> encontraron que las diferencias individuales en la sugestionabilidad contribuyen significativamente a la magnitud de la analgesia placebo. El mayor efecto placebo se encontró en las personas altamente sugestionables a las que se les sugirieron altas expectativas sobre la eficacia de la droga. Por su parte, Geers et al.<sup>15</sup> observaron que la personalidad y las variables situacionales interactúan para determinar la respuesta placebo. En este estudio, las personas optimistas y las personas pesimistas se asignaron aleatoriamente a uno de los 3 grupos con los que contaban. Al primer grupo se le dijo que iban a ingerir una pastilla que les produciría sensaciones desagradables (falsa expectativa), al segundo grupo se le dijo que iban a ingerir o bien una pastilla real o bien una inactiva (expectativa condicionada), mientras que al tercero se le dijo que iban a ingerir una pastilla inactiva (grupo control). Los sujetos pesimistas fueron más propensos que los optimistas a desarrollar una expectativa negativa sobre el placebo cuando se les daba una falsa expectativa, pero no cuando se generaba una expectativa condicionada. Esto sugiere que la variable de personalidad «optimista-pesimista» se relaciona con la respuesta placebo cuando se les da una falsa expectativa, pero no una expectativa condicionada. Así, la personalidad y las variables situacionales parecen interactuar a la hora de determinar o predecir la respuesta placebo.

Del mismo modo, se ha comprobado cómo la respuesta placebo en algunos trastornos psiquiátricos puede estar influida por determinados polimorfismos genéticos. El efecto de la variación genética sobre la respuesta al placebo y/o al fármaco, una interacción combinada gen-fármaco-placebo, podría dar lugar a resultados diferenciales en el placebo y a un tratamiento farmacológico u otro en función del genotipo. Aunque las interacciones de estas 3 vías son bastante improbables, hay varios informes en la literatura que proporcionan apoyo al respecto<sup>16-18</sup>. Por ejemplo, en un estudio se observó que las variaciones individuales en el genoma pueden dar lugar a diferencias en el funcionamiento de las redes moleculares de genes, microARN y proteínas. Así, al examinar los genes candidatos para la respuesta al placebo en la depresión se incluyeron varios genes en la vía serotoninérgica y se encontró una asociación significativa entre la remisión del placebo con el transportador de serotonina, lo que sugiere que la variación genética en los polimorfismos TPH2 y 5-HTTLPR podrían ser biomarcadores potenciales de la respuesta al placebo<sup>19</sup>. En otro estudio sobre los genes candidatos del trastorno de ansiedad social, encontraron que la reducción de síntomas de ansiedad en respuesta al placebo se acompañó de una reducción de la actividad de la amígdala<sup>20</sup>. Además, el polimorfismo de un solo nucleótido rs6265 en el factor neurotrófico derivado del cerebro codifica una sustitución de valina (val) a metionina (met) en el codón 66. La variación genética en rs6265 se ha asociado con una mayor dopamina D2 inducida por placebo y una activación de dopamina D3 en homocigotos del alelo rs6265 val en comparación con portadores del alelo met (homocigotos de un alelo met menos

activo se han asociado con niveles más altos de dopamina en la corteza prefrontal, una región implicada en la vía de respuesta al placebo). Sin embargo, estas diferencias en la activación neuronal no se tradujeron en diferencias en analgesia con placebo evaluadas mediante las calificaciones de dolor autoinformadas<sup>21</sup>. Así, el papel de los factores genéticos en la respuesta placebo parece ser un factor importante en diversos trastornos, desde neuropsiquiátricos hasta gastrointestinales o psicósomáticos<sup>22</sup>. El conocimiento de la contribución de la variación genética a los efectos placebo permitirá tanto guiar el desarrollo de nuevas estrategias para identificar a los individuos que responden al placebo en ensayos clínicos, como refinar la práctica clínica.

Los circuitos de recompensa juegan un papel crucial en las adicciones, pues diversos efectos placebo están relacionados con circuitos de recompensa en diferentes tipos de adicciones. Por ejemplo, los efectos reforzantes de drogas de abuso como la cocaína tienen lugar a través de una compleja interacción entre efectos farmacológicos, psicológicos y respuestas condicionadas<sup>23</sup>. Kirk et al.<sup>24</sup> encontraron que la respuesta a una droga de las personas dependientes a la misma, es más placentera cuando esperan recibirla que cuando no. Además, existen datos de que, en los animales, la capacidad de las drogas para activar circuitos de recompensa (por ejemplo, el núcleo accumbens) es mayor cuando reciben cocaína en un contexto donde la han recibido previamente que en un contexto nuevo<sup>25</sup>, reflejo del aprendizaje, la expectativa y el condicionamiento.

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos, el estudio de la respuesta placebo en diferentes trastornos psiquiátricos, aunque resulta muy prometedor, hasta ahora ha sido escasamente considerado, especialmente en el ámbito de las adicciones en general<sup>26</sup> y del consumo de la cocaína en particular. Por este motivo, planteamos realizar una revisión sistemática sobre cómo funciona el placebo en el consumo de la cocaína, con el objetivo de proporcionar datos que ayuden a esclarecer este tema. En esta revisión presentamos una síntesis de la información científica disponible al respecto, con el fin tanto de conocer los mecanismos que influyen en la respuesta placebo en el consumo de la cocaína como de identificar aspectos que requieran de investigaciones adicionales, lo cual ayudaría a desarrollar una práctica clínica basada en la evidencia y disponer de más herramientas y conocimiento en la toma de decisiones sanitarias<sup>27</sup>.

## Método

La búsqueda de las investigaciones se ha realizado en las siguientes bases de datos: PubMed, Web of Science y Scopus. Las palabras clave utilizadas han sido: «placebo», «conditioning», «expectancy» y «cocaine». Concretamente, la combinación de términos introducida fue la siguiente:

- PubMed: (placebo[Title/Abstract]) AND (conditioning[Title/Abstract]) OR (expectancy[Title/Abstract]) AND (cocaine[Title/ Abstract]).
- Web of Science: AB= (placebo) AND AB= (conditioning OR expectancy) AND AB=(cocaine).
- Scopus: (TITLE-ABS-KEY [placebo] AND TITLE-ABS-KEY [conditioning OR expectancy] AND TITLE-ABS-KEY [cocaine]).

