



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

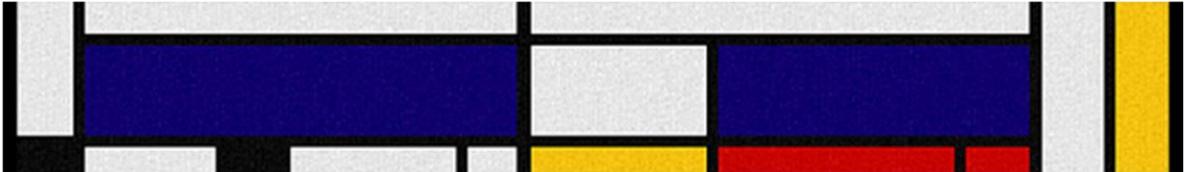
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

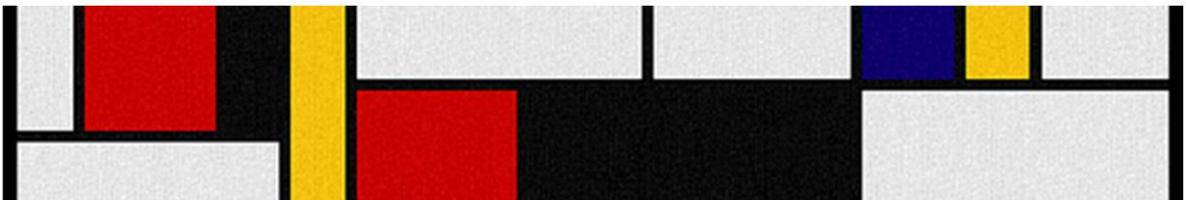
Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i de
Medicina Preventiva



Tratamiento de la fascitis plantar
crónica mediante ondas de choque:
¿Influye la apariencia externa del
equipo en los resultados clínicos?
Ensayo clínico controlado aleatorizado.



TESIS DOCTORAL

Antoni Morral Fernández

Directores:

Dr. Xavier Bonfill i Cosp

Dr. Gerard Urrútia i Cuchí

Diciembre-2015

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i de
Medicina Preventiva

Tratamiento de la fascitis plantar
crónica mediante ondas de choque:
¿Influye la apariencia externa del
equipo en los resultados clínicos?
Ensayo clínico controlado aleatorizado.

TESIS DOCTORAL

Antoni Morral Fernández

Directores:

Dr. Xavier Bonfill i Cosp

Dr. Gerard Urrútia i Cuchí

Diciembre-2015

Agradecimientos

A la meva dona Reme i als meus fills Pol, Júlia i Lucía per la seva paciència, comprensió i suport.

A Xavier Bonfill i Gerard Urrútia per acceptar dirigir aquest treball i acompanyar-me en els camins de l'evidència científica.

A Ignasi Gich per la seva ajuda en l'anàlisi estadístic de les dades.

A Jean-Yves Lefort i Juan Luis Gallego de l'empresa EMS (Electo Medical System) per la cessió dels equips d'ones de xoc.

Als companys de Salut i Esport, Imma, Vanesa, Sònia, Xavi i Guifré

A tots els pacients que han participat a l'assaig clínic.

A Josep Orriols, per iniciar-me en el món de la rehabilitació.

Financiación

La realización de este trabajo de tesis doctoral no ha recibido ningún tipo de financiación económica.

El diseño del ensayo clínico y el análisis estadístico de los datos ha contado con la ayuda y el asesoramiento de los profesionales del Centro Cochrane Iberoamericano ubicado en *l'Institut d'Investigació Biomèdica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés. Tan sólo quiere hacer constar que los equipos de ondas de choque utilizados en el ensayo clínico fueron cedidos de forma gratuita por la empresa EMS (Electro Medical System) con sede central en Nyon (Suiza).

Índice

AGRADECIMIENTOS	5
FINANCIACIÓN.....	6
CONFLICTOS DE INTERÉS.....	7
ÍNDICE	8
PRESENTACIÓN	13
RESUMEN	15
ABSTRACT	20
INTRODUCCIÓN	27
IMPORTANCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	27
EFECTO PLACEBO	34
Definición y perspectiva histórica.....	34
Efecto placebo y sesgos.....	38
Efecto Hawthorne.....	39
Regresión a la media.....	39
Evolución natural de la enfermedad	40
Efecto Rosenthal	40
Otros sesgos	40
Contexto y efecto placebo	43
Interacción entre el paciente y el terapeuta	44
Tipo de intervención y efecto placebo	45
Expectativas y condicionamiento.....	47
Anatomía y fisiología del efecto placebo.....	51
Efecto Nocebo	55
FASCITIS PLANTAR.....	58
Epidemiología. Importancia sanitaria y social.....	58
Anatomía	60
Etiología.....	61
Factores de riesgo	63
Diagnóstico y valoración funcional.....	65
Pronóstico.....	67
Tratamiento.....	67
ONDAS DE CHOQUE	70
Fundamentos físicos.....	70
Efectos biológicos.....	72
Evidencia científica en el tratamiento de la fascitis plantar crónica	74
JUSTIFICACIÓN	79
HIPÓTESIS	83

OBJETIVOS	83
OBJETIVO GENERAL	83
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	84
MATERIAL Y MÉTODOS	87
DISEÑO DEL ESTUDIO	87
PARTICIPANTES	87
Criterios de inclusión.....	88
Criterios de exclusión.....	89
ÁMBITO DEL ESTUDIO	90
INTERVENCIÓN	91
Modificación de los equipos.....	94
VARIABLES.....	100
Variable principal	101
Funcionalidad del Pie	101
Variables secundarias.....	102
1.- Dolor el día anterior a la evaluación durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.....	102
2.- Dolor durante el día anterior a la evaluación.....	103
3.- Grosor de la fascia plantar afectada.....	103
4.- Grosor de la fascia plantar sana.....	104
5.- Diferencia entre la fascia plantar afectada y la fascia plantar sana.....	104
6.- Recuperación percibida por el paciente	106
7.- Adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento.....	106
8.- Efectos adversos.....	107
9.- Dolor durante el tratamiento de ondas de choque.....	108
10.- Presión aplicada durante el tratamiento de ondas de choque.....	108
11.- Consumo de analgésicos	109
12.- Otras variables	110
DESCRIPCIÓN GENERAL Y CRONOGRAMA DEL ESTUDIO	112
Primera visita	112
Segunda visita	116
Tercera visita	116
Cuarta visita.....	117
Quinta visita	117
Sexta visita (“end point”).....	118
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	125
Análisis estadístico descriptivo	125
Análisis estadístico inferencial	125
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	127
ALEATORIZACIÓN Y OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN	127
ENMASCARAMIENTO.....	129
COMPETENCIA CLÍNICA DEL EQUIPO INVESTIGADOR	129

RESULTADOS	133
FLUJO DE PARTICIPANTES.....	133
RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.....	135
DATOS BASALES DE LOS PACIENTES	135
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN LA FUNCIONALIDAD DEL PIE	140
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN EL DOLOR DURANTE LOS PRIMEROS PASOS AL LEVANTARSE DE LA CAMA.....	142
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN EL DOLOR DURANTE EL DÍA.....	144
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN EL GROSOR DE LA FASCIA PLANTAR AFECTADA	146
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN LA DIFERENCIA ENTRE LA FASCIA PLANTAR AFECTADA Y LA FASCIA PLANTAR SANA.....	148
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN LA PERCEPCIÓN DE RECUPERACIÓN DEL PACIENTE	150
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN LOS EFECTOS ADVERSOS	151
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN EL DOLOR PERCIBIDO POR EL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO DE ONDAS DE CHOQUE.....	152
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA DEL EQUIPO EN LA PRESIÓN APLICADA DURANTE EL TRATAMIENTO DE ONDAS DE CHOQUE	154
INFLUENCIA DE LA APARIENCIA EXTERNA EN EL CONSUMO DE ANALGÉSICOS.....	155
RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES Y EL DOLOR DURANTE EL TRATAMIENTO	156
RELACIÓN ENTRE LA FUNCIONALIDAD DEL PIE Y EL DOLOR DURANTE LOS PRIMEROS PASOS POR LA MAÑANA AL LEVANTARSE DE LA CAMA	164
RELACIÓN ENTRE LA FUNCIONALIDAD DEL PIE Y EL DOLOR DURANTE EL DÍA	164
RELACIÓN ENTRE EL CAMBIO EN LA FUNCIONALIDAD DEL PIE Y EL CAMBIO EN EL GROSOR DE LA FASCIA PLANTAR AFECTADA	167
RELACIÓN ENTRE LA FUNCIONALIDAD DEL PIE Y LA ADHERENCIA A REALIZAR LOS EJERCICIOS DE ESTIRAMIENTO	169
RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES Y LOS RESULTADOS CLÍNICOS	170
DISCUSIÓN	175
CONCLUSIONES	203
IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	203
IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN.....	205
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	209
ANEXOS	251
DOCUMENTO Nº 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	251
DOCUMENTO Nº 2: CARTA A LOS CENTROS PARA RECLUTAR PACIENTES.....	252
DOCUMENTO Nº 3: CERTIFICADO DE LOS EQUIPOS	254
DOCUMENTO Nº 4: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.....	255

DOCUMENTO Nº 5: ÍNDICE DE LA FUNCIÓN DEL PIE (FFI)	258
DOCUMENTO Nº 6: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	260
DOCUMENTO Nº 7: CONSENTIMIENTO INFORMADO	264

Presentación

Esta tesis doctoral nació a partir de una pregunta: ¿La apariencia externa de un equipo de ondas de choque puede influir en su eficacia terapéutica?

Todos los profesionales de la salud sabemos que no tratamos patologías sino personas que las padecen. Esta concepción holística del ser humano es una de mis pasiones.

En el año 1980 inicié mi trayectoria profesional como masajista deportivo. La vinculación con el atletismo y el fútbol me permitieron tratar pacientes con tan sólo 15 años. Posteriormente finalicé los estudios de enfermería, fisioterapia y antropología.

Desde el año 1989 ejerzo mi profesión de enfermero / fisioterapeuta / antropólogo en el Centro “Salut i Esport” situado en Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona). El centro está especializado en el tratamiento y prevención de lesiones del sistema músculo-esquelético, destacando la lumbalgia mecánica, las tendinopatias y la fascitis plantar.

Desde el año 1995 compagino la asistencia clínica con la docencia en la Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna. Universitat Ramon Llull.

En el año 1997 conocí a los profesionales del Centro Cochrane Iberoamericano en el Parc Taulí de Sabadell. Ellos me iniciaron en el reto de formular preguntas e intentar hallar respuestas con el mínimo sesgo posible.

Una de mis áreas de interés ha sido el papel que juegan los agentes físicos en la rehabilitación de nuestros pacientes. Aunque el uso de ultrasonidos, electroterapia, termoterapia, crioterapia y ondas de choque está muy extendido, el nivel de evidencia científica que los sustenta es limitado. Las revisiones sistemáticas y metanálisis nos invitan a seguir investigando.

Por otro lado, cuando administramos un tratamiento físico o farmacológico, existen muchas variables que pueden explicar la mejoría clínica que experimenta un paciente. El principio activo del fármaco administrado es importante, pero también

hay que sumarle otros elementos presentes en el contexto psicosocial de la relación paciente-terapeuta. Por ejemplo, la comunicación verbal y no verbal, el entusiasmo y la empatía del terapeuta, las experiencias previas, las herramientas diagnósticas, el tipo de tratamiento o el uso de tecnología. Son multitud de señales y símbolos contextuales que generan expectativas en el paciente y pueden influir en los resultados clínicos. Este conjunto de variables son las responsables del efecto placebo.

Por otra parte, no debemos olvidar que existe un concepto estadístico llamado regresión a la media y que las patologías evolucionan de forma natural. Estos fenómenos pueden confundirnos y atribuir al principio activo o agente físico propiedades que no tiene.

La mejor herramienta para demostrar la eficacia de un tratamiento o intervención es el ensayo clínico. Permite aislar la intervención del contexto y disminuir los sesgos. Es decir, discernir entre el beneficio terapéutico producido por el principio activo y el beneficio atribuido al resto de variables.

El contexto de la relación paciente-terapeuta es un “ruido” que distorsiona los resultados y debe minimizarse mediante un grupo control. Son escasos los ensayos clínicos centrados en el “ruido”, es decir que exploren el contexto en el que se desarrolla la relación terapéutica.

El contexto terapéutico es un gran cajón de sastre formado por infinidad de señales y símbolos. La mayoría de autores coincide en afirmar que las expectativas del paciente juegan un papel determinante en la respuesta placebo. Las expectativas se construyen a partir de señales y símbolos.

Este trabajo pretende analizar mediante un ensayo clínico una de esas señales, la apariencia externa de una máquina de ondas de choque, y valorar su influencia en la recuperación de los pacientes.

Resumen

Tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque:
¿Influye la apariencia externa del equipo en los resultados clínicos?
Ensayo clínico controlado aleatorizado

Antecedentes

Cuando administramos un tratamiento físico o farmacológico, existen muchas variables que pueden explicar la mejoría clínica que experimenta un paciente. El principio activo del fármaco o el agente físico aplicado son importantes, pero también hay que sumarle otros elementos presentes en el contexto de la relación paciente-terapeuta. Las respuestas placebo y nocebo son cambios en los síntomas de los pacientes atribuibles a su participación en el encuentro terapéutico, con sus rituales, símbolos e interacciones. Las variables de contexto son percibidas e interpretadas por los pacientes y pueden generar expectativas positivas o negativas. Los estudios han demostrado que modificar la forma, el color o el precio de un comprimido placebo produce respuestas placebo distintas. No obstante, existe un déficit de ensayos clínicos en entornos asistenciales que exploren e identifiquen los elementos contextuales que intervienen en el efecto placebo y nocebo

Objetivos

- 1.- Comprobar en pacientes afectados de fascitis plantar crónica tratados mediante ondas de choque, si la apariencia externa del equipo influye en los resultados clínicos.
- 2.- Evaluar la relación entre las características basales de los pacientes y el dolor durante la aplicación de las ondas de choque.
- 3.- Evaluar la relación entre la funcionalidad del pie y las siguientes variables:
 - a. Dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.
 - b. Dolor durante el día.
 - c. Grosor de la fascia plantar

- d. Adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento de los músculos gastrocnemios y la fascia plantar.

4.- Explorar si determinadas características basales de los pacientes tienen importancia pronóstica en la respuesta terapéutica.

Material y métodos

Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo, con cegamiento del evaluador. Pacientes afectados de fascitis plantar crónica (más de 6 meses de evolución) fueron asignados a 3 grupos distintos:

- Grupo I: Tratamiento con ondas de choque aplicado mediante un equipo de serie.
- Grupo II: Tratamiento con ondas de choque aplicado mediante un equipo de serie modificado para ofrecer una apariencia externa más sofisticada, más atractiva, más tecnológica, más elegante, con mejores acabados, de mayor tamaño y con una ampliación de los dispositivos de información externos.
- Grupo III: Tratamiento con ondas de choque aplicado mediante un equipo de serie modificado para ofrecer una apariencia externa más austera, afeada, antiestética, humilde, modesta y de menor tamaño.

Las ondas de choque que emiten los 3 equipos son idénticas, la única diferencia radica en la imagen externa del equipo que las genera. En todos los grupos se aplicaron 3 sesiones de ondas de choque, una por semana.

La variable principal fue la funcionalidad del pie medida mediante el cuestionario FFI (Índice Funcional del Pie). Como variables secundarias destacamos el dolor medido mediante la EVA (Escala Analógica Visual) en distintas situaciones, el grosor de la fascia plantar medida con ecografía y la percepción de recuperación de los pacientes medida con la escala de Likert. También se evaluaron los efectos adversos, el consumo de fármacos y el dolor experimentado durante la aplicación de las ondas de choque. El seguimiento de los pacientes se realizó al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de finalizar el tratamiento.

Para el análisis estadístico de las variables clínicas se realizó una ANOVA (análisis de la varianza) para comprobar si la evolución de los pacientes a lo largo del tiempo

era diferente en función del equipo aplicado. Se realizaron distintas correlaciones para explorar asociaciones entre diferentes variables.

Resultados

Un total de 135 pacientes participaron en el estudio. 45 pacientes en cada grupo. La media de edad fue de 49 años. El 48 % de los pacientes eran mujeres. La duración media de la sintomatología fue de 14 meses. El FFI (Índice Funcional del Pie) disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal en los 3 grupos y en todas las valoraciones temporales (al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque) ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,611$). La EVA (Escala Analógica Visual) disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal en los 3 grupos y en todas las valoraciones temporales (al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque) ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,623$). El grosor de la fascia plantar disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal en los 3 grupos a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,800$). Para el resto de variables clínicas analizadas (percepción de recuperación de los pacientes, efectos adversos, consumo de fármacos y el dolor experimentado durante el tratamiento de ondas de choque) tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 equipos de ondas de choque. En las 3 sesiones, el dolor percibido por las mujeres durante la aplicación de las ondas de choque fue superior al de los hombres ($p < 0,001$). Se obtuvieron distintas correlaciones entre la funcionalidad del pie (variable principal) y distintas variables secundarias. Se correlacionó el índice de masa corporal con el resultado final en la funcionalidad del pie.

Discusión

Este es el primer ensayo clínico aleatorizado que evalúa la influencia de la apariencia externa de un agente físico en los resultados clínicos.

La evidencia científica ha demostrado que el efecto placebo y nocebo se generan a partir de expectativas. La expectativa que genera la apariencia externa de un equipo

de ondas de choque es insuficiente, por sí sola, para producir cambios detectables estadísticamente en las variables clínicas analizadas.

Son necesarias más investigaciones que exploren las variables de contexto que influyen en las respuestas placebo y nocebo. No obstante, pensamos que las futuras líneas de investigación deben centrar más su atención en las interacciones entre los pacientes y los profesionales de la salud, más que en las herramientas diagnósticas y terapéuticas utilizadas.

Conclusiones

En pacientes con fascitis plantar crónica tratados mediante ondas de choque, la apariencia externa no tuvo influencias estadísticamente significativas sobre las variables clínicas analizadas: función, dolor durante el día, dolor por la mañana al levantarse de la cama, grosor de la fascia plantar y percepción de recuperación por parte del paciente. Tampoco tuvo influencias estadísticamente significativas en los efectos adversos, en el consumo de analgésicos y en el dolor percibido durante el tratamiento.

La apariencia externa de un equipo de ondas de choque no aporta beneficios o perjuicios al tratamiento. La apariencia externa de un equipo de ondas de choque, como variable aislada, no forma parte de los elementos de contexto que generan las respuestas placebo y nocebo.

El equipo austero obtuvo los peores resultados en las siguientes variables clínicas analizadas: función, dolor durante el día, dolor por la mañana al levantarse de la cama, consumo de analgésicos y dolor percibido durante el tratamiento. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

Durante la aplicación de las ondas de choque, con independencia del equipo utilizado, las mujeres sienten más dolor que los hombres.

Existe una correlación muy alta entre la función del pie y el dolor durante el día.

Existe una correlación muy alta entre la función del pie y el dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.

Existe una correlación moderada entre la mejoría en la función del pie y el descenso en el grosor de la fascia plantar.

Existe una correlación baja entre la función del pie y la adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento de la fascia plantar y de los músculos gastrocnemios. La relación entre ellas es inversa. Cuanto mejor se encuentra el paciente menos ejercicios realiza.

Existe una correlación baja entre el índice de masa corporal y la función del pie. A mayores puntuaciones en el índice de masa corporal, peores resultados en la función del pie.

Abstract

Chronic plantar fasciitis treated with shock wave therapy: Do the external appearance of the device influence clinical outcomes? A randomized controlled clinical trial.

Background

When we apply a physical or pharmacological treatment, there are many things that may explain the clinical improvement experienced by a patient. The drugs or physical agents applied are important, but we must also add other elements in the context of the patient-therapist relationship. Placebo and nocebo responses are changes in patients' symptoms, due to their participation at the therapeutic meeting, with its rituals, symbols and interactions. The variables of the context are perceived and interpreted by patients and can create positive or negative expectations. Studies have shown that changing the shape, colour or price of a placebo tablet, produce different placebo responses. There is a lack of clinical trials in real situations, to explore and identify the contextual elements involved in the placebo and nocebo effect.

Objectives

- 1.- To check in patients suffering from chronic plantar fasciitis treated with shock wave therapy, if the outward appearance of the device affects clinical outcomes.
- 2.- Evaluate the relationship between baseline characteristics of patients and pain experienced during treatment of shock waves.
- 3.- Evaluate the relationship between the functionality of the foot and the following variables:
 - a. Pain during the first steps in the morning, getting out of bed.
 - b. Pain during the day.
 - c. Fascia plantar thickness.
 - d. Compliance to perform stretching exercises of the gastrocnemius muscles and the plantar fascia.

4.- Explore whether certain baseline characteristics of the patients have prognostic significance in therapeutic response.

Material and methods

Study Design: a controlled, randomized, parallel assessor-blinded clinical trial. Patients suffering from chronic plantar fasciitis (duration more than 6 months) were assigned to three different groups:

- Group I: Treatment applied by standard shock waves device.
- Group II: Shock wave therapy applied by a modified standard device to offer more attractive, more technical, smarter, better appearance, larger and with an expansion of external information devices more sophisticated.
- Group III: Shock wave therapy applied by a modified standard device to offer a more austere, disfigured, unattractive, modest and smaller external appearance.

The shock waves emitted to the 3 devices are identical; the only difference is the external image of the device. In all groups 3 sessions were applied: one per week. The main outcome was to measure the function of the foot by the FFI (Foot Function Index) questionnaire.

As secondary variables include: pain measured by VAS (Visual Analogical Scale) in different situations, the plantar fascia thickness measured by ultrasound, and the perception of patient recovery measured with the Likert scale.

Adverse effects, painkillers consumption and pain experienced during the treatment of shock waves were also assessed. The patients were followed and monitored for a month, two months and four months after treatment finished.

For the statistical analysis of clinical variables, ANOVA (analysis of variance) was performed to check whether the evolution of patients over time was different depending on the device applied.

Results

A total of 135 patients participated in the study. 45 patients in each group. The mean age was 49 years old. 48% of patients were women. The mean duration of symptoms was 14 months. The FFI significantly decreased from baseline assessment, in the 3 groups and in all time ratings: a month, two months and four months after the last

session of shockwaves therapy ($p < 0,001$). There were no significant differences between groups ($p = 0,611$). VAS statistically significantly decreased from baseline assessment, in the 3 groups and in all time ratings: a month, two months and four months after the last session of shock wave therapy ($p < 0,001$). There were no significant differences between groups ($p = 0,623$). The thickness of the plantar fascia, statistically significant decreases from baseline assessment, in the 3 groups at 4 months of the last session of shock waves ($p < 0,001$). There were no significant differences between groups ($p = 0,800$). For the rest of the other clinical variables analyzed (perception of recovery of patients, side effects, painkillers consumption and pain experienced during application of shock waves) were no statistically significant differences among the 3 devices. In the three sessions, the pain felt by women during the application of shock waves was higher than in men ($p < 0,001$). Various correlations between the main variable (function of the foot) and several secondary variables were obtained. Body mass index was correlated with the final result in the functionality of the foot.

Discussion

This is the first randomized clinical trial evaluating the influence of the external appearance of a physical agent in clinical outcomes. Scientific evidence has shown that the placebo and nocebo effect is generated from expectations. The expectation generated by the external appearance of a shock wave device is not in itself sufficient to produce detectable changes in clinical variables statistically analyzed. More research to analyze the context variables that influence the placebo and nocebo responses are needed. However, we believe that future research should focus more attention on patient-therapist interactions rather than diagnostic and therapeutic tools used.

Conclusions

In patients with chronic plantar fasciitis treated with shock wave therapy, the external appearance had no statistically significant influence on the analyzed clinical variables: function, pain during the day, pain during the first steps in the morning, getting out of bed, fascia thickness and recovery perceived by the patient. There was no statistically significant influence on side effects, painkillers consumption and pain experienced during application of shock waves.

The external appearance of a shockwaves device offers no benefits nor does it hinder treatment. The external appearance of the shock waves device, as an isolated variable, is not part of the contextual elements that generate placebo and nocebo responses.

The austere device obtained the worst results in some clinical variables analyzed, although the differences were not significant.

During the application of shock waves, regardless of the equipment used, women feel more pain than men.

There is a very high correlation between foot function and pain during the day.

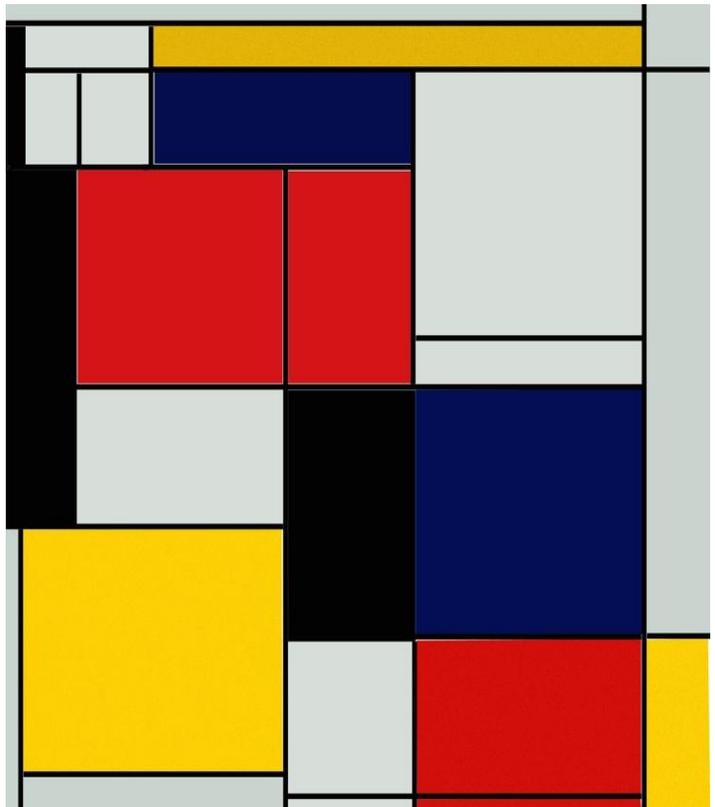
There is a very high correlation between foot function and pain during the first steps in the morning to get out of bed.

There is a moderate correlation between improvement in foot function and the decrease in the thickness of the plantar fascia.

There is a low correlation between foot function and adherence to perform stretching exercises of the plantar fascia and gastrocnemius muscles. The relationship is reversed, the better the patient is less exercises performed.

There is a low correlation between BMI and foot function. Higher scores on the body mass index show worse outcomes in foot function.

Introducción



Introducción

Importancia de los ensayos clínicos

La pregunta inicial de nuestro estudio es: *“Tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque: ¿Influye la apariencia externa del equipo en los resultados clínicos?”* Para responderla, optamos por el diseño de un ensayo clínico controlado aleatorizado, ya que representa el “gold standard” (patrón de oro) para evaluar la eficacia de una intervención.

El ensayo clínico permite comparar diferentes opciones de tratamiento de manera prospectiva y simultánea en el tiempo. Es muy importante la asignación aleatoria y oculta a los grupos, los enmascaramientos y la aplicación de las diferentes opciones de tratamiento bajo las mismas condiciones, controladas de forma rigurosa. La presencia de estos elementos en un ensayo clínico permite conseguir estimaciones fiables de los efectos de las intervenciones sobre los pacientes. Es decir, permite reducir la posibilidad de sesgo.

Diseñar un ensayo clínico para evaluar intervenciones no farmacológicas es siempre un reto apasionante. Los ensayos clínicos son la base experimental sobre la que se construye la atención sanitaria moderna. Los ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y correctamente ejecutados, proporcionan la mejor evidencia sobre el efecto de las intervenciones sanitarias. Pero una metodología inadecuada puede resultar en estimaciones exageradas de este efecto [1].

No existe una definición única del término. Habitualmente, ensayo clínico se refiere a los estudios que prueban la eficacia de un fármaco. Por ejemplo, el Cancer Research UK (Organismo para la investigación del cáncer en el Reino Unido), utiliza el término ensayo clínico (“clinical trial”) sólo cuando se hace referencia a la investigación de un fármaco y utilizan el término estudio clínico (“clinical study”) cuando se refiere a otros tipos de investigación realizada en humanos [2].

Para el Medical Research Council (El Consejo de Investigación Médica del Reino Unido), el término ensayo clínico se puede aplicar también a todos los estudios diseñados para evaluar seguridad y eficacia de una intervención sanitaria, como por

ejemplo: fármacos, cirugía, equipos tecnológicos, pruebas diagnósticas, un programa de salud pública, intervenciones pedagógicas o conductuales [2].

La definición de ensayo clínico que aparece en el MeSH (“Medical Subject Heading”) de MEDLINE también amplía el término a intervenciones no farmacológicas. En el año 2014 añaden el concepto “Pragmatic Clinical Trial” (Ensayo clínico pragmático) y lo definen como un ensayo clínico aleatorizado que compara intervenciones en el ámbito clínico, y que analiza una serie de resultados e impactos de eficacia.

La declaración CONSORT (“Consolidated Standards of Reporting Trials”), es un conjunto de directrices para mejorar el diseño, elaboración y presentación de un ensayo clínico. La declaración CONSORT contempla también los tratamientos no farmacológicos, como cirugía, equipos tecnológicos, dispositivos electrónicos, programas de rehabilitación, intervenciones pedagógicas o conductuales, medicina alternativa y complementaria [3].

En la misma línea encontramos la declaración SPIRIT 2013 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) [4]. Proporciona criterios de calidad científica que deben incorporar los ensayos clínicos que investigan intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Es de gran utilidad para el diseño y la revisión externa de un ensayo clínico. Cada uno de los puntos tiene una descripción detallada y justificada, con las referencias bibliográficas que apoyan su importancia. Además, cada punto está ilustrado con ejemplos prácticos extraídos de artículos publicados en revistas de alto factor impacto. Reseñar que las declaraciones SPIRIT y CONSORT han sido de gran utilidad para el diseño, implementación y redacción de este trabajo.

La cuarta parte de los ensayos clínicos aleatorizados publicados en MEDLINE durante el año 2000 correspondían a tratamientos no farmacológicos [5]. En algunas condiciones, los tratamientos no farmacológicos superan a los farmacológicos. En un estudio publicado en 2014, para el tratamiento de dolor persistente en pacientes mayores de 65 años, se identificaron 92 estudios, de los cuales el 62 % correspondían a tratamientos no farmacológicos [6].

La fisioterapia es una de las disciplinas con mayor cantidad de tratamientos no farmacológicos. La calidad y el número de publicaciones de ensayos clínicos en

fisioterapia están creciendo exponencialmente en la última década. Aun así, se constata un bajo número de ensayos clínicos publicados en las revistas españolas de fisioterapia [7].

Los ensayos clínicos sobre intervenciones no farmacológicas tienen mayor complejidad en su diseño e implementación. Los tratamientos van más allá de la simple administración de un principio activo envuelto en un comprimido. Existe una dificultad en la descripción de todos sus componentes. La intervención es más difícil de estandarizar, reproducir y administrar sistemáticamente a todos los pacientes por igual. Toda esta gran variabilidad puede tener un impacto importante en la estimación del efecto del tratamiento. Además, la mayoría de los tratamientos dependen del profesional que los administra. Son tratamientos terapeuta-dependientes. Es decir, implican años de experiencia, volumen de pacientes tratados, habilidades y curvas de aprendizaje, que pueden variar entre distintos profesionales e influir en los resultados [8].

Son necesarios ensayos clínicos de calidad para poder evaluar críticamente la validez y la aplicabilidad de los resultados. La declaración CONSORT propone un listado de 22 normas que debe cumplir un ensayo clínico para que se ajuste a los criterios de calidad científica. En febrero de 2006, el grupo CONSORT realizó una ampliación de sus normas, para dar respuesta a las necesidades específicas que implican los ensayos clínicos sobre intervenciones no farmacológicas [3].

La experiencia clínica y los estudios observacionales no deben utilizarse para evaluar la causalidad entre las intervenciones y los resultados. El ensayo clínico controlado aleatorizado es la herramienta óptima para evaluar de forma objetiva los efectos de una intervención, tanto sus beneficios como los riesgos que comporta. También permite dilucidar si un tratamiento es superior a otro [9].

No obstante, un informe publicado en 2012 por el “Patient-Centered Outcomes Research Institute” (Instituto de Investigación de Resultados Centrados en el Paciente) con sede en Estados Unidos de América, apunta que el uso de estudios observacionales para evaluar los efectos de una intervención es más frecuente de lo que pensamos. Es habitual realizar inferencias entre intervenciones y resultados a partir de estudios observacionales [10]. Algunos autores critican el ensayo clínico aleatorizado en algunas especialidades médicas. Por ejemplo, argumentan que en

pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, los resultados de los ensayos clínicos son difíciles de interpretar y aplicar [11-13].

En cualquier caso, todos los profesionales de la salud necesitamos pruebas científicas de calidad que permitan dar luz a las incertidumbres terapéuticas y mejorar nuestras decisiones en beneficio de los pacientes. La medicina basada en la evidencia nació para dar respuesta a esas necesidades. Se define como la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible con el objetivo de tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales [14]. Hay autores que la definen como la aplicación del método científico para definir el tratamiento óptimo del paciente individual. Permite al profesional tomar decisiones integrando su experiencia clínica con la mejor evidencia científica disponible y con las características, necesidades, valores y preferencias de los pacientes [14,15]. Es decir, las decisiones se fundamentan en tres pilares interrelacionados: las características del paciente, el juicio clínico del profesional y las pruebas científicas. A su vez, este proceso está influido por el contexto institucional donde desarrollemos nuestra profesión [16].

El término medicina basada en la evidencia implica algunas consideraciones. En castellano, el término evidencia significa: certeza clara, manifiesta y tan perceptible que nadie puede racionalmente dudar de ella. En inglés "evidence" significa: aquello que hace evidente o da indicios de algo, aquello que muestra o establece la verdad o la falsedad de algo, y hace referencia a prueba, indicios, hechos, testimonios, o también aquello que se somete legalmente a un tribunal competente como medio de determinar la verdad de algo que se investiga. Se han intentado, sin éxito, otras traducciones más fieles al verdadero significado como medicina basada en pruebas. Por otra parte, el término medicina parece restringir el proceso a médicos y podrían sentirse no representados otros profesionales de la salud. Posteriormente se han formulado otros términos específicos para determinadas especialidades (pediatría basada en la evidencia, neumología, cardiología o psiquiatría) o por profesiones (fisioterapia basada en la evidencia, enfermería, psicología, odontología,...) que traducen la aplicación de los principios y métodos de la medicina basada en la evidencia a una especialidad, área de conocimiento o en otros ámbitos como el de la salud pública [17]. Otra definición que evitaría

interpretaciones restrictivas sería el de atención sanitaria basada en la evidencia, o el de práctica clínica basada en la evidencia.

La epidemiología clínica y la medicina basada en la evidencia, han conseguido que el conocimiento se transfiera a los clínicos de forma directa y no exclusivamente a través de la autoridad académica. La elaboración de síntesis de la evidencia facilita su acceso a los profesionales de la salud. En este sentido destaca el trabajo de la Colaboración Cochrane en la difusión del conocimiento y la disminución de sesgos mediante la elaboración de revisiones sistemáticas y metanálisis. Hay que recordar que la evidencia científica se presenta de manera jerárquica y que algunos diseños de estudio están más sujetos a sesgos que otros y, por lo tanto, justifican en menor medida las decisiones clínicas. Para cuestiones terapéuticas, en primer lugar se sitúan los metanálisis y revisiones sistemáticas, le siguen los ensayos clínicos aleatorizados, los no aleatorizados, los estudios de cohortes, los casos control, y en último lugar se encuentran las opiniones de expertos.

La práctica clínica basada en la evidencia se desarrolla en cuatro etapas:

- 1.- Formular una cuestión clínica clara a partir de los problemas de un paciente o comunidad. Puede ser de utilidad el acrónimo PICO [19]. P: Paciente o problema susceptible de investigar. I: Intervención. C: Comparación. Descripción de la intervención a comparar. O. (“Outcomes”). Resultados.
- 2.- Consultar la literatura para hallar los artículos clínicos más relevantes.
- 3.- Evaluar críticamente la evidencia identificada acerca de su validez y utilidad.
- 4.- Aplicar los hallazgos apropiados a la práctica clínica [15].

El volumen de información que proviene de ensayos clínicos ha proliferado enormemente en los últimos años. Se requiere mucho esfuerzo para buscar, consultar, sintetizar y evaluar críticamente tanta literatura científica. Nos enfrentamos a un problema de cantidad, pero también de calidad, ya que existe una gran desigualdad en las fuentes de información. La práctica clínica basada en la evidencia puede convertirse en una ardua tarea para los profesionales clínicos, con poco tiempo y muchas decisiones que tomar. Sin actualización, los conocimientos se deterioran y los pacientes pueden sufrir las consecuencias. Necesitamos estar bien informados en el menor tiempo posible. En este sentido, las revisiones sistemáticas son una forma muy eficiente de acceder a la evidencia científica. Las revisiones

sistemáticas son imprescindibles para la práctica clínica basada en la evidencia y una herramienta fundamental en la toma de decisiones sanitarias. Permiten sintetizar la información científica disponible, incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales, e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario seguir investigando. Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las que la unidad de análisis son los estudios originales primarios, a partir de los cuales se pretende contestar, mediante un proceso sistemático y explícito, a una pregunta de investigación claramente formulada. Se las considera investigación secundaria (“investigación sobre lo investigado”).

Las revisiones sistemáticas sintetizan los resultados de las investigaciones primarias. Implican la búsqueda e identificación metódica y exhaustiva de todos los artículos que pueden ser relevantes, evitando así los sesgos de publicación y de selección. Se realiza mediante criterios de calidad explícitos y reproducibles e incluye, si es necesario, búsquedas manuales de artículos científicos.

Por el contrario, cuando las revisiones no siguen un proceso sistemático y se alejan del método científico, reciben el nombre de revisiones narrativas. Están encuadradas dentro de la opinión de expertos y por tanto ocupan el nivel más bajo de la evidencia científica. Cuando los resultados de una revisión sistemática pueden combinarse estadísticamente, la revisión recibe el nombre de metanálisis. El metanálisis permite aumentar la precisión en la estimación del efecto de la intervención, detectando efectos de magnitud moderada pero clínicamente importantes que podrían haber pasado inadvertidos en los estudios primarios [20].

Finalmente, desde una óptica docente, es importante citar el aprendizaje basado en problemas. Al igual que la medicina basada en la evidencia, la Mc Master University de Hamilton (Canadá) fue pionera en su implementación. El aprendizaje basado en problemas es un nuevo paradigma educativo que utiliza un conjunto de actividades donde el denominador común es el uso de situaciones, casos o problemas. Su finalidad es que el alumno/a integre el conocimiento, aprendiendo a buscar, analizar y utilizar la información. Implica que el estudiante aprenderá una metodología que le permitirá auto formarse y, por tanto, auto reciclarse en el futuro. Es el llamado “aprender a aprender”. No es realista esperar que todos los conocimientos biomédicos necesarios para una vida profesional puedan enseñarse durante los

años pasados en la facultad. El papel del profesor-tutor es ayudar a pensar críticamente, a ser un catalizador de la búsqueda y del análisis crítico de la información. El aprendizaje basado en problemas no descuida los conocimientos, la diferencia con los métodos tradicionales está en cómo alcanzamos esos conocimientos. La medicina basada en la evidencia y el aprendizaje basado en problemas están fundamentados en los mismos principios y comparten el interés por la información, el conocimiento, la epidemiología clínica y el crecimiento profesional mediante el auto aprendizaje a lo largo de toda la vida. Son herramientas, para algunos autores paradigmas, que fomentan la búsqueda de información y el análisis crítico de esa información para dar una atención sanitaria de calidad, humana y eficiente [21,22].

Efecto Placebo

Definición y perspectiva histórica

Las palabras placebo y efecto placebo tienen significados distintos. Placebo significa un tratamiento inerte, sin propiedades terapéuticas. Por otro lado, efecto placebo es la respuesta producida por la administración de un placebo. Efecto placebo y respuesta placebo son equivalentes [23]. Estas definiciones contienen una gran paradoja, ¿cómo es posible que algo inerte genere una respuesta? Si algo es inerte, por definición, es incapaz de producir respuestas.

Existen muchos ejemplos al respecto. En la actualidad, el ultrasonido terapéutico es un agente físico muy utilizado en los centros de rehabilitación de todo el mundo para tratar la tendinopatía rotuliana crónica [24]. No obstante, ensayos clínicos y metanálisis demuestran ineficacia terapéutica de los ultrasonidos para dicha patología. En los estudios, el grupo experimental no muestra superioridad frente al grupo placebo; no hay diferencias entre los pacientes tratados con un equipo encendido y los pacientes tratados con un equipo apagado (“sham”) [25,26].

Si un deportista acude a nuestro centro hablando maravillas de los ultrasonidos, diciendo “...es la única terapia que ha curado mi tendinopatía rotuliana crónica...” ¿Qué debemos contestarle?, ¿Cual es el problema si el paciente se encuentra mejor? Es frecuente encontrar situaciones similares en nuestra práctica clínica.

La palabra placebo es una conjugación del verbo latino: “placere”, que significa complacer, agradar, satisfacer. El término ya aparece en el Libro de los Salmos del Antiguo Testamento de la Biblia, concretamente en la Novena línea del Salmo 116. “Placebo Domino in regione vivorum...” (Complaceré al Señor en la tierra de los vivos...). En la Edad Media se utilizaba para definir los lamentos de las plañideras profesionales. Eran mujeres contratadas para llorar por encargo en los entierros, de ahí la connotación de adulación e impostura. Era un comportamiento falso, una sustitución fraudulenta de lo real [27].

A partir del siglo XIII la palabra se utiliza para identificar a las personas que tenían comportamientos serviles, afianzándose entonces la connotación denigrante del término. Uno de los Cuentos de Canterbury tenía como protagonista a un cortesano

adulador que se llamaba Placebo [28]. En la Europa del siglo XVI eran frecuentes los exorcismos mediante agua sagrada y reliquias para sanar a las personas poseídas por el diablo. Se establece un fuerte debate entre los cristianos progresistas y los conservadores. No creen en los exorcismos y sí en el poder de la mente [29]. Michel de Montaigne (1533-1592), padre del escepticismo moderno, argumenta en sus ensayos que los médicos explotan la credulidad de sus pacientes con falsas promesas y pócimas fraudulentas. Para Montaigne, gran parte de la eficacia de la medicina esta en el poder de la imaginación.

En 1753, el médico escocés James Lind, publicó el primer estudio controlado y representa la primera aproximación crítica a la eficacia de los tratamientos médicos. En el siglo XVIII, Franz Mesmer (1733-1815) usaba metales, piedras e imanes para tratar enfermedades. El auge del Mesmerismo en Francia obligó a Luis XVI a convocar en 1784 una comisión científica para frenar las fuertes tensiones entre creencias y escepticismo. Entre los asistentes destacan Antoine Lavoisier (1743-1794) padre de la química moderna, y Benjamin Franklin (1706-1790), científico americano. Las pruebas y los argumentos científicos vencieron a los llamados charlatanes mesmeristas. En 1785, el término placebo se incluye en un tratado médico, definiéndose como un epíteto (un suplemento prescindible) dado a cualquier medicina para dar placer al paciente más que para beneficiarlo [30].

El siglo XVIII es el Siglo de las Luces y representa el inicio de la Edad Contemporánea. Destacamos a Voltaire (1694-1778), Montesquieu (1689-1755) y Diderot (1713-1784). La Ilustración significa la reafirmación del poder de la razón humana frente a la fe y a la superstición. La división entre razón y fe da origen a conceptos dicotómicos que utilizamos actualmente, como por ejemplo: verdadero-falso, real-placebo, activo-inactivo, específico-inespecífico, objetivo-subjetivo, señal-ruido o intervención-contexto. Conocer los orígenes del término puede ayudarnos a entender porqué todavía la palabra placebo se asocia a decepción y no goza, en algunos foros, de buena reputación.

El efecto placebo irrumpió con fuerza en la comunidad científica después de la Segunda Guerra Mundial, a partir del artículo de Henry Beecher “The Powerful Placebo”, publicado en la revista JAMA en el año 1955. Beecher atendía soldados heridos durante la guerra. Observó que en algunos de ellos, el dolor podía mitigarse

con una solución salina, y que esta producía efectos similares a la morfina. El 35% de los pacientes respondían positivamente al tratamiento con placebo [31]. La industria farmacéutica emergente empezó a utilizar el placebo como una herramienta metodológica para demostrar la eficacia terapéutica de un fármaco. Desde entonces, el placebo se usa para desafiar, desacreditar y desechar aquellos fármacos ineficaces o dañinos.

Los trabajos de Beecher sobre el placebo son el inicio de la era moderna de la medicina, donde el ensayo clínico aleatorizado representa el patrón de oro para evaluar la eficacia de una intervención. No obstante, Beecher sobrestimó el efecto placebo porque no lo diferenció de otros factores de sesgo o confusión, como por ejemplo la evolución natural de la patología o la regresión a la media. Desde entonces ha habido un creciente interés en la investigación del efecto placebo, sobre todo en los últimos 15 años [32].

La evidencia científica demuestra que el efecto placebo existe, se trata de un auténtico fenómeno bio-psico-social producido por el contexto en el cual se lleva a cabo la intervención [33]. En un amplio sentido, el efecto placebo son mejoras en los síntomas de los pacientes que son atribuibles a su participación en el encuentro terapéutico, con sus rituales, símbolos e interacciones [34].

Cualquier intervención terapéutica implica un contexto psico-social que incluye factores individuales del paciente y del terapeuta que interactúan mutuamente: información, conocimientos y experiencias previas, motivación, aspectos culturales, creencias, emociones y aprendizajes sociales [35]. La relación paciente-terapeuta implica un ritual terapéutico compuesto por multitud de señales y símbolos que son percibidos de forma consciente e inconsciente. Estos mensajes percibidos son interpretados por los pacientes generando expectativas y condicionamientos [36]. Destacamos la comunicación verbal y no verbal, la empatía, el tacto, la mirada, el entusiasmo, la predisposición para escuchar y responder, la confianza, los instrumentos diagnósticos y terapéuticos, el uso de tecnología, la apariencia del despacho o habitación de hospital, la apariencia de la sala de espera, la bata blanca, el fonendo y el tipo de intervención (una píldora o un agente físico) [37]. Utilizando un símil farmacológico, podríamos considerar a todos estos elementos los principios activos del efecto placebo. Este contexto está siempre presente cuando un paciente

recibe una intervención, tanto si administramos un comprimido que contiene azúcar o un comprimido que contiene un potente analgésico. El comprimido puede ser inerte pero nunca lo es el contexto [38]. Se trata de un paradigma interpretativo; todos los mensajes psico-sociales, las señales y los símbolos son procesados por el paciente creando expectativas y condicionamientos que pueden modificar la eficacia de un tratamiento [39].

El efecto placebo se basa en complejos mecanismos neurobiológicos que implican neurotransmisores (por ejemplo, las endorfinas, los cannabinoides, y la dopamina) y la activación de áreas específicas y cuantificables del encéfalo: la corteza pre-frontal, la ínsula anterior, la corteza cingulada anterior rostral y la amígdala, áreas relacionadas con la anticipación y la recompensa [35,40]. Muchos fármacos también actúan a través de estas vías [41].

Recientemente se están identificando genes que predisponen a una mayor respuesta placebo [42]. Estos descubrimientos en ciencia básica permiten aumentar la credibilidad sobre la existencia del efecto placebo. Por otro lado, la investigación clínica reciente ha proporcionado evidencias de calidad para afirmar que el efecto placebo es un fenómeno bio-psico-social real, y que va más allá de la remisión espontánea o fluctuante de los síntomas y de la regresión a la media.

La evidencia actual muestra que los beneficios terapéuticos asociados con el efecto placebo existen, pero no alteran la fisiopatología de las enfermedades, tan sólo sus manifestaciones sintomáticas. Por ejemplo, no hay evidencia de que los placebos puedan reducir el tamaño de un tumor. Sin embargo, los ensayos clínicos demuestran eficacia de los placebos para aliviar los síntomas más comunes del cáncer y para disminuir los efectos secundarios producidos por la quimioterapia, como son la fatiga, las náuseas, los sofocos y el dolor. En este sentido, un ensayo clínico en pacientes con asma demostró que los placebos no modifican el VEF1 (Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo), pero disminuyen drásticamente la sintomatología percibida por los pacientes [43].

En otro ensayo clínico se demostró que la cafeína placebo tiene efecto sobre las variables subjetivas, pero no produjo ningún cambio en las variables objetivas como la presión arterial, la frecuencia cardíaca o el tiempo de reacción [44]. Resultados similares se han obtenido en pacientes con patologías que afectan al sistema

músculo-esquelético, urogenital y gastrointestinal [45]. El efecto placebo también existe en niños. Un metanálisis reciente, mostró que el placebo es eficaz para tratar cefaleas en pediatría [46].