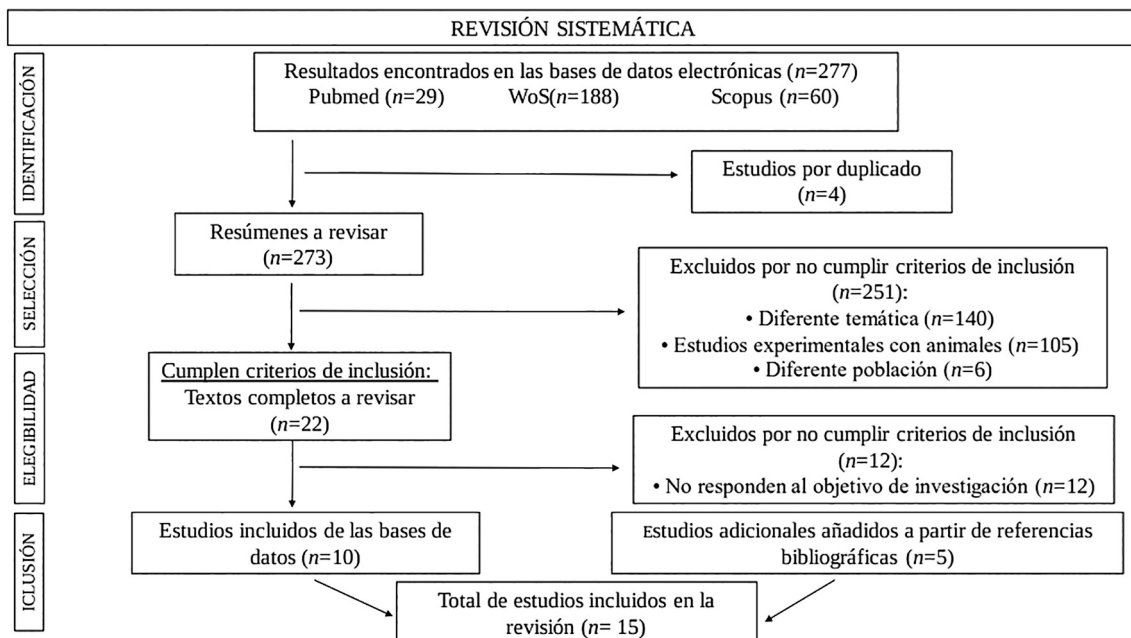
De todos los artículos encontrados en la búsqueda sistemática, solo han sido seleccionados aquellos que cumplen los siguientes criterios:

1. Artículos cuyo tema principal sea el efecto placebo en el consumo de cocaína.
2. Artículos escritos en inglés.
3. Estudios con  $N > 7$ .
4. Estudios empíricos y en humanos.

## Resultados

En una primera búsqueda, el número de artículos encontrados fue de 277. Tras el proceso de identificación, se pasó a la selección y, de este total, se eliminaron 4 artículos duplicados. Posteriormente, evaluando los estudios potenciales respecto a los criterios de inclusión, se eliminaron 263 estudios más (140 por el título, 111 tras la lectura del resumen y 12 tras la lectura completa). Por tanto, tras la búsqueda electrónica quedaron 10 estudios válidos. No obstante, dichos resultados han sido ampliados a través de una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de los artículos previamente seleccionados. Con este procedimiento, se añadieron 5 artículos válidos más por lo que, finalmente, el total de artículos incluidos en la revisión ascendió a 15.

Diagrama de flujo sobre el proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los artículos.



En la **tabla 1** se presenta un resumen de los principales resultados obtenidos.

Todos los estudios fueron publicados entre los años 1989 y 2021. La muestra de participantes incluyó desde 8<sup>34,40</sup> hasta 69<sup>28</sup> participantes. La mayoría de los sujetos conocieron los diferentes estudios a través de anuncios en periódicos locales y plataformas online, si bien otros tantos provenían de hospitales o centros médicos, todos ellos ofrecidos voluntariamente. La edad media de los sujetos estaba comprendida entre los 20 y los 40 años, con una media de 30, excepto un estudio<sup>36</sup>, cuya población diana estaba comprendida entre los 18 y 25 años. En todos los estudios los varones contaban con un mayor porcentaje de participación.

En la mayoría de los estudios se ha contado con una muestra de participantes que, o bien tienen antecedentes de consumo de cocaína o están diagnosticados de trastorno por consumo de cocaína. No obstante, en los estudios de D'Amour-Horvat et al.<sup>31</sup> y de Ehrman et al.<sup>33</sup> la muestra es mixta, ya que cuenta tanto con participantes consumidores como sanos. Cabe mencionar que en el estudio de Licata et al.<sup>36</sup> incluyeron sujetos que aparecían en las carpetas de registros del campus de la universidad, y en dichos registros no se menciona el posible uso de cocaína actual o pasado.

En cuanto a las variables psicológicas estudiadas, las principales son: el deseo o «craving»<sup>28,32,33,42</sup> y la expectativa,<sup>29,38,41,42</sup>. También se midieron otras variables como la abstinencia<sup>28,33</sup>, la ansiedad<sup>34,38</sup>, los efectos subjetivos autoinformados<sup>35,40</sup>, el nivel de vigilancia<sup>35</sup>, la agresividad<sup>36</sup>, la impulsividad<sup>31</sup>, la depresión<sup>28</sup>, el nivel de aversión<sup>28</sup>, la autoeficacia<sup>28</sup>, el cansancio<sup>34</sup> y la relajación<sup>38</sup>.

Por último, con respecto a las variables físicas, las más estudiadas son la frecuencia cardíaca<sup>30,32-34,37,38,40,42</sup> y la presión arterial<sup>30,32,34,38,40,42</sup>. También se midieron otras variables como el nivel de activación de diferentes regiones cerebrales<sup>29,31</sup>, la temperatura de la piel<sup>33,34</sup>, el nivel de oxigenación en la sangre<sup>37</sup>, la disponibilidad de receptores de dopamina<sup>39</sup> y el metabolismo cerebral<sup>41</sup>.