En la literatura, también aparecen los términos placebo puro y placebo impuro. Placebo puro es un tratamiento inerte, sin propiedades terapéuticas. Por ejemplo, un comprimido de azúcar, una inyección salina o un equipo de ultrasonidos desenchufado. Un placebo impuro se define como un tratamiento aplicado con efectos terapéuticos potenciales, aunque no sobre la enfermedad o proceso que se quiere tratar en el paciente. Por ejemplo, administrar un antibiótico para una enfermedad viral, o realizar exámenes físicos o pruebas diagnósticas que no son necesarias [47]. Su uso está muy extendido en la práctica clínica. En un estudio realizado en el Reino Unido con una muestra de 783 médicos de atención primaria, concluyó que el 77 % usa el placebo impuro al menos una vez por semana. El porcentaje cae al 1% en el caso del placebo puro [48]. Los conceptos placebo puro e impuro inducen a confusión y deben evitarse en la literatura científica [49].

Efecto placebo y sesgos

Cuando administramos un fármaco o intervención, existen muchas variables que pueden influir en la mejoría clínica de un paciente. Hemos hablado del efecto placebo, pero debemos valorar otros fenómenos que también actúan como sesgos. Estos fenómenos pueden confundirnos y atribuir al efecto placebo respuestas que no le son propias. [50]. El efecto placebo puede sobrestimarse si no los tenemos en cuenta [51].

Un ensayo clínico llevado a cabo con pacientes afectados de Alzheimer para valorar un fármaco contra la agitación (citalopram), concluye que las respuestas positivas en el grupo placebo pueden ser debidas a la regresión a la media, al curso natural de los síntomas o a los beneficios no específicos de la participación en un estudio [52]. También en pacientes afectados de Alzheimer, el efecto placebo está relacionado con la función cognitiva basal. Es importante evaluar la gravedad inicial y predecir la progresión de la enfermedad. También hay que tener en cuenta que la duración y el diseño del estudio pueden afectar a los resultados del grupo placebo. Es importante

conocer estos sesgos para evitar errores y confusiones en la interpretación de los datos [53].

Efecto Hawthorne

El acto de participar en un ensayo clínico puede producir una mejora de los síntomas debido a las observaciones que el paciente recibe de los investigadores [54]. El efecto Hawthorne fue descrito en los años 20 del siglo pasado. Hawthorne es una ciudad cercana a Chicago (Estados Unidos). En ella se ubicaba una compañía eléctrica en la que se realizaron una serie de experimentos relacionados con la productividad laboral de más de 20.000 empleados. Cuando una persona sabe que es observada, existe un efecto positivo en la conducta humana que no tiene relación causal con el fenómeno estudiado. Este efecto se debe únicamente a que los participantes en el estudio se sienten observados. En Hawthorne, se constataron mejoras en el rendimiento laboral tras la implementación de cambios en el sistema de producción. La mejoría en el rendimiento laboral se obtenía siempre con independencia de las condiciones aplicadas. Por ejemplo, aumentar o disminuir las condiciones de luz de la fábrica producía siempre un aumento de la productividad laboral. Tras años de trabajo, los investigadores concluyeron que una parte del beneficio observado se debía al hecho de sentirse estudiado, y no al efecto propio relacionado con el proceso productivo implementado [55].

Regresión a la media

En estadística, la regresión hacia la media es el fenómeno en el que si una variable es extrema en su primera medición, tenderá a estar más cerca de la media en su segunda medición. Por ejemplo, en la medición de una variable continua, los individuos que se encuentran más alejados de la media de la variable tienen más probabilidades de obtener en mediciones sucesivas un resultado más cercano al valor medio. La regresión a la media está muy relacionada con la historia natural de algunas enfermedades que cursan con oscilaciones o brotes [56]. Los pacientes afectados por dolor crónico debido a trastornos músculo-esqueléticos son un buen ejemplo. Estos pacientes suelen pedir ayuda cuando están en un brote agudo. Por tanto, en observaciones posteriores a la inicial, el paciente tiene más probabilidades de encontrarse mejor, de abandonar uno de los extremos y regresar a la media.

Evolución natural de la enfermedad

Todas las enfermedades tienen un curso natural que incluye las remisiones espontáneas y las fluctuaciones en la sintomatología. Algunas patologías son autolimitadas, como por ejemplo la fascitis plantar. Es un importante sesgo atribuir estos cambios al tratamiento o al efecto placebo [57].

Efecto Rosenthal

También conocido como efecto Pigmalión, fue descrito por R. Rosenthal en 1963 y señala que una persona consigue lo que se propone a causa de la creencia de que puede conseguirlo. El efecto Pigmalión tiene su origen en un mito griego, en el que un escultor llamado Pigmalión se enamoró de una de sus creaciones, Galatea. Su pasión por la escultura llegó hasta tal punto, que la trataba como si fuera una mujer real, como si estuviera viva. El mito continúa cuando la escultura cobra vida por obra de Afrodita. Aquello que deseamos con fuerza influye en nuestro entorno. Como en el mito, el efecto Pigmalión es el proceso mediante el cual las creencias y expectativas de una persona respecto a otro individuo afectan de tal manera a su conducta, que el segundo tiende a confirmarlas. Existe una relación muy estrecha entre los investigadores y los sujetos de un estudio. Existe un gran compromiso por parte de los pacientes con los resultados que se espera de ellos [58]. La confianza que los demás tengan sobre nosotros puede darnos alas para alcanzar los objetivos más difíciles. Ésta es la base del efecto Pigmalión que la psicología encuadra como un principio de actuación a partir de las expectativas ajenas. Las hipótesis tienden a cumplirse cuando existe un fuerte deseo que las impulsa.

Otros sesgos

Existen otros sesgos que pueden afectar a la validez interna de los estudios y generar dudas sobre la autenticidad de las respuestas placebo. En epidemiología clínica el sesgo constituye una desviación de la verdad. A diferencia de los errores ocasionados por azar, el sesgo representa una distorsión sistemática que puede minimizarse mediante diseños rigurosos y creativos. En los estudios sobre el efecto placebo, destacamos los sesgos por la selección de participantes. Una selección de pacientes inadecuada en un ensayo clínico produce una sobrestimación del efecto placebo. Por ejemplo, en pacientes afectados por un ictus, no tener en cuenta los

factores pronósticos de gravedad y el tiempo transcurrido desde el accidente cerebro-vascular, puede confundirnos y asignar al efecto placebo cambios debidos a la evolución natural de los pacientes [59].

En los últimos 50 años, la literatura científica sobre los tratamientos para los trastornos psiquiátricos ha mostrado una alta respuesta al placebo. Se revisaron 31 revisiones sistemáticas de más de 500 ensayos clínicos aleatorizados con placebo. Tres fueron los factores que determinaban respuestas placebo elevadas: las asignaciones desequilibradas de los pacientes a los grupos, los síntomas iniciales de baja gravedad, y los estudios publicados recientemente [60].

En el tratamiento con anti-psicóticos, un metanálisis a partir de 107 ensayos clínicos, también relaciona el año de publicación del estudio con mayores respuestas asociadas al fármaco placebo. Cuanto más reciente es el estudio, más cambios se asocian al placebo y menos al fármaco activo. Las diferencias entre el grupo placebo y el grupo experimental disminuyen cuando el estudio es de larga duración y cuando los síntomas iniciales son de menor gravedad [61].

Los sesgos por las co-intervenciones. Los pacientes que no reciben tratamiento, suelen buscar tratamientos fuera del protocolo del estudio con mayor frecuencia que los pacientes del grupo placebo. Este sesgo puede subestimar la respuesta placebo. Sesgos por el abandono de los pacientes: suelen abandonar más los pacientes que pertenecen al grupo sin intervención [62]. Un bajo número de deserciones en el grupo placebo también puede asociarse a una sobrestimación de la respuesta placebo [63]. Un metanálisis sobre tratamientos en pacientes afectados de Parkinson constató que los abandonos en el grupo placebo pueden deberse también a efectos nocebo, representando un factor de confusión [64].

El efecto Rosenthal puede ayudarnos a entender el sesgo debido a las respuestas de los pacientes, sobre todo en variables subjetivas como el dolor o las náuseas. Existe una tendencia, por parte de los pacientes, a responder en la dirección socialmente esperada o deseada por los investigadores. Además, los pacientes del grupo placebo suelen responder de forma más positiva que los pacientes del grupo sin intervención [65].

Sesgos producidos por el consentimiento informado. Se diseñó un ensayo clínico cruzado (“crossover”) para determinar si el consentimiento informado puede modificar el efecto analgésico del naproxeno y del placebo. La diferencia en la actividad terapéutica entre naproxeno y placebo fue moderadamente más alta en los pacientes desinformados. La información puede aumentar tanto la eficacia aparente del fármaco como la del placebo, y disminuir la diferencia percibida entre ambos [66].

Y por último, los sesgos de publicación. Se publican con mayor frecuencia los estudios con resultados significativos, que los estudios sin diferencias entre grupos [67]. Los ensayos clínicos con resultados positivos se publican más a menudo y más rápidamente que los ensayos clínicos con resultados negativos [68].

En la actualidad, el efecto placebo tiene acérrimos defensores, otorgándole en muchas patologías o condiciones una fuerza similar al efecto de los principios activos [69]. Pero algunos autores, capitaneados por el danés Hróbjartsson, consideran que el efecto placebo está sobrestimado y que son necesarios ensayos clínicos creativos y rigurosos para reducir sesgos. Los estudios deben comparar un grupo de intervención placebo con un grupo sin intervención. Estos estudios permitirían demostrar el verdadero efecto de las intervenciones placebo e investigar los elementos que intervienen en la respuesta placebo [57]. La mayoría del conocimiento sobre el efecto placebo se ha construido a partir de estudios en ciencia básica y con ensayos clínicos alejados de la práctica clínica habitual. Analizando la literatura científica, se constata que las respuestas placebo son mayores bajo estas condiciones que en ensayos clínicos realizados en entornos asistenciales [57,70,71].

Contexto y efecto placebo

Las investigaciones en neurociencia han demostrado que el efecto placebo es un fenómeno biológico real, debido al contexto psico-social presente en todo encuentro terapéutico [71].

La magnitud cuantitativa del efecto placebo fue demostrada en estudios de dolor dental post-quirúrgico [72,73]. Se informó a los pacientes que se les estaba administrando un analgésico, cuando en realidad sólo recibían una solución salina. El estudio demostró que ese placebo era tan eficaz como una dosis intravenosa de 6-8 miligramos de morfina administrada de forma oculta. Para el paciente, la vista y la presencia de un médico inyectando un supuesto analgésico era un potente analgésico en sí mismo. Estos estudios fueron pioneros en el diseño experimental oculto-abierto, que desde entonces ha sido utilizado ampliamente para estudiar el efecto placebo [74-76].

En la opción abierta, el paciente que lleva colocada una vía de medicación parenteral, observa claramente como se le administra un analgésico real. En la opción cerrada, el mismo analgésico real es administrado también por la misma vía, pero a través de una bomba de infusión, sin la presencia del médico y sin que el paciente sepa el momento de administración. Si la mejora del paciente es debida únicamente al principio activo, no debería haber ninguna diferencia entre la opción abierta y la cerrada. Es una forma creativa de aislar los efectos producidos únicamente por el fármaco, de los efectos producidos al sumar el fármaco y las variables del contexto. Los estudios al respecto muestran que el efecto global de la administración de un fármaco de forma abierta para tratar la ansiedad, el dolor, la depresión y la enfermedad de Parkinson, es siempre superior a la administración del fármaco de forma oculta [77].

En la práctica clínica diaria, el efecto terapéutico producido por muchos tratamientos es inseparable del contexto en el que se administra. Por tanto, además de los principios activos existe el efecto placebo. Este es un claro ejemplo para diferenciar los términos placebo y efecto placebo. Aquí no hay una píldora de azúcar sino un fármaco real, al que podemos aumentar su eficacia si lo administramos en un contexto adecuado.

Se trata de utilizar los componentes que desencadenan las respuestas placebo en beneficio del paciente. El efecto placebo puede potenciar el efecto del principio activo.

En un ensayo clínico reciente llevado a cabo con un analgésico tópico, se demostró que las expectativas positivas aumentaban la eficacia analgésica del tratamiento [78]. En otro ensayo clínico realizado con voluntarios sanos, también se demuestra que el contexto interactúa con el principio activo del fármaco aumentando su eficacia. La eficacia es superior a la suma por separado de los efectos debidos al principio activo, y a los efectos debidos a la respuesta placebo. Por tanto, se trata de una interacción y no de una simple suma [79]. En un metanálisis a partir de 8 ensayos clínicos, se asoció que una buena adherencia al fármaco placebo reduce la mortalidad cardiovascular. El efecto de la adherencia en la reducción de la mortalidad cardiovascular, puede ser independiente del efecto del fármaco [80].

Los profesionales de la salud debemos prestar mucha atención a los elementos contextuales que acompañan siempre a nuestras acciones terapéuticas. Por ejemplo, podemos aumentar los beneficios de una terapia mejorando nuestras habilidades de comunicación con el paciente. Los símbolos y las interacciones clínicas pueden alterar la eficacia de los tratamientos, sin embargo, el potencial que significa esta superposición aún no ha sido aprovechado.

Interacción entre el paciente y el terapeuta

La interacción entre el paciente y el terapeuta es posiblemente el factor psicosocial más importante en la generación de la respuesta placebo [81-82]. Esta interacción es ubicua e inherente a todas las relaciones entre profesionales de la salud y pacientes, con un papel muy importante en los procesos de salud y enfermedad [83].

La comunicación terapeuta-paciente debe ser empática. El paciente debe entender lo que le ocurre y a la vez sentirse comprendido [84]. Existen estudios cualitativos que han descrito qué es una comunicación afectiva y las características que debe tener un buen profesional de la salud: cercanía, contacto visual, escucha activa, empatía, silencios reflexivos, dejar espacios temporales para que el paciente explique su historia [85]. Cuando se emplean estas técnicas de comunicación, los pacientes se sienten mejor cuidados [86]. Los médicos que adoptan actitudes

cálidas, amables y tranquilizadoras son más efectivos que los que adoptan actitudes más formales [82].

En un ensayo clínico sobre la eficacia de la acupuntura placebo en pacientes afectados de colon irritable, se investigaron distintos tipos de relación médico-paciente. El grupo con una buena interacción médico-paciente, obtuvo tan buenos resultados como cualquier medicamento aprobado para esta patología por la Food and Drug Administration-FDA (Agencia del Gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de fármacos y alimentos) [87].

Se ha investigado la actividad cortical del médico mediante resonancia magnética funcional, mientras el paciente estaba experimentando dolor. A mayor capacidad del médico para ponerse en el lugar del paciente, se observó una mayor activación cerebral en áreas asociadas con la empatía, las expectativas y la recompensa [88]. Una revisión sistemática sobre ensayos clínicos aleatorizados, demostró que la relación médico-paciente tiene un pequeño efecto, aunque estadísticamente significativo, en los resultados de salud. Pocos ensayos clínicos cumplieron los criterios de elegibilidad. La mayoría de los ensayos no fueron diseñados específicamente para probar el efecto de la relación médico-paciente en la asistencia sanitaria. Los autores concluyen que deben realizarse más investigaciones sobre este tema tan importante [89].

Tipo de intervención y efecto placebo

El tipo de intervención puede influir en la respuesta placebo [90]. Cuando se comparan dos comprimidos placebo, si uno lleva grabada la marca de unos conocidos laboratorios farmacéuticos y el otro se administra sin marca, los resultados en la reducción del dolor son superiores en el comprimido placebo con marca. También se han encontrado diferencias en los resultados cuando en los estudios se comparan comprimidos placebo con distinto color [91], forma [92,93], o precio [40,94].

En un ensayo clínico aleatorizado cruzado (“crossover”) con pacientes afectados de Parkinson severo o moderado, se compararon dos placebos iguales (inyección de solución salina). Se valoró la función motora y la activación de áreas corticales mediante resonancia magnética funcional. El placebo etiquetado como novedoso y

caro, fue más eficaz para mejorar la función motora que el placebo etiquetado como novedoso y barato. En el estudio intervinieron 12 pacientes y se evaluaron los resultados a muy corto plazo (4 horas). Este estudio proporciona evidencia de nivel III acerca de la influencia de la percepción del precio de un fármaco sobre la función motora y la activación cerebral en pacientes con enfermedad de Parkinson [95]. Aunque las conclusiones de este estudio no son generalizables a todos los contextos clínicos, los autores recomiendan a los médicos que informen a los pacientes para que no relacionen el coste de los fármacos genéricos con menor eficacia [96].

Algunas intervenciones placebo producen mayores efectos placebos que otras. Cuando se compara una píldora placebo con una máquina placebo que simula acupuntura, los resultados analgésicos son superiores a favor de la máquina [97].

En la prevención de la migraña, una revisión sistemática demuestra que la cirugía simulada y la acupuntura simulada tienen mayor respuesta placebo que un placebo administrado por vía oral [98]. En una reciente revisión sistemática, realizada por el mismo grupo, se incluyeron 12 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban dos o más tipos de placebo. El objetivo era comprobar si algunas intervenciones placebo producen mayor efecto placebo que otras. El metanálisis posterior no muestra diferencias entre los distintos tipos de placebo y el efecto placebo que producen. A diferencia de anteriores estudios, en esta revisión sólo se incluyeron ensayos clínicos que compararan placebos entre sí [99].

En un ensayo clínico cruzado, se demostró que una misma persona responde de forma distinta a distintos tipos de placebo (comprimido placebo o acupuntura simulada). La respuesta al placebo es un fenómeno complejo que tiene multitud de variables y va más allá de los rasgos característicos del paciente. Esto podría explicar la dificultad de detectar un patrón para personas "respondedoras a placebo" [100].

Existen estudios con cirugía placebo. La cirugía, como cualquier otra intervención sanitaria, también produce respuestas placebo [101]. Las primeras referencias de cirugía placebo son de los años cincuenta, simulando ligaduras arteriales para la angina de pecho [102]. Existen experiencias más recientes con cirugía placebo para analizar los efectos del láser en la revascularización miocárdica en pacientes con

enfermedad cardíaca coronaria [103]. En cirugía artroscópica simulada para la artrosis de rodilla [104]. Inyecciones intra-articulares de solución salina para tratar el dolor de rodilla [105]. En pacientes con hiperplasia benigna de próstata, una reciente revisión sistemática ha mostrado resultados positivos en el grupo de cirugía simulada para variables como el flujo urinario máximo y varios cuestionarios de sintomatología [106]. En todos estos ensayos clínicos, los pacientes del grupo cirugía placebo obtuvieron resultados clínicos positivos. Incluso, en algunos estudios, los resultados del grupo cirugía placebo fueron superiores al grupo de cirugía real [104].

En pacientes con Parkinson, existe cirugía placebo para comprobar la eficacia del trasplante de tejido mesencéfalo fetal [107] y del trasplante de células dopaminérgicas fetales [108]. En estos ensayos clínicos, los pacientes que creían haberse sometido a tratamiento activo (independientemente de si habían recibido un trasplante real o una cirugía simulada), mostraron mejoras significativas en la función motora, las actividades de la vida diaria y en el apoyo social percibido. En aquellos pacientes que continuaron creyendo que habían recibido tratamiento activo, este beneficio se mantuvo durante los 12 meses que duró el estudio.

Expectativas y condicionamiento

Desde el punto de vista psicológico, el efecto placebo puede explicarse mediante dos mecanismos: las expectativas y el condicionamiento clásico [39]. Definimos expectativa 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 [109,110]. Pero también puede implicar la anticipación negativa en forma de ansiedad, miedo o repulsión. En este caso se le denomina "efecto nocebo".

Existe evidencia que una mejora en las expectativas de los pacientes influye positiva y significativamente en los resultados clínicos [82]. Las palabras que usan los profesionales de la salud pueden tener repercusiones sobre las expectativas del paciente. Por ejemplo, acompañar un placebo con la frase "Este es un potente analgésico", produce analgesia [111].

La claridad de las instrucciones también es importante. Cambios sutiles en la información, pueden influir en la magnitud del efecto placebo. Por ejemplo, la frase “usted puede recibir un principio activo o un placebo”, produce respuestas placebo más pequeñas que la frase: “el fármaco que se le ha administrado es conocido por su capacidad para reducir significativamente el dolor en algunos pacientes” [111,112]. En niños sanos de 6-9 años las expectativas también producen analgesia. Los resultados de las niñas fueron superiores a los de los niños [113].

Para obtener respuestas analgésicas condicionadas o generar expectativas a partir de mensajes verbales, es importante dotar a la información de un contenido cognitivo. No es suficiente una señal verbal aislada, es necesario que tenga asociado un significado explícito [114,115].

El aprendizaje a partir de información que proviene de expertos tiene un gran impacto en nuestra toma de decisiones, creando prejuicios difíciles de cambiar [116]. El condicionamiento es un tipo de aprendizaje mediante el cual se asocian dos eventos. Es un proceso de predicción que puede ser consciente o inconsciente. El condicionamiento clásico, también llamado condicionamiento pavloviano, o modelo estímulo-respuesta, es un tipo de aprendizaje asociativo que fue demostrado por primera vez por I. Pavlov (1849-1936), y desarrollado por J. Watson (1878-1958). La forma más simple de condicionamiento clásico recuerda lo que Aristóteles (384 a. C.- 322 a. C.) llamaría la ley de contigüidad: "Cuando dos cosas suelen ocurrir juntas, la aparición de una traerá la otra a la mente".

Existen estudios que demuestran el condicionamiento clásico extrapolado a situaciones de salud-enfermedad. Se han demostrado efectos condicionados en las funciones inmunes [117]. Por ejemplo, asociar el sabor de una bebida a la inmunosupresión producida por el fármaco ciclosporina A [118]. En otro ensayo clínico, se demostró un alivio de la rinitis alérgica a través del aprendizaje por condicionamiento, asociando el fármaco a un placebo mediante una bebida con sabor [119]. Otro ejemplo de condicionamiento clásico, es un aumento de la hormona de crecimiento mediante un placebo; se crea una asociación entre la hormona de crecimiento y la inyección utilizada para administrarla [120].

Esto significa que las experiencias previas de los pacientes, no sólo pueden dar forma a sus expectativas conscientes, también pueden producir respuestas

condicionadas no conscientes. Otro ejemplo lo encontramos en la quimioterapia en pacientes afectados de cáncer; las náuseas anticipadas y los vómitos anticipados, son efectos secundarios experimentados con frecuencia como resultado de la quimioterapia. La prevalencia oscila entre el 10 y el 63 % [121]. Incluso administrando tratamientos anti-eméticos, la prevalencia puede llegar al 59% [122]. Estos efectos pueden ser, en parte, atribuidos a un efecto nocebo condicionado [123]. El condicionamiento se construye al emparejar diferentes estímulos contextuales (por ejemplo, un olor presente en el entorno clínico), con las náuseas y los vómitos resultantes de la quimioterapia [124].

Es posible que esta respuesta nocebo sea un fenómeno de aprendizaje mediado por mecanismos de condicionamiento, y que pueda volver a reconstruirse a través de una técnica llamada “Overshadowing” (Eclipsando)[125]. Esta técnica consiste en generar una nueva relación condicionante positiva, a través de una bebida dulce. Los pacientes que recibieron esta técnica, mostraron menos náuseas y vómitos anticipatorios que los pacientes del grupo control [126].

Este tipo de condicionamiento, basado en componentes del contexto psicosocial, puede ser una herramienta muy útil desde el punto de vista terapéutico. Cuando un placebo se administra por primera vez como un 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 un placebo se da después de dos experiencias previamente eficaces con un fármaco analgésico real, el efecto placebo es mucho mayor [127]. En analgesia mediante placebos, la magnitud del efecto placebo depende de la experiencia previa [128]. Este condicionamiento previo también ha sido responsable de inducir fuertes respuestas placebo a pacientes afectados de Parkinson [129-131].

El condicionamiento clásico y el refuerzo de expectativas mediante mensajes verbales también se han aplicado en el campo de la medicina del deporte. En algunos foros se discute si esta liberación de fármacos endógenos puede ser considerado un tipo de dopaje [132]. Se observó un aumento en el rendimiento del músculo cuádriceps y una disminución de la fatiga mediante el condicionamiento clásico asociando la experiencia de ser capaz de levantar un gran peso y el mensaje “alta dosis de cafeína” a un placebo [133].

El condicionamiento clásico también puede ocurrir cuando los pacientes toman píldoras que provocan efectos deseables o indeseables. La forma, tamaño, color y el sabor de una píldora pueden asociarse a una mejoría o empeoramiento de los síntomas. El aprendizaje asociativo del condicionamiento clásico se construye influenciado por variables culturales y sociales [134].

Las variables culturales y sociales están determinadas por el área geográfica a la que pertenece un paciente. Estas diferencias deben tenerse en cuenta a la hora del diseño de ensayos clínicos con placebo [135]. El país donde se lleva a cabo el ensayo clínico influye en las respuestas placebo [136]. Un metanálisis sobre estudios con fármacos anti-epilépticos, mostró que la respuesta al placebo fue superior en los ensayos clínicos realizados en Asia oriental que en los ensayos clínicos llevados a cabo en Asia occidental [137]. Otro estudio al respecto demostró que, en las zonas rurales de Nigeria, el color blanco se asocia a fármacos para el dolor, el color rojo con la producción de sangre, azul para ayudar a dormir, y amarillo para el tratamiento de la malaria [138].

Estas asociaciones son distintas en función de los países. En un estudio se analizó la forma y el color de los fármacos psicotrópicos utilizados en Estados Unidos. Se revisaron 176 fármacos para comprobar si la industria farmacéutica utiliza los colores y las formas para aumentar las expectativas de los pacientes. Se partió de la siguiente hipótesis: los colores rojo, naranja y amarillo se utilizan en fármacos estimulantes, los colores verde, azul y púrpura para los fármacos sedantes, y los colores blanco y gris son considerados neutrales. Los resultados mostraron que las compañías farmacéuticas no tienen en cuenta el color y la forma de los fármacos para mejorar la respuesta al tratamiento. Con la única excepción de los estimulantes, que en el 75 % de los casos se fabricaban en formato cápsula [93].

Un fármaco no es el único estímulo asociativo en el ámbito sanitario. Hay muchos estímulos (imágenes, sonidos, olores) asociados a hospitales, a equipos diagnósticos, terapéuticos y al personal sanitario [35].

Anatomía y fisiología del efecto placebo

Los tres principales neurotransmisores analgésicos que se han relacionado con los mecanismos neurobiológicos involucrados en la generación del efecto placebo son: los opiáceos endógenos, la dopamina y los cannabinoides.

Los opiáceos endógenos y los cannabinoides intervienen en las expectativas y en el condicionamiento [40,139]. La dopamina está presente en los mecanismos de motivación, expectativas y recompensa. Mientras que los cannabinoides intervienen en la analgesia placebo que no está mediada por opioides [140]. Cuanto mayor sean las expectativas de analgesia, mayor será la liberación de estos neurotransmisores y mayor será la analgesia experimentada. La mayoría de los modelos neurobiológicos para el estudio de la respuesta al placebo se han construido a partir de estudios sobre el dolor y sobre la enfermedad de Parkinson [141-143].

Dos metanálisis sobre ensayos clínicos con antidepresivos mostraron que los pacientes con respuestas placebo liberan opiáceos endógenos, dopamina y cannabinoides, y activan las vías serotoninérgicas [144,145]. La oxitocina [146,147] y el óxido nítrico [148] también se han postulado como posibles mediadores de la respuesta al placebo. En los primeros estudios, la relación entre opioides y expectativas se comprobó farmacológicamente. El efecto placebo podía ser completa o parcialmente anulado por la naloxona, un antagonista opiáceo. Este hecho demostró la participación de los opioides endógenos en la analgesia placebo [149,150].

Las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones, han permitido conocer las áreas involucradas en la analgesia placebo. Un metanálisis, a partir de 25 estudios de neuroimagen, analizó la analgesia placebo mediada por las expectativas. 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, como por ejemplo la corteza pre-frontal, el cerebro medio que rodea a la sustancia gris periacueductal, y la corteza cingulada anterior rostral [151].

En pacientes afectados por fibromiálgia, la respuesta placebo se asoció a un aumento de la actividad en el giro cingulado, parte integrante del sistema límbico, involucrado en la generación de emociones y en el procesamiento de datos básicos relacionados con la conducta, el aprendizaje y la memoria [152].

Un placebo puede influir en la activación de 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 [153]. En voluntarios sanos, el placebo provocó una fuerte disminución de la repugnancia frente a escenas desagradables, que fue acompañada por una reducción en la activación de la ínsula [154]. La amígdala interviene en el efecto placebo y en la regulación de las emociones [155], 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 [156]. Las técnicas de neuroimagen también han permitido confirmar por un lado la relación entre las expectativas y la liberación de opioides endógenos [157] y por otro que las vías reclutadas son las mismas que utilizan los opioides farmacológicos (exógenos) [158].

Las áreas encefálicas implicadas en la analgesia placebo mediada por opioides son las siguientes [159,160]:

- 1.- La corteza cingulada anterior rostral, responsable de la integración cognitiva y emocional.
- 2.- La ínsula anterior, implicada en la transmisión del dolor y en la modulación de estados internos, físicos y emocionales.
- 3.- El núcleo accumbens, integrado en los ganglios basales, relacionado con la recompensa y el placer.
- 4.- La corteza dorso-lateral pre-frontal, donde se coordinan los pensamientos con las acciones y la aceptación social.
- 5.- La corteza orbito-frontal, responsable de las adaptaciones al entorno.
- 6.- El tálamo, una de las principales vías en la transmisión del dolor.
- 7.- La sustancia gris periacueductal, cuya función es la modulación del dolor.

La motivación y la recompensa utilizan vías dopaminérgicas. Su relación con la expectativa se describió a partir de un estudio intracraneal, donde se liberó

dopamina en el núcleo accumbens [161]. La dopamina es el principal neurotransmisor en los mecanismos de recompensa [162]. Los placebos que prometen una recompensa esperada de alivio del dolor producen, en primer lugar, una liberación de dopamina en el núcleo accumbens, y posteriormente, una liberación de opioides en el propio núcleo accumbens, en el putamen ventral (responsable del aprendizaje asociativo), la corteza dorso-lateral pre-frontal, la amígdala, y las ínsulas posterior y anterior. Estas 3 últimas estructuras están relacionadas con el sistema límbico y participan en el control de las emociones básicas [141].

La enfermedad de Parkinson cursa con un déficit de dopamina. Gran parte del conocimiento sobre la relación de las vías dopaminérgicas con el efecto placebo es gracias a los estudios con pacientes afectados de Parkinson. La investigación ha demostrado la implicación de los ganglios basales y el tálamo en el efecto placebo [140].

La dopamina es crucial para la formación de expectativas de recompensa, y a su vez, las expectativas por sí solas pueden influir en los niveles de dopamina. En pacientes con Parkinson, se libera dopamina a partir de las señales que producen expectativas positivas. La dopamina mejora la capacidad de aprendizaje, activando el cuerpo estriado y la corteza prefrontal ventromedial [141]. En pacientes con Parkinson, la recompensa de lograr una mejora en el control de movimientos activa la vía dopaminérgica [130].

En el efecto placebo también intervienen los endo-cannabinoides. Se trata de vías distintas a las de los opioides, y por tanto, el beneficio analgésico no es revertido por la administración de naloxona. Se ha demostrado el papel de los receptores cannabinoides tipo 1. Su activación es responsable también de los efectos psicoactivos del consumo del tetrahidrocannabinol, principio activo de la planta de la Marihuana y la resina de Hachís [140].

Muy recientemente, se ha confirmado que la analgesia placebo está mediada por la modulación cortical y no por la inhibición de las entradas sensoriales nociceptivas a nivel espinal, como se creía inicialmente [163].

Aunque la respuesta analgésica es la más estudiada, existen otros tipos de respuestas placebo. Los placebos pueden producir respuestas en el sistema nervioso autónomo [164]. El sistema nervioso autónomo y el endocrino están regidos por áreas en el cerebro, como es la corteza prefrontal [165], influenciada por contextos amenazantes [166] o instrucciones verbales [167]. Estas influencias producen respuestas en los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y pulmonar [168].

Un placebo puede afectar a las respuestas hormonales que están mediadas a través del prosencéfalo y el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. Si un placebo es acompañado de una información negativa sobre sus efectos, por ejemplo “...con este fármaco, tu dolor puede aumentar...”, se observa un incremento de los niveles de cortisol en sangre [169,170].

Los placebos también podrían afectar a otras hormonas del sistema endocrino, incluyendo aquellas que regulan el apetito. En un estudio, constataron el aumento o disminución de la hormona grelina a través de dos batidos placebo. La diferencia entre ellos radicaba en la información etiquetada en el frasco [171].

El sistema autónomo y el neuroendocrino interactúan con el sistema inmune. Esto podría explicar la influencia de un placebo en el sistema inmunológico, mediado por el sistema simpático noradrenérgico, relacionado con la ansiedad y regulado por el prosencéfalo, la ínsula y el hipotálamo [172].

Un placebo puede interferir en las respuestas inflamatorias induciendo cambios en los niveles de prostaglandinas, potentes mediadores pro-inflamatorios [173]. Un placebo con falsas propiedades anti-histamínicas puede reducir el tamaño de una reacción cutánea producida por un alergógeno [174]. Los placebos pueden alterar la proliferación de linfocitos T y la liberación de interleucina-2 e interferón- γ [118, 175,176].

Recientemente se están identificando genes que predisponen a una mayor respuesta placebo [42]. Aunque los estudios y sus conclusiones están en una fase inicial, existe un vínculo prometedor entre las variantes genéticas que influyen en la dopamina, los opioides, la serotonina, las vías de endocannabinoides y el efecto placebo [177].

Una mayor comprensión de los mecanismos neurobiológicos y genéticos que influyen en el efecto placebo es fundamental para la evaluación de las intervenciones sanitarias. Este conocimiento puede ayudar a los profesionales de la salud a personalizar las intervenciones y mejorar su eficiencia.

Efecto Nocebo

Nocebo al igual que placebo, se define como un tratamiento inerte, sin propiedades terapéuticas. Por otro lado, el efecto nocebo es la respuesta negativa producida por la administración de un nocebo. Al igual que el efecto placebo, el efecto nocebo es producido por el contexto. El término nocebo fue introducido por W. Kennedy en 1961 [178].

Cuando el encuentro terapéutico, con sus rituales, símbolos e interacciones genera efectos adversos o empeora los síntomas del paciente, recibe el nombre de efecto nocebo [179]. En la literatura también aparece el término hiperalgesia nocebo, que se refiere específicamente al aumento del dolor producido por un nocebo [180]. Algunos autores utilizan el término “lessebo effect” en lugar de efecto nocebo [181]. Las expectativas negativas producen hiperalgesia nocebo [182].

Una respuesta nocebo de dolor a la presión, fue inducida tras el aprendizaje por observación. Este hallazgo pone de relieve la importancia de investigar la influencia del aprendizaje por observación en la hiperalgesia nocebo [183].

El contexto nos rodea y da sentido a los acontecimientos. Nos recuerda el pasado, nos permite interpretar el presente y anticipar el futuro. De hecho, la capacidad del cerebro para contextualizar la información permite una enorme flexibilidad cognitiva y conductual. Los estudios de condicionamiento del miedo sugieren que un circuito neural, incluyendo el hipocampo, la amígdala y la corteza pre-frontal medial, están involucradas en los procesos de aprendizaje y memoria que determinan el comportamiento en función del contexto [184]. Un metaanálisis para valorar el efecto nocebo en intervenciones analgésicas, concluyó que la magnitud del efecto nocebo es similar al efecto placebo, y que las sugerencias verbales tienen un papel destacado en la respuesta nocebo [185].

El efecto nocebo se demostró en un ensayo clínico con pacientes afectados de hipertrofia benigna de próstata. Todos los pacientes fueron tratados con un fármaco

llamado finasterida. La diferencia entre los grupos era el tipo de información recibida. Los pacientes informados del efecto secundario sobre la actividad sexual de este fármaco reportaron efectos secundarios sexuales tres veces superiores a la tasa de los pacientes que no estaban tan informados [186].

Las expectativas negativas en forma de miedo y ansiedad pueden producir un efecto nocebo. Hay datos que muestran que informar sobre las intervenciones dolorosas aumenta la intensidad del dolor percibido [187]. Existe una delicada línea que separa la información adecuada de la excesiva. En este sentido, una revisión sistemática cuestiona la información sobre algunos efectos secundarios que se asocian a la ingesta de beta-bloqueantes por parte de pacientes que padecen insuficiencia cardíaca. 28 de los 33 efectos secundarios descritos en la literatura, están presentes tanto en el grupo experimental como en el grupo placebo, sin diferencias significativas entre ambos grupos. De cada 100 pacientes que desarrollan mareos, 81 los han desarrollado en el grupo placebo. Para la diarrea la proporción es de 100 frente a 82. Para la hiperglucemia 100 frente a 83. Los efectos secundarios con diferencias significativas, y que por tanto pueden atribuirse a la administración de beta-bloqueantes son: la bradicardia (100 frente a 33) y la claudicación intermitente (100 frente a 41). Y por último, un dato muy relevante, la depresión y el insomnio son menos frecuentes en el grupo de pacientes que toman beta-bloqueantes que en el grupo de pacientes que toma placebo. Estos datos muestran la importancia de la información que damos a los pacientes [188].

Mediante un diseño abierto-oculto, se demostró que cuando un paciente ve abiertamente la interrupción de la infusión analgésica de morfina o diazepam, el dolor aparece más rápidamente y es de mayor intensidad, que cuando se interrumpe de forma oculta [189]. Los mismos resultados se obtuvieron en ensayos clínicos sobre niveles de ansiedad tras la cirugía [190], enfermedad de Parkinson y en adicciones [191].

A nivel fisiológico, las expectativas negativas desencadenan el bloqueo de la liberación de opiodes endógenos, mediado a través del aumento de los niveles de colecistoquinina (CCK) [192]. Los mensajes verbales de disminución del dolor, activan la liberación de opiodes endógenos. Por el contrario, los mensajes de aumento de dolor producen un aumento de colecistoquinina (CCK) [170]. Esta

expectativa negativa también podría ser producida cuando el paciente desconfía de los profesionales de la salud o de las terapias [193].

En el ámbito deportivo, el uso de mensajes negativos junto a una estimulación eléctrica falsa, ha demostrado que reduce el rendimiento físico [194]. En un ensayo clínico con bebidas inertes pero con supuestos efectos positivos o negativos, se demostró que el efecto nocebo y placebo afectan al rendimiento deportivo [195].

El impacto de las expectativas negativas también ha sido investigado en la enfermedad de Parkinson. En un estudio con enfermos de Parkinson que tenían implantados electrodos en el cerebro para mejorar su función motora, se valoraron las expectativas negativas. Se les dijo a los pacientes que el estimulador había sido apagado, pero en realidad seguía funcionando. La función motora de los pacientes empeoró [196].

Se ha comprobado que, en pacientes que responden al placebo, cuanto mayor es la respuesta, mayor es la liberación de dopamina y opioides en el núcleo accumbens. Es una medida directa de la respuesta al placebo [142]. Del mismo modo, en los pacientes que responden al nocebo, se observó una desactivación en la liberación de opioides en el núcleo accumbens [157].

En un estudio mediante resonancia magnética funcional, se demostró que la expectativa positiva duplicó el beneficio analgésico de un fármaco opioide, mientras que, la expectativa negativa abolió sus efectos analgésicos [197]. Además se observaron diferencias en el sistema modulador endógeno del dolor que comprende la corteza somatosensorial, el córtex cingulado, la ínsula, el tálamo y la sustancia gris periacueductal. La expectativa positiva mostró una activación mayor en la corteza cingulada anterior y el cuerpo estriado. La expectativa negativa aumentó la actividad neuronal en el hipocampo, la corteza cingulada media y la corteza prefrontal medial.

En la respuesta nocebo, se ha observado un mecanismo de facilitación en la entrada del estímulo nociceptivo a nivel medular antes de ser procesado a nivel cortical [198]. Otros ensayos clínicos demuestran también que las expectativas modulan la eficacia de los opioides [199].

El efecto nocebo debe tenerse en cuenta en la interpretación de los efectos adversos que aparecen en los ensayos clínicos. En un metanálisis sobre el efecto nocebo en el tratamiento de la depresión, se incluyeron 21 ensayos clínicos con un total de 3255 pacientes. El 45 % de los pacientes del grupo placebo reportaron al menos un efecto adverso. El 5 % de los pacientes asignados al grupo placebo se retiró del estudio debido a respuestas nocebo [200].

En una revisión sistemática sobre acupuntura, se concluyó que el efecto nocebo puede explicar los efectos adversos descritos por los pacientes que pertenecen al grupo de acupuntura simulada [201].

También se ha demostrado, en un ensayo clínico con voluntarios sanos, que las respuestas nocebo y placebo pueden ser provocados por estímulos percibidos de forma inconsciente [202].

Fascitis plantar

Epidemiología. Importancia sanitaria y social

La mayoría de pacientes que manifiestan dolor en el talón padecen una fascitis plantar. En un estudio realizado en pacientes con dolor en el talón, el 73 % fue diagnosticado de fascitis plantar [203]. En otro estudio el porcentaje asciende al 81 % [204].

En inglés, se usa habitualmente la expresión “Heel pain” (talón doloroso). El término es inespecífico, ya que tan sólo describe un síntoma. Aunque la fascitis plantar es la patología más frecuente que produce dolor en el talón, es importante un buen diagnóstico diferencial para descartar otras causas de origen traumático, inflamatorio, metabólico, neurológico o sistémico que también pueden producir dolor en el talón [205].

La incidencia y prevalencia de la fascitis plantar son poco conocidas. Sin embargo, se estima que en la población general 1 de cada 10 personas sufrirá fascitis plantar a lo largo de su vida, al menos una vez [206]. La incidencia de la fascitis plantar es

mayor en la franja de edad comprendida entre los 40-60 años [207]. El 7 % de las personas mayores de 65 años presenta dolor en la región del talón [208].

En Estados Unidos, en el periodo comprendido entre 1995-2000, se efectuaron un millón de visitas médicas por año para el diagnóstico y tratamiento de la fascitis plantar. El 62% de estas visitas las realizaron médicos de atención primaria. En la población adulta, la fascitis plantar crónica representa el 11-15 % de todas las patologías del pie que requieren tratamiento [209].

Afecta tanto a las personas que practican deporte como a las personas sedentarias. Sin embargo, en los corredores de larga distancia se observa un porcentaje superior de fascitis plantar si se compara con el resto de la población [210].

Una revisión sistemática sobre la prevalencia de las lesiones en pie y tobillo por sobreuso en el mundo del deporte, mostró que la tendinopatía de Aquiles, la fascitis plantar y las fracturas por estrés son las más prevalentes [211].

La fascitis plantar, es una de las 3 lesiones más frecuentes en corredores. Una revisión sistemática, con un total de 3500 corredores, mostró una prevalencia entre el 5,2-17,5 % y una incidencia, número de lesiones por cada 1000 horas de carrera, del 4.5-10% [212]. La prevalencia en corredores adolescentes (13-18 años) es del 3% en chicos y del 5% en chicas [213]. En la población militar de Estados Unidos, la incidencia anual es del 1% [214]. La literatura científica no muestra datos concluyentes para asociar fascitis plantar y sexo. Algunos estudios indican mayor prevalencia en hombres [215] y otros mayor prevalencia en mujeres [216].

La importancia sanitaria y social de la fascitis plantar es muy relevante. Con independencia de la edad, el sexo y el índice de masa corporal, la fascitis plantar tiene un impacto negativo en la funcionalidad y la calidad de vida de las personas que la padecen [217]. La fascitis plantar supone una gran carga económica para la sociedad. En Estados Unidos se han cuantificado 300 millones de dólares anuales en visitas médicas y tratamientos. El 83 % de los pacientes que padecen fascitis plantar están en edad laboral, lo que significa, en muchos casos, discapacidad laboral con el coste social y económico que representa [218].

Por otro lado, el sedentarismo es reconocido como uno de los mayores retos de la salud pública en los países occidentales. La morbilidad de la fascitis plantar puede

dar lugar a niveles muy altos de inactividad. Muchos pacientes que desarrollan fascitis plantar tienen sobrepeso y entran en un círculo vicioso: sobrepeso-dolor-inactividad-sobrepeso. Es importante ayudar a estos pacientes en la pronta resolución de su patología, ya que la inactividad y el aumento del peso corporal, son los principales factores de riesgo para el desarrollo de muchas enfermedades cardiovasculares, diabetes y artrosis.

Anatomía

La aponeurosis plantar o fascia plantar es una estructura anatómica formada por tejido conjuntivo que se encuentra situada en la planta del pie. Se origina en la cara antero medial del calcáneo y se extiende distalmente abriéndose en forma de abanico en cinco bandas digitales, que se insertan en las articulaciones metatarso-falángicas. Su estructura mecánica e histológica es muy parecida a la de un tendón, constituida básicamente por fibras de colágeno [219].

La fascia plantar se compone de 3 partes diferenciadas: banda medial, central y lateral. La banda central es la más gruesa y es, con frecuencia, a nivel de su inserción con la tuberosidad medial del calcáneo, la más implicada en la fascitis plantar. Las fibras de la fascia plantar también se mezclan con la dermis, los ligamentos metatarsianos transversos y las vainas de los tendones flexores. A nivel proximal, la fascia plantar está conectada con el tendón de Aquiles a través de las trabéculas y el periostio del hueso calcáneo. El hueso calcáneo podría considerarse como un gran sesamoideo que optimiza la transmisión de fuerzas entre el tendón de Aquiles y la fascia plantar [220].

La fascia plantar es una estructura con poca vascularización, relativamente inelástica y muy resistente. En estudios *post mortem*, el alargamiento máximo es sólo del 4% de su longitud y es necesaria una fuerza de tracción de 1000 Newtons para provocar su ruptura.

Desde el punto de vista biomecánico, la fascia mantiene el arco plantar y distribuye las cargas. Cuando se produce la flexión dorsal de la articulación metatarso-falángica del primer dedo, aumenta la tensión de la fascia plantar y se eleva el arco longitudinal medial del pie, acortando la distancia entre el calcáneo y los metatarsianos. Este modelo mecánico se conoce con el nombre de “windlass” (sin

traducción al castellano) y permite aumentar la eficiencia del impulso durante la marcha, la carrera y el salto. La fascia plantar, también tiene una función importante en la coordinación motora y la propiocepción [221].

En esta somera descripción anatómica es importante citar el túnel tarsiano, un espacio cerrado y estrecho constituido por tres paredes, el retináculo flexor, la parte posterior del maléolo tibial y el hueso calcáneo. Las estructuras que lo atraviesan son el nervio tibial posterior, varios tendones flexores plantares y el paquete vascular. Distal al túnel, el nervio tibial posterior presenta dos ramificaciones, los nervios plantares lateral y medial, encargados de la inervación motora de músculos intrínsecos plantares, y responsables de la sensibilidad de la planta y los dedos del pie. Una neuropatía compresiva a nivel del túnel tarsiano puede producir dolor en el talón y generar confusión en el diagnóstico de la fascitis plantar [222].

Etiología

La etiología de la fascitis plantar es poco conocida y probablemente multifactorial [223]. En casos agudos, la fascitis plantar se caracteriza por una clínica que incluye dolor, inflamación y disminución en la funcionalidad. Sin embargo, en la fascitis crónica no aparecen los signos propios de la inflamación, como la presencia de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Los estudios histológicos, muestran degeneración de los tejidos a nivel de la tuberosidad medial del calcáneo, con una reparación inmadura que puede cursar con fibrosis e hipervascularización [224].

Al igual que en las patologías tendinosas crónicas, las investigaciones en ciencia básica han cuestionado el uso del sufijo *-itis* para las fascitis crónicas. Una fascitis plantar se considera crónica cuando supera los seis meses de evolución [225]. Las biopsias de la fascia en pacientes afectados de fascitis plantar crónica, muestran un fracaso en el proceso de auto-reparación de los tejidos sin evidencia histopatológica de inflamación. Por este motivo se recomienda usar el término fasciopatía [226] o fasciosis [227].

Debido a que la fascia plantar tiene una anatomía e histología muy similar a un tendón, es pertinente comparar la etiología, la fisiopatología y el tratamiento de la fascitis plantar a procesos análogos que se producen en algunos tendones [228]. Una de las hipótesis más consensuada es que la fascitis plantar se inicia por un

sobreuso, un exceso en las fuerzas de tracción sobre la fascia. La discusión sobre la etiología biomecánica de la fascitis plantar implica el mecanismo de “windlass”, que genera un gran estrés a nivel de la inserción de la fascia plantar con la tuberosidad medial del calcáneo [229,221].

La entesis fascia-calcáneo es uno de los eslabones más frágiles del complejo aquíleo-calcáneo-plantar. En dicha entesis se producen micro-roturas y una respuesta inflamatoria aguda. Si las tracciones excesivas persisten, el proceso natural de reparación no es capaz de hacer frente a las constantes exigencias mecánicas. Existe un intento de curación, con un aumento del colágeno tipo III en detrimento del colágeno tipo I. El proceso de reparación no puede concluir de forma exitosa. Esta inmadurez en los tejidos se constata con la presencia de hipervascularización y fibrosis [230,231]. La fascia plantar se engrosa y pierde su elasticidad. La rigidez mecánica de una fascia degenerada es 5 veces superior a la de una fascia sana. La estructura es menos estable y más vulnerable a las tracciones. Todos estos cambios disminuyen las propiedades biomecánicas de la fascia y pueden ser el origen del dolor [232]. Este aumento de la rigidez en el tejido, genera una mayor presión dentro de los tejidos plantares. A su vez, esta presión aumentada actúa sobre la superficie externa de los vasos sanguíneos, reduce el área de su sección transversal e implica una disminución en el flujo sanguíneo. Esta cascada de acontecimientos puede ser la causa del fracaso en el proceso de reparación natural. Histológicamente, el patrón tisular normal es sustituido por tejido cicatricial indiferenciado y también por tejido necrosado, que pueden convertir a la fasciopatía plantar en una patología recalcitrante [233].

También es importante destacar, que existe una relación anatómica y funcional entre la fascia plantar y los músculos gastrocnemios. Los tratamientos deben prestar mucha atención al acortamiento muscular de los músculos gastrocnemios, ya que producen grandes tensiones biomecánicas en la fascia plantar [234]. Se ha teorizado que la poca flexibilidad del tríceps sural puede conducir a la pronación excesiva y sobrecompensación de la fascia plantar en la primera articulación metatarso-falángica, y por lo tanto aumentar la tensión en la inserción de la fascia con el calcáneo [235].

A menudo, las radiografías simples revelan la presencia de un espolón a nivel de la inserción de la fascia con el calcáneo. La teoría del espolón calcáneo como causa de dolor ha sido y sigue siendo discutida. Es posible que el espolón sea una respuesta adaptativa a las fuerzas de tracción longitudinal o compresión vertical que actúan sobre el calcáneo [236]. El espolón puede estar o no presente en pacientes con dolor en el talón. Aproximadamente el 50% de pacientes con dolor en el talón tiene un espolón. El 15% de pacientes asintomáticos presenta un espolón. Por tanto la presencia de un espolón no justifica la existencia de dolor en el talón [237].

En pacientes con fascitis plantar, la incidencia de espolones calcáneos es mayor que en los pacientes asintomáticos. No obstante, la presencia de un espolón no debe correlacionarse con la clínica que presentan los pacientes [238].

En sentido opuesto, estudios recientes han demostrado vinculación entre la presencia de un espolón y la fascitis plantar [239,240]. Otro estudio, correlaciona el tamaño del espolón con el dolor y las limitaciones funcionales [241].

Aunque los espolones no son la causa del dolor, pueden ser un indicio de otras patologías asociadas. Un estudio realizado con 1.103 pacientes, demostró que la presencia de un espolón calcáneo plantar puede ser un indicador de dolor en el pie, independiente de la fascitis plantar. El espolón fue un 12% más prevalente en mujeres y en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con espolón tenían un mayor índice de masa corporal, eran 4 veces más propensos a padecer diabetes mellitus, y 10 veces más propensos a tener artrosis de miembros inferiores. Los pacientes con espolón tenían más dolor en el pie y escalas funcionales más pobres, incluso cuando los pacientes con fascitis plantar fueron excluidos [242].

Factores de riesgo

Como hemos dicho anteriormente, la etiología de la fascitis plantar es probablemente multifactorial. No existe un consenso claro para determinar los factores de riesgo. No obstante, en la literatura científica se han descrito numerosos factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos [243].

El factor de riesgo más importante es una reducción de la flexión dorsal del tobillo, asociada a un acortamiento del tríceps sural. Por este motivo, la mayoría de protocolos terapéuticos incluyen los estiramientos del complejo aquíleo-calcáneo-

plantar. Destacamos también la obesidad, la excesiva pronación, un calzado inadecuado, el acortamiento de los músculos isquiotibiales, la disminución de la movilidad articular en la articulación metatarso-falángica del primer dedo, los microtraumatismos de repetición por sobreuso y un rápido incremento en los niveles de actividad física, laboral o deportiva.

Otros factores son las patologías sistémicas como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la diabetes, un bajo nivel de estrógenos, y una pobre nutrición.

En el mundo del deporte, los factores de riesgo descritos son: el exceso de actividad, la alta intensidad, las superficies de entrenamiento, los errores en la técnica, los errores en el entrenamiento, la fatiga y los déficits de fuerza y de flexibilidad.

Extrapolando estudios realizados en tendones, es posible que la fascitis plantar tenga también un componente genético. Recientemente se han publicado estudios que aportan nuevos datos sobre los factores de riesgo. De todos los factores de riesgo estudiados, sólo la infiltración de corticoesteroides se asoció con la rotura de la fascia plantar [244]. En el entorno laboral, una revisión sistemática no encontró evidencias de calidad para relacionar la fascitis plantar con los trabajos que implican cargar peso, andar o estar de pie durante tiempo prolongado sobre superficies duras [245]. Obesidad y ser mujer son factores de riesgo [246].

En atletas masculinos de larga distancia, es un factor de riesgo realizar más de un 25% de los entrenamientos o competiciones en pistas de tartán (material formado por una mezcla de goma y asfalto que se emplea como superficie de pistas de atletismo) [247]. En un estudio realizado en el estado norte americano de Carolina del Norte, se asoció el exceso de supinación con la fascitis plantar, pero solo en los pacientes caucásicos [248]. En la población militar de Estados Unidos, la raza blanca, edad superior a 40 años y el sexo femenino son factores de riesgo [214]. Ser un corredor novel y superar los 65 kilómetros semanales son también factores de riesgo [249].

Todos estos factores pueden agravarse por una disminución de las capacidades de auto-regeneración de los tejidos [250].

Diagnóstico y valoración funcional

El diagnóstico de la fascitis plantar es básicamente clínico y no existe una prueba ampliamente aceptada o “patrón de oro”. Los pacientes suelen referir dolor durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana y/o después de estar un periodo de tiempo sentado. Es frecuente provocar dolor al presionar en la inserción proximal de la fascia plantar. Los pacientes suelen mejorar cuando estiran y caminan. No suelen tener dolor en reposo. No es común el dolor irradiado, ni las parestesias. Un signo de Tinel positivo o cambios en la sensibilidad cutánea podrían indicar una patología de origen neurológico. Sin embargo, un paciente con síndrome del túnel tarsiano puede presentar un signo de Tinel negativo. El signo de Tinel tiene una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 56 %, por tanto, son frecuentes los falsos negativos [251].

En la fascitis plantar el dolor puede empeorar al final del día y con el aumento de la actividad física. Aunque los pacientes muestran patrones similares en la sintomatología, la presentación clínica puede variar en ubicación, nivel de dolor y duración [252,253].

En los últimos años, la ecografía está siendo utilizada como un complemento al diagnóstico clínico. Permite detectar cambios en el grosor y en la ecogenicidad de la fascia [254-256]. Además de identificar el grosor de la fascia, puede detectar la presencia de calcificaciones, bursitis o roturas de la fascia. La ecografía es una técnica no invasiva, rápida, segura, no dolorosa, con una buena relación coste-beneficio, y que permite obtener imágenes de alta resolución muy útiles para confirmar el diagnóstico de la fascitis plantar [257].

Es frecuente observar diferencias ecográficas en el mismo paciente entre la fascia plantar sintomática y la asintomática. Como norma general, un grosor de la fascia superior a 4 milímetros a nivel de su inserción con el calcáneo y una disminución de la ecogenicidad, son indicadores que se asocian a menudo con fascitis plantar [258]. Estos valores ecográficos suelen aparecer en aquellos pacientes que presentan una clínica compatible con una fascitis plantar, y pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico [259].

Las conclusiones de una revisión sistemática a partir de 34 estudios, indican que la ecografía es una técnica de imagen no invasiva, precisa y fiable para evaluar el grosor de la fascia plantar. También es útil, en pacientes que padecen una fascitis plantar, para detectar posibles cambios producidos por una intervención terapéutica [260].

Si la clínica del paciente apunta a una fascitis plantar, la radiografía no aporta ninguna información complementaria al diagnóstico diferencial [204].

La gammagrafía ósea es útil para diferenciar la fascitis plantar de una fractura por estrés del calcáneo. La resonancia nuclear magnética puede ayudarnos a descartar otras patologías, sin embargo, no se utilizan de forma rutinaria [261,262].

La Sociedad Americana de Fisioterapia (APTA), en sus guías de práctica clínica, recomienda el FFI “Foot Function Index” (Índice Funcional del Pie) para evaluar funcionalmente a los pacientes afectados de fascitis plantar antes y después de una intervención. Para la APTA, el FFI es un cuestionario con un grado de recomendación A (evidencia fuerte) [263]. El FFI es un cuestionario autoadministrable que mide el impacto de la patología sobre la función del pie en términos de dolor, discapacidad y restricción de la actividad [264]. (Ver en anexos el documento nº 5). Los ítems que contiene permiten valorar la clínica de la fascitis plantar mediante una escala de 100 puntos, calculados a partir de las 23 preguntas que configuran el cuestionario. A menor puntuación mayor funcionalidad. El FFI es uno de los cuestionarios más usado en los ensayos clínicos que determinan la eficacia de una intervención para tratar a pacientes con fascitis plantar [265,266]. Actualmente el FFI se encuentra disponible en versión española con adaptación transcultural [267].

Otra escala de valoración que suele usarse en los estudios que evalúan intervenciones en pacientes afectados de fascitis plantar es la EVA (Escala Visual Analógica). Permite valorar la percepción del dolor en distintas situaciones, por ejemplo, durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana. La puntuación está comprendida entre los valores 0 y 100. A mayor puntuación, mayor percepción de dolor [268].

Pronóstico

La fascitis plantar es una patología autolimitada, es decir su duración está restringida a la propia evolución natural y no por otras influencias. Para algunos autores, el 80 % de los pacientes con fascitis plantar, resuelve su sintomatología antes de los 6 meses. El resto puede evolucionar hacia una fascitis plantar crónica [228].

En 2 estudios de cohortes retrospectivos con 432 personas afectadas de fascitis plantar crónica, la duración media de los síntomas fue de 13 y 14 meses respectivamente [269,270].

Una encuesta telefónica a 100 personas afectadas de fascitis plantar crónica, tratadas de forma conservadora y con un periodo de seguimiento medio de 47 meses, mostró resolución total de los síntomas en 82 personas. 15 continuaban con los síntomas pero sin restricciones en sus actividades diarias o laborales. Tres personas continuaron con dolor y con limitaciones funcionales. En los tres casos la afectación era bilateral. Destacar que, en la cohorte de 100 personas, antes del inicio del seguimiento telefónico, 31 personas habían pensado seriamente en la opción quirúrgica para solucionar su problema [271].

Tratamiento

La fascitis plantar responde bien a múltiples terapias conservadoras. No hay consenso basado en la evidencia sobre el tratamiento más eficaz.

Con un diagnóstico precoz y la aplicación oportuna de los tratamientos conservadores tradicionales, el pronóstico es favorable, con aproximadamente una resolución de la sintomatología en el 80% de los casos. La Asociación Americana de Fisioterapia [263] otorga un grado de recomendación A, a partir de estudios científicos con un nivel de evidencia I, a los ejercicios de estiramiento de la fascia plantar y los gastrocnemios [272], y a las ortesis plantares (“plantillas”) [273].

Los resultados de algunos tratamientos habituales, cuando se someten al escrutinio de un ensayo clínico controlado aleatorizado, no son superiores al grupo control. Al ser una patología autolimitada, los criterios de inclusión (por ejemplo, la duración de los síntomas) y la evolución natural de la patología son importantes sesgos que deben tenerse en cuenta.

La condición de patología autolimitada debe generar en los profesionales de la salud un sano escepticismo sobre la eficacia de los abordajes terapéuticos en la fascitis plantar. Voltaire (1694-1778), definió al buen médico como “aquel que entretiene a sus pacientes con éxito mientras la naturaleza efectúa su cura” [274].

En la práctica clínica, tradicionalmente se han usado los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y las infiltraciones de corticoesteroides.

En un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego controlado con placebo sobre la eficacia de los AINES en la fascitis plantar crónica, no mostró diferencias entre el grupo experimental y el grupo placebo a 1, 2 y 6 meses [275]. Un metanálisis, demostró que la inyección de corticosteroides comparada con placebo proporciona una disminución del dolor durante el primer mes y que su eficacia desaparece a los 2-3 meses [276].

En la literatura científica aparecen numerosos ensayos clínicos que demuestran la eficacia de distintas intervenciones para el tratamiento de la fascitis plantar. La calidad metodológica de estos estudios es heterogénea. El seguimiento de los pacientes a corto, medio o largo plazo es también muy dispar.

En dichos ensayos clínicos, es frecuente comparar dos intervenciones entre sí, con ausencia de un grupo placebo o grupo sin intervención. También se observa a menudo que la intervención es la combinación de diferentes tratamientos, esto impide discernir el nivel de eficacia de cada uno por separado [277].

Por tanto, además de las ortesis plantares y los ejercicios de estiramiento, existen muchas otras intervenciones, avaladas también por ensayos clínicos, con resultados positivos en el tratamiento de la fascitis plantar:

- 1.- El aumento de fuerza del complejo aquíleo-calcáneo-plantar [278].
- 2.- Vendajes funcionales [279].
- 3.- Ultrasonidos [280].
- 4.- LASER, (“Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” en español Amplificación de Luz por Emisión Estimulada de Radiación) [281].
- 5.- Técnicas miofasciales [282].
- 6.- Tratamiento de puntos gatillo mediante punción seca [283].
- 7.- Tratamiento de puntos gatillo mediante presión manual [284].
- 8.- Masaje profundo y movilización neural [285].

- 9.- Magnetoterapia [286].
- 10.- Iontoforesis [287].
- 11.- Férulas nocturnas [288].
- 12.- Acupuntura [289].
- 13.- Electroacupuntura [290].
- 14.- Técnicas manipulativas [291].
- 15.- Plasma rico en plaquetas [292].
- 16.- Toxina botulínica [293].
- 17.- Radioterapia [294].

El 20% de pacientes que no responde a los tratamientos conservadores pueden ser candidatos a tratamientos más agresivos como las ondas de choque. Los algoritmos de decisión terapéutica no recomiendan el uso de las ondas de choque en pacientes con fascitis plantar de menos de 6 meses de evolución [226]. En la gestión de la fascitis plantar de menos de 6 semanas de duración, un programa de estiramientos de la fascia plantar y de los gastrocnemios tiene una eficacia superior al tratamiento con ondas de choque [266].

La opción quirúrgica debe ser valorada en última instancia y tras varios fracasos de las terapias conservadoras [295]. Las tasas de éxito de la intervención quirúrgica son moderadas, los tiempos de recuperación son prolongados y existen complicaciones potenciales como la lesión neurológica, la rotura de la fascia plantar, la desestabilización del arco medial longitudinal y una alteración en los patrones de carga [296].

Mediante técnicas quirúrgicas abiertas o percutáneas, puede liberarse la tensión de la fascia [297]. También puede realizarse una liberación, mediante cirugía a nivel proximal, de la tensión de los músculos gastrocnemios. Esta es la única intervención, de todas las citadas, que no tiene el respaldo de un ensayo clínico [298].

Ondas de choque

Fundamentos físicos

Las ondas de choque empezaron a utilizarse en 1980 para tratar cálculos en vías urinarias [299]. En las radiografías de seguimiento de los pacientes, los urólogos observaron que si el cálculo estaba ubicado en los uréteres, se producía un aumento de la densidad del hueso ilíaco. Las ondas de choque destruían los cálculos y a la vez fomentaban la osteogénesis en las áreas cercanas a la zona de tratamiento [300]. Este efecto atrajo rápidamente la atención de cirujanos ortopédicos y traumatólogos. A principios de los años 90, se tratan las primeras series de pacientes afectados de pseudoartrosis, retrasos de consolidación ósea y tendinopatias crónicas [301,302].

Una onda de choque es una onda de presión acústica que se produce y se propaga a través de un medio elástico, como el aire, el agua e incluso una sustancia sólida. Las ondas de choque producen una gran compresión y descompresión del medio en un tiempo muy corto. Desde el punto de vista físico, se trata de una onda con un alto pico de presión positiva, entre 50-80 MPa (megapascals), que se alcanza en un tiempo muy corto, inferior a 10 ns (nanosegundos). Además de esta fase de presión positiva, la onda de choque tiene una fase de presión negativa, de una amplitud menor, unos 10 MPa. La duración de una onda de choque es aproximadamente de 10 microsegundos.

Tanto la fase positiva como la negativa, tienen un efecto predominante en las zonas con cambios de densidad. Un ejemplo es la inserción de la fascia plantar con el calcáneo. La fascia y el hueso tienen distintas impedancias acústicas, por tanto, a ese nivel se producirán fenómenos de reflexión, refracción y absorción de la onda de choque [303].

La fase de presión negativa de la onda de choque es la responsable de la cavitación. Hay que recordar que un líquido es un gas bajo presión, por tanto si la presión disminuye, el líquido tiende a volver a su estado gaseoso. La cavitación es la formación de burbujas de gas, o más correctamente cavidades, en el interior de un líquido debido a una presión negativa.

Cuando cesa la presión negativa, las burbujas de gas desaparecen mediante implosión. La implosión es el colapso súbito de las paredes de la cavidad hacia el interior. La onda de choque tiene una duración muy corta, por tanto las burbujas de gas se generan e implosionan muy rápidamente. Estas implosiones generan nuevas ondas de choque. Estas ondas de choque secundarias producirán cientos de estímulos mecánicos en los tejidos [304].

La onda de choque puede generarse a partir de distintas fuentes de energía: electrohidráulica, electromagnética, piezoeléctrica y neumática. Los generadores de ondas de choque electrohidráulicos, electromagnéticos y piezoeléctricos se definen como focales, debido al sistema de focalización que incorporan. La focalización permite concentrar la energía a distintos niveles de profundidad. Por otro lado, los generadores neumáticos, reciben el nombre de no focales o radiales.

Existen numerosas diferencias tecnológicas y físicas entre los distintos generadores y las ondas de choque que producen. A nivel general, los generadores focales pueden actuar a nivel superficial y también a nivel profundo. Pueden alcanzar hasta los 14 centímetros de profundidad. Los generadores radiales sólo actúan a nivel superficial, no superan los 3,5 centímetros de profundidad. Este aspecto es muy importante en urología ya que las vías urinarias se encuentran en profundidad. Pero debe relativizarse en el tratamiento de las tendinopatías, debido a que la mayoría de ellas se encuentran a pocos centímetros de la piel. La entesis de la fascia plantar con el calcáneo se encuentra a 1-3 centímetros de la superficie de piel. En el ensayo clínico de esta tesis doctoral se utilizó un generador radial.

Los equipos focales pueden generar ondas de choque de alta, media o baja energía. Los equipos radiales generan ondas de choque de baja energía. Se utiliza el concepto de densidad energética para clasificar una onda de choque en baja, media o alta energía. La unidad es el mJ/mm^2 (miliJoule por milímetro cuadrado). Por debajo de $0,20 \text{ mJ}/\text{mm}^2$ se considera que una onda de choque es de baja energía. En el ensayo clínico de esta tesis doctoral, las ondas de choque aplicadas tienen una densidad energética máxima de $0,18 \text{ mJ}/\text{mm}^2$ [305]. Más allá de discusiones sobre aspectos físicos, la evidencia científica muestra eficacia de los equipos radiales y focales en el tratamiento de la fascitis plantar crónica [306].

Otros parámetros físicos importantes son el número de ondas de choque aplicadas. No hay consenso y oscila entre las 500 y las 3.000. En el tratamiento de la fascitis plantar mediante equipos radiales, se sitúa en torno a las 2.000 ondas de choque por sesión. En cuanto a la densidad energética de cada onda de choque, los valores son muy dispares; para equipos radiales oscilan entre 0,10 y 0,18 mJ/mm².

Tampoco hay consenso en el número de sesiones, oscila entre 1 y 5. En fascitis plantar, los estudios suelen aplicar 3 sesiones, con un intervalo entre sesiones de 1 semana. Otro parámetro sin consensuar es el número de ondas de choque aplicadas por segundo. En equipos radiales, la frecuencia de 8 Hz (Hercios) es la más utilizada [306].

Efectos biológicos

A nivel general, los efectos biológicos de las ondas de choque son tres: regeneración tisular, angiogénesis y analgesia.

Originalmente, se adoptó un modelo de agresión mecánica. Las ondas de choque causaban micro-lesiones en los tejidos tratados, iniciando el proceso de regeneración a partir de una inflamación. En la actualidad, las investigaciones básicas demuestran que esta suposición inicial era inexacta. Los mecanismos por los que una señal acústica produce una reacción biológica no están claros. Parece ser que el fenómeno de la mecanotransducción es el responsable.

La mecanotransducción es el mecanismo mediante el cual las células reconocen y responden a la estimulación mecánica. Es un proceso de conversión de los estímulos mecánicos en respuestas bioquímicas. La estimulación mecánica de la membrana celular de forma directa o a través de la matriz extracelular, activa a las integrinas (proteínas que conectan la membrana celular con el núcleo celular) a través del citoesqueleto.

Las señales mecánicas modulan casi todos los aspectos de la función celular, incluyendo el crecimiento, la diferenciación, la migración, la expresión de un gen, la síntesis proteica e incluso la apoptosis [307,308]. Por ejemplo, si la célula es un fibroblasto que se encuentra en una fascia plantar degenerada, el estímulo mecánico sobre ella puede iniciar la síntesis de colágeno.

Los estudios en ciencia básica han permitido conocer cómo actúan las ondas de choque en los procesos de regeneración tisular [309]. Aunque los estudios *in vitro* no pueden extrapolarse siempre a las condiciones *in vivo*, y mucho menos generalizarse a seres humanos, pueden ayudar a comprender el efecto de las ondas de choque sobre los tendones.

La mayoría de los estudios han demostrado que el exceso de energía tiene efectos destructivos, y que una dosis óptima estimula la regeneración del tendón mediante la expresión de distintos genes, la proliferación celular, la angiogénesis y la síntesis de colágeno [310].

El proceso de angiogénesis y neovascularización es muy intenso durante las primeras 8 semanas, y continúa presente a las 12 semanas tras la aplicación de las ondas [311]. La síntesis de colágeno y su posterior orientación espacial, son también procesos lentos, por tanto, los beneficios de las ondas de choque en un tendón pueden prolongarse hasta los 3-4 meses [312].

En estudios con animales, los resultados en la regeneración de tejidos han sido también alentadores. Las ondas de choque activan la angiogénesis [313,314]. Aumentan la producción de colágeno, a partir de factores de crecimiento como el TGF-beta1 (factor de crecimiento transformante beta 1) y el IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo 1) [315,316]. La regeneración de tejidos está mediada también por la liberación de óxido nítrico y el factor de crecimiento VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Los estudios muestran la presencia de la proteína nuclear PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación), que indica proliferación celular [317]. Otros trabajos en animales han podido probar una influencia de las ondas de choque en la diferenciación y migración de células madre [318]. Esta respuesta biológica puede evitar la producción de fibrosis en los tejidos tratados [319].

Las ondas de choque incrementan la formación de hueso, aumentando la proliferación y diferenciación de los osteoblastos [320,321]. En pseudoartrosis y retrasos de consolidación, diversos ensayos clínicos en humanos muestran que las ondas de choque comparadas con la cirugía tienen la misma tasa de éxito, una recuperación más rápida, y menos complicaciones. La Sociedad Internacional de Ondas de Choque, en base a estos resultados positivos, recomienda las ondas de

choque como tratamiento de primera elección para pseudoartrosis y retrasos de consolidación de huesos largos [322,323].

Las ondas de choque también producen un efecto analgésico. Uno de los mecanismos es la denervación selectiva y temporal de las fibras amielínicas (fibras C), responsables de la conducción del 80 % de la nocicepción [324]. Otro mecanismo que explica el efecto analgésico de las ondas de choque es la hiperestimulación de las fibras C. En primera instancia se libera sustancia P en el tejido y en el asta posterior de la médula espinal. La sustancia P es uno de los neurotransmisores más importantes en las vías de la nocicepción. Este neurotransmisor puede ser el responsable del malestar inicial producido por las ondas de choque. Sin embargo, cuando las fibras C son estimuladas de forma prolongada, son incapaces de liberar sustancia P durante un tiempo limitado (inferior a 24 horas). Este fenómeno podría explicar la analgesia inmediata que refieren algunos pacientes tras una sesión de ondas de choque [325].

En los pacientes tratados con ondas de choque de baja energía no es necesario utilizar anestesia local, normalmente el tratamiento es bien tolerado. Además, se ha demostrado que su uso disminuye la eficacia de las ondas de choque. La anestesia local bloquea la conducción de las fibras C, impidiendo la liberación de neuropéptidos como el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), necesarios para iniciar los procesos de regeneración [326].

Evidencia científica de las ondas de choque en el tratamiento de la fascitis plantar crónica

En los últimos 2 años, seis revisiones sistemáticas han sido publicadas sobre la eficacia de las ondas de choque en el tratamiento de la fascitis plantar crónica. En todas ellas, las conclusiones son favorables y muestran eficacia de las ondas de choque frente a placebo. No obstante, existe gran heterogeneidad en las dosis, el número de sesiones, el tiempo de seguimiento de los pacientes y los equipos utilizados. Aunque la evidencia disponible sobre la eficacia de las ondas de choque en esta patología es fuerte, es necesario seguir investigando [306,327-331].

En 3 revisiones sistemáticas [327,330,331] se valoraron sólo equipos focales, por tanto se excluyeron los equipos radiales. En 3 revisiones sistemáticas [306,328,329]

se incluyeron equipos radiales y focales. En una de las revisiones sistemáticas sobre la eficacia de las ondas de choque en la fascitis plantar, recopilaron datos de 12 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 1.431 pacientes. Los 12 estudios tenían una puntuación mínima de 3 en la escala de calidad metodológica de Jadad (0-5 puntos). En 2 de los 12 estudios se utilizó un equipo de ondas de choque radial, idéntico al utilizado en el ensayo clínico de esta tesis doctoral [306].

Ambos estudios usaron como variable principal el dolor de los pacientes, evaluado mediante la escala analógica visual (EVA). En estos ensayos clínicos no se empleó la ecografía ni el Índice Funcional del Pie (FFI).

Gerdesmeyer (2008), publicó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico e internacional. Demostró seguridad y eficacia de la onda de choque generada mediante un equipo radial. 245 pacientes afectados de fascitis plantar crónica fueron asignados al azar al grupo experimental o al grupo placebo. Recibieron 3 sesiones, con un intervalo de 2 semanas (+/- 4 días) entre cada sesión. En cada sesión se aplicaron 2.000 ondas de choque con una densidad energética de 0,16 mJ/mm². No se utilizó anestesia local. Los pacientes fueron evaluados a las 12 semanas y 12 meses después de la primera sesión. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del dolor entre ambos grupos. Respecto a las valoraciones basales, a las 12 semanas, el grupo placebo redujo su dolor un 44,1 % mientras que el grupo onda de choque lo hizo en un 56 %. A los 12 meses, los valores fueron 46,5% y 61,9 % respectivamente [332].

Ibrahim (2010), publicó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. 50 pacientes con fascitis plantar crónica fueron asignados al azar al grupo experimental o al grupo placebo. Recibieron 2 sesiones, con un intervalo de 1 semana entre sesión. En cada sesión se aplicaron 2.000 ondas de choque con una densidad energética de 0,16 mJ/mm². No se utilizó anestesia local. Los pacientes fueron evaluados a las 4, 12 y 24 semanas después de la primera sesión. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del dolor entre ambos grupos. Respecto a las valoraciones basales, a las 4 semanas, el grupo placebo redujo su dolor un 15,2 % mientras que el grupo onda de choque lo hizo en un 92,5 %. A las 12 semanas, los valores fueron 46,5% y 87,32 % respectivamente. A las

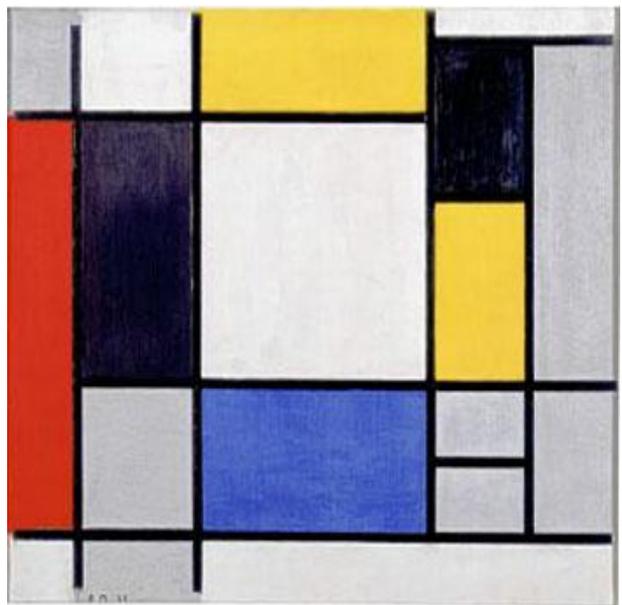
24 semanas, los valores de descenso fueron del 17 % para el grupo placebo y del 93,9 % para el grupo ondas de choque [333].

El tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante equipos focales y radiales es una intervención eficaz y segura, con pocos efectos secundarios [328]. Los efectos secundarios descritos tras la aplicación de una onda de choque radial en pacientes con fascitis plantar crónica son:

- Dolor durante el tratamiento: 23% de los pacientes.
- Dolor tras el tratamiento: 3,9% de los pacientes.
- Ligera inflamación y/o enrojecimiento en la zona de tratamiento: 1% de los pacientes.
- Pequeño hematoma: 1% de los pacientes.
- Ligero mareo: 1% de los pacientes.
- Dificultad para conciliar el sueño: 1% de los pacientes.

En todos los casos, los efectos secundarios se describen como leves y fueron tolerados por todos los pacientes [332]. El efecto adverso que aparece con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con ondas de choque radiales es el dolor experimentado durante el tratamiento [333-335]

Justificación



Justificación

La investigación del efecto placebo se ha centrado en dos áreas principales: el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos activados después de la administración de un placebo, y el análisis de las situaciones en las que se produce la respuesta placebo.

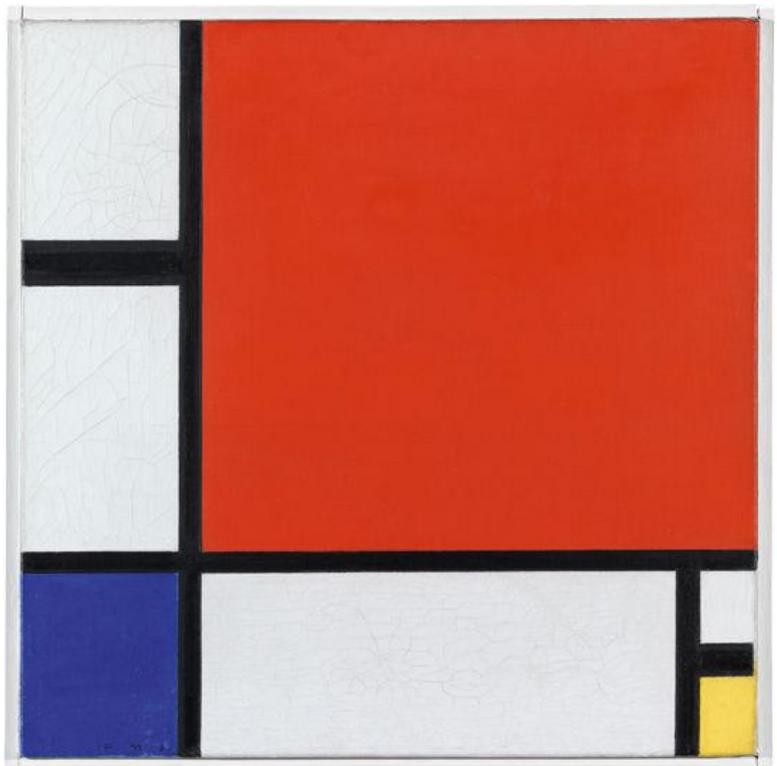
La evidencia científica ha demostrado que el efecto placebo existe. Se trata de un auténtico fenómeno bio-psico-social producido por el contexto en el cual se lleva a cabo una intervención. Sesgos al margen, las respuestas placebo y nocebo son cambios en los síntomas de los pacientes atribuibles a su participación en el encuentro terapéutico, con sus rituales, símbolos e interacciones. Esta multitud de señales inherentes a toda intervención, son percibidas e interpretadas por los pacientes generando expectativas positivas o negativas.

Los estudios han demostrado que la apariencia externa de un fármaco influye en las expectativas y por tanto, en la respuesta placebo. Modificar la forma, el color o el precio de un comprimido placebo produce respuestas placebo distintas. En las bases de datos consultadas, MEDLINE, PEDro y COCHRANE LIBRARY, no aparecen ensayos clínicos que analicen la apariencia externa de un agente físico y su posible influencia en la recuperación de los pacientes.

Por otro lado, la mayor parte del conocimiento acerca del efecto placebo se ha conseguido a través de estudios con voluntarios sanos y con diseños que se alejan de la práctica clínica habitual. Aunque la neurociencia que sustenta el efecto placebo es extensa, existe un déficit en investigación clínica que explore, en entornos asistenciales, el contexto y las respuestas placebo que acompañan a toda intervención terapéutica. Pensamiento creativo e investigación deben ir de la mano para diseñar estudios que identifiquen de forma rigurosa los elementos contextuales que intervienen en el efecto placebo y determinar su papel en los resultados clínicos.

Este estudio quiere valorar, en un entorno asistencial, si la imagen externa de un equipo influye en los resultados clínicos. Aumentar el conocimiento en este campo permitirá mejorar las interacciones entre los profesionales de la salud y los pacientes.

Hipótesis y objetivos



Hipótesis

La apariencia externa de un equipo de ondas de choque influye en los resultados clínicos

Objetivos

Objetivo general

Comprobar en pacientes afectados de fascitis plantar crónica tratados mediante ondas de choque, si la apariencia externa del equipo influye en los resultados clínicos.

Objetivos específicos

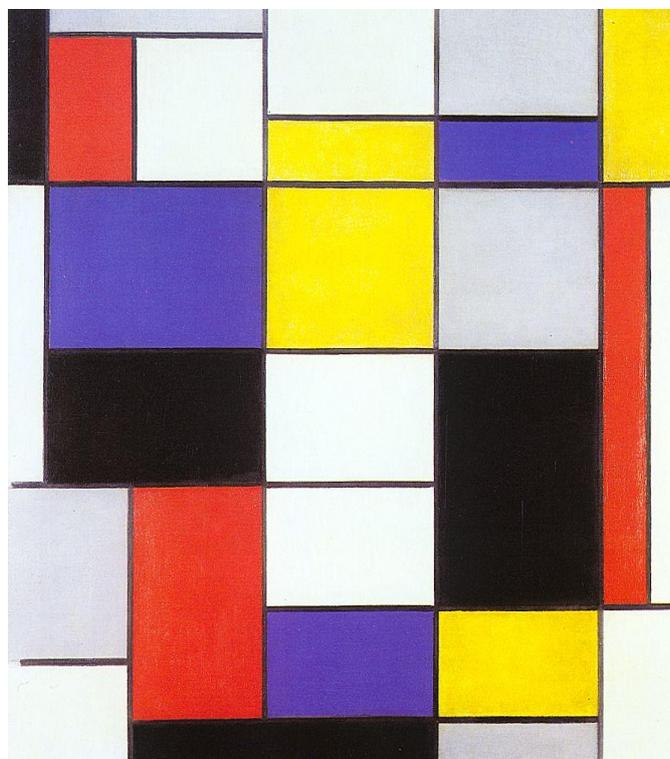
1. Comprobar si la apariencia externa de un equipo de ondas de choque influye en los siguientes aspectos clínicos:
 - a. Funcionalidad del pie.
 - b. Dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.
 - c. Dolor durante el día.
 - d. Grosor de la fascia plantar afectada.
 - e. Diferencia entre la fascia plantar sana y la fascia plantar afectada.
 - f. Recuperación percibida por el paciente.
 - g. Efectos adversos.
 - h. Dolor durante la aplicación de las ondas de choque.
 - i. Presión aplicada durante el tratamiento.
 - j. Consumo de analgésicos.

2. Evaluar la relación entre las características basales de los pacientes y el dolor durante la aplicación de las ondas de choque.

3. Evaluar la relación entre la funcionalidad del pie y las siguientes variables:
 - a. Dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.
 - b. Dolor durante el día.
 - c. Grosor de la fascia plantar
 - d. Adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento de los músculos gastrocnemios y la fascia plantar.

4. Explorar si determinadas características basales de los pacientes tienen importancia pronóstica en la respuesta terapéutica.

Material y métodos



Material y métodos

A continuación se describe la metodología siguiendo los criterios CONSORT para ensayos clínicos de tratamientos no farmacológicos [3]. El ensayo clínico está registrado en la base de datos www.ClinicalTrials.gov con el número NCT02608723.

Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo, con cegamiento del evaluador. El estudio fue aprobado por la Comissió d'Ètica i Recerca de la Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna de la Universitat Ramon Llull. (Ver en anexos el documento nº 1).

Participantes

Los participantes fueron reclutados de dos formas:

1. Pacientes aquejados de dolor en el talón, que acudían al centro de Fisioterapia “Salut i Esport” y que no sabían que existía la posibilidad de participar en el ensayo clínico.
2. Pacientes derivados de otros centros, que sabían de la posibilidad de participar en el ensayo clínico. Previamente, se envió una carta a esos centros detallando las características del estudio e invitando a los médicos a derivar pacientes que cumplieran los criterios de elegibilidad y que además quisieran participar en el estudio. (Ver en anexos el documento nº 2).

Los criterios de selección para incorporar a los pacientes al estudio fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

Todos los siguientes criterios debían encontrarse en el paciente:

- 1.- Edad mayor de 18 años.
- 2.- Ser capaz de entender las explicaciones acerca de los beneficios potenciales y los riesgos de participación en el estudio.
- 3.- Diagnóstico de fascitis plantar crónica. Probada mediante examen clínico:
Cumpliendo como mínimo 2 criterios:
 1. Dolor a la palpación en la inserción proximal de la fascia plantar (área de la tuberosidad medial del calcáneo).
 2. Dolor durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana y/o después de estar un periodo de tiempo sentado.
- 4.- Con una duración de la sintomatología igual o superior a seis meses en el momento de la incorporación al estudio.
- 5.- Haber recibido terapia conservadora sin éxito, como mínimo dos tratamientos. Los tratamientos pueden haberse realizado aislados, combinados o de forma consecutiva.

**Tratamientos no farmacológicos*

- Terapia física por ejemplo hielo, calor, iontoforesis o ultrasonidos
- Fisioterapia, masajes o estiramientos.
- Ortesis (“Plantillas”).
- Vendajes o almohadillas en el talón.
- Modificación del calzado con tacones.
- Inmovilización.
- férulas nocturnas.

**Tratamientos farmacológicos*

- Aplicación tópica de geles analgésicos o antiinflamatorios.
 - Analgésicos o antiinflamatorios orales.
 - Inyecciones de anestésicos locales.
 - Inyecciones locales con corticoesteroides.
- 6.- Periodo de tiempo mínimo tras la aplicación de otros tratamientos:
 - 6 semanas desde la última inyección de cortisona.
 - 4 semanas desde la última sesión de iontoforesis.

Criterios de exclusión

Cualquiera de los siguientes criterios excluía al paciente del estudio:

- 1.- Insuficiencias neurológicas o vasculares en el talón doloroso.
- 2.- Inflamación inferior y/o superior del tobillo.
- 3.- Historia de enfermedad reumática, colagenosis o enfermedades metabólicas.
- 4.- Historia de hipo-hipertiroidismo.
- 5.- Enfermedad maligna con o sin metástasis.
- 6.- Enfermedad de Paget o atrofia grasa del calcáneo.
- 7.- Osteomielitis (aguda, subaguda o crónica).
- 8.- Antecedentes de fractura del calcáneo.
- 9.- Paciente con terapia inmunosupresora.
- 10.- Paciente con un tratamiento de corticoesteroides superior a 3 meses.
- 11.- Paciente que padezca diabetes mellitus, enfermedad cardíaca o respiratoria.
- 12.- Paciente con tratamiento mediante fármacos anticoagulantes (p. ej. "Sintrom").
- 13.- Cirugía previa en el talón doloroso.
- 14.- Tratamientos previos con un equipo de ondas de choque.
- 15.- Anormalidades significativas en la función hepática.
- 16.- Embarazo.
- 17.- Infección en el área a tratar.
- 18.- Historia o prueba documentada de ciatálgia, neuropatía periférica como compresión nerviosa o síndrome del túnel tarsiano.
- 19.- Historia o prueba documentada de enfermedad sistémica inflamatoria como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, necrosis aséptica ósea, o síndrome de Reiter.
- 20.- Historia o prueba documentada de indemnización laboral o litigio por patologías médicas.
- 21.- Paciente que, bajo la opinión del investigador, podía ser inapropiado para la inclusión en el estudio o no iba a cumplimentar los requerimientos del estudio.
- 22.- Alteraciones neurológicas: déficits sensitivos o motores, reflejos tendinosos alterados.
- 23.- Fascitis plantar bilateral.

Àmbito del estudio

El ensayo clínico se llevó a cabo en un solo centro. El centro de fisioterapia “Salut i Esport” (ver imagen nº 1) sito en la C/ Joaquim Malats nº 32 de Santa Perpetua de Mogoda, una ciudad de 25.000 habitantes, situada en el cinturón industrial de Barcelona. Fue inaugurado en el año 1989, está especializado en la prevención y rehabilitación de lesiones deportivas y laborales. La mayoría de pacientes tratados en el centro sufre patologías del sistema músculo-esquelético, destacando la lumbalgia mecánica, las tendinopatías y la fascitis plantar. El equipo profesional lo componen 4 fisioterapeutas y un médico. “Salut i Esport” es un centro de fisioterapia privado y tiene convenios con mutuas de salud, clubs y federaciones deportivas.

Imagen nº 1: Entrada principal del centro “Salut i Esport”.



Intervención

El paciente, una vez firmado el consentimiento informado, era asignado aleatoriamente a uno de los tres grupos: equipo de serie, equipo sofisticado y equipo austero.

- EQUIPO DE SERIE: Un equipo de ondas de choque de serie.
- EQUIPO SOFISTICADO: Un equipo de ondas de choque de serie, modificado para ofrecer una apariencia externa más sofisticada, más atractiva, más tecnológica, más elegante, con mejores acabados, de mayor tamaño y con una ampliación de los dispositivos de información externos.
- EQUIPO AUSTERO: Un equipo de ondas de choque de serie, modificado para ofrecer una apariencia externa más austera, afeada, antiestética, humilde, modesta y de menor tamaño.

Todos los pacientes recibieron 3 sesiones de ondas de choque con el equipo asignado en la aleatorización. Se utilizaron 3 equipos de ondas de choque radiales Swiss Dolor Clast de la empresa EMS (Electro Medical System) con sede en Nyon, Suiza. Los 3 equipos cumplen todas las normativas de seguridad europeas exigidas a equipos de uso sanitario. Registro: EN-60601-1, Clase I. Tipo BF IP40. 93/42 CEE.

Se realizaron modificaciones en la apariencia externa en dos de los 3 equipos para crear un equipo austero y un equipo sofisticado. Se trata de modificaciones en la apariencia externa sin afectar, en absoluto, a las prestaciones técnicas de los equipos. Es decir, la modificación afecta sólo al “envoltorio”. Las ondas de choque que emiten los 3 equipos son idénticas, la única diferencia radica en la imagen externa del equipo que las genera (ver imagen nº2). Desde un punto de vista físico, los pacientes reciben la misma energía y obtienen los mismos cambios de presión en los tejidos de su fascia plantar. Por tanto, la diferencia entre las tres intervenciones radica, exclusivamente, en la apariencia externa del equipo de ondas de choque (Ver en anexos el documento nº 3).

Las apariencias externas de los 3 equipos son señales que pueden generar distintas expectativas e influir en las respuestas terapéuticas.

En la figura nº 1 puede observarse como se implementó la intervención.

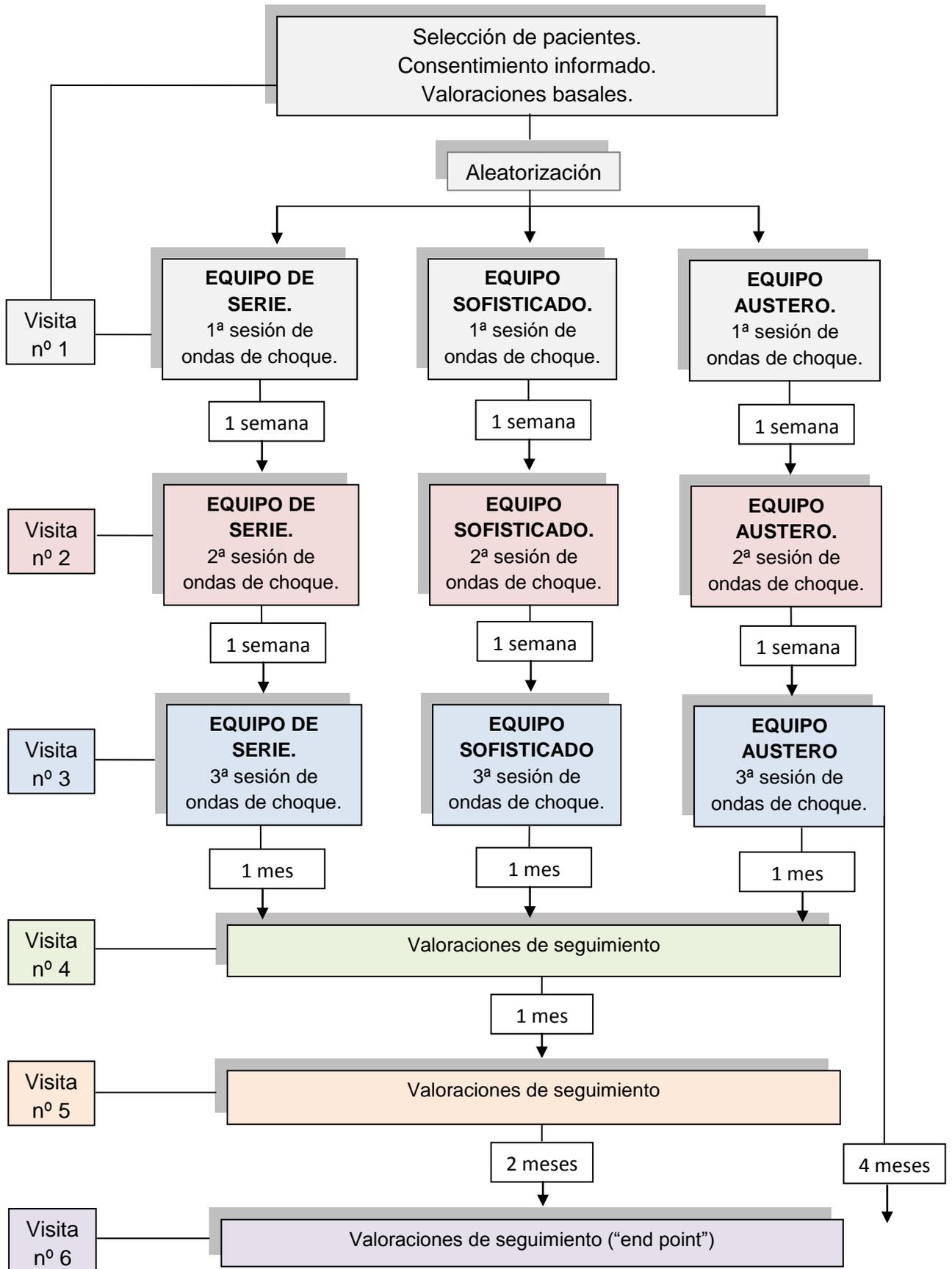
Imagen nº 2: De izquierda a derecha:

EQUIPO SOFISTICADO, EQUIPO AUSTERO y EQUIPO DE SERIE

La modificación de la apariencia externa no altera las prestaciones técnicas de los equipos. Es decir, la modificación afecta sólo al “envoltorio”. Las ondas de choque que emiten los 3 equipos son idénticas, la única diferencia entre los equipos radica en la imagen externa del equipo que las genera.



Figura nº 1: Implementación de la intervención



Modificación de los equipos

Dos de los tres equipos, que inicialmente eran de serie, se modificaron con el objetivo de alterar su imagen. Se trata de una modificación en la apariencia externa sin afectar, en absoluto, a la seguridad del tratamiento, ni a las prestaciones técnicas de los equipos.

En las imágenes número 3, 4 y 5 pueden observarse con más detalle los 3 equipos

Imagen nº 3: Primeros planos del **EQUIPO DE SERIE**



Imagen nº 4: Primeros planos del **EQUIPO SOFISTICADO**



Imagen nº 5: Primeros planos del **EQUIPO AUSTERO**



Un equipo de ondas de choque radial consta de varios componentes: (imagen nº 6)

1. Un compresor situado en el interior de un mueble. El mueble impide ver el compresor.
2. Una unidad central para regular y visualizar los parámetros suministrados: Hercios, densidad energética y un contador con el número de ondas de choque aplicadas.
3. Un cable que conecta el compresor con la unidad central
4. Un mango o aplicador que percute en el paciente generando la onda de choque.
5. Un cable que transmite aire comprimido del equipo al aplicador.
6. Cables eléctricos que suministran electricidad para el funcionamiento del equipo.