### Descripción de los principales resultados hallados

Como se observa en la **tabla 1**, todos son estudios originales. El diseño usado en la mayoría de los trabajos fue de «doble ciego».

Para facilitar la comprensión de los resultados, se presentan divididos en 2 bloques:

1) Resultados que recogen el papel de la respuesta placebo con respecto a las principales variables psicológicas estudiadas (expectativa y «craving»): en la mayoría de las investigaciones que examinan el papel que desempeña la expectativa en las respuestas a los estímulos relacionados con la droga<sup>38,42</sup>, se observa que cuanto mayor es la expectativa sobre los efectos que va a tener ingerir la sustancia, mayor es la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Por su parte, en el estudio de Breiter et al.<sup>29</sup>, se constató que los participantes mostraron patrones de activación en la corteza lateral prefrontal y en la corteza temporo-occipital tras recibir la infusión salina retest, mientras que mostraron una baja activación de esas regiones al recibir por primera vez la infusión salina, lo que evidencia el papel que juega la expectativa en los patrones de activación de diferentes regiones cerebrales.

Además, en el estudio de Volkow et al.<sup>41</sup>, se halló que cuando se espera recibir la droga, se producen aumentos metabólicos en el tálamo (región involucrada en las respuestas condicionadas), lo cual no sucede cuando no se espera, por lo que esto pone en manifiesto que la expectativa amplifica los efectos de la droga en el cerebro. Similar a este hallazgo, en el estudio de Yamamoto et al.<sup>42</sup>, también encuentran que los participantes que esperaban recibir la droga mostraban tanto un deseo o «craving» mayor, como una frecuencia cardíaca y presión arterial mayores que los que no lo esperaban. Estos resultados sugieren que la expectativa modula las respuestas tanto subjetivas como objetivas a la cocaína, amplificando así sus efectos. Esto sucede debido a que la historia de condicionamiento de los participantes consumidores contribuye a la reactividad a las señales de cocaína, haciendo que

respondan a ella incluso antes de ingerirla, gracias al potencial que tiene la expectativa de sus efectos tanto a nivel psicológico como cerebral.

Por su parte, en todos los estudios que miden el nivel de «craving» ante las señales de cocaína<sup>28,32,33,42</sup> se ha encontrado que este aumenta ante las señales o estímulos relacionados con la droga frente a la exposición a estímulos neutrales, a excepción de un subgrupo de sujetos del estudio de Avants et al.<sup>28</sup>, quienes no muestran ningún aumento del deseo de consumo, a pesar de ser tan dependientes a la cocaína como los que sí lo muestran. Además, se ha evidenciado en el estudio de Dudish-Poulsen et al.<sup>32</sup> que ese aumento del «craving» no está relacionado con la búsqueda de la droga. Por otro lado, y como era de esperar, los resultados del estudio de Ehrman et al.<sup>33</sup> revelaron que los participantes sanos, es decir, aquellos que no tienen antecedentes de consumo de cocaína, no muestran niveles de «craving» ante la exposición a estímulos relacionados con la droga, ya que no tienen ninguna expectativa sobre sus efectos, lo que demuestra que en los participantes consumidores el motivo por el que su deseo por consumirla aumenta es porque anticipan los efectos que la sustancia va a tener según su historia de aprendizaje, evocando así respuestas condicionadas incluso antes de haber ingerido la sustancia.

2) Resultados que recogen el papel de la respuesta placebo con respecto a las principales variables físicas estudiadas (frecuencia cardíaca y presión arterial): estos resultados también demuestran la existencia de los efectos condicionados de la cocaína, pues en todos los experimentos que analizan la frecuencia cardíaca y la presión arterial<sup>32-34,37,38,40,42</sup> se ha hallado que ambas variables aumentan ante la presencia de estímulos relacionados con la cocaína, fruto de un condicionamiento clásico. De hecho, en el estudio de Casella et al.<sup>30</sup> se comprueba que en los participantes que no son expuestos a la fase de condicionamiento, el aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial es menor después de recibir la inyección de placebo que en los que sí son expuestos a esa fase, lo que vuelve a evidenciar la existencia de efectos condicionados de la cocaína. Hay que mencionar que en el estudio de Ehrman et al.<sup>33</sup>, en el que sí cuentan con participantes sanos, no se observó dicha respuesta condicionada en los participantes del grupo control, pues no cuentan con una historia de aprendizaje previa.

Por su parte, en el estudio de Yamamoto et al.<sup>42</sup> se apreció que los sujetos que sabían que iban a recibir cocaína mostraron elevaciones significativamente más altas de la frecuencia cardíaca, en comparación con los sujetos bajo condición de «ciego», apoyando de nuevo la hipótesis de que la expectativa modula incluso las respuestas objetivas a la droga. No obstante, en el estudio de Lowen et al.<sup>37</sup>, en el que todos los sujetos estaban bajo la condición de «ciego», se halló que los participantes que sí recibieron cocaína en el experimento obtuvieron tanto respuestas subjetivas significativamente más altas al fármaco, como aumentos mucho mayores en la frecuencia cardíaca que los que recibieron placebo, debido esto a los efectos cardiovasculares que la propia sustancia tiene sobre el organismo. Sin embargo, en el estudio de Muntaner et al.<sup>40</sup>, en el cual todos los participantes también estaban bajo la condición de «ciego», tanto las respuestas subjetivas como las cardiovasculares al placebo fueron similares (aunque, de nuevo, de menor magnitud) que después de una infusión de cocaína, fruto de nuevo del condicionamiento clásico.

Es importante destacar, con respecto a los estudios con muestras mixtas, que D'Amour-Horvat et al.<sup>31</sup> encontraron que los consumidores de cocaína mostraron mayores respuestas inducidas por las señales de cocaína que los controles sanos, prueba de nuevo de la influencia de la expectativa y la historia de aprendizaje en la respuesta placebo.