Para modificar el equipo de serie y convertirlo en un equipo austero, el compresor fue desprovisto del mueble. El compresor, el cable que conecta el compresor con la unidad y todo el cableado eléctrico quedaron al descubierto y eran visibles desde el exterior. El compresor se colocó sobre un taburete de madera y la unidad para regular y visualizar los parámetros fue situada debajo del taburete y se cubrió mediante una toalla. El mango o aplicador, también fue desprovisto de los elementos embellecedores (imagen nº 7).

Para modificar el equipo de serie y convertirlo en un equipo sofisticado, se cubrió el compresor con un mueble de mejor diseño. Los cables eléctricos y el cable que conecta el compresor con la unidad central dejaron de ser visibles, ya que estaban integrados en el interior del mueble. Encima del equipo de serie se colocó otro equipo de ondas de choque. Este equipo supletorio, disponía de una pantalla que emitía informaciones visuales y auditivas. Incorporaba distintas teclas, numeraciones, luces y sonidos. El equipo añadido, cumplía únicamente una función estética, aportaba un suplemento de información externa y aumentaba el tamaño global del equipo. Al mango o aplicador se le añadió un embellecedor de color azul (imagen nº 8).

Por tanto, salvo el aspecto externo del equipo, no hay ninguna otra diferencia en la intervención. Las distintas apariencias externas de los 3 equipos son señales que pueden generar distintas expectativas e influir en las respuestas terapéuticas.

Nuestra hipótesis se fundamenta exclusivamente en esta variable: “La aparición externa de un equipo de ondas de choque influye en los resultados clínicos”.

Imagen nº 6:

Un equipo de ondas de choque radial consta de varios componentes:

1. Un compresor situado en el interior de un mueble. El mueble impide ver el compresor.
2. Una unidad central para regular y visualizar los parámetros suministrados: Hercios, densidad energética y un contador con el número de ondas de choque aplicadas.
3. Un cable que conecta el compresor con la unidad central
4. Un mango o aplicador que percute en el paciente generando la onda de choque.
5. Un cable que transmite aire comprimido del equipo al aplicador.
6. Cables eléctricos que suministran electricidad para el funcionamiento del equipo.

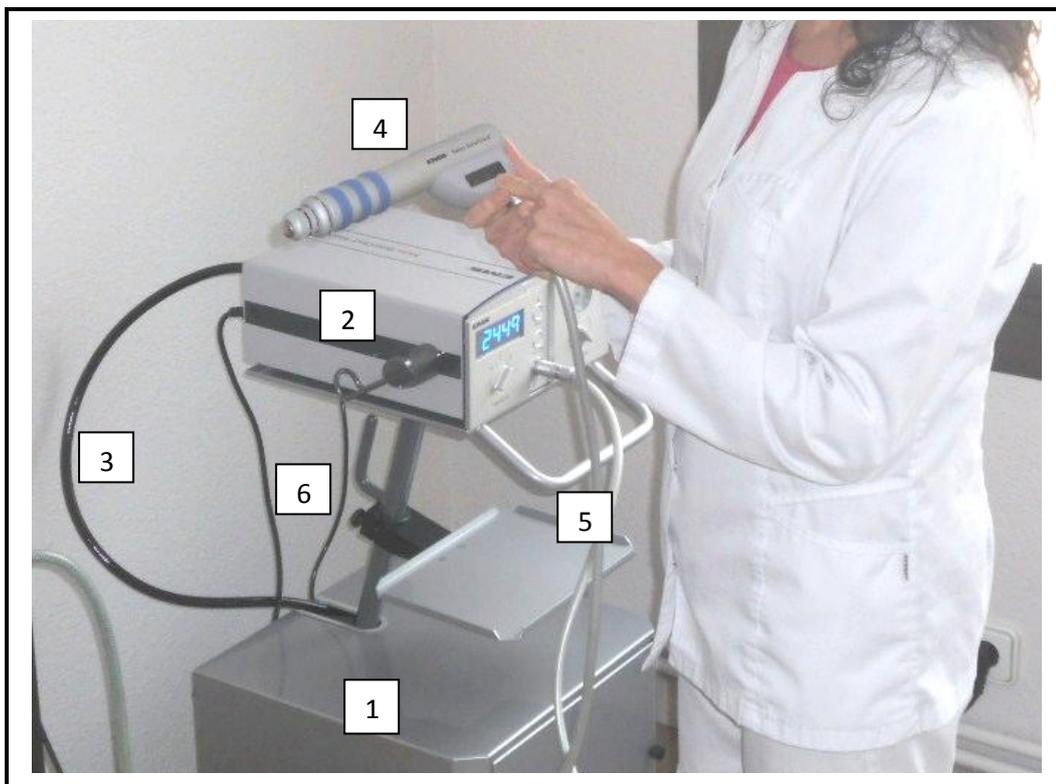


Imagen nº 7: Para aumentar la imagen de austeridad, el mango o aplicador también fue desprovisto de los elementos embellecedores.



Imagen nº 8: Para mejorar el aspecto externo, al mango o aplicador del equipo sofisticado, se le añadió un elemento estético de color azul.



Variables

Las variables clínicas del estudio son las siguientes:

Variable principal:

Funcionalidad del pie.

Variables secundarias:

1. Dolor el día anterior a la evaluación durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.
2. Dolor durante el día anterior a la evaluación.
3. Grosor de la fascia plantar afectada.
4. Grosor de la fascia plantar sana.
5. Diferencia entre la fascia plantar afectada y la fascia plantar sana.
6. Recuperación percibida por el paciente.
7. Adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento.
8. Efectos adversos.
9. Dolor durante la aplicación de las ondas de choque.
10. Presión aplicada durante el tratamiento de ondas de choque.
11. Consumo de analgésicos.

Variable principal

Funcionalidad del Pie

Es una variable cuantitativa. Valorada mediante el Foot Function Index (FFI). En castellano, Índice Funcional del Pie. Los ítems que contiene permiten valorar la funcionalidad del pie mediante una escala de 100 puntos, calculados a partir de las 23 preguntas que configuran el cuestionario. La puntuación puede oscilar entre 0 y 100 puntos. A menor puntuación mayor funcionalidad. La Sociedad Americana de Fisioterapia (APTA), en sus guías de práctica clínica, recomienda el FFI para evaluar funcionalmente a los pacientes afectados de fascitis plantar antes y después de una intervención. Para la APTA, el FFI es un cuestionario con un grado de recomendación A [263]. El FFI es un cuestionario autoadministrable que mide el impacto de la patología sobre la función del pie en términos de dolor, discapacidad y restricción de la actividad [264] (Ver en anexos el documento nº 5). El FFI es uno de los cuestionarios más usado en los ensayos clínicos que determinan la eficacia de una intervención para tratar a pacientes con fascitis plantar [265,266]. Actualmente el FFI se encuentra disponible en versión española con adaptación transcultural [267]. La variable funcionalidad del pie se valoró a nivel basal y en 3 momentos temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque.

VARIABLES SECUNDARIAS

1.- Dolor el día anterior a la evaluación durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama

Es una variable cuantitativa. Valorada mediante la EVA. Escala Visual Analógica (0-10 centímetros). El dispositivo utilizado fue una regla con dos caras. En una de las caras, había una línea “ciega” de 10 centímetros de longitud. En el extremo izquierdo de la línea figuraba el texto “ausencia de dolor” y en el extremo derecho “dolor insoportable”. En la cara opuesta del dispositivo, la línea estaba tabulada en centímetros con sus respectivas fracciones en milímetros. Esta cara sólo era visible para el evaluador. El evaluador le indicaba al paciente que situara un punto rojo entre los dos extremos de la línea, con el objetivo de cuantificar el dolor percibido el día anterior durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama. El paciente desplazaba el punto rojo entre ambos extremos. La línea no estaba tabulada, no tenía ninguna marca, y el paciente no sabía cuantos centímetros medía. Una vez el paciente había posicionado el punto rojo entre los dos extremos de la línea, el evaluador tomaba el dispositivo y anotaba el valor en centímetros en el cuaderno de recogida de datos. A mayor puntuación, mayor es la percepción de dolor. No se informaba al paciente sobre la puntuación obtenida. La puntuación mínima de 0 centímetros correspondía al texto “ausencia de dolor” y la puntuación máxima de 10 centímetros correspondía al texto “dolor insoportable” [336]. El dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama, es uno de los síntomas característicos de la fascitis plantar. Además, es uno de los criterios de inclusión del ensayo clínico. Esta variable es muy utilizada en los estudios que analizan la eficacia de las ondas de choque radiales en pacientes con fascitis plantar crónica [265, 268, 332, 333]. La variable percepción de dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama, se valoró a nivel basal y en 3 momentos temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque. En todas las valoraciones de dolor, mediante la EVA, se utilizó el dispositivo de dos caras descrito para esta variable (Imágenes nº 10 y nº 11).

2.- Dolor durante el día anterior a la evaluación

Es una variable cuantitativa, valorada mediante la EVA. Escala Visual Analógica (0-10 centímetros). El evaluador le indicaba al paciente que situara el punto rojo entre los dos extremos de la línea, con el objetivo de cuantificar el dolor percibido durante el día anterior. El evaluador informaba al paciente sobre la diferencia entre el dolor percibido durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama (variable anterior) y el dolor percibido durante el día. La primera se refiere al dolor en un momento concreto y la segunda valora el dolor a lo largo de todo el día. A mayor puntuación, mayor percepción de dolor. Esta variable es muy utilizada en ensayos clínicos que analizan la eficacia de las ondas de choque radiales en pacientes con fascitis plantar [265, 268, 332, 333]. La variable percepción de dolor durante el día anterior a la evaluación, se valoró a nivel basal y en 3 momentos temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque.

3.- Grosor de la fascia plantar afectada

Es una variable cuantitativa. El grosor se midió en milímetros mediante ecografía, con un transductor lineal de 8MHz (plano sagital) a nivel de la inserción de la fascia plantar con la tuberosidad medial del calcáneo. Se midió la fascia plantar del pie afectado y del pie sano. Las medidas se realizaron mediante un equipo de ecografía Echo Blaster EXT-128 de la empresa Telemed. Año de fabricación: 2009. En las imágenes, números 9 y 10, pueden observarse las ecografías de una fascia plantar sana y de una fascia plantar afectada. Normalmente, la fascia sana tiene menor grosor que la fascia afectada. La variable “Grosor de la fascia plantar afectada”, se valoró a nivel basal y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque.

En los últimos años, la ecografía está siendo utilizada como un complemento al diagnóstico clínico. Permite detectar cambios en el grosor y la ecogenicidad de la fascia [254-256]. La ecografía es una técnica no invasiva, rápida, segura, no dolorosa, con una buena relación coste-beneficio, y que permite obtener imágenes de alta resolución muy útiles para confirmar el diagnóstico de la fascitis plantar [257]. Un grosor de la fascia plantar superior a 4 milímetros a nivel de su inserción con el calcáneo, y una disminución de la ecogenicidad, son indicadores que se asocian, a menudo, con fascitis plantar [258]. Estos valores ecográficos suelen aparecer en aquellos pacientes que presentan una clínica compatible con una fascitis plantar, y

pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico [259]. Las conclusiones de una revisión sistemática a partir de 34 estudios, indican que la ecografía es una técnica de imagen precisa y fiable para evaluar el grosor de la fascia plantar. También es útil, en pacientes que padecen una fascitis plantar, para detectar posibles cambios producidos por una intervención terapéutica [260]. El grosor de la fascia plantar afectada se utilizará también para responder a uno de los objetivos específicos del estudio: *“Evaluar la relación entre la funcionalidad del pie y el grosor de la fascia plantar”*.

4.- Grosor de la fascia plantar sana

Es una variable cuantitativa. Se midió en milímetros la fascia plantar del pie afectado y del pie sano. Normalmente, la fascia sana tiene menor grosor que la fascia afectada. La variable “Grosor de la fascia plantar sana”, se valoró a nivel basal y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque.

5.- Diferencia entre la fascia plantar afectada y la sana

Es una variable cuantitativa. A partir de las medidas de ambas fascias, se generó una nueva variable: la diferencia, en milímetros, entre el grosor de la fascia plantar afectada y el grosor de la fascia plantar sana. La mejoría clínica de los pacientes se asocia a un descenso en el grosor de la fascia afectada. No obstante, numerosos autores recomiendan evaluar también la fascia sana. Comparar ambas fascias aporta información importante en el diagnóstico de la fascitis plantar y en su posterior seguimiento. La mejoría clínica, también suele asociarse a una disminución en la diferencia del grosor de ambas fascias [260]. El grosor de ambas fascias, y por tanto la diferencia entre ellas, se midió a nivel basal y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque.

Imagen nº 9: Ecografía de una fascia asintomática, con un grosor de 2,9 milímetros

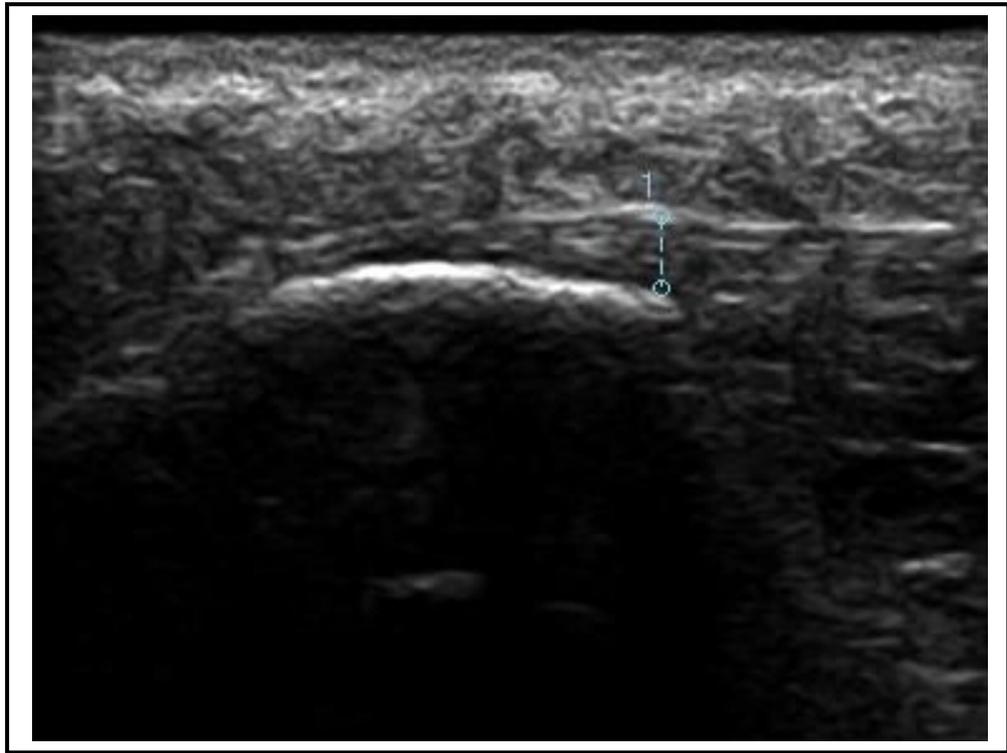


Imagen nº 10: Ecografía de una fascia sintomática, con un grosor de 6,1 milímetros.



6.- Recuperación percibida por el paciente

Valorada mediante la escala de Likert. Es una variable ordinal con 6 niveles:

1. Me encuentro completamente recuperado.
2. Me encuentro mucho mejor.
3. Me encuentro algo mejor.
4. Me encuentro igual.
5. Me encuentro peor.
6. Me encuentro mucho peor.

La recuperación percibida por el paciente valorada mediante la escala de Likert es muy utilizada en ensayos clínicos que evalúan la eficacia de las ondas de choque radiales [334]. La recuperación percibida por el paciente, se valoró a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque.

7.- Adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento

Mediante esta variable, valoramos la adherencia del paciente a realizar los ejercicios de estiramiento prescritos por el fisioterapeuta. Cuando un tratamiento incluye ejercicios que el paciente debe realizar en su casa, es importante para la interpretación de los resultados, tener en cuenta su nivel de cumplimiento [243]. Se trata de una variable ordinal con 6 niveles:

1. Realizo los ejercicios cada día
2. Realizo los ejercicios 5-6 veces por semana
3. Realizo los ejercicios 3-4 veces por semana
4. Realizo los ejercicios 1-2 veces por semana
5. Realizo los ejercicios 1-2 veces al mes
6. Nunca realizo los ejercicios

El paciente debía marcar con una cruz una de las 6 opciones. El evaluador le invitaba a ser sincero en su respuesta, evitando mensajes de carácter punitivo o fiscalizador.

Aunque no existe un consenso claro para determinar los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de una fascitis plantar, la literatura científica describe la reducción de la flexión dorsal del tobillo como el factor de riesgo más importante. Por

este motivo, la mayoría de protocolos terapéuticos incluyen los estiramientos del complejo Aquileo-calcáneo-plantar [243].

Por otro lado, la Asociación Americana de Fisioterapia [263], otorga un grado de recomendación A, a partir de estudios científicos con un nivel de evidencia I, a los ejercicios de estiramiento de la fascia plantar y los gastrocnemios [272].

Esta variable se utilizará para responder a otro de los objetivos específicos. *“Evaluar la relación entre la funcionalidad del pie y la adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento de los músculos gastrocnemios y la fascia plantar.”*

La variable adherencia a los ejercicios de estiramiento, se valoró en 3 momentos temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque.

8.- Efectos adversos

El tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante equipos de ondas de choque radiales es una intervención eficaz y segura, con pocos efectos adversos [328]. Los efectos adversos descritos tras la aplicación de un tratamiento de ondas de choque radiales en pacientes con fascitis plantar crónica son:

- Dolor durante el tratamiento: 23% de los pacientes.
- Dolor tras el tratamiento: 3,9% de los pacientes.
- Ligera inflamación y/o enrojecimiento en la zona de tratamiento: 1% de los pacientes.
- Pequeño hematoma: 1% de los pacientes.
- Ligero mareo: 1% de los pacientes.
- Dificultad para conciliar el sueño: 1% de los pacientes.

En todos los casos, los efectos adversos se describen como leves y fueron tolerados por todos los pacientes [332]. La valoración de los efectos adversos se realizó tras cada sesión de ondas de choque y en todas las visitas de seguimiento al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque. Se registró cualquier evento adverso reportado por los pacientes.

El efecto adverso que aparece con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con ondas de choque radiales, es el dolor experimentado durante el tratamiento. El dolor está relacionado con la densidad de energía aplicada. En ondas de choque radiales, la densidad de energía tiene una equivalencia con los bars de presión aplicados [333-335].

Por este motivo, creamos 2 variables:

1. Dolor durante la aplicación de las ondas de choque.
2. Presión aplicada durante el tratamiento de ondas de choque..

9.- Dolor durante la aplicación de las ondas de choque

Es una variable cuantitativa. Valorada mediante la EVA. Escala Visual Analógica (0-10 centímetros). Se utilizó el dispositivo de doble cara descrito con anterioridad. El evaluador le indicaba al paciente que situara el punto rojo entre los dos extremos de la línea ciega, con el objetivo de cuantificar el dolor percibido durante el tratamiento de ondas de choque. Esta variable, se cuantificó tras cada una de las 3 sesiones de ondas de choque.

10.- Presión aplicada durante el tratamiento de ondas de choque

Se trata de una variable cuantitativa. La unidad de medida es el bar. Las unidades aceptadas internacionalmente para cuantificar la densidad de energía aplicada durante el tratamiento de ondas de choque, con independencia del equipo utilizado, son los mJ/mm^2 (miliJoule por milímetro cuadrado). Los equipos de ondas de choque utilizados en el estudio utilizan como unidad de medida indirecta los bars de presión. Los bars de presión tienen una equivalencia con el flujo de densidad energética aplicada en cada onda de choque. Las equivalencias entre bars y mJ/mm^2 es la siguiente:

$$1 \text{ bar} = 0,06 \text{ mJ/mm}^2$$

$$1,5 \text{ bars} = 0,08 \text{ mJ/mm}^2$$

$$2 \text{ bars} = 0,10 \text{ mJ/mm}^2$$

$$2,5 \text{ bars} = 0,12 \text{ mJ/mm}^2$$

3 bars = 0,14 mJ/mm²

3,5 bars = 0,16 mJ/mm²

4 bars = 0,18 mJ/mm²

En cada sesión se aplican 2.500 ondas de choque a una frecuencia de 8 Hz. El dolor que experimenta un paciente durante una sesión de ondas de choque está asociado a la densidad de energía aplicada [333-335]. En este sentido, y con el objetivo de mejorar la tolerancia al dolor durante el tratamiento, las primeras 500 ondas de cada sesión se aplican con una densidad de energía muy baja, entre 0,06 y 0,10 mJ/mm² (entre 1 y 2 bars). Estas dosis no son terapéuticas pero permiten activar mecanismos analgésicos de modulación descendente, disminuyendo así la percepción de dolor durante el tratamiento [326]. Una vez aplicadas las primeras 500 ondas de choque, la densidad energética se aumenta progresivamente, a razón de 0,02 mJ/mm² (0,5 bars) cada 300 ondas de choque, hasta llegar al valor máximo de 0,18 mJ/mm² (4 bars) Se consideran valores terapéuticos los comprendidos entre 0,10 y 0,18 mJ/mm² (entre 2 y 4 bars). En todos los pacientes con fascitis plantar crónica, las dosis mínimas que se aplican superan siempre los 0,10 mJ/mm² (2 bars). No obstante, en función de los niveles personales de sensibilidad y tolerancia al dolor, los valores máximos pueden variar. Se anotaba el valor máximo alcanzado durante la sesión. Esta variable fue la única evaluada por Reme Ruiz, la investigadora que aplicó el tratamiento. Se valoró en cada una de las 3 sesiones de ondas de choque.

11.- Consumo de analgésicos

Se trata de una variable cuantitativa. Valorada mediante el número de días que el paciente necesita tomar analgésicos para disminuir su dolor en el talón. Se informó al paciente que, si lo necesitaba, podía tomar analgésicos durante el estudio. Se le pidió que anotara y llevara un control de los analgésicos. En el cuaderno de recogida de datos se registró el principio activo del fármaco y la dosis diaria en miligramos. A efectos estadísticos, sólo utilizamos como dato, el número de días que el paciente necesitó tomar algún analgésico. Existen estudios que utilizan, para cuantificar el consumo de analgésicos, el número de días que el paciente precisa tomar algún analgésico con independencia de la dosis y del tipo de analgésico [337].

En todas las variables clínicas, la valoración final (“end point”) se realizó a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque. La evidencia científica muestra que, los mayores cambios clínicos en pacientes afectados de fascitis plantar crónica tratados con ondas de choque radiales se obtienen a los 3-4 meses [332,333].

12.- Otras variables

Al inicio del estudio, se consideraron otras variables para conocer las características demográficas y clínicas de cada grupo. También permiten explorar si determinadas características basales de los pacientes, tienen importancia pronóstica en las respuestas terapéuticas. La relación de variables fue la siguiente:

Categorías:

1. Sexo (hombre/mujer).
2. Pie derecho o izquierdo.
3. Presencia o ausencia de espolón calcáneo. En el estudio no se contempló realizar radiografías. Es habitual que todos los pacientes aporten este dato. La mayoría de protocolos diagnósticos incluyen una radiografía cuando el paciente presenta dolor en el talón de varios meses de evolución.

Cuantitativas:

1. Edad (en años).
2. Índice de masa corporal (en kg/m²).
3. Duración de los síntomas (en meses).
4. Horas de pie al día (en horas).

Ordinales:

1. Actividad deportiva.
2. Nivel de estudios.

Actividad deportiva:

Por actividad deportiva entendemos la práctica de cualquier deporte, individual o en grupo, incluyendo el senderismo, la carrera, acudir a un gimnasio o bailar. Está descrito que un exceso de actividad deportiva es un factor de riesgo para desarrollar una fascitis plantar [243].

La variable actividad deportiva es una variable ordinal con 4 niveles:

1. Ninguna actividad.
2. Actividad baja (menos de 5 horas a la semana).
3. Actividad moderada (entre 5 y 10 horas a la semana).
4. Actividad intensa (más de 10 horas a la semana).

Nivel de estudios:

Aunque no se ha establecido ninguna relación entre el nivel de estudios y la fascitis plantar [243], la generación de expectativas puede estar influenciada por elementos culturales [35].

Se trata de una variable ordinal con 4 niveles:

1. Sin estudios
2. Estudios obligatorios (Primaria y Secundaria). Antes EGB (Educación General Básica)
3. Estudios de Bachillerato o Formación profesional
4. Estudios Universitarios

Descripción general y cronograma del estudio

A continuación describimos con detalle el contexto en el que se llevó a cabo la intervención. El contexto fue idéntico en todos los pacientes, a excepción de la apariencia externa de los equipos de ondas de choque. En la figura nº 2 puede observarse el cronograma del estudio.

El primer contacto del paciente con el centro de Fisioterapia “Salut i Esport” se establecía con la persona que está en recepción, vía telefónica o de forma presencial, para concertar el día y la hora de la primera visita.

Primera visita

Tras unos minutos en la sala de espera del centro (imagen nº 11), el fisioterapeuta Antoni Morral llamaba por su nombre al paciente y le invitaba a pasar a la habitación nº 1 donde se realizaban las valoración iniciales. La habitación tiene 10 metros cuadrados y dispone de una camilla de exploración, dos sillas, un mueble y un ecógrafo (imagen nº 12). Todos los pacientes eran valorados según el protocolo clínico habitual para determinar si el dolor en el talón era debido a una fascitis plantar. Si la clínica del paciente era compatible con una fascitis plantar, se le planteaba la posibilidad de entrar en el ensayo clínico. Si el paciente no quería participar en el estudio, continuábamos la visita con total normalidad. Por el contrario, si el paciente aceptaba participar en el estudio, se comprobaba que cumpliera con los criterios de elección. Si era necesario, se realizaba un tiempo de “lavado” farmacológico, y se citaba al paciente con posterioridad.

Cuando el paciente cumplía todos los criterios de elección, se le mostraba la hoja de información que acompaña al consentimiento informado (ver en anexos el documento nº 6). Antoni Morral abandonaba la habitación durante 10 minutos y dejaba sólo al paciente para que leyera con calma el documento informativo. El documento explica de forma sencilla qué es la fascitis plantar y qué son las ondas de choque, los principios físicos, los efectos biológicos y los posibles efectos adversos.

Una vez transcurridos los 10 minutos, Antoni Morral volvía a entrar en la habitación y hablaba con el paciente para aclarar todas sus dudas y redundar en los objetivos del estudio. A todos los pacientes, se les dijo textualmente la siguiente frase: “...los 3 equipos son eficaces, los 3 son buenos, pero queremos saber cuál de ellos es mejor...”. Si el paciente seguía queriendo participar en el estudio, se le entregaba el consentimiento informado (ver en anexos el documento nº 7). Lo leía a solas en la habitación durante 5 minutos. De nuevo, Antoni Morral entraba en la habitación, aclaraba dudas y si el paciente estaba de acuerdo, firmaba el consentimiento informado.

A todos los pacientes se les dio la posibilidad de llevarse la hoja de información y el consentimiento informado a su casa, y así tener tiempo de consultar con su médico o alguna persona de confianza. Ningún paciente escogió esta opción y firmaron el consentimiento informado el mismo día.

Cuando el paciente había firmado el consentimiento informado, Antoni Morral, comunicaba a su compañera Reme Ruiz que un nuevo paciente había entrado en el estudio. Era entonces cuando Reme Ruiz preparaba el sobre según el protocolo detallado en el apartado de aleatorización

Antoni Morral, seguía con el paciente en la habitación nº 1, tomaba los datos basales del paciente y le informaba sobre varios aspectos:

El paciente recibía una breve explicación de la anatomía y biomecánica de la fascia plantar sobre una lámina de anatomía con 2 imágenes: una visión lateral y una visión caudal de la anatomía de la fascia plantar. También recibía información sobre la importancia de realizar ejercicios de estiramiento del tríceps sural y la fascia plantar.

Antoni Morral realizaba los ejercicios y mostraba la forma de estirar el tríceps sural y la fascia plantar.

Se instruía al paciente para que realizara correctamente los 2 ejercicios.

El paciente realizaba *in situ* los dos ejercicios. Se repetía tantas veces como fuera necesario con el objetivo de aprender a realizarlos de forma autónoma.

Se incidía en los siguientes puntos:

Para el estiramiento del tríceps sural:

- 1.- Realizar el ejercicio descalzo.
- 2.- Mantener el talón en contacto con el suelo y con la rodilla en extensión.
- 3.- Notar tensión o tirantez en la zona de la pantorrilla (músculo tríceps sural).
- 4.- Mantener la tensión o tirantez durante 30 segundos.
- 5.- Descansar 5 segundos y repetir de nuevo el ejercicio.

Para el estiramiento de la fascia plantar:

- 1.- Realizar el ejercicio descalzo.
- 2.- Cruzar la pierna afectada por encima de la otra pierna.
- 3.- Coger los cinco dedos del pie afectado con la mano y realizar una flexión de los dedos hacia la espinilla.
- 4.- Notar la tensión en la planta del pie afectado.
- 5.- Con la otra mano el paciente podía palpar la fascia plantar afectada y notar su tensión o tirantez.
- 5.- Mantener la tensión o tirantez durante 30 segundos.
- 6.- Descansar 5 segundos y repetir de nuevo el ejercicio.

El paciente debía realizar los dos ejercicios (estiramiento del tríceps sural y de la fascia plantar) de forma consecutiva y una vez al día. No era relevante si el ejercicio se realizaba por la mañana o por la noche. Se informaba al paciente sobre la importancia de realizar los estiramientos todos los días y a lo largo de los 4 meses y medio que duraría el estudio. Se insistía en el efecto positivo de los estiramientos sobre el proceso regenerativo de la fascia afectada.

Otras informaciones que recibía el paciente fueron:

- Explicación sobre la importancia de utilizar un calzado con un poco de tacón (2-3 centímetros).
- Explicación sobre los beneficios clínicos que experimentaría el paciente y que podían aparecer a los 3-4 meses después del tratamiento.
- Explicación del cronograma del estudio. Días de tratamiento y visitas posteriores de valoración.
- A los pacientes que realizaban actividades deportivas, se les recomendó que durante las primeras 6 semanas no debían realizar actividades que implicaran carrera, velocidad, fuerza explosiva y ejercicios pliométricos (saltos). A partir

de la sexta semana podían incorporarse a la actividad deportiva de forma progresiva. Se informaba al paciente que el retorno a la actividad deportiva completa necesitaba, tras las 6 semanas, de un periodo mínimo de un mes. Durante este mes, el aumento en la intensidad de los entrenamientos o actividades estaría regulado por el dolor. El paciente no progresaría en intensidad si aparecía dolor en el talón durante la actividad.

- Se informó al paciente que la participación en el estudio era compatible con la ingesta de analgésicos. Si el paciente necesitaba tomar analgésicos para disminuir su dolor en el talón podía hacerlo sin ningún problema. Se le pidió que debía llevar un control de los analgésicos que tomaba. Se informó al paciente que en las visitas de seguimiento, se le preguntaría si había consumido analgésicos: tipo, dosis y frecuencia diaria. Se recomendó al paciente que anotará en un papel o en el calendario, el número de fármacos consumidos por día.

Para reforzar la información, las explicaciones se entregaron por escrito junto a 2 imágenes que mostraban como se realizan correctamente los ejercicios. (Ver en anexos el documento nº 4).

El tiempo utilizado para dar todas estas explicaciones al paciente fue de 10 minutos. A continuación el paciente rellenaba el cuestionario FFI (Índice Funcional del Pie) (ver en anexos el documento nº 5).

Se valoraba, mediante la EVA (Escala Analógica Visual) (imágenes nº 13 y nº 14), el dolor en el talón en dos situaciones:

- 1.- Percepción de dolor el día anterior a la evaluación, durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana.
- 2.- Percepción de dolor durante el día anterior a la evaluación

Finalmente, se tumbaba al paciente en decúbito prono, y se le realizaba una ecografía de ambas fascias, la sintomática y la asintomática (imagen nº 15).

Una vez finalizadas todas las explicaciones, el paciente pasaba a la habitación nº 2 donde se encontraban los 3 equipos de ondas de choque y la fisioterapeuta Reme Ruiz. La habitación tiene 10 metros cuadrados y dispone de una camilla de exploración, dos sillas, un mueble y los 3 equipos de ondas de choque (imagen nº 16). Reme Ruiz mostraba los 3 equipos al paciente y reforzaba las explicaciones

sobre las ondas de choque y las respuestas biológicas de regeneración tisular, estas explicaciones se daban mientras el paciente observaba las 3 máquinas. La fisioterapeuta Reme Ruiz, redundaba en que el estudio quería comprobar cuál de las 3 máquinas era mejor, siendo las 3 eficaces. Se abría el sobre de asignación delante del paciente y se le mostraba el equipo que el azar le había adjudicado. Se aseguraba, en todos los casos, que el paciente observará las máquinas, y escuchara las explicaciones frente a los equipos durante 1 minuto (imagen nº 17).

A continuación, se tumbaba al paciente en decúbito prono. Se palpaba manualmente la tuberosidad medial del calcáneo, se aplicaba gel conductor y se realizaba la primera sesión de ondas de choque. En cada sesión se aplicaron 2.500 ondas de choque a una frecuencia de 8 Hz. La densidad energética aplicada estaba comprendida entre 0,10 y 0,18 mJ/mm² (2-4 bars de presión).

Una vez finalizada la primera sesión de ondas de choque, el paciente pasaba de nuevo a la habitación nº 1 y el fisioterapeuta Antoni Morral valoraba, de forma enmascarada, el dolor experimentado durante la sesión mediante la escala analógica visual (EVA). La EVA se aplicaba con el dispositivo de dos caras descrito con anterioridad. La duración total de la primera visita fue de 45 minutos.

Segunda visita

Una semana después de la primera visita. En la habitación nº 2, Reme Ruiz volvía a explicar durante 1 minuto y frente a los 3 equipos, los beneficios terapéuticos de las ondas de choque. Se aseguraba de que el paciente visualizara de nuevo los equipos, recordándole qué máquina de las tres se le había asignado aleatoriamente. Reme Ruiz aplicaba la segunda sesión de ondas de choque. Posteriormente, Antoni Morral, en la habitación nº 1, valoraba los efectos adversos y el dolor experimentado durante la segunda sesión. La duración de la visita fue de 15 minutos.

Tercera visita

Una semana después de la segunda visita. En la habitación nº 2, Reme Ruiz volvía a explicar durante 1 minuto y frente a los 3 equipos, los beneficios terapéuticos de las ondas de choque. Se aseguraba de que el paciente visualizara de nuevo los equipos, recordándole que máquina de las tres se le había asignado aleatoriamente.

Reme Ruiz aplicaba la tercera sesión de ondas de choque. Posteriormente, Antoni Morral, en la habitación nº 1, valoraba los efectos adversos y el dolor experimentado durante la tercera sesión. La duración de la visita fue de 15 minutos.

Todos los pacientes recibieron las 3 sesiones de ondas de choque con el mismo equipo que se les había asignado aleatoriamente en la primera sesión. En las imágenes 18-20 puede observarse el proceso de aplicación de las ondas de choque.

Cuarta visita

Un mes después de la tercera visita. Realizada por Antoni Morral en la habitación número 1. En esta visita se valoraron las siguientes variables:

- Funcionalidad del pie mediante el FFI (Índice Funcional del Pie). Cuestionario autoadministrable.
- Dolor el día anterior a la evaluación, durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana, mediante la EVA (Escala analógica visual).
- Dolor durante el día anterior a la evaluación, mediante la EVA (Escala analógica visual)
- Adherencia a los ejercicios de estiramiento.
- Efectos adversos

La duración de la visita fue de 15 minutos.

Quinta visita

Un mes después de la cuarta visita. Realizada por Antoni Morral en la habitación número 1. En esta visita se valoraron las siguientes variables:

- Funcionalidad del pie mediante el FFI (Índice Funcional del Pie). Cuestionario autoadministrable.
- Dolor el día anterior a la evaluación, durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana, mediante la EVA (Escala analógica visual).
- Dolor durante el día anterior a la evaluación, mediante la EVA (Escala analógica visual)
- Adherencia a los ejercicios de estiramiento.
- Efectos adversos

La duración de la visita fue de 15 minutos.

Sexta visita (“end point”)

Dos meses después de la quinta visita. Es decir, 4 meses después de la tercera visita. Realizada por Antoni Morral en la habitación número 1. En esta visita se valoraron las siguientes variables:

- Funcionalidad del pie mediante el FFI (Índice Funcional del Pie). Cuestionario autoadministrable.
- Dolor el día anterior a la evaluación, durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana, mediante la EVA (Escala analógica visual).
- Dolor durante el día anterior a la evaluación, mediante la EVA (Escala analógica visual)
- Valoración de la recuperación percibida por el paciente mediante la escala de Likert.
- Valoración de los efectos adversos.
- Ecografía de ambas fascias.

La duración de la visita fue de 20 minutos.

Figura nº 2 Cronograma del estudio

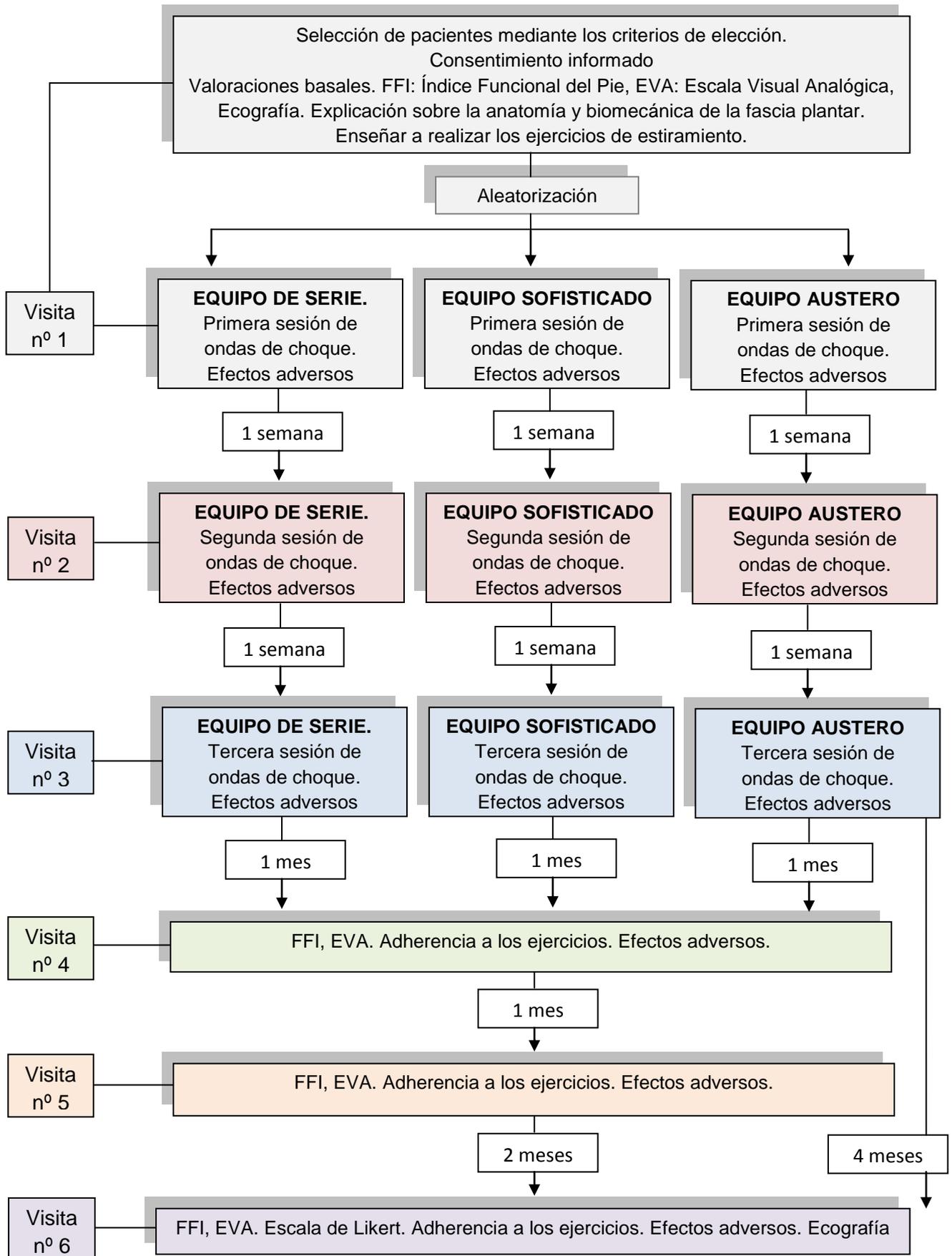


Imagen nº 11: Sala de espera.



Imagen nº 12: Habitación nº 1, donde se realizaban las valoraciones.



Imagen nº 13: Escala Analógica Visual (EVA) usada en el ensayo clínico. Cara visualizada por el paciente.

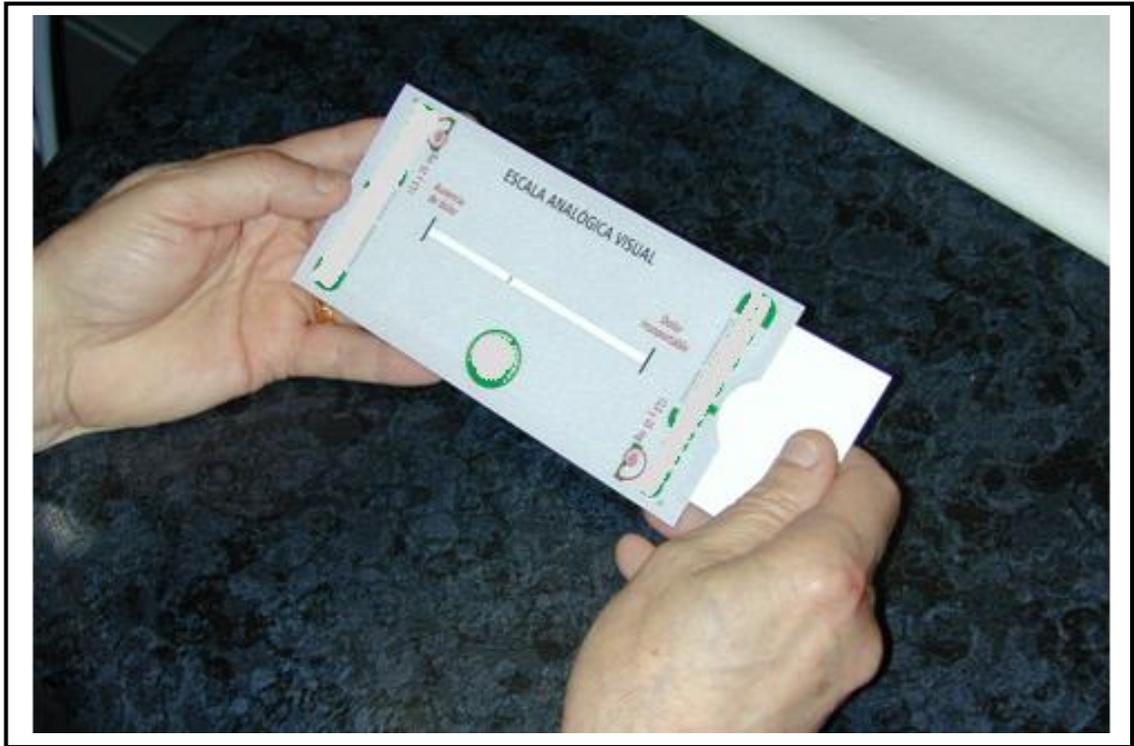


Imagen nº 14: Escala Analógica Visual (EVA) usada en el ensayo clínico. Cara sólo visible para el evaluador.



Imagen nº 15: Ecografía de la fascia plantar.

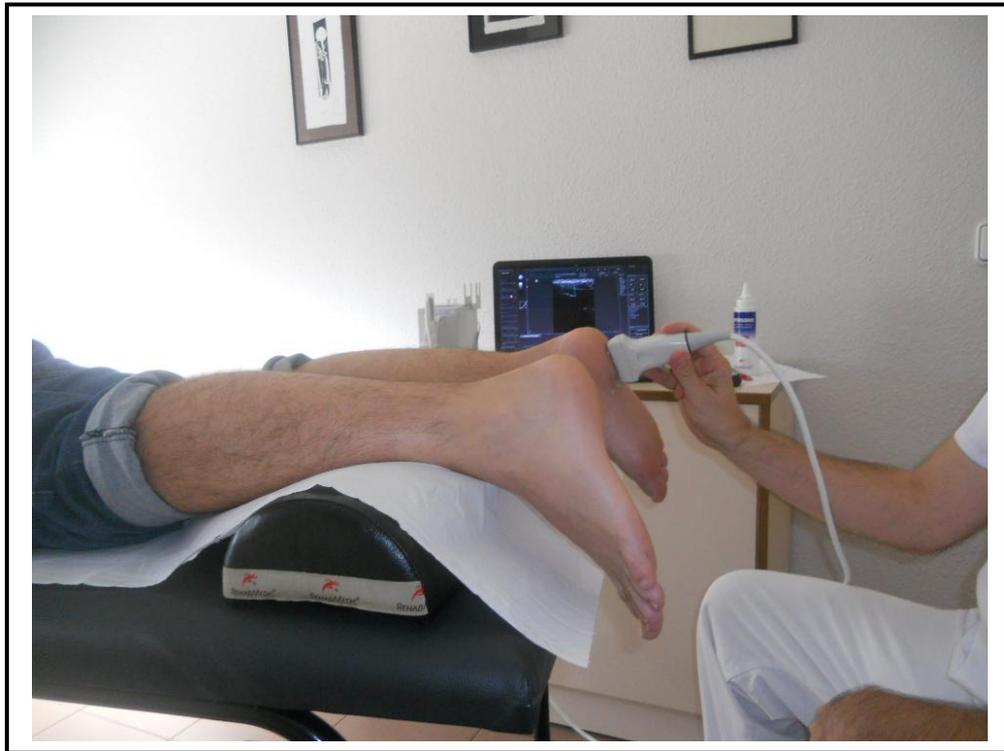


Imagen nº 16: Habitación nº 2, donde se realizaron las 3 sesiones de ondas de choque.



Imagen nº 17: Antes de aplicar cada sesión de ondas de choque, el paciente recibía una explicación de los beneficios de las ondas de choque. La explicación duraba 1 minuto y también se le recordaba el equipo que le había sido asignado.

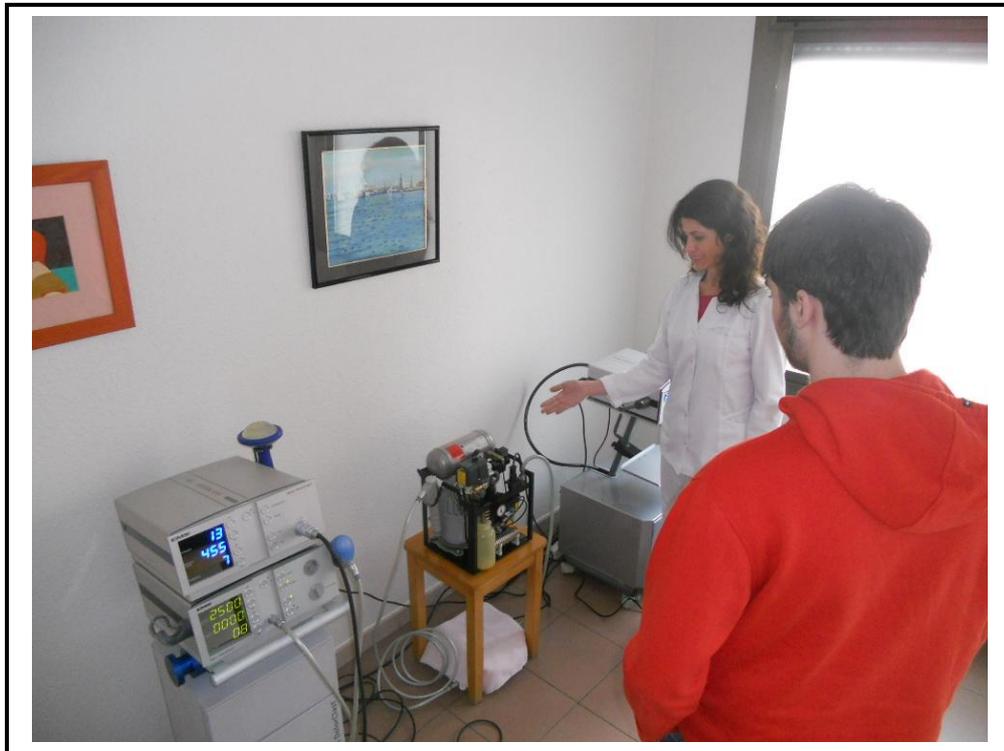


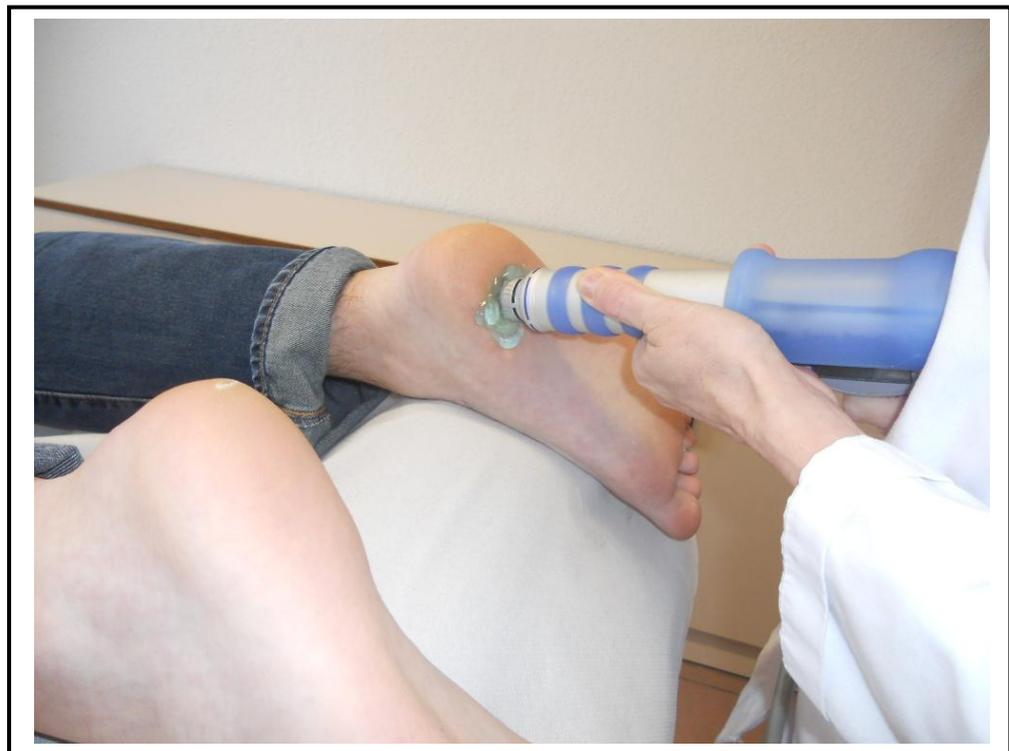
Imagen nº 18: Palpación de la tuberosidad medial del calcáneo.



Imagen nº 19: Aplicación de gel conductor. Es necesario un medio elástico, para que se propaguen las ondas de choque.



Imagen nº 20: Aplicación de las ondas de choque.



Análisis estadístico

Análisis estadístico descriptivo

Para las variables categóricas se utilizó la frecuencia absoluta (nº de casos) y la frecuencia relativa (porcentaje).

Para las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar.

Para las variables cuantitativas que muestren una clara anormalidad, es decir que no sigan una distribución normal y en las variables de tipo ordinal se calculó la mediana, el rango intercuartil (IQR) y los valores máximos y mínimos. Adicionalmente, para facilitar la interpretación de estas variables, se añadieron la media y la desviación estándar.

Análisis estadístico inferencial

La variable independiente del ensayo clínico era la apariencia externa del equipo. Tiene 3 niveles: equipo de serie, equipo sofisticado y equipo austero.

Existen distintas variables dependientes: funcionalidad del pie, dolor por la mañana, dolor durante el día, grosor de la fascia plantar, diferencia entre fascias, percepción de recuperación y efectos adversos. Todas estas variables son de evolución clínica.

El objetivo era comprobar si la variable independiente influye en las variables dependientes. Es decir, si la imagen externa del equipo influye en los resultados clínicos.

En función de la naturaleza de las variables, se utilizaron diferentes análisis estadísticos.

Se realizaron tablas de contingencia (o cruzadas) para comprobar la influencia entre la variable independiente y distintas variables. Si la variable era categórica, el test inferencial (el p valor) se realizó mediante el CHI-CUADRADO. Si la variable era ordinal, el test estadístico utilizado fue una prueba no paramétrica (KRUSKAL-WALLIS). Finalmente, en caso de variables cuantitativas, el análisis inferencial se llevo a cabo mediante el análisis de la varianza (ANOVA).

En el estudio de la eficacia, para analizar las variables clínicas: funcionalidad del pie, dolor por la mañana, dolor durante el día, grosor de la fascia plantar y diferencia entre fascias, se realizó una ANOVA de 2 factores: De esta ANOVA se obtuvieron 3 significaciones (p valores):

1.- Factor tiempo (o evolución). Es un factor de medidas repetidas. Es decir, cada paciente pasa por las 4 situaciones o niveles: valoración basal, valoración al primer mes, al segundo mes y a los 4 meses.

2.- Factor apariencia externa del equipo. Es un factor de medidas independientes con 3 niveles: equipo de serie, equipo sofisticado y equipo austero.

3.- Factor interacción: evolución por equipo. Es decir, comprobar si la evolución de los pacientes a lo largo del tiempo es diferente en función del equipo aplicado.

Adicionalmente, se realizó un gráfico en donde los 3 equipos se representaron con 3 líneas. El eje de ordenadas correspondía a la evolución temporal (valoración basal, 1 mes, 2 meses y 4 meses), y el eje de las abscisas correspondía a la variable funcionalidad del pie. Para el resto de variables, dolor por la mañana, dolor durante el día, grosor de la fascia plantar y diferencia entre fascias también se realizaron gráficos en donde el eje de ordenadas correspondía a la evolución temporal, y el eje de las abscisas correspondía a las distintas variables.

Adicionalmente a la eficacia, se realizaron distintas correlaciones para explorar asociaciones entre diferentes variables. Si las variables eran cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Para visualizar esta correlación, se realizó un gráfico de dispersión o nube de puntos, y sobre dicho gráfico se dibujó la recta de regresión. Si las variables eran ordinales, se utilizó el coeficiente de correlación Rho de Spearman. Para analizar la relación entre una variable cuantitativa y una variable categórica se calculó el Test de T. Para visualizar esta relación, se realizó un gráfico de diagrama de cajas (“boxplots”).

En todos los casos, el nivel de significación empleado es el usual del 5% (alfa = 0,05) aproximación bilateral.

Todo el análisis estadístico se ha llevado a cabo utilizando el paquete estadístico IBM-SPSS (Versión 22.0).

Finalmente apuntar que se planificó realizar un análisis por intención de tratar. En el supuesto que un paciente no acudiera a una de las evaluaciones, se tomaría como medida la última evaluación realizada.

Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante el Software GRANMO [338].

Asumiendo que se realizará una ANOVA (análisis de la varianza) entre los tres grupos. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior al 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 45 pacientes en cada grupo, para detectar una diferencia mínima de 15 puntos entre dos grupos, asumiendo que existen 3 grupos y una desviación estándar de 20. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 15 %.

Aleatorización y ocultación de la asignación

Las intervenciones del estudio fueron asignadas al azar. Se generó una secuencia de asignaciones de forma aleatoria, en bloques de tamaño 9, mediante un programa informático desde el Centro Cochrane Iberoamericano, Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Se utilizó un sistema de sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente para asignar las intervenciones. Dentro de cada sobre se introducía una etiqueta que identificaba el equipo asignado. La persona responsable de preparar los sobres y las etiquetas fue Gerard Urrutia, coordinador de la unidad de ensayos clínicos del Centro Cochrane Iberoamericano.

Los sobres de aleatorización estaban guardados en un armario bajo llave y sólo accesibles al investigador que aplicaba el tratamiento. Los sobres estaban ordenados secuencialmente del 1 al 135, de acuerdo con el número impreso en la parte externa del sobre.

El investigador responsable del reclutamiento de pacientes (Antoni Morral), comunicaba al investigador responsable de la aplicación del tratamiento (Reme Ruiz) cada vez que se reclutaba un paciente. Con el fin de asegurar la ocultación de las asignaciones, la visita para la evaluación de la elegibilidad del paciente y la aplicación del tratamiento se realizó en dos habitaciones distintas.

Una vez comprobado que el paciente cumplía los criterios de elección y obtenido el consentimiento informado, se comunicaba a la fisioterapeuta Reme Ruiz la inclusión

de un nuevo paciente al estudio. El orden de reclutamiento coincidía con el orden numérico de los sobres. Es decir, al primer paciente reclutado le correspondió el sobre número 1. Al segundo paciente le correspondió el sobre número 2, y así sucesivamente, hasta completar los 135 pacientes del estudio.

Mientras la investigadora responsable de aplicar el tratamiento, Reme Ruiz, preparaba la documentación y seleccionaba el sobre correspondiente, el investigador Antoni Morral continuaba con el paciente y le realizaba las valoraciones basales. Una vez finalizadas, el paciente pasaba a otra habitación donde se encontraba Reme Ruiz y los 3 equipos de ondas de choque. Justo antes de aplicar el tratamiento, Reme Ruiz abría el sobre en presencia del paciente.

El Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), fue dividido en 2 partes. La parte 1, aleatorización y registro de intervenciones, sólo accesible a Reme Ruiz, y la parte 2, correspondiente a los datos del paciente, los criterios de elección, las valoraciones basales y a las visitas de seguimiento, sólo accesible a Antoni Morral.

Una vez abierto el sobre, Reme Ruiz anotaba el tratamiento asignado y el número de sobre en la página de aleatorización de la parte 1 del CRD. En esa misma página, se grapaban el sobre abierto y la etiqueta que identificaba el tratamiento asignado. Con el fin de garantizar que el evaluador no tuviera acceso a la información referente a la aleatorización y al registro de las intervenciones, la parte 1 se incorporó al dossier completo del paciente al final del estudio, una vez realizada la valoración del último paciente.

Asimismo, la persona que aplicó la intervención, Reme Ruiz, fue la responsable de la custodia de los sobres abiertos y del contenido de la parte 1 del CRD, hasta el final del estudio. Estos documentos estaban guardados en un armario cerrado bajo llave.

Cuando el estudio finalizó, una persona del Centro Cochrane Iberoamericano, ajena al estudio, verificó la correspondencia entre el tratamiento aplicado a cada paciente, y el contenido del sobre de aleatorización. Por tanto, la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta hasta el final del estudio. No se registró ninguna incidencia durante el proceso.

Enmascaramiento

Dada la naturaleza del estudio, ni el paciente, ni el terapeuta que aplicó las ondas de choque podían estar cegados. Por el contrario, el investigador que evaluó los resultados estuvo cegado a lo largo de todo el estudio. Ni presencié, ni sabía el tipo de equipo aplicado a cada paciente. Las evaluaciones de los pacientes y las intervenciones se aplicaban en habitaciones distintas. La aplicación de la intervención se realizaba en una habitación aislada y con la puerta cerrada. El evaluador no obtuvo información alguna sobre los grupos a los que pertenecían los pacientes. No se interesó por el tipo de máquina utilizada. No realizó ninguna pregunta a la fisioterapeuta que aplicó el tratamiento, ni a los pacientes sobre el tipo de máquina usada. También dio instrucciones al paciente para que, durante las valoraciones, no hablara sobre el aspecto de la máquina con la que recibió el tratamiento.

La contaminación entre grupos se evitó citando a los pacientes a horas distintas para que no coincidieran en la sala de espera. El evaluador realizó una entrada doble de los datos obtenidos en las valoraciones mediante sistema convencional.

Competencia clínica del equipo investigador

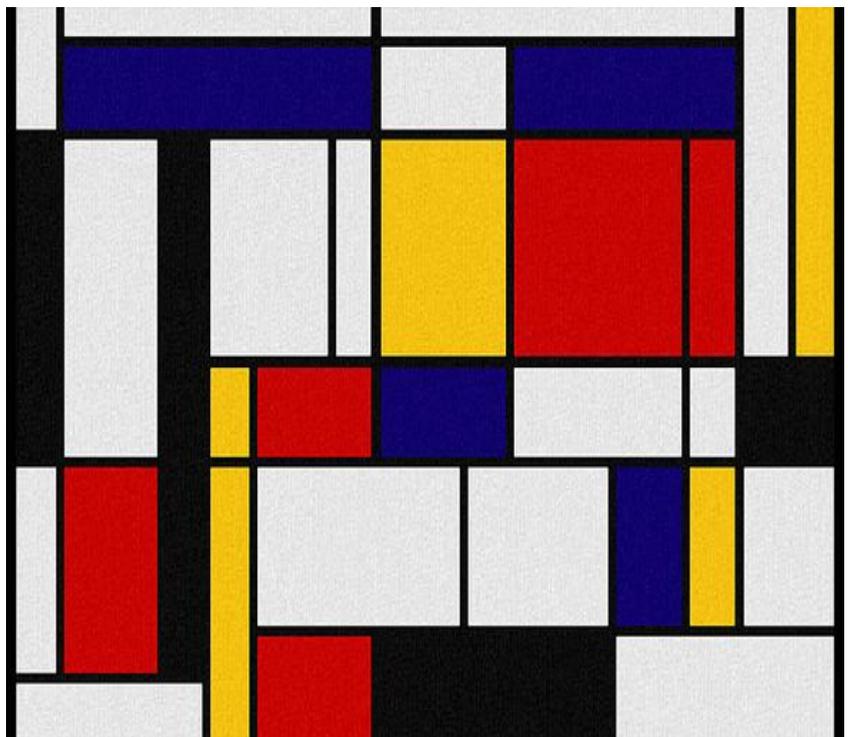
La fisioterapeuta que aplicó las ondas de choque fue siempre la misma. María Reme Ruiz Miñarro. NIF 52737141-G, nº col. 622-V, con 20 años de experiencia profesional en el campo de la rehabilitación de patologías del sistema músculo-esquelético y con 6 años de experiencia en el tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque.

El evaluador fue el fisioterapeuta Antoni Morral Fernández NIF 52171943P, nº col. 1538, con 29 años de experiencia profesional en el campo de la rehabilitación de patologías del sistema músculo-esquelético y con 16 años de experiencia en el tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque.

Con una formación específica y una experiencia de 6 años en la evaluación clínica de la fascitis plantar crónica mediante el Índice Funcional del pie (FFI) y en el uso de ecografía para valorar el grosor de la fascia plantar.

Una experiencia de 25 años en el uso de la Escala Visual Analógica (EVA) para valorar la percepción de dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama, la percepción de dolor durante el día y la percepción de dolor durante la aplicación de las ondas de choque. Una experiencia de 16 años en la evaluación de la percepción de recuperación del paciente mediante la escala de Likert.

Resultados



Resultados

Flujo de participantes

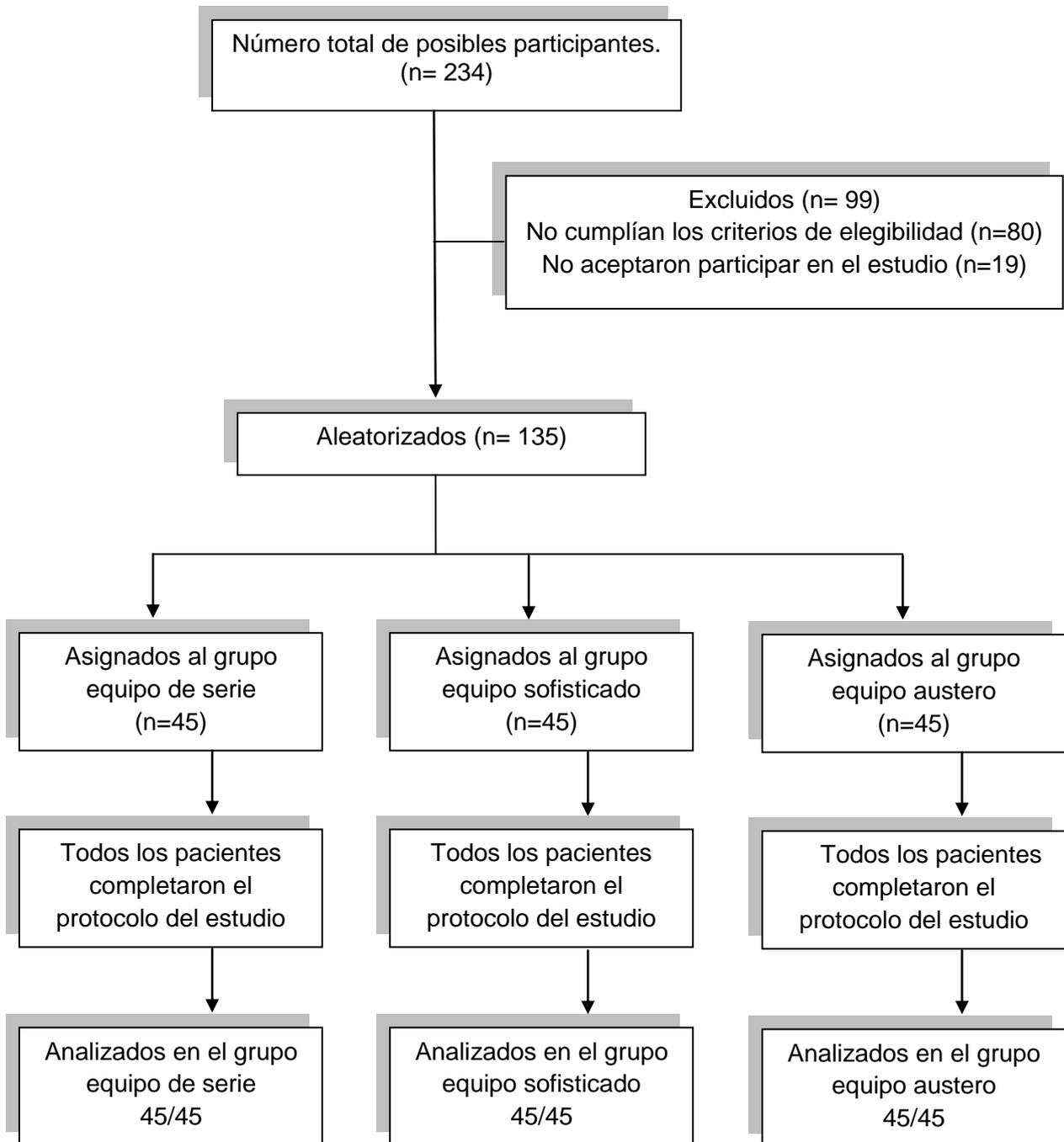
El número de posibles participantes en el estudio fue de 234 pacientes. 19 pacientes no aceptaron participar en el estudio. 135 pacientes cumplieron los criterios de elección. El resto, 80 pacientes, fueron excluidos por diferentes motivos:

- 21 pacientes presentaban una sintomatología inferior a 6 meses.
- 17 pacientes presentaba una clínica compatible con el síndrome del túnel tarsiano. (Signo de Tinel positivo y alteraciones de la sensibilidad plantar)
- 13 pacientes presentaban fascitis plantar bilateral.
- 8 pacientes no presentaban dolor durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana y/o después de estar un periodo de tiempo sentado.
- 8 pacientes eran diabéticos.
- 5 pacientes tenían antecedentes de hipotiroidismo.
- 3 pacientes presentaban, además de dolor, signos evidentes de inflamación en el pie: edema, rubor y calor.
- 2 pacientes tomaban fármacos anticoagulantes.
- 1 paciente sufría ciatálgia con dolor irradiado en el pie.
- 1 paciente había sido intervenido quirúrgicamente del pie.
- 1 paciente estaba de vacaciones en Barcelona y residía en el extranjero.

Los 135 pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad, fueron asignados de forma aleatoria a 3 grupos distintos (45 pacientes a cada uno de los grupos): 1.- Grupo equipo de serie. 2.- Grupo equipo sofisticado y 3.- Grupo equipo austero.

Finalmente, destacar que no hubo ninguna pérdida en el seguimiento. La muestra analizada corresponde a la totalidad de los pacientes aleatorizados. Todos los pacientes recibieron el protocolo completo, el que les correspondía por la asignación aleatoria. En consecuencia, y dado que no hubo pérdida de datos, no se realizaron imputaciones. En la figura nº 3 se puede observar el diagrama de flujo de participantes.

Figura nº 3: Diagrama de flujo de participantes



Reclutamiento de pacientes

La procedencia de los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad y firmaron el consentimiento informado, fue la siguiente:

1. Centre de Fisioteràpia “Salut i Esport” de Santa Perpetua de Mogoda. 88 pacientes (65,2%)
2. Centre de Traumatologia “Trauma-Salut” de Sabadell. 34 pacientes. (25,2 %)
3. Centre d’Atenció Primària de Caldes de Montbui. 2 pacientes. (1,5 %)
4. Centre d’Atenció Primària Ca n’Oriac de Sabadell. 6 pacientes (4,4 %)
5. Centre d’Atenció Primària Bufala-Canyet de Badalona. 5 pacientes (3,7 %)

Los centros “Salut i Esport” y “Trauma-Salut” son privados, el resto de centros son públicos. Por tanto, 122 pacientes (90,4%) provenían de centros privados y 13 pacientes (9,6%) fueron derivados desde centros públicos. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre el mes de junio de 2014 y el mes enero de 2015. La entrada de pacientes al estudio fue constante a lo largo de los 8 meses que duró el periodo de reclutamiento y tuvo una frecuencia de 4-6 pacientes por semana.

La intervención implicaba 2 semanas y el periodo de seguimiento de cada paciente fue de 4 meses El primer paciente fue reclutado el 9 de Junio de 2014 y la valoración final (“end point”) del último paciente se realizó el 16 de junio de 2015. Por tanto, la duración total del estudio fue de 1 año y 7 días.

Datos basales de los pacientes

El estudio incluyó 135 pacientes afectados de fascitis plantar crónica. 65 mujeres y 70 hombres, con una media de edad de 49,31 años. La duración media de la sintomatología fue de 13,93 meses. 86 pacientes (63,7 %) presentaban espolón calcáneo. Otros aspectos interesantes son: el valor medio del índice de masa corporal (27,87 kg/m²), la media de horas diarias que los pacientes estaban de pie (8,27). 66 pacientes (48,9 %) no realizaban ningún tipo de deporte, 21 pacientes (15,6 %) realizaban deporte más de 5 horas a la semana. Ningún paciente era deportista profesional. La distribución por nivel de estudios fue la siguiente: 8

pacientes (5,9 %) no tenían estudios, 50 pacientes (37 %) tenían los estudios obligatorios, 43 pacientes (32 %) tenían estudios de Bachillerato o Formación Profesional y finalmente 34 pacientes (25,2 %) tenían titulación universitaria.

En las características basales de los grupos, para comprobar la homogeneidad de los mismos, (tablas n^{os} 1, 2, 3 y 4) se observó una significación para la variable sexo ($p=0,036$) y una tendencia hacia la significación para la variable edad ($p=0,054$). Por este motivo, todo el análisis fue corregido por el sexo y la edad de los pacientes, empleando un análisis de la co-varianza (ANCOVA). El resto de variables tenía una distribución homogénea en los 3 grupos.

Tabla nº 1: Datos basales de los pacientes

	GRUPO EQUIPO DE SERIE N=45. Media (DE)	GRUPO EQUIPO SOFISTICADO N=45. Media (DE)	GRUPO EQUIPO AUSTERO N=45. Media (DE)	Valor P
Edad (en años)	48,27 (9,96)	52,51 (12,28)	49,31(11,14)	0,054
Índice de masa corporal (en kg/m ²)	27,61 (3,31)	27,66 (3,72)	28,35 (5,25)	0,642
Duración de los síntomas (en meses)	13,27 (9,26)	14,98 (12,72)	13,53 (9,09)	0,708
Horas de pie al día (en horas)	7.67 (3.53)	8.80 (3.67)	8.33 (4.09)	0,362
Funcionalidad del pie. FFI. (0-100 puntos)	48,95 (12,33)	49,94 (12,82)	49,78 (14,88)	0,931
Dolor durante el día. EVA. (0-10 cm)	6,56 (1,98)	6,62 (2,03)	6,36 (2,12)	0,820
Dolor primeros pasos por la mañana. EVA. (0-100 cm)	6,70 (2,49)	6,70 (2,35)	6,26 (2,33)	0,605
Grosor de la fascia afectada (en milímetros)	5,43 (1,63)	5,44 (1,27)	5,09 (1,27)	0,411
Grosor de la fascia sana (en milímetros)	3,71 (1,09)	3,74 (0,90)	3,46 (1,15)	0,383
Diferencia entre fascias (en milímetros)	1,71 (1,11)	1,73 (1,06)	1,72 (1,09)	0,998

DE: Desviación estándar. **FFI:** Índice Funcional del Pie. **EVA:** Escala Analógica Visual

Tabla nº 2: Datos basales de los pacientes

	GRUPO EQUIPO DE SERIE N=45. N (%)	GRUPO EQUIPO SOFISTICADO N=45. N (%)	GRUPO EQUIPO AUSTERO N=45. N (%)	Valor <i>P</i>
Sexo	Mujeres: 15 (33,3 %) Hombres: 30 (66,7 %)	Mujeres: 27 (60 %) Hombres: 18 (40 %)	Mujeres: 23 (51,1 %) Hombres: 22 (48,9 %)	* 0,036
Pie	Izquierdo: 19 (42 %) Derecho: 26 (57,8 %)	Izquierdo: 20 (44 %) Derecho: 25 (55,6 %)	Izquierdo: 19 (42,2 %) Derecho: 26 (57,8 %)	0,708
Procedencia de los pacientes	Salut-E: 31 (68,9 %) Trauma: 9 (20,0 %) CAP Cald: 1 (2,2 %) CAP Oria: 2 (4,4 %) CAP Bufo: 2 (4,4 %)	Salut-E: 29 (64,4 %) Trauma: 12 (26,7 %) CAP Cald: 0 (0,0 %) CAP Oria: 3 (6,7 %) CAP Bufo: 1 (2,2 %)	Salut-E: 28 (62,2 %) Trauma: 13 (28,9 %) CAP Cald: 1 (2,2 %) CAP Oria: 1 (2,2 %) CAP Bufo: 2 (4,4 %)	0,852
Presencia de espólón	Si: 31 (68,9 %) No: 14 (31,1 %)	Si: 29 (64,4 %) No: 16 (35,6 %)	Si: 26 (57,8 %) No: 19 (42,2 %)	0,545

Salut-E: Centro Salut i Esport de Santa Perpètua **Trauma:** Centro Trauma-Salut de Sabadell.
CAP Cald: Centre d'Atenció Primària Caldes de Montbui. **CAP Oria:** Centre d'Atenció Primària Ca n'Oriac de Sabadell. **CAP Bufo:** Centre d'Atenció Primària Bufalà-Canyet de Badalona.

Tabla nº 3: Datos basales de los pacientes

	GRUPO EQUIPO DE SERIE Mediana (MIN-MÁX) Media (DE) IQR	GRUPO EQUIPO SOFISTICADO Mediana (MIN-MÁX) Media (DE) IQR	GRUPO EQUIPO AUSTERO Mediana (MIN-MÁX) Media (DE) IQR	Valor <i>P</i>
Actividad deportiva	2 (1-4) 1,80 (0,87) 1	2 (1-3) 1,69 (0,70) 1	1 (1-4) 1,60 (0,84) 1	0,407
Nivel de estudios	3 (1-4) 2,89 (0,86) 2	2 (1-4) 2,56 (0,89) 2	3 (1-4) 2,84 (0,93) 2	0,166

DE: Desviación estándar MIN: Mínimo MAX: Máximo IQR: Rango intercuartil

Tabla nº 4: Tabla complementaria a la tabla nº 3

	GRUPO EQUIPO DE SERIE N=45. N (%)	GRUPO EQUIPO SOFISTICADO N=45. N (%)	GRUPO EQUIPO AUSTERO N=45. N (%)
Actividad deportiva*	1: 20 (44,4 %) 2: 16 (35,6 %) 3: 7 (15,6 %) 4: 2 (4,4 %)	1: 20 (44,4%) 2: 19 (42,2%) 3: 6 (13,3 %) 4: 0 (0,0 %)	1: 26 (57,8%) 2: 13 (28,9%) 3: 4 (8,6 %) 4: 2 (4,4 %)
Nivel de estudios**	1: 1 (2,2%) 2: 16 (35,6%) 3: 15 (33,3%) 4: 13 (28,9 %)	1: 4 (8,9%) 2: 20 (44,4%) 3: 13 (28,9%) 4: 8 (17,8 %)	1: 3 (6,7%) 2: 14 (31,1%) 3: 15 (33,3%) 4: 13 (28,9 %)

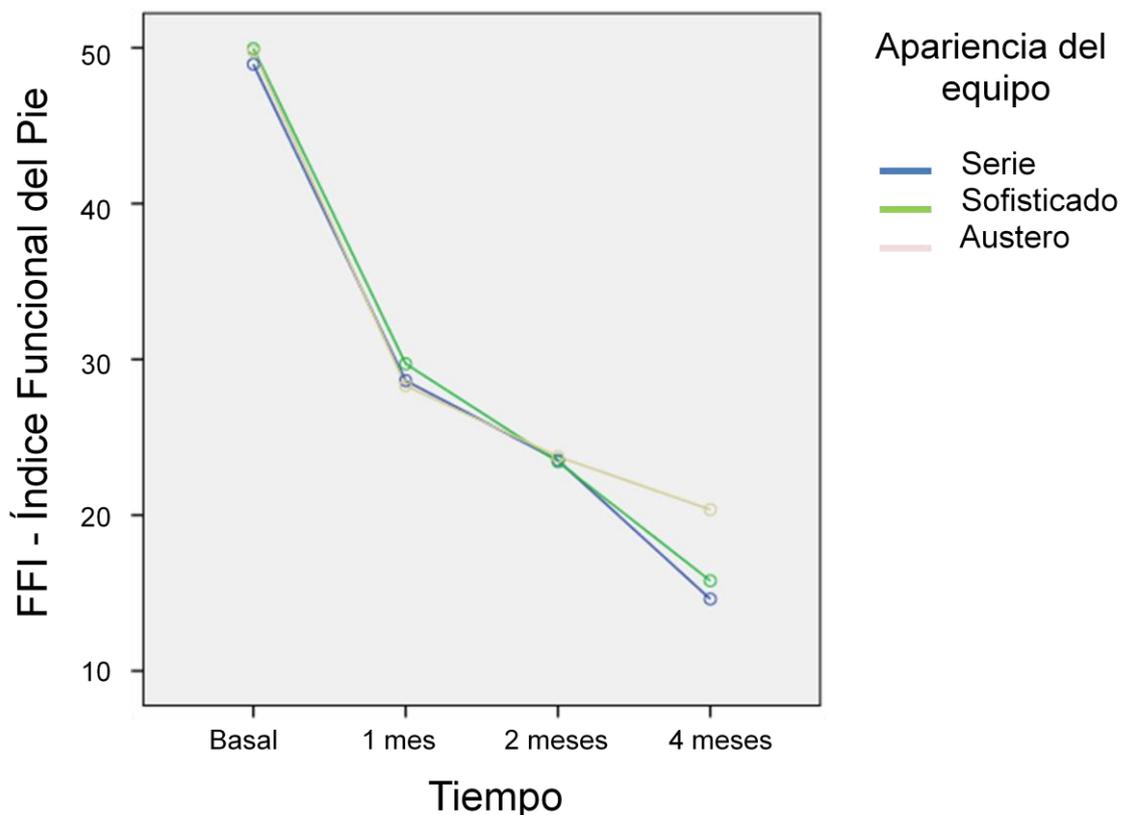
* 1.- Ninguna actividad. 2.- Actividad baja (menos de 5 horas a la semana). 3.- Actividad moderada (entre 5 y 10 horas a la semana). 4.- Actividad intensa (más de 10 horas a la semana).

** 1.- Sin estudios. 2.- Estudios Obligatorios. 3.- Estudios de Bachillerato o Formación Profesional. 4.- Estudios Universitarios.

Influencia de la apariencia externa del equipo en la funcionalidad del pie

El FFI (Índice Funcional del Pie) disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal, en los 3 grupos y en todas las valoraciones temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,863$). No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,611$). (Gráfico nº 1 y Tabla nº 5).

Gráfico nº 1: Evolución del FFI en función del equipo y el tiempo



Factor tiempo $p < 0,001$

Factor equipo $p = 0,863$

Factor interacción equipo-tiempo $p = 0,611$

Tabla nº 5: Evolución del FFI en función del equipo y el tiempo

Puntuación en el FFI. Índice Funcional del Pie

Media (Desviación Estándar)

	Basal	1 mes	2 meses	4 meses
Equipo de serie	48,95 (12,33)	28,63 (16,05)	23,52 (19,66)	14,61 (14,31)
Equipo sofisticado	49,94 (12,82)	29,71 (19,94)	23,42 (18,82)	15,78 (16,13)
Equipo austero	49,78 (14,88)	28,31 (20,21)	23,75 (21,68)	20,35 (22,46)
Total	49,56 (13,30)	28,88 (18,70)	23,56 (19,94)	16,91 (18,01)

En las características basales, se encontró significación para la variable sexo ($p=0,036$) y una tendencia hacia la significación para la variable edad ($p=0,054$). Por este motivo, se ajustó todo el análisis, corrigiendo por sexo y edad de los pacientes, mediante un análisis de la co-varianza (ANCOVA). El ajuste no mostró cambios en la significación respecto al resultado inicial. Adicionalmente, y también empleando un análisis de la co-varianza (ANCOVA), seguimos explorando subgrupos por separado, con el objetivo de identificar alguna variable confusora. El resultado inicial tampoco se modificó, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

El estudio de la eficacia (interacción equipo-tiempo) corregida por otras variables, mostró las siguientes significaciones:

Por edad $p = 0,304$

Por sexo $p = 0,410$

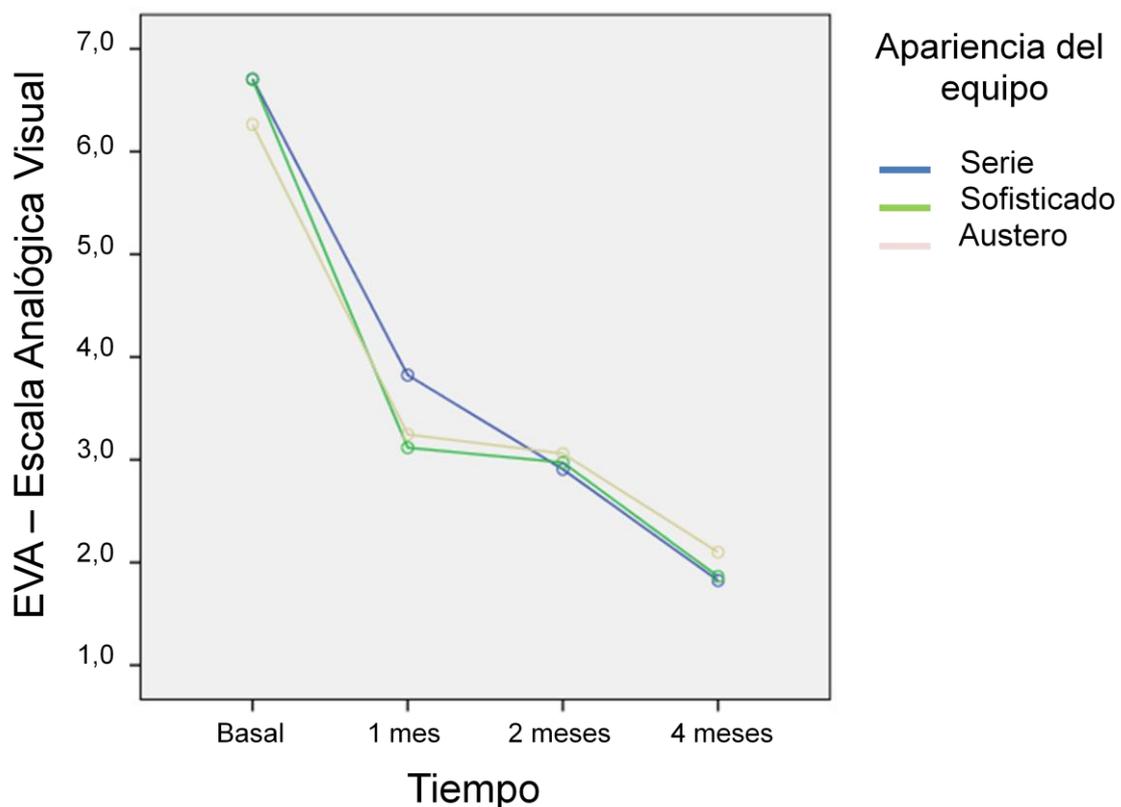
Por nivel de estudios $p = 0,728$

Por nivel de estudios y por sexo $p = 0,969$

Influencia de la apariencia externa del equipo en el dolor durante los primeros pasos al levantarse de la cama

La EVA (Escala Analógica Visual) disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal, en los 3 grupos y en todas las valoraciones temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,910$). No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,623$). (Gráfico nº 2 y Tabla nº 6).

Gráfico nº 2: Evolución de la EVA en función del equipo y el tiempo



Factor tiempo $p < 0,001$

Factor equipo $p = 0,910$

Factor interacción equipo-tiempo $p = 0,623$

Tabla nº 6: Evolución de la EVA en función del equipo y el tiempo

EVA durante los primeros pasos por la mañana

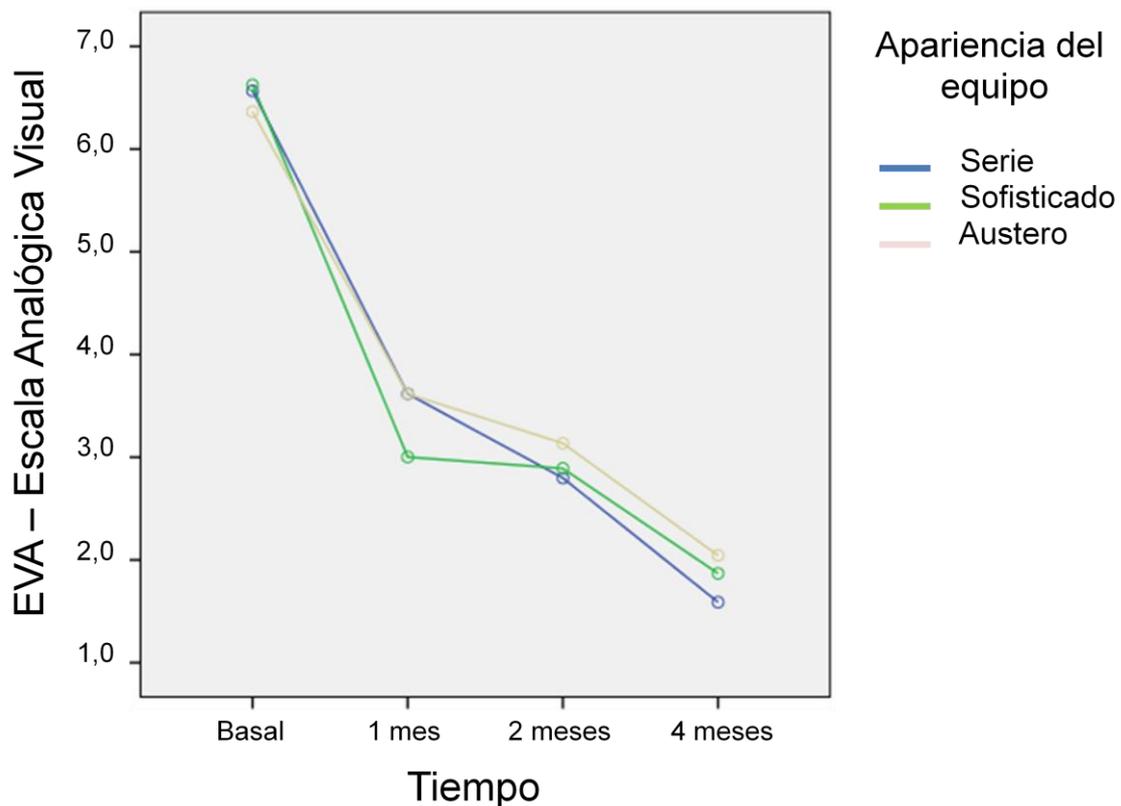
Media (Desviación Estándar)

	Basal	1 mes	2 meses	4 meses
Equipo de serie	6,70 (2,49)	3,82 (2,66)	2,90 (2,73)	1,82 (2,20)
Equipo sofisticado	6,70 (2,35)	3,11 (2,87)	2,97 (2,84)	1,86(2,42)
Equipo austero	6,26 (2,33)	3,24 (2,62)	3,06 (3,07)	2,10 (2,57)
Total	6,55 (2,38)	3,39 (2,71)	2,98 (2,86)	1,93 (2,39)

Influencia de la apariencia externa del equipo en el dolor durante el día

La EVA (Escala Analógica Visual) disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal, en los 3 grupos y en todas las valoraciones temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,863$) No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,599$). (Gráfico nº 3 y Tabla nº 7).

Gráfico nº 3: Evolución de la EVA en función del equipo y el tiempo



Factor tiempo $p < 0,001$

Factor equipo $p = 0,853$

Factor interacción equipo-tiempo $p = 0,599$

Tabla nº 7: Evolución de la EVA en función del equipo y el tiempo

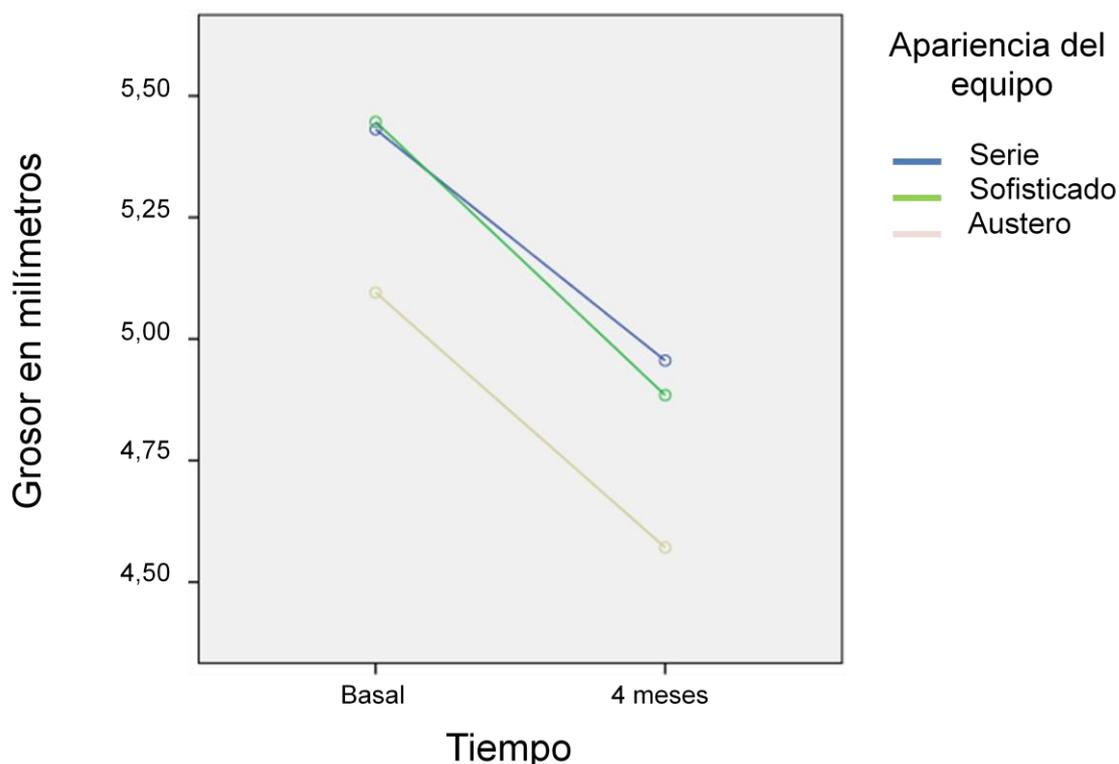
EVA durante el día
Media (Desviación Estándar)

	Basal	1 mes	2 meses	4 meses
Equipo de serie	6,56 (1,98)	3,61 (2,32)	2,79 (2,64)	1,58 (1,93)
Equipo sofisticado	6,62 (2,03)	3,00 (2,47)	2,89 (2,58)	1,86 (2,15)
Equipo austero	6,36 (2,12)	3,61 (2,97)	3,13 (3,02)	2,04 (2,69)
Total	6,51 (2,04)	3,41 (2,60)	2,94 (2,74)	1,83 (2,27)

Influencia de la apariencia externa del equipo en el grosor de la fascia plantar afectada

El grosor de la fascia plantar disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal, en los 3 grupos a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,402$). No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,800$). (Gráfico nº 4 y Tabla nº 8).

Gráfico nº 4: Evolución del grosor de la fascia afectada en función del equipo y el tiempo



Factor tiempo $p < 0,001$

Factor equipo $p = 0,402$

Factor interacción equipo-tiempo $p = 0,800$

Tabla nº 8: Evolución del grosor de la fascia afectada en función del equipo y el tiempo

Grosor en mm de la fascia plantar

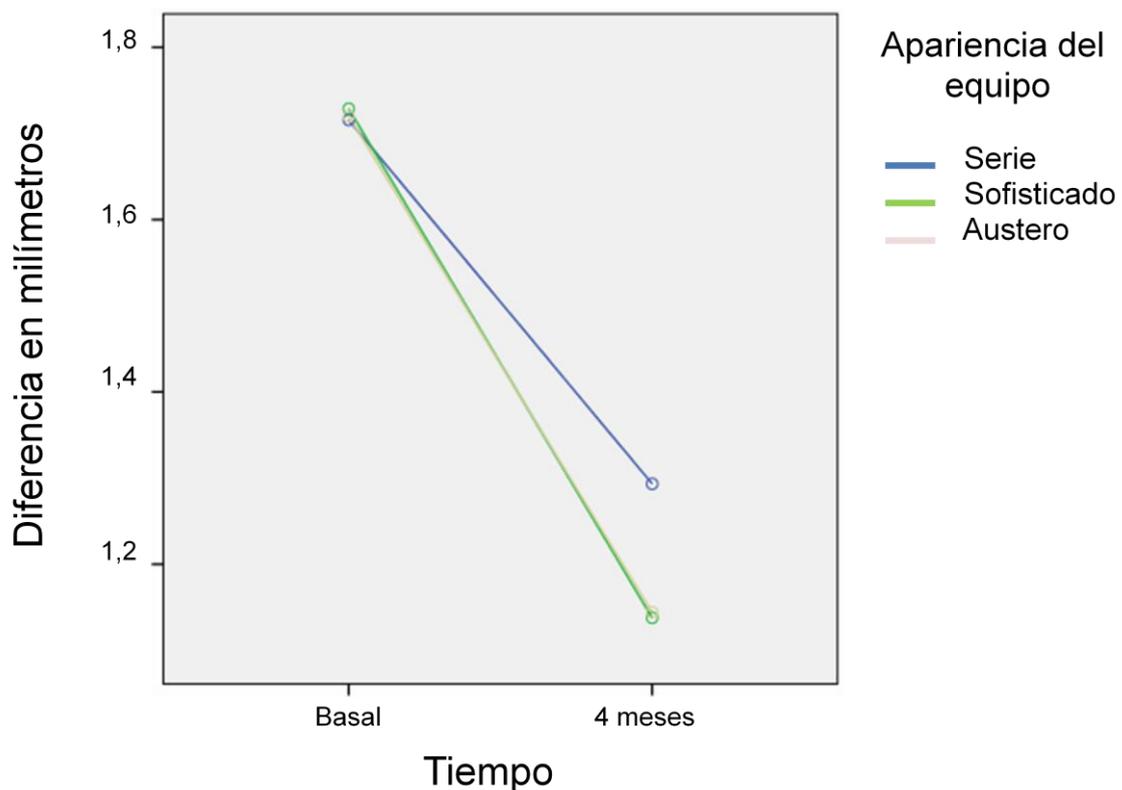
Media (Desviación Estándar)

	Basal	4 meses
Equipo de serie	5,43 (1,63)	4,95 (1,63)
Equipo sofisticado	5,44 (1,27)	4,88 (1,32)
Equipo austero	5,09 (1,27)	4,57 (1,42)
Total	5,32 (1,40)	4,80 (1,46)

Influencia de la apariencia externa del equipo en la diferencia entre la fascia plantar afectada y la fascia plantar sana

La diferencia entre la fascia plantar afectada y la fascia plantar sana disminuyó de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal, en los 3 grupos a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,934$). No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo ($p = 0,325$). (Gráfico nº 5 y Tabla nº 9).

Gráfico nº 5: Evolución de la diferencia entre la fascia plantar afectada y la fascia plantar sana



Factor tiempo $p < 0,001$

Factor equipo $p = 0,934$

Factor interacción equipo-tiempo $p = 0,325$

Tabla nº 9: Evolución de la diferencia entre la fascia plantar afectada y la fascia plantar sana

Diferencia entre fascias en mm

Media (Desviación Estándar)

	Basal	4 meses
Equipo de serie	1,71 (1,11)	1,29 (1,12)
Equipo sofisticado	1,72 (1,06)	1,13 (1,08)
Equipo austero	1,72 (1,09)	1,14 (1,13)
Total	1,72 (1,08)	1,19 (1,10)

Influencia de la apariencia externa del equipo en la percepción de recuperación del paciente

Al analizar, mediante una tabulación cruzada, la distribución de la variable percepción de recuperación del paciente (valorada mediante la escala de Likert) y su relación con la apariencia externa del equipo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p= 0,963$) (Tabla nº 10).