### Discusión

Esta revisión sistemática se centra en analizar los artículos publicados en los que se recogen investigaciones que estudian la respuesta placebo en el consumo de cocaína, incluyendo 15 estudios

**Tabla 1**  
Descripción de objetivos, muestra y resultados de los estudios incluidos en la revisión

Autores y año	Objetivos	Muestra	Resultados
<sup>a</sup> Avants et al. (1995) <sup>28</sup>	Examinar las diferencias entre los sujetos drogodependientes que responden y los que no responden a las señales de la cocaína en el laboratorio	69 individuos (42% hombres, 58% mujeres) mantenidos con metadona, diagnosticados de dependencia a opiáceos y cocaína. Su edad media es de 34 años (rango 22-46)	Se identificaron 4 grupos de sujetos en función de sus respuestas a las señales de cocaína: a) aumento del deseo y disminución de la aversión; b) aumento del deseo; c) disminución de la aversión; d) ningún aumento en el deseo y ninguna disminución de la aversión («no responden»)
<sup>a</sup> Breiter et al. (1997) <sup>29</sup>	Investigar los circuitos cerebrales que median en la euforia y en el deseo inducidos por cocaína, en comparación con una infusión salina	17 sujetos (13 varones y 4 mujeres), con una edad media de 34 años, dependientes a la cocaína a los que se les administró una infusión de cocaína mientras eran escaneados con fMRI	La infusión salina produce una baja activación en la corteza lateral prefrontal y en la corteza temporo-occipital. Los sujetos a los que se les realizaron varios estudios mostraron patrones de activación tras recibir la infusión salina retest, lo cual refleja el papel que juega la expectativa. Estos datos proporcionan evidencias de redes cerebrales dinámicamente cambiantes asociadas con la euforia y el deseo inducidos por cocaína
<sup>a</sup> Cascella et al. (1989) <sup>30</sup>	Evaluar si las respuestas cardiovasculares después de las inyecciones de placebo y cocaína van en la misma dirección. Los sujetos recibieron placebo por vía intravenosa en una habitación donde se les había administrado previamente dosis repetidas de cocaína intravenosa	30 voluntarios varones, con edades comprendidas entre 21 y 43 años. Todos han consumido alguna vez cocaína intravenosa, y 22 de ellos han consumido esa sustancia en las 2 semanas previas al estudio	La respuesta placebo se vio reflejada en un aumento de los valores basales de la presión arterial sistólica y diastólica y de la frecuencia cardíaca. El grupo control, que no estuvo expuesto a la fase de condicionamiento, mostró un aumento menor en la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica después de la inyección de placebo. Por tanto, estos resultados sugieren la existencia de efectos condicionados de la cocaína
D'Amour-Horvat et al. (2021) <sup>31</sup>	Evaluar la influencia de los rasgos de personalidad, del historial de consumo y el consumo de psicoestimulantes en la activación del circuito mesocorticolímbico ante estímulos relacionados con la cocaína en sujetos sanos y consumidores	24 voluntarios adultos (10 controles sanos y 14 consumidores de cocaína) de entre 21 y 31 años. Ninguno de los controles sanos tenía antecedentes personales o familiares de primer grado de trastornos psiquiátricos	A lo largo de las sesiones de resonancia magnética funcional (fMRI), los consumidores de cocaína mostraron mayores respuestas inducidas por las señales de cocaína que los controles sanos, tanto en el cuerpo estriado como en el mesencéfalo. Entre los consumidores de cocaína, las respuestas inducidas por señales de cocaína durante la sesión de placebo se correlacionaron con un mayor historial de consumo de fármacos estimulantes (estriado límbico, asociado y sensoriomotor). Estos resultados se han propuesto como indicadores de un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por abuso de sustancias
<sup>a</sup> Dudish-Poulsen & Hatsukami (1997) <sup>32</sup>	Explorar la relación entre el deseo y el comportamiento de búsqueda de cocaína con el uso de medidas subjetivas y de comportamiento	11 sujetos hospitalizados (6 varones y 5 mujeres) consumidores de cocaína y cuyas edades oscilan entre los 21 y los 43 años	Los resultados muestran que los sujetos informaron un deseo de consumir cocaína significativamente mayor después de la exposición a estímulos relacionados con la misma frente a la exposición a estímulos neutrales. Estos resultados indican que el deseo de consumir cocaína se puede modelar con éxito en un entorno de laboratorio. En comparación con las señales de opiáceos y de placebo, las señales relacionadas con la cocaína causaron disminuciones significativas en la temperatura de la piel, así como aumentos en la frecuencia cardíaca, en el deseo autoinformado de consumir cocaína y en la abstinencia autoinformada del consumo de esta. Además, los sujetos del grupo control, que no tenían antecedentes de consumo de cocaína ni de opiáceos, no mostraron dicha respuesta. Estos resultados sugieren que los estímulos relacionados con la cocaína evocan respuestas condicionadas en los pacientes con abuso de cocaína
<sup>a</sup> Ehrman et al. (1992) <sup>33</sup>	Evaluar el papel del condicionamiento de los estímulos relacionados con las drogas, así como examinar las respuestas tanto fisiológicas como autoinformadas a los estímulos relacionados con la cocaína tanto en los sujetos consumidores como en los no-consumidores	31 participantes con una media de 32 años, 15 varones con un historial de consumo de cocaína, pero no de opiáceos, y 16 varones sanos del grupo control sin antecedentes de consumo de drogas	Después de 18 pruebas de entrenamiento, los efectos de la cocaína en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el nivel de ansiedad fueron mayores, así como la temperatura de la piel y el nivel de cansancio fueron menores en comparación con los efectos de la cocaína después del primer ensayo de entrenamiento. Los resultados indican que el condicionamiento clásico es un mecanismo por el cual los estímulos emparejados con la cocaína adquieren efectos de estímulo emergentes
Foltin & Haney (2000) <sup>34</sup>	Determinar los efectos condicionados de estímulos neutros emparejados con la cocaína fumada	8 voluntarios (6 varones y 2 mujeres) de entre 30 y 41 años que consumen actualmente cocaína fumada, pero no buscan tratamiento	Después de 18 pruebas de entrenamiento, los efectos de la cocaína en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el nivel de ansiedad fueron mayores, así como la temperatura de la piel y el nivel de cansancio fueron menores en comparación con los efectos de la cocaína después del primer ensayo de entrenamiento. Los resultados indican que el condicionamiento clásico es un mecanismo por el cual los estímulos emparejados con la cocaína adquieren efectos de estímulo emergentes