Tabla nº 10: Escala de Likert y apariencia externa del equipo

	Apariencia externa del equipo			Total
	Equipo de serie	Equipo sofisticado	Equipo austero	
Escala de Likert	N (%)	N (%)	N (%)	
1. Completamente recuperado	8 (17,7%)	10 (22,2%)	15 (33,3%)	33 (24,4%)
2. Mucho mejor	26 (57,7%)	22 (48,8%)	14 (31,1%)	62 (45,9%)
3. Algo mejor	9 (20%)	10 (22,2%)	8 (17,7%)	27 (20%)
4. Igual	1 (2,2%)	3 (6,6%)	5 (11,1%)	9 (6,7%)
5. Peor	1 (2,2%)	---	2 (4,4%)	3 (2,2%)
6. Mucho peor	---	---	1 (2,2%)	1 (0,7%)
Total	45 (100 %)	45 (100 %)	45 (100 %)	135 (100 %)

Influencia de la apariencia externa del equipo en los efectos adversos

En 107 pacientes, no apareció ningún efecto adverso. En 19 pacientes aumentó el dolor en su talón y 9 pacientes tuvieron cefaleas. Estos efectos aparecieron durante los 3 días posteriores a la aplicación de las ondas de choque y se resolvieron entre 1 y 4 días sin necesidad de tratamiento.

Al analizar, mediante una tabulación cruzada, la distribución de la variable efectos adversos y su relación con la apariencia externa del equipo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p= 0,473$) (Tabla nº 11).

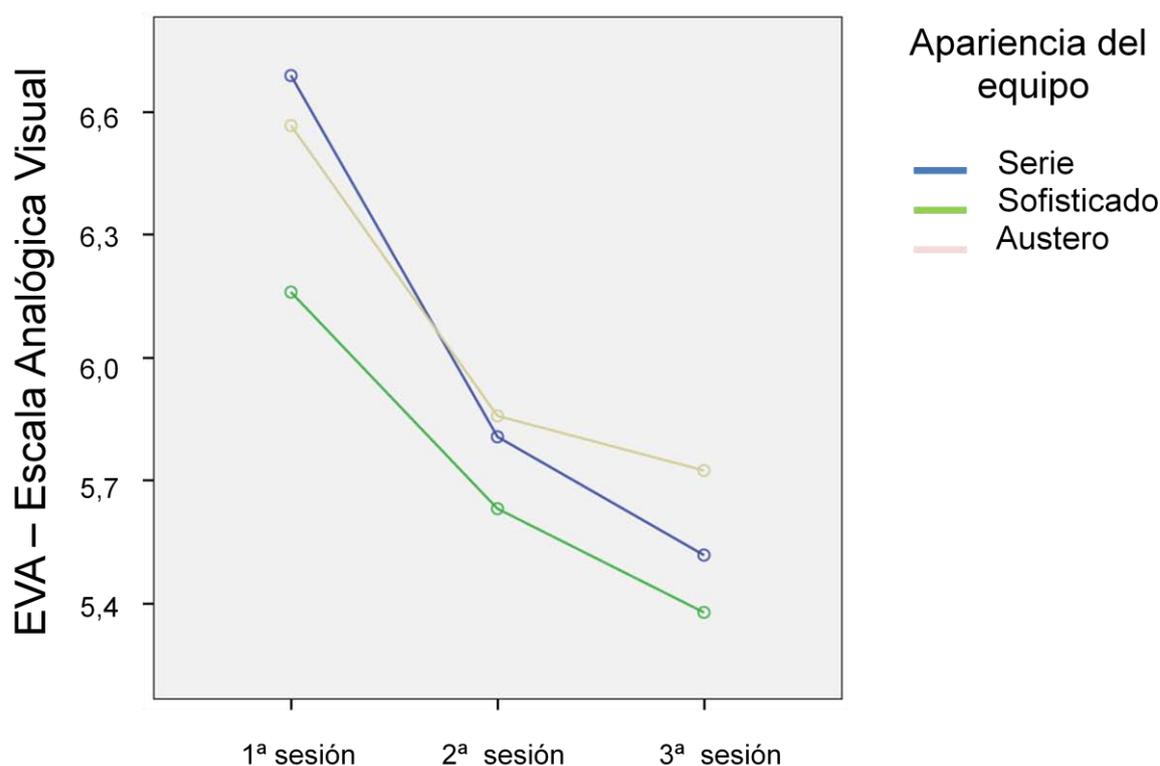
Tabla nº 11: Efectos adversos y apariencia externa del equipo

	Apariencia externa del equipo			
	Equipo de serie	Equipo sofisticado	Equipo austero	
Efectos adversos	N (%)	N (%)	N (%)	Total
1. Ninguno	36 (80%)	37 (82,2%)	34 (75,6%)	107 (79,3%)
2. Aumento de dolor tras el tratamiento	8 (17,8%)	5 (11,1%)	6 (13,3%)	19 (14,1%)
3. Cefaleas	1 (2,2%)	3 (6,7%)	5 (11,1%)	9 (6,7%)
Total	45 (100 %)	45 (100 %)	45 (100 %)	135 (100 %)

Influencia de la apariencia externa del equipo en el dolor percibido por el paciente durante la aplicación de las ondas de choque

No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,660$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres sesiones ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos durante las 3 sesiones ($p = 0,875$). (Gráfico nº 6 y Tabla nº 12).

Gráfico nº 6: Dolor durante la aplicación de las ondas de choque en función del equipo aplicado



Entre equipos $p = 0,660$

Entre sesiones $p < 0,001$

Interacción entre equipos y sesiones $p = 0,875$

Tabla nº 12: Dolor durante la aplicación de las ondas de choque en función del equipo aplicado

EVA. (Escala Analógica Visual)

Media (Desviación Estándar)

	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión
Equipo de serie	6,68 (1,93)	5,80 (2,28)	5,51 (2,39)
Equipo sofisticado	6,16 (2,12)	5,63 (2,13)	5,37 (2,54)
Equipo austero	6,56 (2,11)	5,85 (2,02)	5,72 (2,28)
Total	6,47 (2,03)	5,76 (2,13)	5,54 (2,39)

En las características basales, se encontró significación para la variable sexo ($p=0,036$) y una tendencia hacia la significación para la variable edad ($p=0,054$). Por este motivo, se ajustó todo el análisis, corrigiendo por sexo y edad de los pacientes, mediante un análisis de la co-varianza (ANCOVA). El ajuste no mostró cambios en la significación respecto al resultado inicial. La interacción entre equipos y sesiones corregida por la variable sexo y la variable edad, mostró las siguientes significaciones:

Corrección por sexo: $p = 0,638$

Corrección por edad: $p = 0,404$

Influencia de la apariencia externa del equipo en la presión aplicada durante el tratamiento de ondas de choque

Al analizar la presión aplicada (medida en bars) durante el tratamiento de ondas de choque y su relación con la apariencia externa del equipo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las tres sesiones. Primera sesión: $p=0,974$. Segunda sesión: $p=0,876$. Tercera sesión: $p=0,794$. Tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre sesiones ($p=0,264$) (Tabla nº 13).

Tabla nº 13: Presión aplicada durante el tratamiento de ondas de choque

Presión en bars			
Media (Desviación Estándar)			
	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión
Equipo de serie	3,44 (0,47)	3,64 (0,35)	3,68 (0,33)
Equipo sofisticado	3,43 (0,49)	3,64 (0,40)	3,69 (0,38)
Equipo austero	3,44 (0,46)	3,63 (0,46)	3,68 (0,44)
Total	3,44 (0,47)	3,64 (0,40)	3,68 (0,38)

Influencia de la apariencia externa del equipo en el consumo de analgésicos

87 pacientes (64 %), no tomaron ningún analgésico durante el estudio. Al analizar, mediante una tabulación cruzada, la distribución del consumo de analgésicos (valorado en días que necesitaron tomar algún analgésico) y su relación con la apariencia externa del equipo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p= 0,153$) (Tabla nº 14).

Tabla nº 14: Consumo de analgésicos y apariencia externa del equipo

	Apariencia externa del equipo			
	Equipo de serie	Equipo sofisticado	Equipo austero	Total
	Media (DE) (MIN-MAX)	Media (DE) (MIN-MAX)	Media (DE) (MIN-MAX)	Media (DE) (MIN-MAX)
Días que consumieron algún analgésico	3,28 (8,04) (0-39)	6,97 (15,04) (0-81)	12,13 (22,87) (0-114)	7,46 (16,75) (0-114)

DE: Desviación estándar **MIN:** Mínimo **MAX:** Máximo

Relación entre las características basales de los pacientes y el dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque

Exploramos el dolor percibido por el paciente durante la aplicación de las ondas de choque y las características basales de los pacientes. Exploramos por edad, por índice de masa corporal (IMC), por duración de los síntomas, por estudios y por actividad deportiva. Existe una asociación, correlación estadísticamente significativa, entre el dolor percibido durante el tratamiento y algunas características basales de los pacientes. Hubo significación estadística para los estudios en la segunda y tercera sesión. Para la actividad física la significación se obtuvo en la primera y tercera sesión. (Tabla nº 15).

Tabla nº 15: Correlación entre el dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque y diferentes características basales de los pacientes

		EVA 1ª sesión	EVA 2ª sesión	EVA 3ª sesión
Edad	Correlación de Pearson	-0,082	-0,035	0,034
	Sig. (bilateral)	p = 0,343	p = 0,685	p = 0,697
	N	135	135	135
Estudios	Correlación Rho de Spearman	-0,143	-0,187*	-0,249**
	Sig. (bilateral)	p = 0,099	p = 0,030	p = 0,004
	N	135	135	135
IMC	Correlación de Pearson	0,108	0,070	0,125
	Sig. (bilateral)	p = 0,214	p = 0,420	p = 0,149
	N	135	135	135
Duración de los síntomas	Correlación de Pearson	0,081	0,096	0,137
	Sig. (bilateral)	p = 0,353	p = 0,270	p = 0,113
	N	135	135	135
Actividad deportiva	Correlación Rho de Spearman	-0,289 **	-0,139	-0,177*
	Sig. (bilateral)	p < 0,001	p = 0,107	p = 0,040
	N	135	135	135

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 co.) * . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

También exploramos la relación entre el dolor percibido por el paciente durante la aplicación de las ondas de choque y las variables sexo y presencia de espolón calcáneo. Existe una asociación, relación estadísticamente significativa, entre el dolor percibido durante la aplicación de ondas de choque y la variable sexo en las 3 sesiones (Tabla nº 16).

No se encontró relación, en ninguna de las tres sesiones, entre la variable presencia de espolón calcáneo y la variable dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque (Tabla nº 16).

Tabla nº 16: Relación entre el dolor durante la aplicación de las ondas de choque y las características basales de los pacientes

		EVA 1ª sesión	EVA 2ª sesión	EVA 3ª sesión	EVA promedio
Sexo	T-test	p < 0,001	p= 0,001	p= 0,015	p < 0,001
Presencia de espolón	T-test	p= 0,825	p= 0,143	p= 0,072	p= 0,094

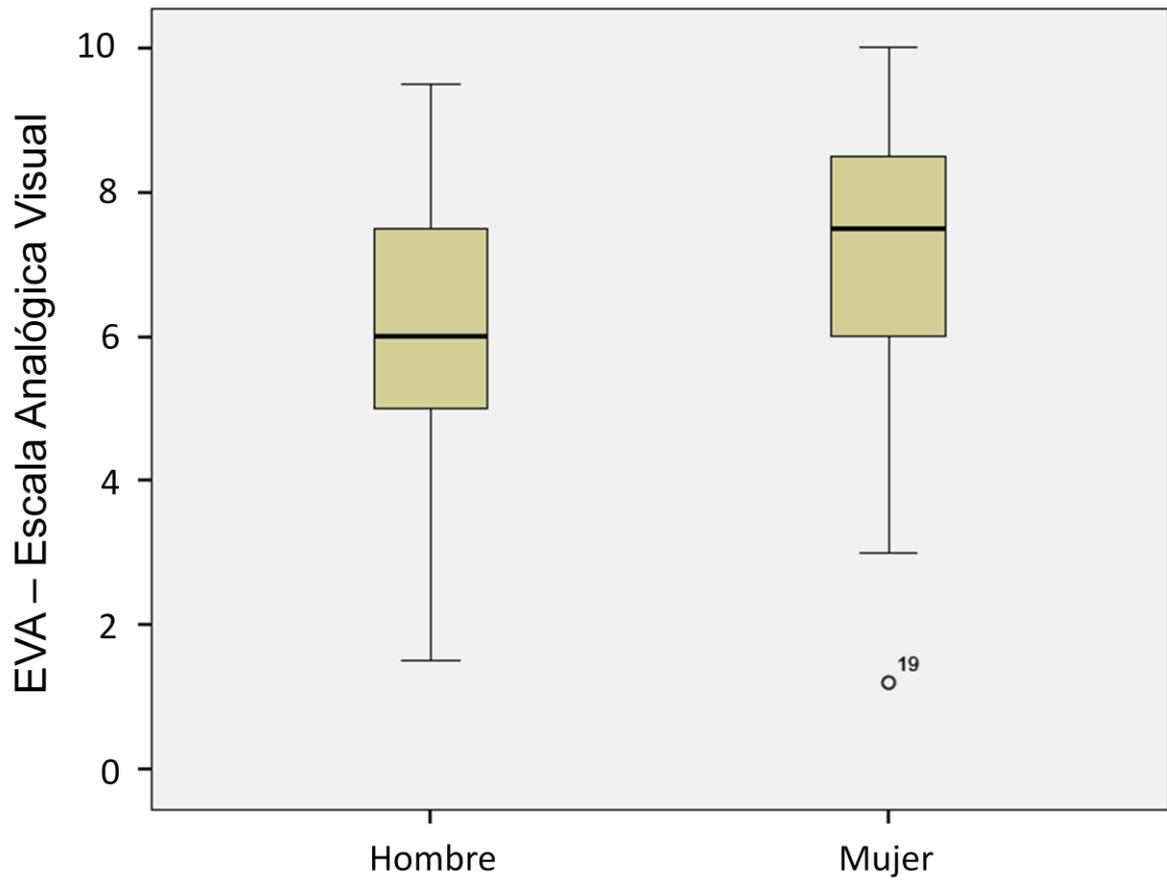
La relación entre la variable sexo y el dolor percibido por el paciente en cada una de las 3 sesiones de ondas de choque, puede observarse con más detalle en la tabla nº 17. Las diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la percepción del dolor durante cada sesión de ondas de choque pueden visualizarse en los gráficos de diagrama de cajas (Gráficos números 7, 8 y 9). Adicionalmente creamos un gráfico de diagrama de cajas para los valores promedio de dolor a partir de los resultados obtenidos en las 3 sesiones (Gráfico nº 10).

Tabla nº 17: Dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque en función del sexo

	EVA 1ª sesión	EVA 2ª sesión	EVA 3ª sesión	EVA promedio
	Media (DE) Mediana (MIN-MAX) N	Media (DE) Mediana (MIN-MAX) N	Media (DE) Mediana (MIN-MAX) N	Media (DE) Mediana (MIN-MAX) N
Mujer	7,15 (2,06) 7,5 (1,2-10) N=65	6,39 (2,13) 6,9 (1-10) N=65	6,05 (2,42) 6,1 (0-10) N=65	6,53 (1,76) 6,86 (1,6-9,67) N=65
Hombre	5,83 (1,84) 6 (1,5-9,5) N=70	5,18 (1,97) 5,5 (0-10) N=70	5,05 (2,27) 5,5 (0-10) N=70	5,35 (1,72) 5,58 (0,67-9,83) N=70
Total	6,47 (2,05) 6,9 (1,2-10) N=135	5,76 (2,13) 6 (0-10) N=135	5,54 (2,39) 6 (0-10) N=135	

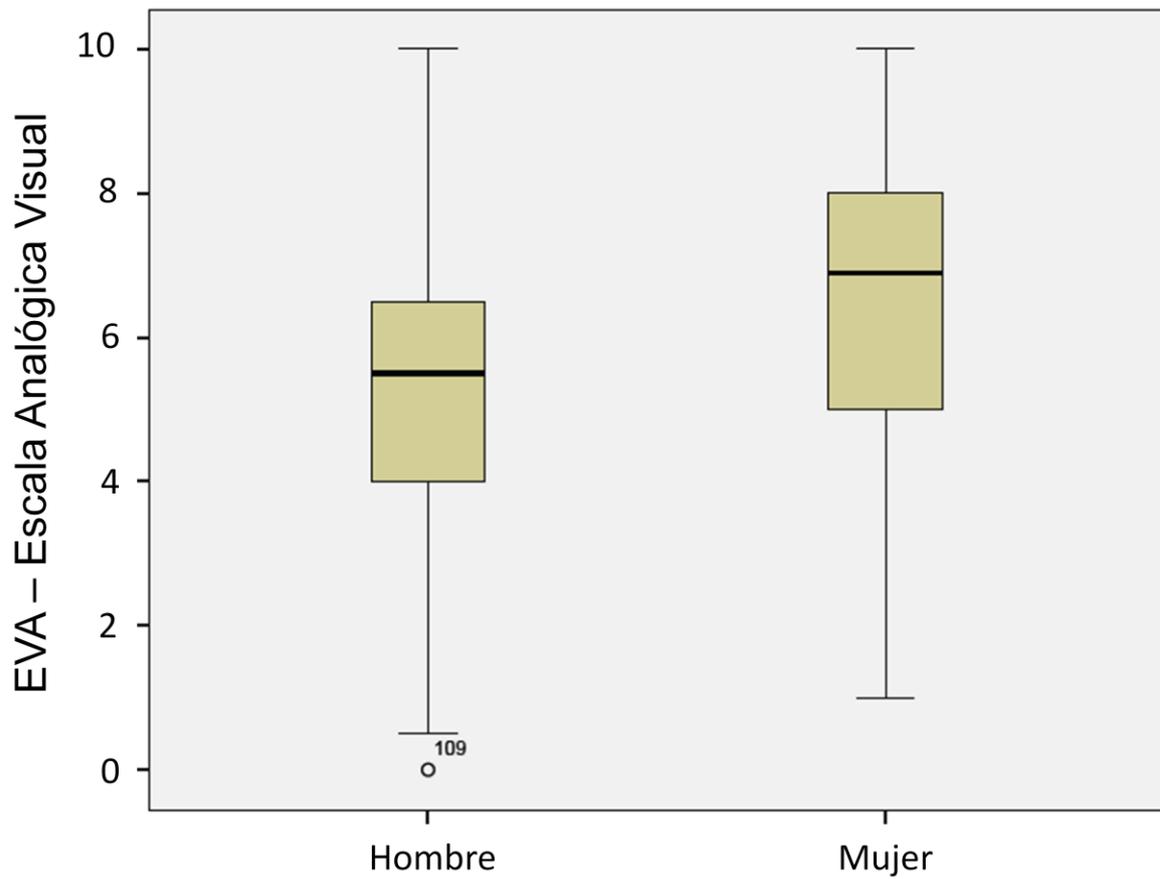
DE: Desviación estándar MIN: Mínimo MAX: Máximo

Gráfico nº 7: Dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque en función del sexo en la primera sesión



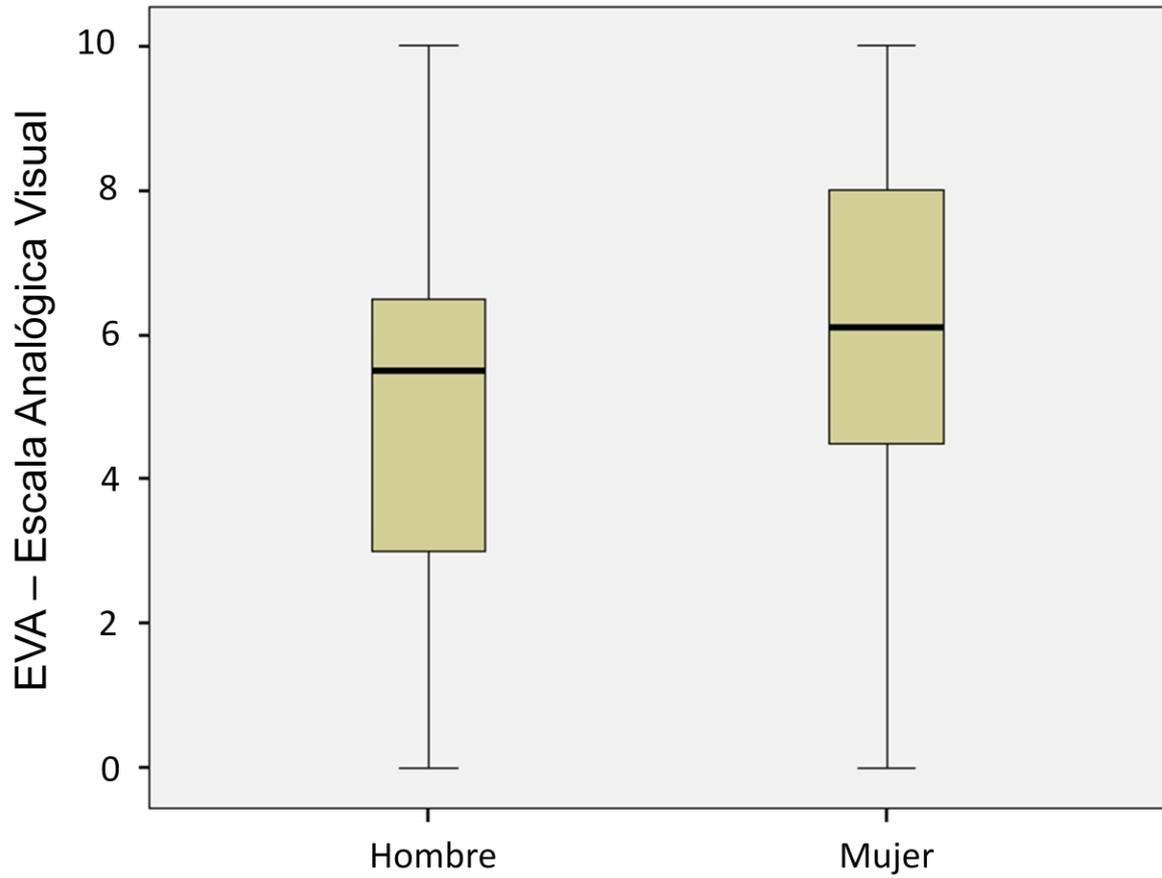
$p < 0,001$

Gráfico nº 8: Dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque en función del sexo en la segunda sesión



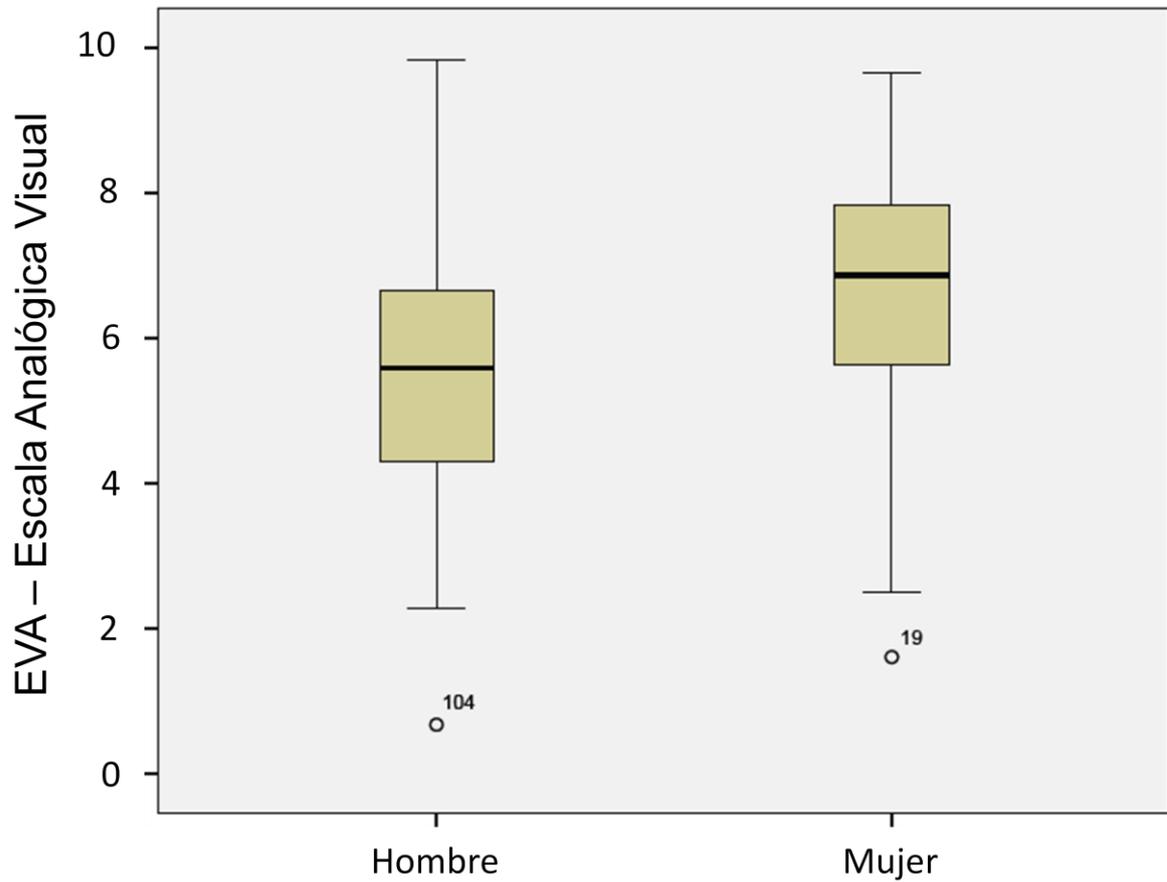
$p= 0,001$

Gráfico nº 9: Dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque en función del sexo en la tercera sesión



p= 0,015

Gráfico nº 10: Promedio de dolor percibido en las 3 sesiones durante la aplicación de las ondas de choque en función del sexo



$p < 0,001$

Relación entre la funcionalidad del pie y el dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama

Existe una asociación, correlación estadísticamente significativa, entre la puntuación del FFI que mide la funcionalidad del pie y la EVA que mide el dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama. En todas las valoraciones: basal, al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque (Tabla nº 18).

Relación entre la funcionalidad del pie y el dolor durante el día

Existe una asociación, correlación estadísticamente significativa, entre la puntuación del FFI que mide la funcionalidad del pie y la EVA que mide el dolor durante el día. En todas las valoraciones: basal, al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque (Tabla nº 18).

El gráfico número 11 corresponde a la mayor correlación observada entre ambas variables. Se trata de la correlación obtenida entre la funcionalidad del pie y el dolor durante el día en la valoración obtenida a los 4 meses.

Tabla nº 18:

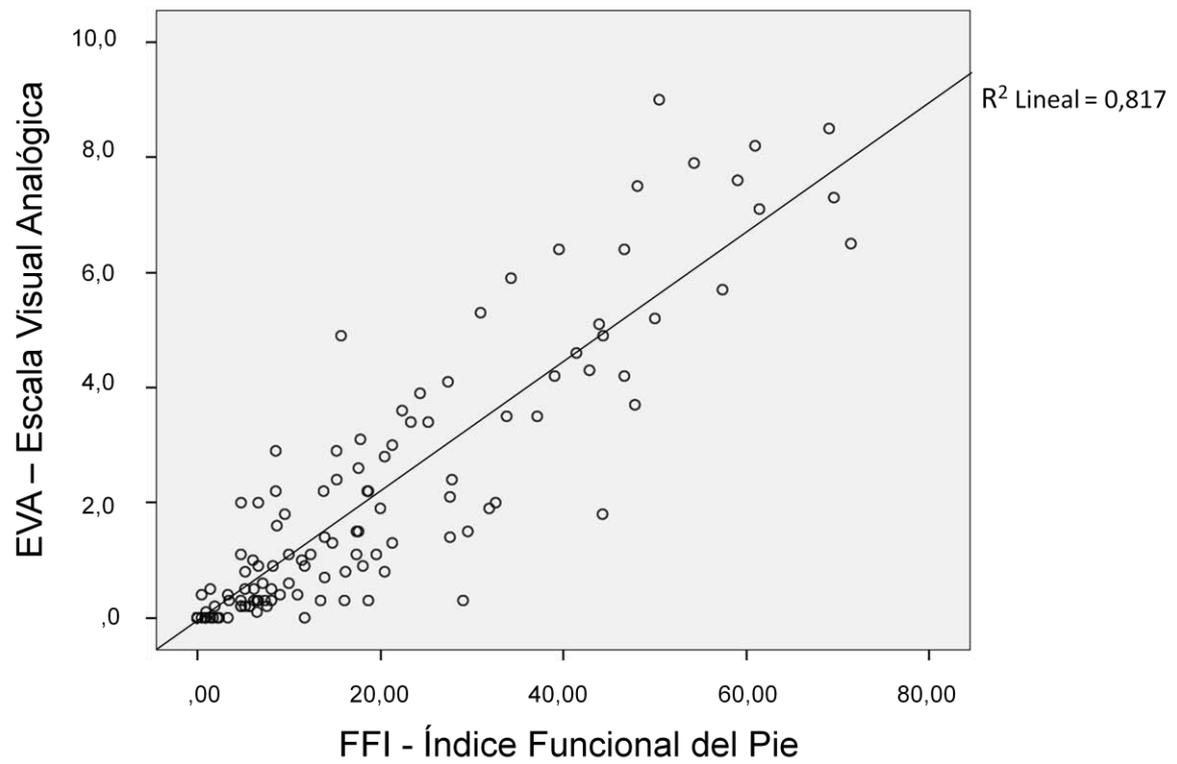
Correlación entre el FFI y la EVA durante los primeros pasos al levantarse de la cama por la mañana (EVA mañana) y la EVA durante el día (EVA día) en las distintas valoraciones: basal, 1 mes, 2 meses y 4 meses

			EVA mañana	EVA día
Basal	FFI	Correlación de Pearson	0,364*	0,389*
		Sig. (bilateral)	p < 0,001	p < 0,001
		N	135	135
1 mes	FFI	Correlación de Pearson	0,746*	0,799*
		Sig. (bilateral)	p < 0,001	p < 0,001
		N	135	135
2 meses	FFI	Correlación de Pearson	0,836*	0,880*
		Sig. (bilateral)	p < 0,001	p < 0,001
		N	135	135
4 meses	FFI	Correlación de Pearson	0,805*	0,904*
		Sig. (bilateral)	p < 0,001	p < 0,001
		N	135	135

*. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Gráfico nº 11:

Correlación entre el FFI y la EVA durante el día, a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque



Relación entre el cambio en la funcionalidad del pie y el cambio en el grosor de la fascia plantar afectada

Existe una asociación, correlación estadísticamente significativa, entre la disminución en la puntuación del FFI (Índice Funcional del Pie) y la disminución en el grosor de la fascia plantar. (Tabla nº 19 y gráfico nº 12). El coeficiente de correlación lineal de Pearson fue de 0,426 y el coeficiente de determinación fue de 0,181.

Tabla nº 19:

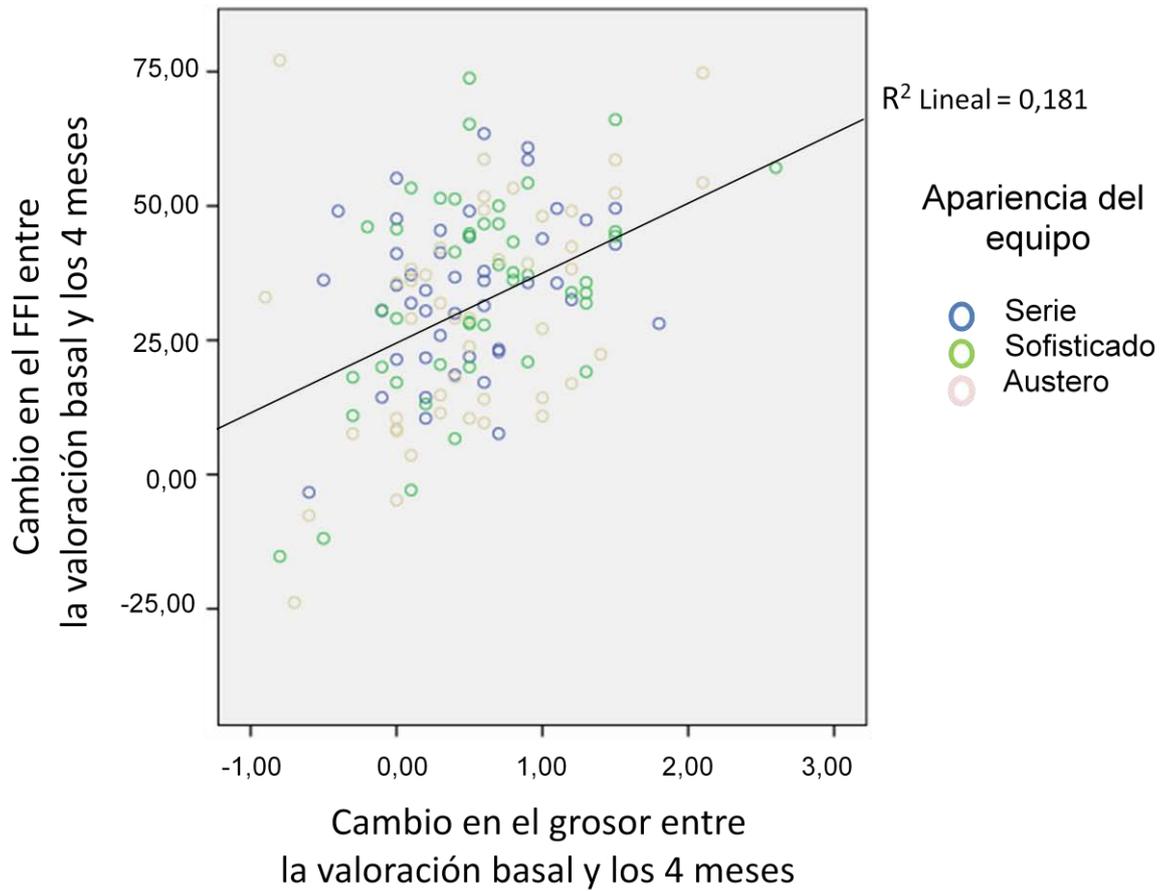
Correlación entre el cambio en el FFI y el cambio en el grosor de la fascia

		Cambio en el grosor entre la valoración basal y los 4 meses
Cambio en el FFI entre la valoración basal y los 4 meses	Correlación de Pearson	* 0,426
	Sig. (bilateral)	p < 0,001
	N	135

*. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Gráfico nº 12:

Correlación entre el cambio en el FFI y el cambio en el grosor de la fascia



Relación entre la funcionalidad del pie y la adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento

En las valoraciones realizadas a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque, existe una asociación, correlación estadísticamente significativa, entre la puntuación del FFI que mide la funcionalidad del pie y la adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento de la fascia plantar y los gastrocnemios (Tabla nº 20). Si observamos el orden de los 6 niveles de la variable adherencia a los estiramientos, constatamos que cuanto mejor se encuentra el paciente menos ejercicios realiza.

Tabla nº 20:

Correlación entre el FFI y la adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento

			FFI
1 mes	Adherencia a los estiramientos	Correlación Rho de Spearman	-0,159
		Sig. (bilateral)	p = 0,065
		N	135
2 meses	Adherencia a los estiramientos	Correlación Rho de Spearman	0,194*
		Sig. (bilateral)	p = 0,024
		N	135
4 meses	Adherencia a los estiramientos	Correlación Rho de Spearman	0,194*
		Sig. (bilateral)	p = 0,024
		N	135

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Relación entre las características basales de los pacientes y los resultados clínicos

Exploramos la relación entre las características basales de los pacientes y los resultados clínicos obtenidos. El resultado clínico analizado es la funcionalidad del pie en la valoración a los 4 meses (“end point”). Es decir, analizamos si las características basales de los pacientes constituyen un factor pronóstico en la mejoría clínica. Se buscaron relaciones entre el resultado a los 4 meses de la variable principal y las características basales de los pacientes. En las tablas números 21, 22 y 23 podemos observar las significaciones encontradas.

Tabla nº 21: Correlación entre la puntuación en el Índice Funcional del Pie (FFI) a los 4 meses y diferentes características basales de los pacientes

		Edad	IMC	Duración de los síntomas	Horas de pie
FFI a los 4 meses	Correlación de Pearson	0,098	0,175*	-0,071	0,089
	Sig. (bilateral)	p = 0,256	p = 0,041	p = 0,416	p = 0,305
	N	135	135	135	135

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla nº 22: Correlación entre la puntuación en el Índice Funcional del Pie (FFI) a los 4 meses y diferentes características basales de los pacientes

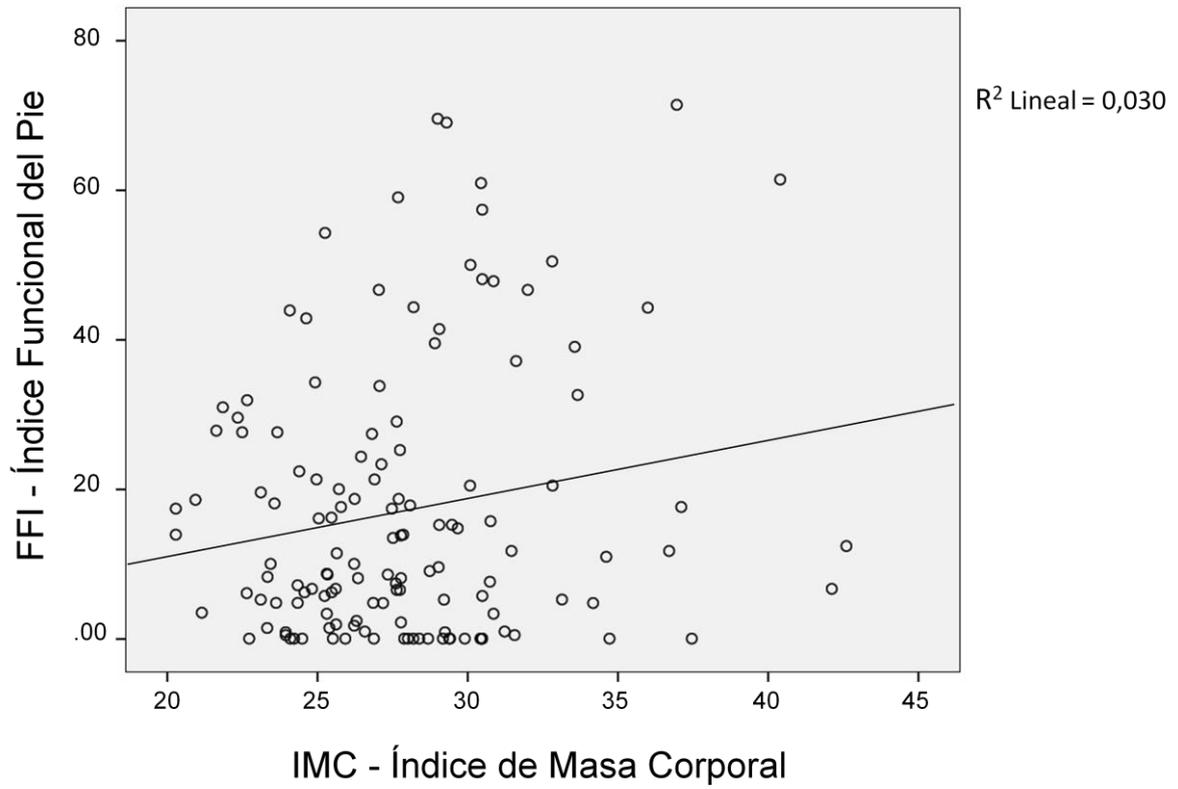
		Actividad deportiva	Nivel de estudios
FFI a los 4 meses	Correlación Rho de Spearman	0,117	0,051
	Sig. (bilateral)	p = 0,176	p = 0,560
	N	135	135

Tabla nº 23: Relación entre la puntuación en el Índice Funcional del Pie (FFI) a los 4 meses y diferentes características basales de los pacientes

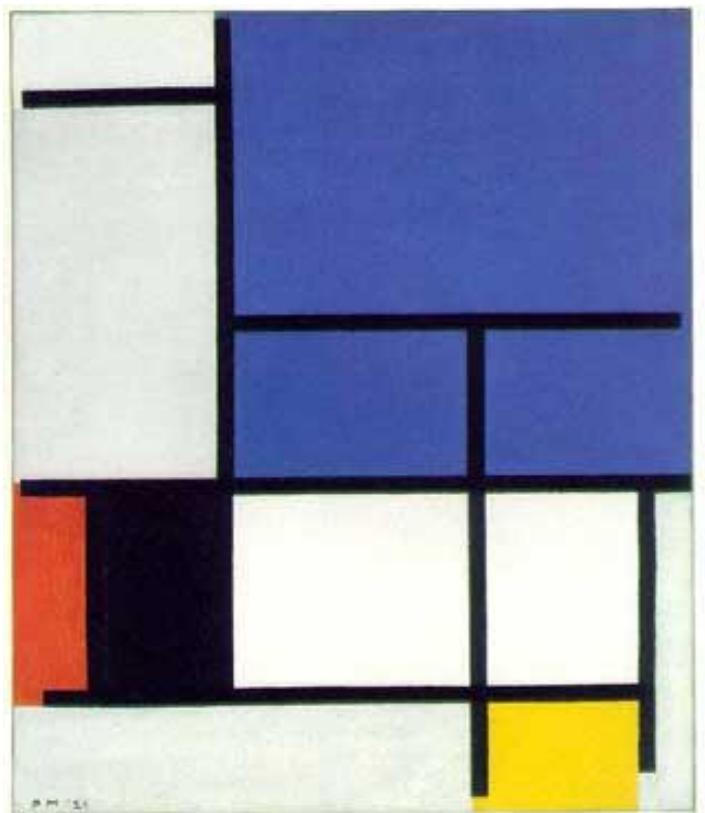
		Sexo	Presencia de espolón
FFI a los 4 meses	T-test	p = 0,782	p = 0,102

A excepción del índice de masa corporal (IMC), no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre las características basales analizadas y la funcionalidad del pie a los 4 meses. Es decir, con la excepción del IMC, ninguna de las características basales analizadas constituye un factor pronóstico de mejoría clínica. En el gráfico nº 13 podemos visualizar la correlación entre la funcionalidad del pie y el índice de masa corporal. Para estas dos variables, el coeficiente de correlación lineal de Pearson fue de 0,175 y el coeficiente de determinación fue de 0,030.

Gráfico nº 13: Correlación entre el Índice Funcional del Pie a los 4 meses y el índice de masa corporal



Discusión



Discusión

A continuación discutiremos los resultados y los interpretaremos en el contexto de la evidencia actual. La discusión está estructurada en base a los objetivos del estudio.

En primer lugar, la discusión se centrará en la influencia de la apariencia externa del equipo en los resultados clínicos y su relación con la evidencia científica del efecto placebo.

En segundo lugar, debido al diseño del ensayo clínico, analizaremos los participantes del estudio como una cohorte de 135 pacientes afectados de fascitis plantar crónica tratados mediante ondas de choque. En este sentido, discutiremos la relación entre las características basales de los pacientes y el dolor durante la aplicación de las ondas de choque. Analizaremos la relación entre la variable principal (funcionalidad del pie) y otras variables secundarias. También discutiremos sobre la importancia pronóstica de las características basales de los pacientes en la respuesta terapéutica.

Por último, identificaremos las fortalezas y debilidades del estudio y trazaremos las líneas para futuras investigaciones.

Influencia de la apariencia externa del equipo en los resultados clínicos

La evolución clínica de los pacientes es independiente del equipo utilizado

Los resultados del ensayo clínico no confirman nuestra hipótesis inicial. En el tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque, la apariencia externa del equipo no influye en los resultados clínicos.

En ninguna de las 10 variables clínicas analizadas se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. Los pacientes tuvieron resultados similares independientemente del equipo con el que fueron tratados (equipo de serie, equipo sofisticado o equipo austero).

No obstante, en algunas variables se apreciaron pequeñas diferencias no significativas entre el equipo austero y el resto de equipos.

Las 10 variables clínicas analizadas fueron:

1. Funcionalidad del pie.
2. Dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.
3. Dolor durante el día.
4. Grosor de la fascia plantar afectada.
5. Diferencia entre la fascia plantar sana y la fascia plantar afectada.
6. Recuperación percibida por el paciente.
7. Efectos adversos.
8. Dolor durante la aplicación de las ondas de choque.
9. Presión aplicada durante el tratamiento.
10. Consumo de analgésicos.

Los resultados en las variables funcionalidad del pie, dolor durante el día y dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama fueron similares. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. Por otro lado, todos los pacientes mejoraron significativamente a lo largo del tiempo respecto a la valoración basal. La mejoría se observó en los 3 grupos por igual y en todas las valoraciones temporales: al mes, a los 2 meses y a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque. Pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos a lo largo del tiempo. Es decir, la evolución clínica fue independiente del equipo aplicado.

En las variables grosor de la fascia plantar afectada y diferencia entre fascias también se obtuvieron resultados similares. El grosor de la fascia plantar y la diferencia entre fascias disminuyeron de forma estadísticamente significativa respecto a la valoración basal, en los 3 grupos a los 4 meses de la última sesión de ondas de choque. No hubo diferencias significativas entre los grupos. No hubo diferencias significativas entre los grupos a lo largo del tiempo.

Para la variable percepción de recuperación del paciente (valorada mediante la escala de Likert) tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Para las variables tales como efectos adversos, consumo de analgésicos, presión aplicada durante el tratamiento y en el dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Estas variables permitieron evaluar el posible efecto nocebo de la apariencia externa del equipo. En estas variables, la apariencia externa del equipo tampoco influyó en los resultados.

La apariencia externa no influye en los resultados clínicos

La apariencia externa de un equipo de ondas de choque, no tiene influencia, estadísticamente significativa, sobre las variables clínicas analizadas: función, dolor durante el día, dolor por la mañana al levantarse de la cama, grosor de la fascia, diferencia entre fascias y percepción de recuperación por parte del paciente. La apariencia externa del equipo tampoco tuvo influencia, estadísticamente significativa, en los efectos adversos, en el consumo de analgésicos, en la presión aplicada durante el tratamiento y en el dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque.

La apariencia externa de un equipo de ondas de choque no aporta beneficios ni perjuicios al tratamiento. En nuestro estudio, la apariencia externa de un equipo de ondas de choque, como variable aislada, no forma parte de los elementos de contexto que generan las respuestas placebo y nocebo.

Resultados clínicos en los pacientes tratados con el equipo austero

No obstante, en los resultados de algunas variables se apreciaron pequeñas diferencias entre el equipo austero y el resto de equipos. Para las variables funcionalidad del pie, dolor durante el día y dolor por la mañana al levantarse de la cama, los pacientes tratados con el equipo austero tuvieron siempre los peores resultados clínicos en la última valoración. En la tercera sesión se observó una pequeña diferencia en el dolor percibido por los pacientes durante el tratamiento. El equipo austero produjo más dolor durante la aplicación de las ondas de choque. Los pacientes tratados con el equipo austero consumieron más analgésicos tras el tratamiento. Estos resultados estarían en la línea de nuestra hipótesis inicial, según

la cual las expectativas generadas por la apariencia externa del equipo podían tener una influencia en los resultados clínicos. Hablaríamos de respuestas placebo en el caso de beneficios clínicos y de respuestas nocebo en el caso de aumento de dolor durante la aplicación de las ondas de choque y/o peores resultados clínicos.

Las pequeñas diferencias encontradas entre grupos para algunas variables, aunque no eran estadísticamente significativas, nos planteó la posibilidad de que existieran diferencias entre grupos y que el estudio no hubiera sido capaz de detectarlas. La muestra final de pacientes analizados, 45 pacientes por grupo, proporciona al ensayo clínico una potencia estadística del 87%. Por tanto, en nuestro estudio podemos descartar razonablemente un error de tipo II (o error tipo beta). Sabemos que por pequeña que sea una diferencia ésta será estadísticamente significativa siempre que el tamaño de la muestra sea suficientemente grande. Por ello, para que las pequeñas diferencias encontradas en nuestro estudio fueran estadísticamente significativas, sería necesario ampliar la muestra a 1185 pacientes, 395 por grupo. La poca relevancia clínica de la magnitud de los resultados no justificaría el esfuerzo necesario para llevar a cabo un estudio de este calibre.

Extrapolación de los resultados al ámbito clínico

Aunque la hipótesis inicial no se ha confirmado, nuestro estudio puede tener cierta repercusión en la práctica clínica. Existe evidencia científica, a partir de revisiones sistemáticas y metanálisis, que demuestra los beneficios terapéuticos de las ondas de choque en el tratamiento de la fascitis plantar crónica. No obstante, en la mayoría de países, el tratamiento de patologías del sistema músculo-esquelético mediante ondas de choque no está implantado en el Sistema Sanitario Público. Por ello, los tratamientos se aplican solo en centros privados. Los resultados obtenidos podrían animar a la industria a fabricar equipos de ondas de choque con diseños más austeros, que permitan abaratar costes de producción. De este modo, el precio de los equipos y de las sesiones de tratamiento sería más económico y posiblemente aumentaría el número de pacientes que podría acceder a esta terapia.

Interpretación de nuestros resultados en relación a la evidencia científica existente

Efecto placebo y contexto

La evidencia científica demuestra que el efecto placebo existe. Se trata de un auténtico fenómeno bio-psico-social producido por el contexto en el cual se lleva a cabo la intervención [33]. En un amplio sentido, el efecto placebo son mejoras en los síntomas de los pacientes que son atribuibles a su participación en el encuentro terapéutico, con sus rituales, símbolos e interacciones [34]. La respuesta terapéutica obtenida por un paciente no puede explicarse únicamente por las propiedades del fármaco o agente físico aplicado. Cualquier intervención terapéutica implica un contexto que incluye factores individuales del paciente y del terapeuta que interactúan mutuamente: información, conocimientos y experiencias previas, motivación, aspectos culturales, creencias, emociones y aprendizajes sociales [35].

La relación paciente-terapeuta comporta un ritual terapéutico compuesto por multitud de señales y símbolos que son percibidos de forma consciente e inconsciente. Estos mensajes son interpretados por los pacientes generando expectativas y condicionamientos [36]. Una mejora en las expectativas de los pacientes, influye positiva y significativamente en los resultados clínicos [82]. Algunos ejemplos de elementos contextuales que pueden influir son: los instrumentos diagnósticos y terapéuticos, el uso de tecnología, la apariencia del despacho o habitación de hospital, la apariencia de la sala de espera, la bata blanca, el fonendo y el tipo de intervención (una píldora o un agente físico) [37]. Los resultados de nuestro estudio cuestionarían la influencia y relevancia de algunos de esos elementos presentes en el contexto terapéutico. La apariencia externa de un equipo de ondas de choque, por sí sola, no es capaz de producir expectativas en el paciente, capaces de modificar la eficacia de un equipo de ondas de choque.

Apariencias externas y expectativas

Existen estudios que comparan la apariencia externa de diferentes fármacos. Un ensayo clínico comparó dos comprimidos placebo. Uno llevaba grabada la marca de unos conocidos laboratorios farmacéuticos y el otro se administró sin marca. La

reducción del dolor fue superior en el comprimido placebo con marca. También se obtienen diferencias en los resultados cuando en los estudios se comparan comprimidos placebo con distinto color [91], forma [92,93], o precio [40,94].

En un estudio llevado a cabo con 16 pacientes se compararon 2 audífonos idénticos, pero uno fue descrito como novedoso y otro como convencional. El 75% de los participantes prefirieron el novedoso. Los pacientes informaron que la calidad auditiva que proporcionaba el equipo novedoso era superior al convencional [339].

En un ensayo clínico aleatorizado cruzado con pacientes afectados de Parkinson severo o moderado, se compararon dos placebos iguales (inyección de solución salina). Se valoró la función motora y la activación de áreas corticales mediante resonancia magnética funcional. El placebo etiquetado como novedoso y caro fue más eficaz para mejorar la función motora que el placebo etiquetado como novedoso y barato. En el estudio intervinieron 12 pacientes y se evaluaron los resultados a muy corto plazo (4 horas). Este estudio proporciona evidencia acerca de la influencia de la percepción del precio de un fármaco sobre la función motora y la activación cerebral en pacientes con enfermedad de Parkinson [95].

Si comparamos nuestro ensayo clínico con los anteriores y siempre salvando las distancias, constatamos discrepancias en los resultados pero también en el diseño. Los estudios citados, a excepción de los realizados en pacientes con Parkinson y en pacientes afectados por problemas auditivos, se han llevado a cabo con voluntarios sanos. En todos los estudios, las muestras eran pequeñas y el seguimiento de los pacientes fue a corto plazo. Y por último, en todos los estudios se utilizaron fármacos placebo, con la excepción del ensayo clínico en el que se compararon dos audífonos.

Aunque los estudios demuestran que modificar el aspecto externo de un fármaco placebo influye en la respuesta placebo, los resultados no se han extrapolado a la práctica clínica. Es decir, el conocimiento obtenido sobre el aspecto externo de los comprimidos no se ha transferido a entornos asistenciales. El diseño de los estudios, en los que se analizan respuestas placebo mediante comprimidos placebo en voluntarios sanos, les impide tener una validez externa importante. Por tanto, son necesarios ensayos clínicos más cercanos a la práctica clínica habitual.

En un estudio, se analizó la forma y el color de los fármacos psicotrópicos utilizados en Estados Unidos. Se revisaron 176 fármacos para comprobar si la industria farmacéutica utiliza los colores y las formas para aumentar las expectativas de los pacientes. Se partió de la siguiente hipótesis: los colores rojo, naranja y amarillo se utilizan en fármacos estimulantes, los colores verde, azul y púrpura para los fármacos sedantes, y los colores blanco y gris son considerados neutrales. Los resultados mostraron que las compañías farmacéuticas, no tienen en cuenta el color y la forma de los fármacos para mejorar la respuesta al tratamiento, con la única excepción de los estimulantes, que en el 75 % de los casos se fabricaban en formato cápsula [93].

Información y expectativas

La influencia del contexto ha sido analizada en diversos estudios. Las palabras que usamos los profesionales de la salud pueden tener influencias sobre las expectativas del paciente. Por ejemplo, acompañar un placebo con la frase “Este es un potente analgésico”, produce analgesia [111].

Añadir una información verbal a una condición placebo, aumenta las expectativas del paciente, produce un aumento de la actividad neuronal en las áreas implicadas en la memoria y el procesamiento semántico. Estas áreas pueden influir en las áreas del cerebro involucradas en las emociones y la analgesia. Añadir una información verbal disminuye significativamente la actividad de las áreas del cerebro que procesan el dolor [340].

Las expectativas influyen en los pacientes y también en los investigadores. En un ensayo clínico, 40 pacientes afectados de depresión mayor se asignaron al azar a dos grupos. A ambos grupos se les administró un fármaco activo (escitalopram). Los médicos y los pacientes pensaban que en el estudio había un grupo placebo. El tratamiento funcionó en 14 pacientes en el grupo A y en 16 pacientes del grupo B. Los pacientes y los médicos creían por igual que si el paciente no mejoraba era porque había recibido un placebo y, por el contrario, si el paciente mejoraba, era debido al fármaco activo. Hay que recordar que ambos grupos recibieron escitalopram [341].

Las expectativas se asocian con cambios en la excitabilidad cortical y a respuestas placebo. La respuesta placebo también se asocia a rasgos de personalidad. Los pacientes que responden al placebo están más abiertos a experimentar que los pacientes que no obtienen respuesta al placebo [342].

En un ensayo clínico se investigó el efecto placebo sobre las reacciones cutáneas inducidas experimentalmente a través de la manipulación de las expectativas. Los resultados muestran que las expectativas y las reacciones inflamatorias de la piel están asociadas [343]. Asimismo, las expectativas producen respuestas placebo en pacientes con alergia los ácaros del polvo doméstico [344].

Por otra parte, un ensayo clínico reciente investigó la influencia de la información verbal en los resultados clínicos. La administración de un analgésico real era acompañada con distintas informaciones verbales breves. La muestra del estudio fue de 153 pacientes que acudían a un servicio de urgencias afectados de cefalea primaria aguda [114]. Este ensayo clínico tiene un diseño muy parecido al nuestro. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos. A todos los pacientes se les administró el mismo analgésico por vía intramuscular. La diferencia entre los grupos era las palabras que el médico decía al paciente. En el primer grupo la frase era: “Una enfermera le administrará un analgésico llamado Miyadren mediante una inyección intramuscular”. A los otros grupos se les dijo la misma frase añadiendo nuevos mensajes para generar expectativas positivas o negativas. En el segundo grupo se añadió: “Este fármaco es un potente analgésico para el dolor de cabeza. Su dolor de cabeza se resolverá en 45 minutos”. A los pacientes del tercer grupo se les dijo: “Si el dolor no se resuelve en 45 minutos, le podemos administrar otro fármaco más potente”. Contrariamente a la hipótesis de los investigadores, el estudio no mostró diferencias en la disminución del dolor entre los tres grupos. En la discusión del trabajo publicado, se argumenta que el estudio se llevó a cabo con pacientes reales, con un fármaco real y que la información verbal fue breve. Los resultados de este estudio fueron similares a los obtenidos en nuestro ensayo clínico.

La mayoría del conocimiento sobre el efecto placebo se ha construido a partir de estudios en ciencia básica y con ensayos clínicos alejados de la práctica clínica habitual. Analizando la literatura científica, se constata que las respuestas placebo son mayores bajo estas condiciones que en ensayos clínicos realizados en entornos

asistenciales [57,70,71]. Los resultados de nuestro estudio y del ensayo clínico que compara distintas informaciones verbales, llevado a cabo en un servicio de urgencias, son un claro ejemplo.

En este sentido, un estudio destaca que para obtener respuestas analgésicas condicionadas o generar expectativas a partir de mensajes verbales, es importante dotar a la información de un contenido cognitivo. Y añade que no es suficiente una señal verbal aislada, es necesario que tenga asociado un significado explícito [115].

Es posible que la apariencia externa del equipo no tenga la suficiente influencia para generar cambios en las expectativas de los pacientes. Quizás, la imagen del equipo podría haberse reforzado con mensajes más explícitos sobre las bondades o peligros de cada equipo. Pero esto introduciría nuevas variables en el estudio y nos alejaría del objetivo del mismo: comprobar si la imagen, por si sola, era capaz de modificar a la alza (respuesta placebo) o a la baja (respuesta nocebo) la eficacia terapéutica de un equipo de ondas de choque.

Interacción paciente-terapeuta

Los resultados de nuestro estudio invitan a cambiar las líneas de investigación hacia elementos menos tangibles. La relación entre el paciente y el terapeuta es posiblemente el factor más importante en la generación de las respuestas placebo y nocebo. Los esfuerzos en investigación deben dirigirse a explorar los elementos contextuales relacionados con la interacción paciente-terapeuta. Por ejemplo, habilidades comunicativas como la empatía, la asertividad, el lenguaje no verbal, la escucha activa y una actitud de proximidad con el paciente.

En este sentido, un ensayo clínico analizó la influencia de la primera visita médica sobre los resultados clínicos en pacientes afectados por el síndrome de colon irritable. Se compararon dos grupos y en ambos se administró el mismo tratamiento. La diferencia entre los grupos fue la duración de la visita. En el primer grupo la visita duró 5 minutos y en el otro 45 minutos. Los pacientes del segundo grupo mostraron mejores resultados clínicos. El primer contacto con el médico fue determinante en la evolución de los pacientes [45]. Es muy importante la interacción terapéutica y que el paciente se sienta acompañado en el proceso salud-enfermedad [345].

Se ha demostrado que los rasgos de personalidad interactúan con las señales ambientales y modulan las respuestas biológicas al tratamiento. Rasgos como el altruismo, la resiliencia, el optimismo y la estabilidad emocional se asocian con una mayor liberación de opioides endógenos y a unos niveles plasmáticos más bajos de cortisol [346].

Sobrestimación del efecto placebo

El efecto placebo irrumpió con fuerza en la comunidad científica después de la Segunda Guerra Mundial, a partir del artículo de Henry Beecher “The Powerful Placebo”, publicado en la revista JAMA el año 1955. Según los estudios de Beecher, el 35% de los pacientes respondían positivamente al tratamiento con placebo [31]. No obstante, Beecher sobrestimó el efecto placebo porque no lo diferenció de otros factores de confusión, como por ejemplo la evolución natural de la patología o la regresión a la media.

Cuando administramos un fármaco o intervención, existen muchas variables, además del efecto placebo, que pueden influir en la mejoría clínica de un paciente. Debemos valorar otros fenómenos que pueden confundirnos y atribuir al efecto placebo respuestas que no le son propias. [50]. El efecto placebo puede sobrestimarse si no los tenemos en cuenta [51]. Destacamos el efecto Hawthorne, la regresión a la media, los beneficios inespecíficos fruto de la participación de un paciente en un ensayo clínico y la evolución natural de la enfermedad.

Por ejemplo, un ensayo clínico, llevado a cabo con pacientes afectados de Alzheimer, para valorar un fármaco contra la agitación (citalopram), concluye que las respuestas positivas en el grupo placebo pueden ser debidas a la regresión a la media, al curso natural de los síntomas o a los beneficios no específicos de la participación en un estudio [52].

Elementos que pueden influir en la respuesta placebo

El diseño y las características de los ensayos clínicos pueden influir en las respuestas placebo. En un reciente metanálisis [347], se analizaron los elementos que pueden influir en el efecto placebo. El estudio incluye 9 ensayos clínicos multicéntricos, fase III, aleatorizados, a doble ciego. Se analizó la respuesta

analgésica en 2017 pacientes con dolor crónico, afectados de lumbalgia mecánica inespecífica, artrosis de rodilla y artrosis de cadera. La magnitud del efecto placebo de un fármaco está relacionada con las expectativas de los pacientes sobre su eficacia, pero también con características individuales de esos pacientes y con características propias del diseño del ensayo clínico. La etnia de los pacientes, el año de publicación del estudio, el continente donde se realizó y el número de pacientes del estudio no tienen una influencia en la respuesta placebo. El sexo no influye en la respuesta placebo, este resultado coincide con resultados obtenidos en metanálisis previos [348, 349].

Un metanálisis obtuvo resultados distintos. Consta de 71 ensayos clínicos, con un total de 6126 pacientes con dolor neuropático tratado mediante fármacos orales. Relaciona la magnitud del efecto placebo con la edad, el sexo, el dolor basal y la duración del tratamiento. Hay una gran heterogeneidad en las patologías incluidas: dolor neuropático central, periférico, post-herpes, post-traumático y diabético. En la neuralgia post-herpes, cuanto mayor es la duración del tratamiento mayor es la respuesta placebo. A mayor edad menor respuesta placebo y a mayor dolor basal, menor respuesta placebo. En el dolor neuropático diabético, los hombres tienen menor respuesta placebo y cuanto mayor es el dolor inicial menor es la respuesta placebo [350].

Existe un creciente interés en determinar los factores individuales que pueden predecir la respuesta placebo. En ensayos clínicos con pacientes asmáticos, el sexo, la edad y la altura deben tenerse en cuenta para equilibrar los grupos al inicio del estudio y así evitar sesgos [351].

En relación a la edad en las respuestas placebo, se analizó en recién nacidos prematuros la manipulación osteopática placebo frente a un grupo sin intervención. No se obtuvieron diferencias entre ambos grupos, por tanto este estudio no mostró ninguna respuesta placebo en recién nacidos [352].

En cambio, otros estudios muestran respuestas placebo en niños de 6-9 años y por ello la discusión sobre la edad de inicio del efecto placebo sigue abierta [113]. En nuestro estudio, los resultados para la variable principal (funcionalidad del pie) fueron corregidos por las variables edad, sexo y nivel de estudios. Sin embargo, las significaciones iniciales no se modificaron.

En otros estudios se ha observado que, la intensidad del dolor basal y la edad de los pacientes tienen una influencia sobre la respuesta placebo. Cuanto mayor es la edad de los pacientes, mayor es la respuesta placebo y cuanto mayor es el dolor basal, mayor es el efecto placebo. Se discute que quizás debe plantearse excluir a los pacientes con niveles muy elevados de dolor por su elevada respuesta placebo y también por motivos éticos debido al nivel de estrés e incertidumbre que padecen. Hay que recordar que el uso de placebos en los ensayos clínicos debe regirse por la Declaración de Helsinki [353, 354].

En cuanto a las variables propias del ensayo clínico y su diseño, la magnitud del efecto placebo depende de elementos propios del ensayo clínico y su diseño. Por ejemplo la razón o ratio de aleatorización. La ratio 4:1 (por cada 4 pacientes asignados al fármaco activo 1 será asignado al grupo placebo) tiene mayor efecto placebo que la ratio 3:1 y 2:1. La menor respuesta placebo la obtiene la ratio 1:1. Cuando el fármaco que se utiliza en el ensayo clínico es un opioide se obtienen mayores respuestas placebo que cuando se usa un fármaco no opioide. A mayor número de visitas de control programadas mayor es la magnitud del efecto placebo. Por ejemplo 8 visitas de seguimiento frente a 5. No obstante, el tipo de fármaco activo, la ratio de asignación al azar y las visitas de control programadas solo representan el 10% de la variabilidad en las respuestas placebo. Por tanto, se puede concluir que la mayor parte del efecto placebo se debe a factores individuales todavía no identificados [347].

A su vez, un metanálisis sobre las alucinaciones auditivas en pacientes esquizofrénicos tratados mediante estimulación magnética transcraneal demostró que la magnitud del efecto placebo es mayor en los ensayos clínicos con diseños paralelos que en los ensayos clínicos cruzados (“crossover”) [355]. Y la gravedad de los síntomas iniciales influye en la respuesta placebo, al menos en estudios con anti-psicóticos en pacientes maníacos agudos [356].

Otro caso singular es el tratamiento del insomnio primario, pues en el grupo placebo se obtiene el 64 % de los beneficios producidos por fármacos activos, según resultados obtenidos a partir de un metanálisis de 32 ensayos clínicos que incluyen a 3969 participantes. Sin duda, estos efectos placebo tan fuertes deben explorarse para poder incorporarlos a la práctica clínica [357].

Ahora bien las respuestas placebo no son extrapolables a todas las patologías. En el síndrome doloroso regional complejo, un metanálisis encontró efecto placebo a muy corto plazo. La respuesta placebo fue significativa sólo en los primeros 15-30 minutos tras la intervención. No hubo evidencias de la respuesta placebo en cualquiera de los otros períodos de tiempo analizados (1, 3, 4, 6 semanas o más). Estos resultados deben tenerse en cuenta en el diseño de futuros estudios, cuyos autores advierten contra el uso "terapéutico" del placebo en pacientes afectados de síndrome doloroso regional complejo [358].

Un metanálisis analizó la duración y el efecto predictivo de la respuesta placebo en pacientes con asma. El resultado indica que los pacientes que responden al placebo inicialmente (segunda semana) tienden a seguir con respuestas positivas a medio plazo (3 meses) [359]. Otro metanálisis sobre la respuesta placebo en estudios con fármacos antipsicóticos relacionó la magnitud del efecto placebo con las duraciones más cortas del estudio, con la menor edad de los pacientes y con una mayor gravedad de los síntomas basales [360].

Al fin, y con el objetivo de describir los factores que influyen en el efecto placebo, se evaluaron 75 revisiones sistemáticas con un total de 2500 estudios. El estudio concluye que en algunas patologías o condiciones la edad puede influir en la respuesta placebo y que el sexo no tiene ninguna influencia; el efecto placebo se correlacionó con la ratio de aleatorización; la probabilidad de recibir un tratamiento activo y no un placebo aumenta el efecto placebo; cuanto mayor es el número de visitas de control en el ensayo clínico, mayores son las respuestas placebo; es más frecuente encontrar magnitudes elevadas de las respuestas placebo cuanto más reciente es el estudio; en cuanto a la gravedad de los síntomas al inicio del estudio, existe una gran variabilidad en los resultados, aunque el más predominante relaciona una mayor respuesta placebo a una menor sintomatología basal [361].

Por tanto, el diseño de un ensayo clínico debe tener en cuenta todos estos elementos para poder interpretar correctamente los resultados. Una metodología inadecuada produciría estimaciones erróneas del efecto placebo.

Tratamiento de la fascitis plantar mediante ondas de choque

Cohorte de pacientes afectados de fascitis plantar crónica tratados con ondas de choque

Más allá de la influencia de la apariencia externa en los resultados clínicos, el ensayo clínico arroja otros resultados interesantes para la práctica clínica. El diseño de nuestro estudio permitió analizar a los participantes del estudio como una cohorte de 135 pacientes afectados de fascitis plantar crónica. Todos los pacientes fueron tratados con equipos de ondas de choque idénticos, cuya única diferencia radicaba en su apariencia externa. Se analizaron las variables clínicas y las características basales de los pacientes buscando posibles relaciones entre ellas. Los resultados obtenidos son muy interesantes para extrapolar al ámbito clínico.

Los pacientes tratados en el estudio tuvieron mejorías estadísticamente significativas en todas las variables clínicas analizadas. La escala de Likert, que mide la mejoría clínica percibida por los pacientes, mostró resultados positivos en el 70,4% de los pacientes aunque no se objetivaron diferencias significativas entre los 3 grupos. El 24,4% respondió que estaban totalmente recuperados y el 46% respondió que se encontraban mucho mejor. Estos porcentajes coinciden con los estudios publicados sobre fascitis plantar crónica tratada mediante ondas de choque. [332-333].

Sin embargo, a partir de estos resultados no podemos afirmar que las ondas de choque son eficaces en el tratamiento de la fascitis plantar crónica, puesto que el estudio no fue diseñado para responder a esta pregunta. La razón fundamental es que en nuestro estudio carecemos de un grupo control, sin tratamiento o con tratamiento “sham” (falso). Lo que sí pudo objetivarse es que la evolución clínica de los pacientes muestra diferencias significativas en todas las variables clínicas analizadas entre la valoración basal y el resto de valoraciones temporales. Nuevamente, sería un grave error atribuir a la terapia con ondas de choque toda la responsabilidad y el mérito de los resultados obtenidos pues existen otros elementos que pueden explicar esta evolución positiva. Como hemos visto, son fenómenos que pueden confundirnos y atribuir tanto al efecto placebo como al tratamiento aplicado algunos beneficios que no les son propios. Por ejemplo, la evolución natural de la

patología (hay que recordar que la fascitis plantar es una patología autolimitada), la regresión a la media y otros beneficios atribuibles a la participación de los pacientes en un estudio. Es posible que los resultados de nuestro ensayo clínico estén en la línea de los estudios que afirman que el efecto placebo está sobrestimado.

Grosor de la fascia plantar

La evidencia científica actual correlaciona el grosor de la fascia con la fascitis plantar. Un grosor superior a 4 mm suele ser un indicador de fascitis plantar. Pocos estudios hablan de la diferencia de grosor entre la fascia sana y la afectada [257-260]. Estudios recientes demuestran que en pacientes sin fascitis plantar, no existen diferencias entre ambas fascias [362].

En los datos basales de nuestro estudio, el grosor medio de la fascia plantar afectada fue de 5,32 milímetros. El grosor medio de la fascia plantar sana fue de 3,64 mm y la diferencia media entre ambas fascias fue de 1,71 mm. A los 4 meses de aplicar el tratamiento, la fascia afectada tuvo una reducción estadísticamente significativa de 0,52 mm. La diferencia entre fascias también disminuyó significativamente y pasó a ser de 1,19 milímetros. Por ello, estos datos pueden ser de gran utilidad en la valoración y diagnóstico de pacientes con fascitis plantar crónica.

Efectos adversos

Ha quedado constatado que la apariencia externa del equipo no tuvo influencia estadísticamente significativa en las variables: dolor percibido por el paciente durante la aplicación de las ondas de choque, presión aplicada durante el tratamiento, efectos adversos y consumo de analgésicos tras el tratamiento.

Con independencia del equipo aplicado, podemos analizar los efectos adversos encontrados en los 135 pacientes. A diferencia de los estudios publicados sobre ondas de choque y fascitis plantar, no encontramos ninguno de los siguientes efectos secundarios descritos en la literatura: petequias, hematomas, eritemas, inflamación y ligeros mareos [332]. El 79% de los pacientes no tuvo ningún efecto adverso. Los únicos efectos adversos encontrados fueron las cefaleas y el dolor después del tratamiento.

Tanto el dolor después del tratamiento como las cefaleas se resolvieron entre 1 y 4 días después de su aparición y no necesitaron ningún tratamiento. Estos resultados coinciden con las revisiones sistemáticas publicadas sobre la terapia de ondas de choque que la describen como una técnica segura y con pocos efectos secundarios [328]. No obstante, la mayoría de estudios describen el tratamiento mediante ondas de choque como una terapia molesta o dolorosa.

Por este motivo, incluimos en el estudio la variable “Dolor durante la aplicación de ondas de choque”, la cual tampoco estuvo influenciada por la imagen externa del equipo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. Los resultados mostraron que, con independencia del equipo utilizado, los pacientes perciben más dolor en la primera sesión y menos durante la segunda y tercera sesión. Este descenso es estadísticamente significativo y es posible que esta disminución de dolor en la segunda y tercera sesión se deba a las respuestas analgésicas producidas por las ondas de choque. Uno de los mecanismos descritos es la denervación selectiva y temporal de las fibras amielínicas (fibras C), responsables de la conducción del 80 % de la nocicepción [324].

Por otro lado, vale la pena apuntar que para la variable “presión aplicada durante el tratamiento” no hubo diferencias significativas entre los grupos ni tampoco entre las tres sesiones. Es decir, la cantidad de energía aplicada en las tres sesiones y en los tres grupos fue la misma. Este resultado indica que no hubo diferencias en las dosis terapéuticas suministradas a los pacientes. Por tanto, confirma que la tolerancia al tratamiento aumenta en la segunda y tercera sesión, y no es debida a un descenso en la cantidad de energía aplicada. Hay que tener en cuenta que la cantidad de energía aplicada guarda una relación directa con el dolor percibido por los pacientes durante la aplicación de las ondas de choque [333-335].

Extrapolación de los resultados al mundo del deporte

La fascitis plantar tiene una alta prevalencia en el mundo del deporte [212]. En nuestro estudio, pocos pacientes practicaban una actividad deportiva intensa. No hubo ningún deportista profesional. El 49% de los pacientes no realizaba ningún tipo de deporte, tan sólo el 15% realizaba deporte más de 5 horas a la semana. Por tanto, los resultados de nuestro estudio son difícilmente extrapolables al mundo del deporte.

Relación entre las características basales de los pacientes y el dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque

Se analizaron las siguientes características basales: edad, sexo, nivel de estudios, índice de masa corporal, meses con la sintomatología, actividad deportiva y presencia de espolón calcáneo. Se obtuvo relación directa entre el dolor percibido durante la aplicación de las ondas de choque y 3 características basales, tal como se describe a continuación.

Dolor percibido y nivel de estudios

Explorando relaciones entre las características basales de los pacientes y el dolor durante el tratamiento, se encontraron correlaciones bajas entre el nivel de estudios y el dolor percibido durante la aplicación de ondas de choque. A más nivel de estudios, menos dolor durante el tratamiento en la 2^o y 3^a sesión. Se han publicado estudios que relacionan el bagaje cultural y la percepción de dolor [363,364].

Dolor percibido y actividad deportiva

Para la actividad deportiva se encontró correlación baja en la 1^a y 3^a sesión. A mayor actividad deportiva menor dolor durante la aplicación de las ondas de choque. Existen estudios que relacionan la práctica de deporte con una mayor tolerancia al dolor. El deporte aumenta los sistemas de modulación endógenos y aumenta el nivel de beta-endorfinas en plasma [365].

Estos resultados deben interpretarse con cautela puesto que las correlaciones, aunque existen, son bajas, y en ningún caso una correlación implica necesariamente una relación de causalidad entre ambas variables.

Dolor percibido y sexo de los pacientes

Otro resultado interesante a destacar es la relación de la variable sexo con la percepción del dolor durante la aplicación de las ondas de choque. Con independencia del equipo utilizado, las mujeres sintieron más dolor que los hombres en todas las sesiones. La mayor diferencia de medias en la escala EVA se obtuvo en

la 1ª sesión de ondas de choque: 7,15 centímetros para las mujeres y 5,83 centímetros para los hombres ($p < 0,001$). Las diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres continuaron en la segunda sesión ($p = 0,001$) y en la tercera sesión ($p = 0,015$). Estos resultados coinciden con los estudios donde se demuestra que las mujeres tienen mayor sensibilidad a la percepción del dolor que los hombres.

Una revisión sistemática, sobre estudios que analizaron las diferencias en los umbrales de dolor entre hombres y mujeres, concluyó que las mujeres toleran peor el dolor producido por presión o temperatura. La tolerancia al dolor por isquemia es similar en ambos sexos. En la revisión se cuestiona la relevancia clínica y la validez externa de los estudios incluidos pues sus resultados no se corresponden con la realidad clínica de los pacientes, ya que se llevaron a cabo con voluntarios sanos [366].

Otra revisión sistemática de estudios experimentales con voluntarios sanos, concluye que los sistemas de modulación del dolor en los hombres son más eficientes que en las mujeres [367]. Estas diferencias entre hombres y mujeres también se han encontrado en pacientes con dolor crónico [368].

Un reciente estudio con pacientes afectados de dolor radicular por hernia discal lumbar también ha encontrado diferencias entre la percepción del dolor en función del sexo: las mujeres tienen umbrales de dolor más bajos que los hombres. El estudio se realizó con pacientes afectados de dolor radicular por hernia discal lumbar [369]. Este estudio demuestra que las diferencias también se encuentran en pacientes y no sólo en voluntarios sanos y está en la línea de los resultados obtenidos en nuestro ensayo clínico.

Relación entre la funcionalidad del pie y otras variables

Relación entre la funcionalidad del pie y el dolor

La funcionalidad del pie se evaluó mediante el FFI (Índice Funcional del Pie). Es un cuestionario autoadministrable, pero se requiere un tiempo para explicarle al paciente cómo cumplimentarlo, aproximadamente unos 10 minutos. En la práctica clínica habitual no se dispone de mucho tiempo y se tiende a buscar valoraciones

rápidas que a la vez permitan detectar limitaciones funcionales en los pacientes. En cambio, la explicación y aplicación de la EVA (Escala Analógica Visual) requiere muy poco tiempo, (menos de 30 segundos por paciente). Se obtuvo una correlación muy alta entre el dolor por la mañana al levantarse de la cama (medida mediante EVA) y la funcionalidad del pie (medida mediante el FFI). También se encontró una correlación muy alta entre la percepción de dolor durante el día (EVA) y la funcionalidad del pie (FFI). Los coeficientes de correlación de Pearson fueron de 0,836 y de 0,904 respectivamente. Estas dos correlaciones se obtuvieron en las valoraciones del segundo y cuarto mes. En el resto de valoraciones también se encontraron correlaciones altas entre ambas variables. En ningún caso podemos afirmar que estas variables son intercambiables, ya que el FFI mide funcionalidad y la EVA mide dolor, pero la alta correlación observada entre variables aporta una información muy valiosa y rápida de la limitación funcional que presenta un paciente afectado de fascitis plantar crónica.

Relación entre la funcionalidad del pie y el grosor de la fascia plantar

Se obtuvo correlación entre la funcionalidad del pie y el grosor de la fascia plantar. La correlación es moderada e indica que una mejoría clínica de la función del pie medida con el FFI se correlaciona con una disminución en el grosor de la fascia plantar. Tanto las diferencias en el FFI como en el grosor de la fascia se calcularon entre la valoración basal y la valoración final a los 4 meses. Existen estudios que relacionan un descenso en la EVA con un descenso en el grosor de la fascia plantar [370]. Por el contrario, en las bases de datos Medline, PEDro y Cochrane Library, no hemos encontrado estudios que relacionen el FFI con el grosor de la fascia plantar. En el gráfico de dispersión o nube de puntos (gráfico número 11) que permite visualizar la correlación entre ambas variables, se observan muchos pacientes alejados a ambos lados de la recta de regresión. Estos datos pueden interpretarse clínicamente, dado que la ecografía aporta información muy importante en el diagnóstico y el seguimiento de una fascitis plantar crónica y es una herramienta complementaria a la valoración clínica aunque nunca puede sustituirla.

Relación entre la funcionalidad del pie y la adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento

En cuanto a la relación entre el FFI y la adherencia a realizar los ejercicios se obtuvo una correlación inversa en las valoraciones de los 2 y 4 meses. Aunque la correlación es baja, indica que cuanto mayor es la mejoría clínica de los pacientes, menos ejercicios realizan. Combinar la terapia de ondas de choque radiales con ejercicios de estiramiento de la fascia plantar obtiene mejores resultados clínicos que la terapia de ondas de choque aplicada de forma aislada [371]. Sin embargo, la adherencia a realizar los ejercicios es un caballo de batalla de todos los prescriptores de actividad física pues los pacientes suelen abandonar con frecuencia los ejercicios pautados; también en nuestro caso, hay una relación entre encontrarse mejor y dejar de hacerlos aunque esta relación no implica causalidad. No obstante, coincidimos con las conclusiones de un estudio reciente: en pacientes con patologías músculo-esqueléticas es importante diseñar estrategias pedagógicas que aumenten la adherencia a realizar los ejercicios pautados [372].

Importancia pronóstica de las características basales de los pacientes en la respuesta terapéutica

De todas las características basales analizadas: sexo, edad, índice de masa corporal, presencia o ausencia de espón calcáneo, duración de los síntomas, horas de pie al día, actividad deportiva y nivel de estudios, sólo se encontró correlación con la funcionalidad del pie a los 4 meses para el IMC. Es decir, la única característica basal que puede constituir un factor pronóstico de mejoría clínica es el IMC. Nuestros resultados coinciden con la literatura consultada al respecto.

Horas de pie al día

No existen evidencias de calidad que relacionen la evolución de la fascitis plantar con estar muchas horas de pie en el trabajo [373].

Actividad deportiva

En cuanto a la actividad deportiva, los estudios consultados sobre el tratamiento de la fascitis plantar mediante ondas de choque, coinciden con nuestros resultados y no consideran como factor pronóstico el nivel de actividad deportiva [374].

Edad

En el tratamiento de la fascitis plantar mediante ondas de choque, la edad de los pacientes tampoco se considera un factor pronóstico [374].

Sexo

En el tratamiento del espolón calcáneo mediante radioterapia, el sexo de los pacientes tampoco constituyó un factor pronóstico [374].

Espolón calcáneo

La presencia de espolón calcáneo es siempre un tema que genera controversias. El 64% de los pacientes del estudio (86 de los 135) presentaban espolón calcáneo. Al igual que en los estudios publicados, la presencia de espolón calcáneo no tuvo relación con la mejoría clínica de los pacientes [237], por tanto no es un factor pronóstico para la evolución clínica. Tal como se ha comentado anteriormente, tampoco tuvo relación con el dolor percibido por el paciente durante la aplicación de las ondas de choque.

El espolón puede estar o no presente en pacientes con dolor en el talón. Aproximadamente el 50% de pacientes con dolor en el talón tiene un espolón. El 15% de pacientes asintomáticos presenta un espolón. Por tanto la presencia de un espolón no justifica la existencia de dolor en el talón [237]. En pacientes con fascitis plantar, la incidencia de espolones calcáneos es mayor que en los pacientes asintomáticos. No obstante, la presencia de un espolón no debe relacionarse con la clínica que presentan los pacientes [238]. En sentido opuesto, estudios recientes han demostrado vinculación entre la presencia de un espolón y la fascitis plantar [239,240]. Otro estudio, correlaciona el tamaño del espolón con el dolor y las limitaciones funcionales [241].

Duración de los síntomas

En nuestro estudio, no se encontró relación entre la cronicidad de los síntomas y la funcionalidad del pie a los 4 meses. Es decir, el número de meses con la patología no tuvo relación con la mejoría clínica. En un estudio sobre los factores pronósticos de mejoría clínica en pacientes con espolón calcáneo doloroso tratados con radioterapia, los autores encontraron que la duración de los síntomas no tuvo ninguna relación con la mejoría clínica [375].

Índice de masa corporal

El índice de masa corporal medio de los pacientes del ensayo clínico fue de 27, 88 kg/m², es decir, este valor indica que tenían un sobrepeso. Nuestra muestra está en la línea de los estudios que relacionan obesidad y fascitis plantar [243, 376, 377]. En nuestro estudio se encontró una correlación baja (0,175), entre las puntuaciones del IMC y la funcionalidad del pie a los 4 meses (“end point”). Cuanto mayor era el IMC peor eran los resultados clínicos. En este sentido, existen estudios que también muestran peores resultados clínicos cuanto mayor es el índice de masa corporal. En una revisión sistemática en pacientes operados de prótesis total de rodilla los pacientes con sobrepeso tenían peores resultados funcionales y mayor riesgo de complicaciones tras la cirugía [378]. Posiblemente sería aconsejable incluir una dieta dentro de los protocolos de tratamiento de la fascitis plantar para aquellos pacientes con sobrepeso [379]. Finalmente, un estudio reciente llevado a cabo en pacientes con fascitis plantar, no relaciona la edad ni el índice de masa corporal con los resultados clínicos tras un programa de fisioterapia. El mismo estudio relaciona una sintomatología superior a 7 meses con una peor respuesta terapéutica [380].

Fortalezas del estudio

Las respuestas placebo que experimentan los pacientes al recibir una intervención placebo pueden estar sobrestimadas. Pueden ser debidas a fenómenos de confusión (regresión a la media, evolución natural...). El propio diseño del ensayo clínico (aleatorización, ratio, visitas de control...) influye también en la respuesta placebo. En nuestro estudio todos estos elementos que pueden generar confusión estuvieron controlados, ya que incidieron por igual en los 3 grupos. Hay que recordar que la variable independiente del ensayo clínico era la apariencia externa del equipo

de ondas de choque y tenía 3 niveles: equipo sofisticado, de serie y austero. Por tanto, la apariencia externa del equipo era la única diferencia entre los 3 grupos. Este diseño ha permitido aislar y analizar, de forma muy rigurosa, la apariencia externa del equipo como elemento contextual de las respuestas placebo y nocebo.

Otras características importantes del diseño del estudio son el tamaño de la muestra y su potencia estadística. Los estrictos criterios de inclusión y exclusión permitieron seleccionar correctamente a los pacientes afectados de fascitis plantar crónica, dejando fuera del estudio a los pacientes con dolor en el talón causado por otras patologías. Además, dada la naturaleza del estudio, ni el paciente, ni el terapeuta que aplicó las ondas de choque podían estar cegados. Por el contrario, el investigador que evaluó los resultados estuvo cegado a lo largo de todo el estudio. El ensayo clínico fue diseñado para intentar minimizar los sesgos de selección, de medida y de confusión y se puede concluir que tiene una alta validez interna en su diseño e implementación.

El estudio explora las respuestas placebo y nocebo sin utilizar un agente físico “sham” (falso). Es decir, se analiza una variable contextual, la apariencia externa de un equipo, integrada en un equipo de ondas de choque que funciona perfectamente. Además, el estudio se ha llevado a cabo en un entorno asistencial real, con pacientes y no con voluntarios sanos. Es también, el primer ensayo clínico que evalúa el aspecto externo de un agente físico y su influencia en los resultados clínicos.

Vale la pena apuntar que el 90 % de los pacientes del estudio fueron derivados de centros privados mientras que el 10% restante venían remitidos de centros de atención pública. Es un dato a tener en cuenta, si buscamos alguna explicación a la alta implicación de los pacientes en el estudio pues hay que recordar que no se registró ninguna pérdida en el seguimiento de los pacientes: la totalidad de los 135 participantes cumplieron el tratamiento y todas las visitas de valoración. Es importante destacar que los pacientes tenían pautadas, desde el inicio del estudio, todas las visitas de seguimiento. Unos días antes, la secretaria del centro llamaba a los pacientes y les recordaba el día y la hora de la visita.

Posibles debilidades del estudio

Ni en el título, ni en el redactado de los documentos que acompañan al consentimiento informado, aparecen los términos “*efecto placebo*” ni “*apariencia*”. (Ver en anexos los documentos nº 6 y nº 7). Se obviaron por la posible connotación de decepción, fraude y engaño que comportan [32]. Por otro lado, existen estudios que demuestran que la información proporcionada durante el consentimiento informado influye en las respuestas placebo, la cual puede aumentarlas o disminuirlas [66].

Por otro lado, pensamos que utilizar la palabra “efecto placebo”, podía confundir a los participantes y creer erróneamente que existía un grupo sin tratamiento.

En el título del consentimiento aparece “...*la tecnología usada durante la aplicación...*” en lugar de “...*la apariencia externa del equipo...*”. Aunque, de forma muy explícita, en el documento aparece “*La diferencia entre los tres grupos radica en los dispositivos tecnológicos de información externos...*” y que “...*las modificaciones no alteran la seguridad del tratamiento ni las propiedades terapéuticas de las ondas de choque*”. Hay que constatar que, en la primera visita a todos los pacientes se les dijo textualmente la siguiente frase: “...*los 3 equipos son efectivos, los 3 son buenos, pero queremos saber cuál de ellos es mejor...*”.

No obstante, y en aras a buscar la máxima transparencia, es un aspecto a mejorar en el diseño de futuros ensayos clínicos que exploren las respuestas placebo y nocebo. En este sentido, estudios recientes demuestran que describir el placebo de forma honesta y abierta no disminuye su eficacia. Es un prejuicio pensar que la eficacia de un placebo se debe a su administración engañosa [381].

Otro punto débil que puede discutirse, es la presencia de los 3 equipos de ondas de choque en la misma habitación. En un entorno asistencial real se dispone de un solo equipo. En nuestro estudio los pacientes entraban en contacto visual con los 3 equipos y podían comparar su apariencia externa. En el diseño inicial del estudio, barajamos la posibilidad de tener tapados los 3 equipos con una sábana y descubrir solamente el equipo asignado. De este modo, el paciente vería un solo equipo. Optamos por mantener descubiertos los 3 equipos y así reforzar las expectativas positivas o negativas. Una de las frases habituales que decían los pacientes asignados al equipo austero era: “...*lástima, me ha tocado la fea...*” Esta frase la

escuchaba únicamente la investigadora que aplicaba el tratamiento pues tal como se ha repetido el investigador evaluador estaba cegado. Por ello, parece razonable que la presencia de los 3 equipos pudo influir en la generación de expectativas produciendo un aumento en las respuestas placebo o nocebo. Este aspecto podría ser relevante para la validez externa del estudio, en el supuesto que los resultados hubieran mostrado diferencias entre los equipos.

Futuras líneas de investigación

Más allá de los resultados obtenidos, el diseño y la implementación de este ensayo clínico ha sido un gran aprendizaje para nosotros. Las competencias y habilidades adquiridas nos motivan a continuar líneas de investigación relacionadas con el contexto y las respuestas placebo y nocebo.

Los futuros ensayos clínicos que estudien el contexto de las relaciones terapéuticas, deben diseñarse para diferenciar las respuestas placebo y nocebo de otros fenómenos confusores como la regresión a la media, el curso natural de las patologías o los beneficios no específicos de la participación de los pacientes en un estudio. No tener en cuenta estos factores produciría una sobrestimación del efecto placebo y nocebo.

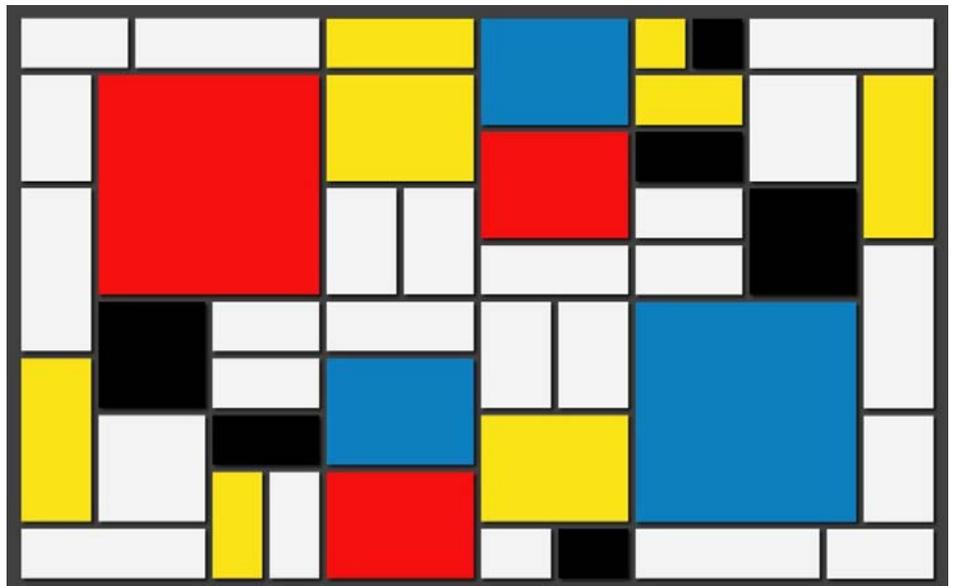
Los estudios sobre el efecto placebo deben centrarse en la relación paciente-terapeuta pues una comunicación empática y asertiva entre ambos puede influir en los resultados clínicos. La honestidad, la veracidad y las habilidades comunicativas pueden ir de la mano. Disminuir el estrés que supone el temor a un resultado negativo es esencial para obtener una recuperación exitosa. Es posible que estos factores actúen reforzando las propiedades terapéuticas del fármaco o agente físico aplicado.

El paciente da mucho valor al interés que muestra el terapeuta en su proceso de salud-enfermedad. No es necesario explicitarlo, a veces nuestro lenguaje no verbal es suficiente. Posiblemente, los clínicos somos uno de los elementos más influyentes del contexto terapéutico. Generamos expectativas positivas y negativas en los pacientes a través de nuestros mensajes y comportamientos. Estas expectativas pueden influir en la recuperación de los pacientes y mejorar la eficacia

de un tratamiento. Es necesaria más investigación en entornos asistenciales, para dar respuesta a estas hipótesis.

En definitiva, es necesaria una mayor investigación sobre los elementos contextuales que influyen en el efecto placebo y nocebo. Se trata de fenómenos biológicos reales con importantes implicaciones para la práctica clínica, cuyo contexto incluye numerosos símbolos y señales que son interpretadas por el paciente y pueden alterar la eficacia de los tratamientos. Sin embargo, el potencial que puede significar esta superposición aún no ha sido suficientemente estudiado.

Conclusiones



Conclusiones

Implicaciones para la práctica clínica

Respecto al objetivo general del ensayo clínico, *“Comprobar en pacientes afectados de fascitis plantar crónica tratados mediante ondas de choque, si la apariencia externa del equipo influye en los resultados clínicos”*, el análisis de los resultados obtenidos permite concluir que:

- En pacientes afectados de fascitis plantar crónica tratados mediante ondas de choque, la apariencia externa del equipo no influye en los resultados clínicos.
- La apariencia externa no tiene influencia estadísticamente significativa sobre las variables clínicas analizadas: funcionalidad del pie, dolor durante el día, dolor por la mañana al levantarse de la cama, grosor de la fascia y percepción de recuperación por parte del paciente. Tampoco tuvo influencia estadísticamente significativa en los efectos adversos, en el consumo de analgésicos y en el dolor percibido durante el tratamiento.
- La apariencia externa de un equipo de ondas de choque como variable aislada, no aporta beneficios o perjuicios al tratamiento. Por tanto, no forma parte de los elementos de contexto que generan las respuestas placebo y nocebo.
- El equipo austero obtuvo los peores resultados en las siguientes variables clínicas analizadas: funcionalidad del pie, dolor durante el día, dolor por la mañana al levantarse de la cama, consumo de analgésicos y dolor percibido durante el tratamiento. Sin embargo, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

Respecto al objetivo específico: *“Evaluar la relación entre las características basales de los pacientes y el dolor durante la aplicación de las ondas de choque”*, el análisis de los resultados obtenidos permite concluir que:

- Durante la aplicación de las ondas de choque, con independencia del equipo utilizado, las mujeres sienten más dolor que los hombres.

Respecto al objetivo específico: *“Evaluar la relación entre la funcionalidad del pie y diferentes variables”*, el análisis de los resultados obtenidos permite concluir que:

- Existe una correlación muy alta entre la funcionalidad del pie y el dolor durante el día.
- Existe una correlación muy alta entre la funcionalidad del pie y el dolor durante los primeros pasos por la mañana al levantarse de la cama.
- Existe una correlación moderada entre la mejoría en la funcionalidad del pie y el descenso en el grosor de la fascia plantar.
- Existe una correlación baja entre la funcionalidad del pie y la adherencia a realizar los ejercicios de estiramiento de la fascia plantar y de los músculos gastrocnemios. La relación entre ambas es inversa. Cuanto mejor se encuentra el paciente menos ejercicios realiza.