(Continúa)

Tabla 1 (Continuación)

Autores y año	Objetivos	Muestra	Resultados
<i>Jones, et al. (2001)</i> <sup>35</sup>	Examinar los efectos reforzantes de la cocaína oral y determinar si tales efectos pueden ser influenciados por manipular los requisitos de comportamiento después de la ingestión de drogas	9 adultos voluntarios con una media de 35 años (6 varones y 3 mujeres) con un historial de mínimo 6 meses de consumo de cocaína, ya sea fumada o intravenosa, al menos 2 días a la semana, y durante las 6 semanas anteriores al estudio. Todos los participantes tienen el diagnóstico de dependencia a cocaína según los criterios del DSM-IV	En la condición de elección dependiente, todos los voluntarios eligieron significativamente la cocaína sobre el placebo en la actividad de vigilancia, mientras que eligieron placebo sobre la cocaína en la actividad de relajación. En la condición de elección independiente, los voluntarios eligieron significativamente la cocaína sobre el placebo en la actividad de vigilancia. La condición de elección independiente también mostró que los voluntarios eligieron el placebo sobre la cocaína en la actividad de relajación
<i>Licata et al. (1993)</i> <sup>36</sup>	Investigar la relación entre los efectos farmacológicos de una dosis aguda de cocaína y la agresión en humanos	30 varones licenciados entre 18 y 25 años. Para asegurar la eficacia del estudio, se les pidió a los participantes que no consumieran ningún tipo de droga o alcohol durante las 24 horas previas al estudio y que no comieran durante las 4 horas previas a la sesión experimental	Los sujetos en condición de dosis alta de cocaína se comportaron más agresivamente que los sujetos en condición de placebo, independientemente del grado de provocación. La agresividad de los participantes consumidores de cocaína puede ser consecuencia de las actividades compulsivas y violentas necesarias para adquirir la droga. Los sujetos del grupo de cocaína obtuvieron respuestas subjetivas significativamente más altas al fármaco que los que recibieron placebo, así como aumentos mucho mayores en la frecuencia cardíaca. Estos resultados revelan una diferencia estadísticamente significativa en la activación cortical visual medial medida durante los ensayos con cocaína y con solución salina
<i>Lowen et al. (2009)</i> <sup>37</sup>	Abordar la respuesta inducida por cocaína en las regiones del cerebro con altas concentraciones de receptores de dopamina mediante una resonancia magnética funcional dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD), así como los efectos no específicos de la cocaína, entre ellos, cambios cardiovasculares que pueden causar cambios en las señales BOLD	22 sujetos varones con una edad comprendida entre 21 y 34 años, con antecedentes de uso ocasional de cocaína, pero sin problemas médicos graves	Las expectativas globales se correlacionan positivamente con la presión arterial sistólica y con la frecuencia cardíaca máxima después de la administración de cocaína. Estos resultados sugieren que las expectativas juegan un papel importante en la experiencia subjetiva de los efectos de la cocaína y, por lo tanto, en la progresión del no uso al uso al uso recreativo, en la transición a abuso
<sup>a</sup> <i>Lundahl y Lukas (2007)</i> <sup>38</sup>	Comparar las expectativas del efecto de la droga con la respuesta al fármaco después de la exposición al mismo, ya que, aunque muchos estudios han demostrado que las expectativas de efectos cognitivos están asociadas con el consumo de drogas y los resultados del tratamiento, pocos estudios han realizado esta comparación	20 voluntarios (15 varones y 5 mujeres), de entre 21 y 35 años y que consumen cocaína 1-4 veces al mes	Entre los participantes que informaron de una respuesta de deseo o «craving», la exposición a las señales de cocaína disminuyó significativamente la activación de la corteza orbitofrontal medial y del cuerpo estriado. Por otro lado, cuanto más bajos sean los niveles del receptor D2 del mesencéfalo, mayor será el deseo autoinformado. Los resultados sugieren que las respuestas de liberación de dopamina a nivel cortical y subcortical podrían influir en los estados motivacionales centrados en las drogas
<sup>a</sup> <i>Milella et al. (2016)</i> <sup>39</sup>	Evaluar si las señales relacionadas con las drogas pueden inducir la liberación de dopamina (DA) en el cuerpo estriado en las personas drogodependientes, tal y como lo hace la ingesta de las mismas	12 participantes voluntarios, (10 varones y 2 mujeres) con un rango de edad de entre 31 y 48 años, con trastorno por consumo de cocaína que cumplen los criterios del DSM-IV (APA, 1994) y que no reciben tratamiento	Las respuestas cardiovasculares y subjetivas al placebo fueron similares (aunque de menor magnitud) que después de una infusión de 40 mg de cocaína. También se han encontrado evidencias de condicionamiento de las respuestas placebo sobre la presión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca. Los resultados sugieren que el condicionamiento en el laboratorio puede contribuir a las respuestas placebo observadas
<i>Muntaner et al. (1989)</i> <sup>40</sup>	Evaluar si un entorno distintivo (sala, personal, tiempo pasado en la sala, secuencia de procedimientos que conducen a las infusiones de cocaína) puede actuar como un estímulo condicionado compuesto que provoca respuestas de placebo condicionadas, después de haber sido emparejado repetidamente con infusiones de cocaína, así como demostrar si las instrucciones verbales pueden modular la ocurrencia de los efectos placebo subjetivos y cardiovasculares de la cocaína intravenosa	8 varones voluntarios de entre 27 y 42 años, con un historial de abuso de cocaína intravenosa durante las 3 semanas anteriores al estudio, negativos en VIH y sin ningún otro trastorno que no sea trastorno por abuso de sustancias	Los incrementos en el metabolismo fueron 50% mayores cuando se esperaba metilfenidato que cuando no. Los aumentos inducidos por metilfenidato en los autoinformes fueron también un 50% mayores cuando los sujetos esperaban recibirlo que cuando no lo recibían, y estaban significativamente correlacionados con los aumentos metabólicos en el tálamo. Estos hallazgos proporcionan evidencias de que la expectativa amplifica los efectos del metilfenidato en el cerebro, así como sus efectos reforzantes. También sugieren que el tálamo, una región involucrada en las respuestas condicionadas, puede mediar en la mejora de los efectos reforzantes del metilfenidato a través de la expectativa
<i>Volkow et al. (2003)</i> <sup>41</sup>	Evaluar cómo la expectativa afecta a la respuesta al metilfenidato en los consumidores de cocaína	25 participantes (21 varones y 4 mujeres) de 41 años que son adictos a la cocaína y que han consumido durante al menos los 6 meses previos al estudio. No padecen ningún otro trastorno psicológico ni ninguna enfermedad que no sea ocasionada por el consumo	Los incrementos en el metabolismo fueron 50% mayores cuando se esperaba metilfenidato que cuando no. Los aumentos inducidos por metilfenidato en los autoinformes fueron también un 50% mayores cuando los sujetos esperaban recibirlo que cuando no lo recibían, y estaban significativamente correlacionados con los aumentos metabólicos en el tálamo. Estos hallazgos proporcionan evidencias de que la expectativa amplifica los efectos del metilfenidato en el cerebro, así como sus efectos reforzantes. También sugieren que el tálamo, una región involucrada en las respuestas condicionadas, puede mediar en la mejora de los efectos reforzantes del metilfenidato a través de la expectativa

**Tabla 1** (Continuación)

Autores y año	Objetivos	Muestra	Resultados
Yamamoto et al. (2007) <sup>42</sup>	Evaluar el vínculo entre la expectativa y el «craving» por la cocaína, comparando las reacciones a diferentes grados de disponibilidad percibida de la droga	45 participantes consumidores de cocaína y que no reciben tratamiento en total, distribuidos de la siguiente forma: 33 participantes en condición de «no ciego» (28 varones y 5 mujeres), con una edad media de 34 años. 12 participantes en condición de «ciego» (9 varones y 3 mujeres), con una edad media de 39 años	En comparación con los sujetos «ciegos», los sujetos «no ciegos» tenían un deseo similar varias horas antes de la infusión, pero informaron de niveles mayores de «craving» inmediatamente antes de la ingesta de cocaína. Además, los sujetos 'no ciegos' mostraron un inicio más rápido de respuesta a la cocaína, junto con elevaciones significativamente más altas de la frecuencia cardíaca. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la expectativa modula las respuestas subjetivas y objetivas a la droga

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging; TEP: tomografía por emisión de positrones; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Artículos encontrados a partir de la búsqueda manual.

que cumplen los criterios de inclusión exigidos. Se deriva de estos artículos que la expectativa desempeña un papel crucial en las respuestas tanto subjetivas como objetivas a la cocaína, mediado este fenómeno por la historia de condicionamiento de los participantes consumidores. En los estudios de D'Amour-Horvat et al.<sup>31</sup> y Ehrman et al.<sup>33</sup>, que cuentan con participantes sanos, se encuentra que los participantes consumidores de cocaína muestran mayores respuestas inducidas por las señales de cocaína tanto objetivas como subjetivas que en los controles sanos, ya que estos últimos no cuentan con una historia de condicionamiento y, por tanto, no generan la misma expectativa de los efectos de la droga, no produciéndose así el efecto placebo.

La respuesta placebo en el consumo de drogas en general, y en concreto en el consumo de cocaína, es un fenómeno poco estudiado, por lo que se requiere todavía realizar un mayor número de investigaciones con el fin de intentar establecer los mecanismos biopsicosociales responsables de su aparición. No obstante, ya se empieza a conocer la implicación de algunos factores y de variables tanto psicológicas como físicas que desempeñan algún papel en este fenómeno.

Conocer cómo y por qué se produce la respuesta placebo puede ayudar a entender los mecanismos biológicos, psicológicos y sociales que influyen en la progresión del no uso al uso recreativo de drogas y en la transición al abuso y, por tanto, a conocer aquellos que habría que tener en cuenta de cara a implementar unas determinadas estrategias de tratamiento u otras. Además, evaluar esos mecanismos que entran en juego en las adicciones permitiría identificar marcadores del estado del trastorno, pudiendo de esta forma proporcionar un nivel adecuado de atención en función de su gravedad, así como ayudaría a identificar indicadores de un mayor riesgo de desarrollar un trastorno por abuso de sustancias, permitiendo de esta forma realizar una intervención preventiva.

Es importante llevar a cabo estudios adicionales que amplíen e intenten replicar los hallazgos encontrados hasta ahora. Por ejemplo, son necesarios estudios sistemáticos con participantes dependientes a la cocaína que no responden a los estímulos relacionados con la droga en el laboratorio, ya que esto ayudaría a esclarecer el papel que juegan los factores de condicionamiento y el aprendizaje social en el mantenimiento del comportamiento adictivo. También sería conveniente realizar tanto estudios que cuenten con un tamaño de muestra mayor, de tal forma que los resultados sean más fácilmente extrapolables, como estudios en los que los participantes se clasifiquen según sus expectativas de consumo de cocaína (positivo alto, negativo bajo vs. positivo bajo, negativo alto) y se comparen sus respuestas a la administración de la misma. Por último, sería conveniente realizar futuras revisiones sistemáticas en las que en todos los estudios recogidos se cuente con una muestra mixta, es decir, compuesta tanto por participantes consumidores (ya sea con diagnóstico de trastorno

por abuso de cocaína o con antecedentes de consumo de la misma) como sanos (es decir, sin antecedentes de consumo), de forma que los resultados relacionados con la diferencia encontrada entre ambos grupos en cuanto a cómo influye la expectativa, el condicionamiento y la historia de aprendizaje previa en la respuesta placebo estén más consolidados y sean más consistentes.

Respecto a los aspectos psicobiológicos en este campo, se están empezando a investigar. Sería importante establecer si los mecanismos de acción del efecto placebo son iguales o diferentes a los de los efectos de la cocaína, así como sería interesante estudiar cómo afectan las variantes genéticas (polimorfismos) a la respuesta placebo a nivel cerebral.

Esta revisión sistemática no está exenta de limitaciones pues, aunque se ha pretendido abarcar todos los estudios publicados acerca de la respuesta placebo en el consumo de la cocaína, se ha podido obviar algún trabajo que no cumpla los criterios de inclusión exigidos. Además, los estudios incluidos en la revisión presentan algunos problemas; por ejemplo, en el estudio de Lowen et al.<sup>37</sup>, no se utilizó una entrevista diagnóstica estructurada para descartar trastornos neurológicos o psiquiátricos, lo cual podría haber influido en los resultados hallados. En cuanto a las limitaciones de los estudios originales, otra limitación con la que cuentan algunos de ellos es que, como ocurre en el estudio de Casella et al.<sup>30</sup>, los autores no descartan la posibilidad de que los cambios en las respuestas cardiovasculares fueran producidos por un pseudocondicionamiento o por la presentación no contingente de estímulos<sup>43</sup>. También es posible que, durante la fase de condicionamiento, la propia cocaína haya sensibilizado a los sujetos. Por su parte, en el estudio de Jones et al.<sup>35</sup>, no se puede determinar si la adquisición de la discriminación entre la cocaína y el placebo afectó o no la elección posterior entre dichas sustancias. Además, no se sabe si la interacción entre el refuerzo de la cocaína y los requisitos conductuales demostrados en el estudio también ocurriría al usar dosis más altas de cocaína oral o de cocaína administrada a través de diferentes vías (por ejemplo, intravenosa), dado que es posible que la cocaína oral sea un reforzador menos potente que la cocaína administrada por vía intranasal o intravenosa. Por su parte, en el estudio de Yamamoto et al.<sup>42</sup>, la falta de una verdadera aleatorización en los grupos «no ciegos» y «ciegos», junto con el tamaño reducido de este último, hacen que sus resultados sean preliminares y estén pendientes de replicación en los ensayos diseñados de manera más rigurosa. Por último, también existe una limitación para generalizar los resultados debido a 2 motivos: en primer lugar, en la mayoría de los estudios de esta revisión el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que los resultados no son necesariamente representativos de la población; en segundo lugar, las características de la población son específicas y cada estudio ha determinado unos criterios de inclusión diferentes, aunque parecidos, para seleccionar la muestra de participantes, por lo que sería conveniente realizar en un futuro revisiones adicionales en las

que la muestra de todos los estudios seleccionados sea similar tanto en número como en características, para poder así analizar las diferencias de los resultados obtenidos y descartar que se deban a las características de la población seleccionada.

En conclusión, podemos afirmar que los resultados obtenidos en la presente revisión coinciden con los encontrados en anteriores revisiones y publicaciones<sup>1,26</sup>, subrayando la relevancia de la respuesta placebo en la modulación de los efectos de las drogas, y su posible utilidad terapéutica. Esto nos lleva a plantearnos que, si los efectos tantos subjetivos como objetivos que se pueden conseguir a través del placebo, o de la simple presentación de estímulos relacionados con la droga gracias al papel mediador que juega la expectativa son más o menos similares a los resultantes de consumir cocaína en personas consumidoras de la misma, sería interesante utilizar placebo en lugar de drogas sustitutivas más leves en algunos contextos de rehabilitación, como es el caso de los programas de rehabilitación con metilfenidato en la adicción a drogas estimulantes, así como se podría utilizar como herramienta terapéutica en sesión para que la persona en cuestión se haga consciente de que no necesita consumir y, por tanto, su adherencia al tratamiento sea mayor al aumentar su percepción de control sobre su problema. Además, se están desarrollando algunos estudios en los que se parte de la hipótesis de que los placebos pueden ser efectivos aun cuando el paciente sabe que lo está tomando<sup>44</sup>. Sin embargo, esta línea de investigación requiere todavía un mayor apoyo empírico para que pueda aplicarse en la práctica clínica.

## Financiación

Grupo de investigación CTS 195 (Junta de Andalucía), España. Financiación para «open access charge»: Universidad de Málaga / CBUA.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Benedetti F. *Placebo effects* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2020.
- Kirsch I. Conditioning, expectancy, and the placebo effect. *Psychol Bull.* 2004;130(2): 341–3. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.2.341>.
- Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: Dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull.* 2004;130(2):324–40. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.2.324>.
- Vase L, Robinson M, Verne G, Price D. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain.* 2003;105(1–2):17–25. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00073-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00073-3).
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci.* 1999;19:484–94. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-01-00484.1999>.
- Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. *Med Clin.* 2017;149(1):26–31. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.03.034>.
- Benedetti F, Amanzio M. Mechanisms of the placebo response. *Pulm PharmaTher.* 2013;26(5):520–3. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.01.006>.
- Atlas L, Wager T. A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: Consistent findings and unanswered questions. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;225:37–69. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-44519-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44519-8_3).
- Finniss D, Kaptchuk T, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010;375(9715):686–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2).
- Zubieta J, Yau W, Scott D, Stohler C. Belief or need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain Behav Immun.* 2006;20(1): 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.08.006>.
- Schienze A, Übel S, Scharmüller W. Placebo treatment can alter primary visual cortex activity and connectivity. *Neuroscience.* 2014;263:125–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.016>.
- Zhang W, Guo J, Zhang J, Luo J. Neural mechanism of placebo effects and cognitive reappraisal in emotion regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol.* 2013;40:364–73. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.020>.
- Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(3):738–52. <https://doi.org/10.1002/hbm.21471>.
- De Pascalis V, Chiaradia C, Carotenuto E. The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. *Pain.* 2002;96: 393–402. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00485-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00485-7).
- Geers A, Helfer S, Kosbab K, Weiland P, Landry S. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res.* 2005;58:121–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.08.011>.
- Bhathena A, Wang Y, Kraft J, Idler K, Abel S, Holley-Shanks S, et al. Association of dopamine-related genetic loci to dopamine D3 receptor antagonist ABT-925 clinical response. *Transl Psychiatry.* 2013;3(4):1–4. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.22>.
- Farrell S, Tunbridge E, Braeutigam S, Harrison P. COMT Val(158)Met genotype determines the direction of cognitive effects produced by catechol-O-methyltransferase inhibition. *Biol Psychiatry.* 2012;71(6):538–44. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.023>.
- Hall K, Nelson C, Davis R, Buring J, Kirsch I, Mittleman M, et al. Polymorphisms in catechol-O-methyltransferase modify treatment effects of aspirin on risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):2160–7. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303845>.
- Bitsios P, Roussos P, Tolcapone, COMT polymorphisms and pharmacogenomic treatment of schizophrenia. *Pharmacogenomics.* 2011;12(4):559–66. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.206>.
- Furmark T, Appel L, Henningson S, Ahs F, Faria V, Linnman C, et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci.* 2008;28(49):13066–74. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2534-08.2008>.
- Peciña M, Love T, Stohler C, Goldman D, Zubieta J. Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(4):957–65. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.272>.
- Hall K, Loscalzo J, Kaptchuk T. Genetics and the placebo effect: the placebo. *Trends Mol Med.* 2015;21(5):285–94. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.02.009>.
- Robinson T, Berridge K. The neural basis of drug craving: and incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev.* 1993;18(3):247–91. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90013-p](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-p).
- Kirk J, Doty P, De Wit H. Effects of expectancies on subjective responses to oral delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;59:287–93. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(97\)00414-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00414-0).
- Duvauchelle C, Ikegami A, Asami S, Robens J, Kressin K, Castaneda E. Effects of cocaine context on NAcc dopamine and behavioral activity after repeated intravenous cocaine administration. *Brain Res.* 2000;862:49–58. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02091-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02091-6).
- Galindo MN, Navarro JF, Cavas M. The influence of placebo effect on craving and cognitive performance in alcohol, caffeine, or nicotine consumers: a Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00849>.
- Ferreira-González I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:688–96. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.03.029>.
- Avants S, Margolin A, Kosten T, Cooney N. Differences between responders and non-responders to cocaine cues in the laboratory. *Addict Behav.* 1995;20(2):215–24. <https://doi.org/10.1016/0147-597X-2-30>.
- Breiter H, Gollub R, Weisskoff R, Kennedy D, Makris N, Berke J, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron.* 1997;19:591–611. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80374-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80374-8).
- Casella N, Muntaner C, Kumor K, Nagoshi C, Jaffe J, Sherer M. Cardiovascular responses to cocaine placebo in humans: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 1989;25:285–95. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(89\)90176-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90176-5).
- D'Amour-Horvat V, Cox S, Dagher A, Kolivakis T, Jaworska N, Leyton M. Cocaine cue-induced mesocorticolimbic activation in cocaine users: Effects of personality traits, lifetime drug use, and acute stimulant ingestion. *Addict Biol.* 2021;1–14 <https://doi.org/10.1111/adb.13094>.
- Dudish-Poulsen S, Hatsukami D. Dissociation between subjective and behavioral responses after cocaine stimuli presentations. *Drug Alcohol Depend.* 1997;47:1–9. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(97\)00054-9](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(97)00054-9).
- Ehrman R, Robbins S, Childress A, O'Brien C. Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients. *Psychopharmacology.* 1992;107:523–9. <https://doi.org/10.1007/BF02245266>.
- Foltin R, Haney M. Conditioned effects of environmental stimuli paired with smoked cocaine in humans. *Psychopharmacology.* 2000;49:24–33. <https://doi.org/10.1007/s002139900340>.
- Jones H, Garrett B, Griffiths R. Reinforcing effects of oral cocaine: contextual determinants. *Psychopharmacology.* 2001;154:143–52. <https://doi.org/10.1007/s002130000626>.
- Licata A, Taylor S, Berman M, Cranston J. Effects of cocaine on human aggression. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;45(3):549–52. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90504-M](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90504-M).
- Lowen S, Nickerson L, Levin J. Differential effects of acute cocaine and placebo administration on visual cortical activation in healthy subjects measured using

- BOLD fMRI. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;92(2):277–82. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.12.014>.
38. Lundahl L, Lukas S. Negative cocaine effect expectancies are associated with subjective response to cocaine challenge in recreational cocaine users. *Addict Behav.* 2007;32(6):1262–71. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.09.001>.
  39. Milella M, Fotros A, Gravel P, Casey K, Larcher K, Verhaeghe J, et al. Cocaine cue-induced dopamine release in the human prefrontal cortex. *Psychiatr Neurosci.* 2016;41(5):322–30. <https://doi.org/10.1503/jpn.150207>.
  40. Muntaner C, Cascella N, Kumor K, Nagoshi C, Herning R, Jaffe J. Placebo responses to cocaine administration in humans: effects of prior administrations and verbal instructions. *Psychopharmacology.* 1989;99(2):282–6. <https://doi.org/10.1007/BF00442823>.
  41. Volkow N, Wang G, Ma Y, Fowler J, Zhu W, Maynard L, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci.* 2003;23(36):11461–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-36-11461.2003>.
  42. Yamamoto R, Karlsgodt K, Rott D, Lukas S, Elman I. Effects of perceived cocaine availability on subjective and objective responses to the drug. *Subst/Abus Treatment Prev Pol.* 2007;2(30):1–8. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-2-30>.
  43. Stewart J, de Wit H, Eikelboom R. The role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. *Psychol Rev.* 1984;91(2):251–68. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.91.2.251>.
  44. Kaptchuk T, Friedlander E, Kelley J, Sanchez M, Kokkotou E, Singer J, et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2010;5(12):1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>.