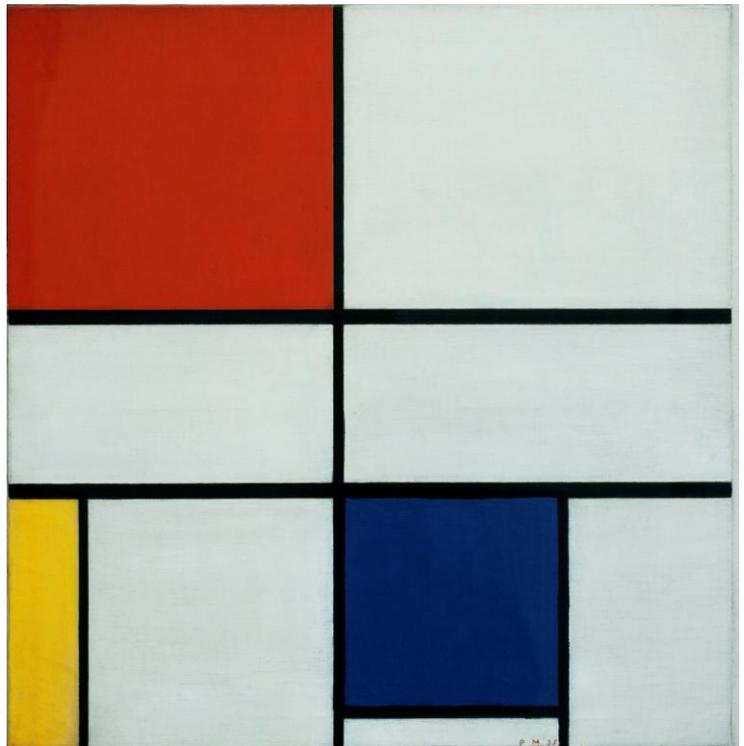
Respecto al objetivo específico: *“Explorar si determinadas características basales de los pacientes tienen importancia pronóstica en la respuesta terapéutica”*, el análisis de los resultados obtenidos permite concluir que:

- Existe una correlación baja entre el índice de masa corporal y la funcionalidad del pie. A mayores puntuaciones en el índice de masa corporal peores resultados en la función del pie.
- No se encontraron relaciones entre la funcionalidad del pie y el resto de características basales: edad, sexo, nivel de estudios, actividad deportiva, horas de pie al día, duración de los síntomas y presencia de espón calcáneo.

Implicaciones para la investigación

- Pensamiento creativo e investigación deben ir de la mano para diseñar estudios que identifiquen, de forma rigurosa y en entornos asistenciales, los elementos contextuales que intervienen en los efectos placebo y nocebo.
- Los resultados de nuestro estudio invitan a cambiar las líneas de investigación hacia componentes menos tangibles. La relación entre el paciente y el terapeuta es posiblemente el factor más importante en la generación de las respuestas placebo y nocebo. Los esfuerzos en investigación deben centrarse en explorar los elementos contextuales relacionados con la interacción paciente-terapeuta: habilidades comunicativas como la empatía, la asertividad, el lenguaje no verbal, la escucha activa y una actitud de proximidad con el paciente.
- Los futuros ensayos clínicos que estudien el contexto de las relaciones paciente-terapeuta deben diseñarse para diferenciar las respuestas placebo y nocebo de otros fenómenos de confusión, como son la regresión a la media, el curso natural de las patologías o los beneficios no específicos de la participación de los pacientes en un estudio. No tener en cuenta estos factores produciría una sobrestimación de las respuestas placebo y nocebo.
- El reto es apasionante, aumentar el conocimiento en este campo permitirá mejorar las interacciones entre los profesionales de la salud y los pacientes.

Referencias bibliográficas



Referencias bibliográficas

- [1] Savović J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Jüni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL, Ioannidis JP, Schulz KF, Beynon R, Welton NJ, Wood L, Moher D, Deeks JJ, Sterne JA. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2012 Sep 18;157(6):429-38
- [2] Clinical trials. Science and Technology Committee. House of Commons. Third Report of Session 2013–14. HC 104. London. Published on 17 September 2013.
- [3] Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P, CONSORT Group. Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 19;148(4):W60-6.
- [4] Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleza-Jeric K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013 Jan 8, 346:e7586.
- [5] Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet*. 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1159-62.
- [6] Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014 Aug 27;312(8):825-36.
- [7] Turrillas M, Sitjà-Rabert M, Pardo H, Vilaró Casamitjana J, Fort Vanmeerhaeghe A, Morral Fernández A, Cebrià Iranzo MÀ, Bonfill Cosp X. Identification and description of controlled clinical trials published in Physiotherapy journals in Spain. *J Eval Clin Pract*. 2015 Sep 14.
- [8] Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med*. 2002 Sep 17;137(6):511-20.

[9] Jakobsen JC, Gluud C. The necessity of randomized clinical trials. *Br J Med Res* 2013, 3(4):1453–1468.

[10] Helfand M, Berg A, Flum D, Gabriel S, Normand S (2012) Draft Methodology Report: “Our Questions, Our Decisions: Standards for Patient-Centered Outcomes Research” (Page 1-186). Patient-Centered Outcomes Research Institute Published for Public Comment July 23, 2012. Available: <http://www.pcori.org/assets/Preliminary-DraftMethodology-Report.pdf>.

[11] Vincent JL. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Oct,38(10 Suppl):S534-8.

[12] Ospina-Tascón GA, Büchele GL, Vincent JL. Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: doomed to fail? *Crit Care Med*. 2008 Apr,36(4):1311-22.

[13] Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Angus DC, Calandra T, Jaton K, Giulieri S, Delaloye J, Opal S, Tracey K, van der Poll T, Pelfrene E. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis*. 2015 May,15(5):581-614.

[14] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13,312(7023):71-2.

[15] Bonfill X, Gabriel R, Cabello J. [Evidence-based medicine]. *Rev Esp Cardiol*. 1997 Dec,50(12):819-25.

[16] Satterfield JM, Spring B, Brownson RC, Mullen EJ, Walker BB, Whitlock EP. Toward a transdisciplinary model of evidence-based practice. *Milbank Q*. 2009 Jun,87(2):368-90.

[17] López Alcalde J, Bonfill X. [On evidence-based public health]. *Rev Esp Salud Publica*. 2008 Jan-Feb,82(1):1-4.

[18] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug 11,323(7308):334-6.

- [19] Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007 Jun 15;7:16.
- [20] Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Aug;64(8):688-96.
- [21] Morral A, Bou T, Cabot A, Capitán A, Díaz J, Fatjó J, Macaya JL, Aprendizaje basado en problemas. *Revista de Fisioterapia Universidad Católica de Murcia* 2002 Jun Nº1 Págs 26-32.
- [22] Jin J, Bridges SM. Educational technologies in problem-based learning in health sciences education: a systematic review. *J Med Internet Res.* 2014 Dec 10;16(12):e251.
- [23] Horin AP, Lee KM, Colloca L. Placebo effects in therapeutic outcomes. *Curr Clin Pharmacol.* 2014 May;9(2):116-22. Review.
- [24] de Brito Vieira WH, Aguiar KA, da Silva KM, Canela PM, da Silva FS, Abreu BJ. Overview of ultrasound usage trends in orthopedic and sports physiotherapy. *Crit Ultrasound J.* 2012 May 28;4(1):11.
- [25] Warden SJ, Metcalf BR, Kiss ZS, Cook JL, Purdam CR, Bennell KL, Crossley KM. Low-intensity pulsed ultrasound for chronic patellar tendinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Apr;47(4):467-71.
- [26] Larsson ME, Käll I, Nilsson-Helander K. Treatment of patellar tendinopathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Aug;20(8):1632-46.
- [27] Aronson J. Please, please me. *BMJ.* 1999 Mar 13;318(7185):716.
- [28] Kaptchuk Ted J. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine.* 1998;72:389–433
- [29] Kaptchuk TJ, Kerr CE, Zanger A. Placebo controls, exorcisms, and the devil. *Lancet.* 2009 Oct 10;374(9697):1234-5.

- [30] Kerr CE, Milne I, Kaptchuk TJ. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008 Feb,101(2):89–92.
- [31] Bensing JM, Verheul W. The silent healer: the role of communication in placebo effects. *Patient Educ Couns*. 2010 Sep,80(3):293-9.
- [32] Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014 Nov 5,84(3):623-37.
- [33] Arnold MH, Finniss DG, Kerridge I. Medicine's inconvenient truth: the placebo and nocebo effect. *Intern Med J*. 2014 Apr,44(4):398-405.
- [34] Jubb J, Bensing JM. The sweetest pill to swallow: how patient neurobiology can be harnessed to maximise placebo effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Dec,37(10 Pt 2):2709-20
- [35] Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010 Feb 20,375(9715):686-95. Review
- [36] Summerfield C, de Lange FP. Expectation in perceptual decision making: neural and computational mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Nov,15(11):745-56.
- [37] Kaptchuk TJ. Placebo studies and ritual theory: a comparative analysis of Navajo, acupuncture and biomedical healing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jun 27,366(1572):1849-58. Review.
- [38] Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Jul,16(7):403-18.
- [39] Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jun 27,366(1572):1859-69. Review.
- [40] Geuter S, Eippert F, Hindi Attar C, Büchel C. Cortical and subcortical responses to high and low effective placebo treatments. *Neuroimage*. 2013 Feb 15,67:227-36.
- [41] Lui F, Colloca L, Duzzi D, Anchisi D, Benedetti F, Porro CA. Neural bases of conditioned Placebo analgesia. *Pain*. 2010, 151(3):816–824.

- [42] Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placebo. *Trends Mol Med*. 2015 May;21(5):285-94.
- [43] Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutilleul S, Marigowda G, Kirsch I, Israel E, Kaptchuk TJ. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):119-26.
- [44] Dömötör Z, Szemerszky R, Köteles F. Subjective and objective effects of coffee consumption - caffeine or expectations? *Acta Physiol Hung*. 2015 Mar;102(1):77-85.
- [45] Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schyner RN, Nam BH, Nguyen LT, Park M, Rivers AL, McManus C, Kokkotou E, Drossman DA, Goldman P, Lembo AJ. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):999-1003.
- [46] El-Chammas K, Keyes J, Thompson N, Vijayakumar J, Becher D, Jackson JL. Pharmacologic treatment of pediatric headaches: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2013 Mar 1;167(3):250-8.
- [47] Tandjung R, Tang H, Fässler M, Huber CA, Rosemann T, Fent R, Badertscher N. The patient's perspective of placebo use in daily practice: a qualitative study. *Swiss Med Wkly*. 2014 Feb 13;144:w13899.
- [48] Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FD, Lewith G. Placebo use in the United Kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PLoS One*. 2013;8(3)
- [49] Louhiala P, Hemilä H, Puustinen R. Impure placebo is a useless concept. *Theor Med Bioeth*. 2015 Aug;36(4):279-89.
- [50] Hróbjartsson A. What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2002 May;55(5):430-5. Review.
- [51] Vase L, Petersen GL, Riley JL 3rd, Price DD. Factors contributing to large analgesic effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):36-44.

- [52] Rosenberg PB, Drye LT, Porsteinsson AP, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Newell J, Yesavage J, Lyketsos CG, CitAD Research Group. Change in agitation in Alzheimer's disease in the placebo arm of a nine-week controlled trial. *Int Psychogeriatr*. 2015 Aug 25;1-9.
- [53] Ito K, Corrigan B, Romero K, Anziano R, Neville J, Stephenson D, Lalonde R. Understanding placebo responses in Alzheimer's disease clinical trials from the literature meta-data and CAMD database. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(1):173-83.
- [54] Wolfe F, Michaud K. The Hawthorne effect, sponsored trials, and the overestimation of treatment effectiveness. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2216-20.
- [55] Parsons HM. What Happened at Hawthorne?: New evidence suggests the Hawthorne effect resulted from operant reinforcement contingencies. *Science*. 1974 Mar 8;183(4128):922-32.
- [56] Whitney CW, Von Korff M. Regression to the mean in treated versus untreated chronic pain. *Pain*. 1992 Sep;50(3):281-5.
- [57] Hróbjartsson A, Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *J Clin Epidemiol*. 2011 Nov;64(11):1223-9.
- [58] Kaptchuk TJ, Shaw J, Kerr CE, Conboy LA, Kelley JM, Csordas TJ, Lembo AJ, Jacobson EE. "Maybe I made up the whole thing": placebos and patients' experiences in a randomized controlled trial. *Cult Med Psychiatry*. 2009 Sep;33(3):382-411.
- [59] Venketasubramanian N, Lee CF, Wong KS, Chen CL. The value of patient selection in demonstrating treatment effect in stroke recovery trials: Lessons from the CHIMES Study of MLC601 (NeuroAiD). *J Evid Based Med*. 2015 Aug 20.
- [60] Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry*. 2015 Mar 1;2(3):246-257.

- [61] Rutherford BR, Pott E, Tandler JM, Wall MM, Roose SP, Lieberman JA. Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1,71(12):1409-21.
- [62] Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ*. 2009 Jan 27,338:a3115.
- [63] Schalkwijk S, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Declining efficacy in controlled trials of antidepressants: effects of placebo dropout. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Aug,17(8):1343-52.
- [64] Stathis P, Smpiliris M, Konitsiotis S, Mitsikostas DD. Nocebo as a potential confounding factor in clinical trials for Parkinson's disease treatment: a meta analysis. *Eur J Neurol*. 2013 Mar,20(3):527-33.
- [65] Allan LG, Siegel S. A signal detection theory analysis of the placebo effect. *Eval Health Prof*. 2002 Dec,25(4):410-20.
- [66] Bergmann JF, Chassany O, Gandiol J, Deblois P, Kanis JA, Segrestaa JM, Caulin C, Dahan R. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal*. 1994 Apr,29(1):41-7.
- [67] Häuser W, Tölle TR. Meta-analyses of pain studies: What we have learned. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Feb,29(1):131-46.
- [68] Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21,(1):MR000006.
- [69] Howick J, Friedemann C, Tsakok M, Watson R, Tsakok T, Thomas J, Perera R, Fleming S, Heneghan C. Are treatments more effective than placebos? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 May 15,8(5):e62599.

- [70] Vase L, Riley JL 3rd, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. 2002 Oct;99(3):443-52.
- [71] Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:565-90. Review.
- [72] Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL. Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain*. 1981 Jun;10(3):379-89.
- [73] Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):755-6.
- [74] Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*. 2001 Feb 15;90(3):205-15.
- [75] Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jun;64(6):648-53.
- [76] Benedetti F, Colloca L, Lanotte M, Bergamasco B, Torre E, Lopiano L. Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull*. 2004 Apr 30;63(3):203-11.
- [77] Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004 Nov;3(11):679-84. Review.
- [78] Schenk LA, Sprenger C, Geuter S, Büchel C. Expectation requires treatment to boost pain relief: an fMRI study. *Pain*. 2014 Jan;155(1):150-7.
- [79] Lund K, Vase L, Petersen GL, Jensen TS, Finnerup NB. Randomised controlled trials may underestimate drug effects: balanced placebo trial design. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84104.
- [80] Yue Z, Cai C, Ai-Fang Y, Feng-Min T, Li C, Bin W. The effect of placebo adherence on reducing cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2014 Mar;103(3):229-35.

- [81] Barrett B, Rakel D, Chewning B, Marchand L, Rabago D, Brown R, Scheder J, Schmidt R, Gern JE, Bone K, Thomas G, Barlow S, Bobula J. Rationale and methods for a trial assessing placebo, echinacea, and doctor-patient interaction in the common cold. *Explore (NY)*. 2007 Nov-Dec;3(6):561-72.
- [82] Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001 Mar 10;357(9258):757-62.
- [83] Bass MJ, Buck C, Turner L, Dickie G, Pratt G, Robinson HC. The physician's actions and the outcome of illness in family practice. *J Fam Pract*. 1986 Jul;23(1):43-7.
- [84] Bensing JM, Verheul W. The silent healer: the role of communication in placebo effects. *Patient Educ Couns*. 2010 Sep;80(3):293-9.
- [85] Roter DL, Frankel RM, Hall JA, Sluyter D. The expression of emotion through nonverbal behavior in medical visits. Mechanisms and outcomes. *J Gen Intern Med*. 2006 Jan;21 Suppl 1:S28-34. Review.
- [86] Neumann M, Bensing J, Wirtz M, Wübker A, Scheffer C, Tauschel D, Edelhäuser F, Ernstmann N, Pfaff H. The impact of financial incentives on physician empathy: a study from the perspective of patients with private and statutory health insurance. *Patient Educ Couns*. 2011 Aug;84(2):208-16.
- [87] Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, Marci CD, Kerr CE, Kirsch I, Jacobson EE, Riess H, Kaptchuk TJ. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*. 2009 Sep;71(7):789-97.
- [88] Jensen KB, Petrovic P, Kerr CE, Kirsch I, Raicek J, Cheetham A, Spaeth R, Cook A, Gollub RL, Kong J, Kaptchuk TJ. Sharing pain and relief: neural correlates of physicians during treatment of patients. *Mol Psychiatry*. 2014 Mar;19(3):392-8.
- [89] Kelley JM, Kraft-Todd G, Schapira L, Kossowsky J, Riess H. The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014 Apr 9;9(4):e94207.

- [90] Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000 Aug;53(8):786-92. Review.
- [91] de Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. *BMJ*. 1996 Dec 21-28;313(7072):1624-6.,
- [92] Buckalew LW, Ross S. Relationship of perceptual characteristics to efficacy of placebos. *Psychol Rep*. 1981 Dec;49(3):955-61.
- [93] Khan A, Bomminayuni EP, Bhat A, Faucett J, Brown WA. Are the colors and shapes of current psychotropics designed to maximize the placebo response? *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Jul;211(1):113-22
- [94] Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008 Mar 5;299(9):1016-7.
- [95] Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, Dwivedi A, Smith MS, Banks C, Allendorfer JB, Lang AE, Fleck DE, Linke MJ, Szaflarski JP. Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):794-802.
- [96] Andrade C. Cost of treatment as a placebo effect in psychopharmacology: importance in the context of generic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2015 Apr;76(4):e534-6.
- [97] Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, Stone DA, Nam BH, Kirsch I, Goldman RH. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):391-7.
- [98] Meissner K, Fässler M, Rücker G, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Schneider A, Antes G, Linde K. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med*. 2013 Nov 25;173(21):1941-51.
- [99] Fässler M, Meissner K, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Linde K. A systematic review found no consistent difference in effect between more and less intensive placebo interventions. *J Clin Epidemiol*. 2015 Apr;68(4):442-51.

- [100] Kong J, Spaeth R, Cook A, Kirsch I, Claggett B, Vangel M, Gollub RL, Smoller JW, Kaptchuk TJ. Are all placebo effects equal? Placebo pills, sham acupuncture, cue conditioning and their association. *PLoS One*. 2013 Jul 31;8(7):e67485.
- [101] Sorokin I, Schatz A, Welliver C. Placebo Medication and Sham Surgery Responses in Benign Prostatic Hyperplasia Treatments: Implications for Clinical Trials. *Curr Urol Rep*. 2015 Oct;16(10):544.
- [102] Justman S. From medicine to psychotherapy: the placebo effect. *Hist Human Sci*. 2011;24(1):95-107.
- [103] Rana JS, Mannam A, Donnell-Fink L, Gervino EV, Sellke FW, Laham RJ. Longevity of the placebo effect in the therapeutic angiogenesis and laser myocardial revascularization trials in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 15;95(12):1456-9.
- [104] Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):81-8.
- [105] Rosseland LA, Helgesen KG, Breivik H, Stubhaug A. Moderate-to-severe pain after knee arthroscopy is relieved by intraarticular saline: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2004 Jun;98(6):1546-5.
- [106] Welliver C, Kottwitz M, Feustel P, McVary K. Clinically and statistically significant changes seen in sham surgery arms of randomized controlled benign prostatic hyperplasia surgery trials. *J Urol*. 2015 Jul 1.
- [107] McRae C, Cherin E, Yamazaki TG, Diem G, Vo AH, Russell D, Ellgring JH, Fahn S, Greene P, Dillon S, Winfield H, Bjugstad KB, Freed CR. Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Apr;61(4):412-20.
- [108] Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, Shannon KM, Nauert GM, Perl DP, Godbold J, Freeman TB. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003 Sep;54(3):403-14.

- [109] Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull.* 2004 Mar;130(2):324-40. Review.
- [110] Kirsch I. Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Podd (2004). *Psychol Bull.* 2004 Mar;130(2):341-3.
- [111] Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):17-25.
- [112] Verne GN, Robinson ME, Vase L, Price DD. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain.* 2003 Sep;105(1-2):223-30.
- [113] Krummenacher P, Kossowsky J, Schwarz C, Brugger P, Kelley JM, Meyer A, Gaab J. Expectancy-induced placebo analgesia in children and the role of magical thinking. *J Pain.* 2014 Dec;15(12):1282-93.
- [114] Oktay C, Eken C, Goksu E, Dora B. Contribution of verbal suggestion to the therapeutic efficacy of an analgesic agent for acute primary headache. *Cephalalgia.* 2015 Jun;35(7):579-84.
- [115] Carlino E, Torta DM, Piedimonte A, Frisaldi E, Vighetti S, Benedetti F. Role of explicit verbal information in conditioned analgesia. *Eur J Pain.* 2015 Apr;19(4):546-53.
- [116] Staudinger MR, Büchel C. How initial confirmatory experience potentiates the detrimental influence of bad advice. *Neuroimage.* 2013 Aug 1;76:125-33.
- [117] Goebel MU, Hübell D, Kou W, Janssen OE, Katsarava Z, Limmroth V, Schedlowski M. Behavioral conditioning with interferon beta-1a in humans. *Physiol Behav.* 2005 Apr 13;84(5):807-14.
- [118] Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, Xie YF, Exton MS, Frede S, Canbay AE, Michel MC, Heemann U, Schedlowski M. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J.* 2002 Dec;16(14):1869-73.

- [119] Goebel MU, Meykadeh N, Kou W, Schedlowski M, Hengge UR. Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychother Psychosom.* 2008;77(4):227-34.
- [120] Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci.* 2003 May 15;23(10):4315-23.
- [121] Stockhorst U, Spennes-Saleh S, Körholz D, Göbel U, Schneider ME, Steingrüber HJ, Klosterhalfen S. Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response? *Brain Behav Immun.* 2000 Sep;14(3):198-218.
- [122] Tyc VL, Mulhern RK, Barclay DR, Smith BF, Bieberich AA. Variables associated with anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients receiving ondansetron antiemetic therapy. *J Pediatr Psychol.* 1997 Feb;22(1):45-58.
- [123] Jacobsen PB, Bovbjerg DH, Schwartz MD, Andrykowski MA, Futterman AD, Gilewski T, Norton L, Redd WH. Formation of food aversions in cancer patients receiving repeated infusions of chemotherapy. *Behav Res Ther.* 1993 Nov;31(8):739-48.
- [124] Nesse RM, Carli T, Curtis GC, Kleinman PD. Pretreatment nausea in cancer chemotherapy: a conditioned response? *Psychosom Med.* 1980 Jan;42(1):33-6.
- [125] Stockhorst U, Wiener JA, Klosterhalfen S, Klosterhalfen W, Aul C, Steingrüber HJ. Effects of overshadowing on conditioned nausea in cancer patients: an experimental study. *Physiol Behav.* 1998 Jul;64(5):743-53.
- [126] Stockhorst U, Enck P, Klosterhalfen S. Role of classical conditioning in learning gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol.* 2007 Jul 7;13(25):3430-7. Review.
- [127] Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci.* 1999 Jan 1;19(1):484-94.
- [128] Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain.* 2006 Sep;124(1-2):126-33.

- [129] Benedetti F, Lanotte M, Colloca L, Ducati A, Zibetti M, Lopiano L. Electrophysiological properties of thalamic, subthalamic and nigral neurons during the anti-parkinsonian placebo response. *J Physiol*. 2009 Aug 1;587(Pt 15):3869-83.
- [130] De la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001 Aug 10;293(5532):1164-6.
- [131] Strafella AP, Ko JH, Monchi O. Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1666-72.
- [132] Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: is it doping in sport competitions? *J Neurosci*. 2007 Oct 31;27(44):11934-9.
- [133] Pollo A, Carlino E, Benedetti F. The top-down influence of ergogenic placebos on muscle work and fatigue. *Eur J Neurosci*. 2008 Jul;28(2):379-88.
- [134] Bhugra D, Ventriglio A, Till A, Malhi G. Colour, culture and placebo response. *Int J Soc Psychiatry*. 2015 Sep;61(6):615-7.
- [135] He W, Tong Y, Zhao Y, Zhang L, Ben H, Qin Q, Huang F, Rong P. Review of controlled clinical trials on acupuncture versus sham acupuncture in Germany. *J Tradit Chin Med*. 2013 Jun;33(3):403-7.
- [136] Garud S, Brown A, Cheifetz A, Levitan EB, Kelly CP. Meta-analysis of the placebo response in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):875-91.
- [137] Tachibana Y, Narukawa M. Investigation of influencing factors on higher placebo response in East Asian versus Western clinical trials for partial epilepsy: a meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2013 May;33(5):315-24.
- [138] Brieger WR, Salami KK, Oshiname FO. Perceptions of drug color among drugsellers and consumers in rural southwestern Nigeria. *Res Social Adm Pharm*. 2007 Sep;3(3):303-19.
- [139] Benedetti F, Carlino E, Pollo A. How placebos change the patient's brain. 2011 Jan;36(1):339-54.

- [140] Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011 Oct 2;17(10):1228-30.
- [141] De La Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The biochemical bases for reward. Implications for the placebo effect. *Eval Health Prof*. 2002 Dec;25(4):387-98.
- [142] Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Feb;65(2):220-31.
- [143] De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2004 Jul 15;56(2):67-71. Review.
- [144] Brunoni AR, Tadini L, Fregni F. Changes in clinical trials methodology over time: a systematic review of six decades of research in psychopharmacology. *PLoS One*. 2010 Mar 3;5(3):e9479.
- [145] Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, Hofmann SG, Barsky AJ, Avorn J. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32(11):1041-56.
- [146] Enck P, Klosterhalfen S. The story of O--is oxytocin the mediator of the placebo response? *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Apr;21(4):347-50.
- [147] Kessner S, Sprenger C, Wrobel N, Wiech K, Bingel U. Effect of oxytocin on placebo analgesia: a randomized study. *JAMA*. 2013 Oct 23;310(16):1733-5.
- [148] Fricchione G, Stefano GB. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Med Sci Monit*. 2005 May;11(5):MS54-65.
- [149] Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):755-6.
- [150] Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature*. 1983 Nov 17-23;306(5940):264-5.

- [151] Atlas LY, Wager TD. A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: consistent findings and unanswered questions. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;225:37-69.
- [152] Jensen KB, Petzke F, Carville S, Choy E, Fransson P, Gracely RH, Vitton O, Marcus H, Williams SC, Ingvar M, Kosek E. Segregating the cerebral mechanisms of antidepressants and placebo in fibromyalgia. *J Pain*. 2014 Dec;15(12):1328-37.
- [153] Schienle A, Übel S, Scharmüller W. Placebo treatment can alter primary visual cortex activity and connectivity. *Neuroscience*. 2014 Mar 28;263:125-9.
- [154] Schienle A, Übel S, Schöngaßner F, Ille R, Scharmüller W. Disgust regulation via placebo: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014 Jul;9(7):985-90.
- [155] Zhang W, Guo J, Zhang J, Luo J. Neural mechanism of placebo effects and cognitive reappraisal in emotion regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jan 10;40:364-73
- [156] 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 Mar; 34(3):738-52.
- [157] Zubieta JK, Yau WY, Scott DJ, Stohler CS. Belief or Need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect. *Brain Behav Immun*. 2006 Jan;20(1):15-26.
- [158] Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002 Mar 1;295(5560):1737-40.
- [159] Navratilova E, Porreca F. Reward and motivation in pain and pain relief. *Nat Neurosci*. 2014 Oct;17(10):1304-12.
- [160] Sevel LS, Craggs JG, Price DD, Staud R, Robinson ME. Placebo Analgesia Enhances Descending Pain-Related Effective Connectivity: A Dynamic Causal Modeling Study of Endogenous Pain Modulation. *J Pain*. 2015 Aug;16(8):760-8.
- [161] Garris PA, Kilpatrick M, Bunin MA, Michael D, Walker QD, Wightman RM. Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature*. 1999 Mar 4;398(6722):67-9.

- [162] Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*. 2005 Mar 11;307(5715):1642-5.
- [163] Martini M, Lee MC, Valentini E, Iannetti GD. Intracortical modulation, and not spinal inhibition, mediates placebo analgesia. *Eur J Neurosci*. 2015 Feb;41(4):498-504.
- [164] Meissner K. The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Jun 27;366(1572):1808-17.
- [165] Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:433-69.
- [166] Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci*. 2001 Apr;4(4):437-41.
- [167] Wager TD, van Ast VA, Hughes BL, Davidson ML, Lindquist MA, Ochsner KN. Brain mediators of cardiovascular responses to social threat, part II: Prefrontal-subcortical pathways and relationship with anxiety. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):836-51.
- [168] Barrett B, Muller D, Rakel D, Rabago D, Marchand L, Scheder JC. Placebo, meaning, and health. *Perspect Biol Med*. 2006 Spring;49(2):178-98. Review.
- [169] Johansen O, Brox J, Flaten MA. Placebo and Nocebo responses, cortisol, and circulating beta-endorphin. *Psychosom Med*. 2003 Sep-Oct;65(5):786-90.
- [170] Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006 Nov 15;26(46):12014-22.
- [171] Crum AJ, Corbin WR, Brownell KD, Salovey P. Mind over milkshakes: mindsets, not just nutrients, determine ghrelin response. *Health Psychol*. 2011 Jul;30(4):424-9.

- [172] Ober K, Benson S, Vogelsang M, Bylica A, Günther D, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M. Plasma noradrenaline and state anxiety levels predict placebo response in learned immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Feb;91(2):220-6.
- [173] Benedetti F, Durando J, Vighetti S. Nocebo and placebo modulation of hypobaric hypoxia headache involves the cyclooxygenase-prostaglandins pathway. *Pain.* 2014 May;155(5):921-8.
- [174] Kamenica E, Naclerio R, Malani A. Advertisements impact the physiological efficacy of a branded drug. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 6;110(32):12931-5.
- [175] Schedlowski M, Pacheco-López G. The learned immune response: Pavlov and beyond. *Brain Behav Immun.* 2010 Feb;24(2):176-85.
- [176] Albring A, Wendt L, Benson S, Witzke O, Kribben A, Engler H, Schedlowski M. Placebo effects on the immune response in humans: the role of learning and expectation. *PLoS One.* 2012;7(11):e49477.
- [177] Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience.* 2015 Aug 10.
- [178] Kennedy W. The nocebo reaction. *Med World.* 1961 Sep;95:203-5.
- [179] Carlino E, Frisaldi E, Benedetti F. Pain and the context. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Jun;10(6):348-55.
- [180] Colagiuri B, Quinn VF, Colloca L. Nocebo hyperalgesia, partial reinforcement, and extinction. *J Pain.* 2015 Jul 10.
- [181] Mestre TA, Shah P, Marras C, Tomlinson G, Lang AE. Another face of placebo: the lessebo effect in Parkinson disease: meta-analyses. *Neurology.* 2014 Apr 22;82(16):1402-9.
- [182] van den Broeke EN, Geene N, van Rijn CM, Wilder-Smith OH, Oosterman J. Negative expectations facilitate mechanical hyperalgesia after high-frequency electrical stimulation of human skin. *Eur J Pain.* 2014 Jan;18(1):86-91.

- [183] Vögtle E, Barke A, Kröner-Herwig B. Nocebo hyperalgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1427-33.
- [184] Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jun;14(6):417-28.
- [185] Petersen GL, Finnerup NB, Colloca L, Amanzio M, Price DD, Jensen TS, Vase L. The magnitude of nocebo effects in pain: a meta-analysis. *Pain*. 2014 Aug;155(8):1426-34.
- [186] Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, Bartoletti R. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007 Nov;4(6):1708-12.
- [187] Lang EV, Hatsiopoulou O, Koch T, Berbaum K, Lutgendorf S, Kettenmann E, Logan H, Kaptchuk TJ. Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive procedures. *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):303-9.
- [188] Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):3572-9.
- [189] Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007 Jun 29;147(2):260-71. Epub 2007 Mar 26. Review.
- [190] Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Oliaro A, Maggi G. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain*. 1997 Jun;71(2):135-40.
- [191] Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, Telang F, Vaska P, Ding YS, Wong C, Swanson JM. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci*. 2003 Dec 10;23(36):11461-8.

- [192] Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystinin. *Prog Neurobiol.* 1997 Jun;52(2):109-25. Review.
- [193] Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA.* 2002 Feb 6;287(5):622-7. Review.
- [194] Pollo A, Carlino E, Vase L, Benedetti F. Preventing motor training through nocebo suggestions. *Eur J Appl Physiol.* 2012 Nov;112(11):3893-903.
- [195] Bottoms L, Buscombe R, Nicholettos A. The placebo and nocebo effects on peak minute power during incremental arm crank ergometry. *Eur J Sport Sci.* 2014;14(4):362-7.
- [196] Mercado R, Constantoyannis C, Mandat T, Kumar A, Schulzer M, Stoessl AJ, Honey CR. Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2006 Sep;21(9):1457-61.
- [197] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med.* 2011 Feb 16;3(70):70ra14.
- [198] Geuter S, Büchel C. Facilitation of pain in the human spinal cord by nocebo treatment. *J Neurosci.* 2013 Aug 21;33(34):13784-90.
- [199] Atlas LY, Wielgosz J, Whittington RA, Wager TD. Specifying the non-specific factors underlying opioid analgesia: expectancy, attention, and affect. *Psychopharmacology (Berl).* 2014 Mar;231(5):813-23
- [200] Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. Nocebo in clinical trials for depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2014 Jan 30;215(1):82-6.
- [201] Koog YH, Lee JS, Wi H. Clinically meaningful nocebo effect occurs in acupuncture treatment: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014 Aug;67(8):858-69
- [202] Jensen KB, Kaptchuk TJ, Kirsch I, Raicek J, Lindstrom KM, Berna C, Gollub RL, Ingvar M, Kong J. Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Sep 25;109(39):15959-64.

- [203] Argerakis NG, Positano RG, Positano RC, Boccio AK, Adler RS, Saboeiro GR, Dines JS. Ultrasound diagnosis and evaluation of plantar heel pain. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015 Mar;105(2):135-40.
- [204] Levy JC, Mizel MS, Clifford PD, Temple HT. Value of radiographs in the initial evaluation of nontraumatic adult heel pain. *Foot Ankle Int.* 2006 Jun;27(6):427-30.
- [205] Thomas JL, Christensen JC, Kravitz SR, Mendicino RW, Schuberth JM, Vanore JV, Weil LS Sr, Zlotoff HJ, Bouché R, Baker J; American College of Foot and Ankle Surgeons heel pain committee. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline-revision 2010. *J Foot Ankle Surg.* 2010 May-Jun;49(3 Suppl):S1-19.
- [206] De Maio M, Paine R, Mangine RE, Drez D Jr. Plantar fasciitis. *Orthopedics.* 1993 Oct;16(10):1153-63. Review.
- [207] Yi TI, Lee GE, Seo IS, Huh WS, Yoon TH, Kim BR. Clinical characteristics of the causes of plantar heel pain. *Ann Rehabil Med.* 2011 Aug;35(4):507-13.
- [208] Dunn JE, Link CL, Felson DT, Crincoli MG, Keysor JJ, McKinlay JB. Prevalence of foot and ankle conditions in a multiethnic community sample of older adults. *Am J Epidemiol.* 2004 Mar 1;159(5):491-8.
- [209] Riddle DL, Schappert SM. Volume of ambulatory care visits and patterns of care for patients diagnosed with plantar fasciitis: a national study of medical doctors. *Foot Ankle Int.* 2004 May;25(5):303-10.
- [210] Riddle DL, Pulisic M, Pidcoe P, Johnson RE. Risk factors for Plantar fasciitis: a matched case-control study. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 May;85-A(5):872-7.
- [211] Sobhani S, Dekker R, Postema K, Dijkstra PU. Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: A systematic review. *Scand J Med Sci Sports.* 2013 Dec;23(6):669-86.
- [212] Lopes AD, Hespanhol Júnior LC, Yeung SS, Costa LO. What are the main running-related musculoskeletal injuries? A Systematic Review. *Sports Med.* 2012 Oct 1;42(10):891-905.

- [213] Tenforde AS, Sayres LC, McCurdy ML, Collado H, Sainani KL, Fredericson M. Overuse injuries in high school runners: lifetime prevalence and prevention strategies. *PM R*. 2011 Feb;3(2):125-31.
- [214] Scher DL, Belmont PJ Jr, Bear R, Mountcastle SB, Orr JD, Owens BD. The incidence of plantar fasciitis in the United States military. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Dec;91(12):2867-72.
- [215] Taunton JE, Ryan MB, Clement DB, McKenzie DC, Lloyd-Smith DR, Zumbo BD. A retrospective case-control analysis of 2002 running injuries. *Br J Sports Med*. 2002 Apr;36(2):95-101.
- [216] Orchard J. Plantar fasciitis. *BMJ*. 2012 Oct 10;345
- [217] Irving DB, Cook JL, Young MA, Menz HB. Impact of chronic plantar heel pain on health-related quality of life. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008 Jul-Aug;98(4):283-9.
- [218] Tong KB, Furia J. Economic burden of plantar fasciitis treatment in the United States. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2010 May;39(5):227-31.
- [219] Uden H, Boesch E, Kumar S. Plantar fasciitis - to jab or to support? A systematic review of the current best evidence. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:155-64.
- [220] Stecco C, Corradin M, Macchi V, Morra A, Porzionato A, Biz C, De Caro R. Plantar fascia anatomy and its relationship with Achilles tendon and paratenon. *J Anat*. 2013 Dec;223(6):665-76.
- [221] Chen YN, Chang CW, Li CT, Chang CH, Lin CF. Finite element analysis of plantar fascia during walking: a quasi-static simulation. *Foot Ankle Int*. 2015 Jan;36(1):90-7.
- [222] Pomeroy G, Wilton J, Anthony S. Entrapment neuropathy about the foot and ankle: an update. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Jan;23(1):58-66.
- [223] Neufeld SK, Cerrato R. Plantar fasciitis: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008 Jun;16(6):338-46. Review.

- [224] Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2003 May-Jun;93(3):234-7.
- [225] Maffulli N, Khan KM, Puddu G. Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology. *Arthroscopy.* 1998 Nov-Dec;14(8):840-3.
- [226] Rompe JD. Plantar fasciopathy. *Sports Med Arthrosc.* 2009 Jun;17(2):100-4.
- [227] Kayhan A, Gökay NS, Alpaslan R, Demirok M, Yılmaz İ, Gökçe A. Sonographically guided corticosteroid injection for treatment of plantar fasciosis. *J Ultrasound Med.* 2011 Apr;30(4):509-15.
- [228] Miller LE, Latt DL. Chronic Plantar Fasciitis is Mediated by Local Hemodynamics: Implications for Emerging Therapies. *N Am J Med Sci.* 2015 Jan;7(1):1-5.
- [229] Bolgla LA, Malone TR. Plantar fasciitis and the windlass mechanism: a biomechanical link to clinical practice. *J Athl Train.* 2004 Jan;39(1):77-82.
- [230] Del Buono A, Battery L, Denaro V, Maccauro G, Maffulli N. Tendinopathy and inflammation: some truths. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Jan-Mar;24(1 Suppl 2):45-50. Review.
- [231] Riley G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Feb;43(2):131-42.
- [232] Sahin N, Oztürk A, Atıcı T. Foot mobility and plantar fascia elasticity in patients with plantar fasciitis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2010;44(5):385-91.
- [233] Vohra PK, Kincaid BR, Japour CJ, Sobel E. Ultrasonographic evaluation of plantar fascia bands. A retrospective study of 211 symptomatic feet. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002 Sep;92(8):444-9.
- [234] Solan MC, Carne A, Davies MS. Gastrocnemius shortening and heel pain. *Foot Ankle Clin.* 2014 Dec;19(4):719-38.

- [235] Garrett TR, Neibert PJ. The effectiveness of a gastrocnemius-soleus stretching program as a therapeutic treatment of plantar fasciitis. *J Sport Rehabil.* 2013 Nov;22(4):308-12.
- [236] Menz HB, Zammit GV, Landorf KB, Munteanu SE. Plantar calcaneal spurs in older people: longitudinal traction or vertical compression? *J Foot Ankle Res.* 2008 Aug 11;1(1):7.
- [237] Shmokler RL, Bravo AA, Lynch FR, Newman LM. A new use of instrumentation in fluoroscopy controlled heel spur surgery. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1988 Apr;78(4):194-7.
- [238] Toomey EP. Plantar heel pain. *Foot Ankle Clin.* 2009 Jun;14(2):229-45.
- [239] Johal KS, Milner SA. Plantar fasciitis and the calcaneal spur: Fact or fiction? *Foot Ankle Surg.* 2012 Mar;18(1):39-41.
- [240] Zhou B, Zhou Y, Tao X, Yuan C, Tang K. Classification of Calcaneal Spurs and Their Relationship With Plantar Fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2015 Jul-Aug;54(4):594-600.
- [241] Kuyucu E, Koçyiğit F, Erdil M. The association of calcaneal spur length and clinical and functional parameters in plantar fasciitis. *Int J Surg.* 2015 Jul
- [242] Moroney PJ, O'Neill BJ, Khan-Bhambro K, O'Flanagan SJ, Keogh P, Kenny PJ. The conundrum of calcaneal spurs: do they matter? *Foot Ankle Spec.* 2014 Apr;7(2):95-101.
- [243] Beeson P. Plantar fasciopathy: revisiting the risk factors. *Foot Ankle Surg.* 2014 Sep;20(3):160-5.
- [244] Lee HS, Choi YR, Kim SW, Lee JY, Seo JH, Jeong JJ. Risk factors affecting chronic rupture of the plantar fascia. *Foot Ankle Int.* 2014 Mar;35(3):258-63.
- [245] Waclawski ER, Beach J, Milne A, Yacyshyn E, Dryden DM. Systematic review: plantar fasciitis and prolonged weight bearing. *Occup Med (Lond).* 2015 Mar;65(2):97-106.

- [246] Reb CW, Schick FA, Karanjia HN, Daniel JN. High Prevalence of Obesity and Female Gender Among Patients With Concomitant Tibialis Posterior Tendonitis and Plantar Fasciitis. *Foot Ankle Spec.* 2015 Apr 24.
- [247] Hotta T, Nishiguchi S, Fukutani N, Tashiro Y, Adachi D, Morino S, Aoyama T. The Association between plantar heel pain and running surfaces in competitive long-distance male runners. *J Sports Med Phys Fitness.* 2015 May 5.
- [248] Golightly YM, Hannan MT, Dufour AB, Hillstrom HJ, Jordan JM. Foot disorders associated with overpronated and oversupinated foot function: the Johnston County osteoarthritis project. *Foot Ankle Int.* 2014 Nov;35(11):1159-65.
- [249] Fredericson M, Misra AK. Epidemiology and aetiology of marathon running injuries. *Sports Med.* 2007;37(4-5):437-9.
- [250] Rompe JD, Furia J, Weil L, Maffulli N. Shock wave therapy for chronic plantar fasciopathy. *Br Med Bull.* 2007;81-82:183-208.
- [251] Lee CH, Dellon AL. Prognostic ability of Tinel sign in determining outcome for decompression surgery in diabetic and nondiabetic neuropathy. *Ann Plast Surg.* 2004 Dec;53(6):523-7.
- [252] Klein SE, Dale AM, Hayes MH, Johnson JE, McCormick JJ, Racette BA. Clinical presentation and self-reported patterns of pain and function in patients with plantar heel pain. *Foot Ankle Int.* 2012 Sep;33(9):693-8.
- [253] Buchbinder R. Clinical practice. Plantar fasciitis. *N Engl J Med.* 2004 May20;350(21):2159-66. Review.
- [254] Jeong E, Afolayan J, Carne A, Solan M. Ultrasound scanning for recalcitrant plantar fasciopathy. Basis of a new classification. *Skeletal Radiol.* 2013 Mar;42(3):393-8.
- [255] Hoffman DF, Grothe HL, Bianchi S. Sonographic evaluation of hindfoot disorders. *J Ultrasound.* 2014 Apr 8;17(2):141-50. Review.
- [256] Fleischer AE, Albright RH, Crews RT, Kelil T, Wrobel JS. Prognostic Value of Diagnostic Sonography in Patients With Plantar Fasciitis. *J Ultrasound Med.* 2015 Aug 25.

- [257] Mahowald S, Legge BS, Grady JF. The correlation between plantar fascia thickness and symptoms of plantar fasciitis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2011 Sep-Oct;101(5):385-9.
- [258] Sabir N, Demirlenk S, Yagci B, Karabulut N, Cubukcu S. Clinical utility of sonography in diagnosing plantar fasciitis. *J Ultrasound Med.* 2005 Aug;24(8):1041-8.
- [259] McNally EG, Shetty S. Plantar fascia: imaging diagnosis and guided treatment. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2010 Sep;14(3):334-43.
- [260] Mohseni-Bandpei MA, Nakhaee M, Mousavi ME, Shakourirad A, Safari MR, Vahab Kashani R. Application of ultrasound in the assessment of plantar fascia in patients with plantar fasciitis: a systematic review. *Ultrasound Med Biol.* 2014 Aug;40(8):1737-54.
- [261] Maier M, Steinborn M, Schmitz C, Stähler A, Köhler S, Pfahler M, Dürr HR, Refior HJ. Extracorporeal shock wave application for chronic plantar fasciitis associated with heel spurs: prediction of outcome by magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2000 Oct;27(10):2455-62.
- [262] Ozdemir H, Ozdemir A, Söyücü Y, Urgüden M. The role of bone scintigraphy in determining the etiology of heel pain. *Ann Nucl Med.* 2002 Sep;16(6):395-401.
- [263] Martin RL, Davenport TE, Reischl SF, McPoil TG, Matheson JW, Wukich DK, McDonough CM; American Physical Therapy Association. Heel pain-plantar fasciitis: revision 2014. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014 Nov;44(11):A1-33.
- [264] Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(6):561-70.
- [265] Lohrer H, Nauck T, Dorn-Lange NV, Schöll J, Vester JC. Comparison of radial versus focused extracorporeal shock waves in plantar fasciitis using functional measures. *Foot Ankle Int.* 2010 Jan;31(1):1-9.

- [266] Rompe JD, Cacchio A, Weil L Jr, Furia JP, Haist J, Reiners V, Schmitz C, Maffulli N. Plantar fascia-specific stretching versus radial shock-wave therapy as initial treatment of plantar fasciopathy. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Nov 3;92(15):2514-22.
- [267] Paez-Moguer J, Budiman-Mak E, Cuesta-Vargas AI. Cross-cultural adaptation and validation of the Foot Function Index to Spanish. *Foot Ankle Surg.* 2014 Mar;20(1):34-9.
- [268] Landorf KB, Radford JA, Hudson S. Minimal Important Difference (MID) of two commonly used outcome measures for foot problems. *J Foot Ankle Res.* 2010 May 14;3:7.
- [269] Klein SE, Dale AM, Hayes MH, Johnson JE, McCormick JJ, Racette BA. Clinical presentation and self-reported patterns of pain and function in patients with plantar heel pain. *Foot Ankle Int.* 2012 Sep;33(9):693-8.
- [270] Yi TI, Lee GE, Seo IS, Huh WS, Yoon TH, Kim BR. Clinical characteristics of the causes of plantar heel pain. *Ann Rehabil Med.* 2011 Aug;35(4):507-13
- [271] Wolgin M, Cook C, Graham C, Mauldin D. Conservative treatment of plantar heel pain: long-term follow-up. *Foot Ankle Int.* 1994 Mar;15(3):97-102.
- [272] Sweeting D, Parish B, Hooper L, Chester R. The effectiveness of manual stretching in the treatment of plantar heel pain: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2011 Jun 25;4:19.
- [273] Hawke F, Burns J, Radford JA, du Toit V. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006801.
- [274] Czerniak E, Davidson M. Placebo, a historical perspective. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 Nov;22(11):770-4.
- [275] Donley BG, Moore T, Sferra J, Gozdanovic J, Smith R. The efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory medication (NSAID) in the treatment of plantar fasciitis: a randomized, prospective, placebo-controlled study. *Foot Ankle Int.* 2007;28:20-3.

[276] Li Z, Yu A, Qi B, Zhao Y, Wang W, Li P, Ding J. Corticosteroid versus placebo injection for plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2015 Jun;9(6):2263-2268.

[277] Díaz López AM, Guzmán Carrasco P. [Effectiveness of different physical therapy in conservative treatment of plantar fasciitis: systematic review]. *Rev Esp Salud Publica*. 2014 Jan-Feb;88(1):157-78.

[278] Rathleff MS, Mølgaard CM, Fredberg U, Kaalund S, Andersen KB, Jensen TT, Aaskov S, Olesen JL. High-load strength training improves outcome in patients with plantar fasciitis: A randomized controlled trial with 12-month follow-up. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Jun;25(3):e292-300.

[279] Podolsky R, Kalichman L. Taping for plantar fasciitis. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2015;28(1):1-6.

[280] Konjen N, Napnark T, Janchai S. A comparison of the effectiveness of radial extracorporeal shock wave therapy and ultrasound therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2015 Jan;98 Suppl 1:S49-56.

[281] Macias DM, Coughlin MJ, Zang K, Stevens FR, Jastifer JR, Doty JF. Low-Level Laser Therapy at 635 nm for Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Placebo-Controlled, Randomized Study. *J Foot Ankle Surg*. 2015 Sep-Oct;54(5):768-72.

[282] Ajimsha MS, Binsu D, Chithra S. Effectiveness of myofascial release in the management of plantar heel pain: a randomized controlled trial. *Foot (Edinb)*. 2014 Jun;24(2):66-71.

[283] Cotchett MP, Munteanu SE, Landorf KB. Effectiveness of trigger point dry needling for plantar heel pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2014 Aug;94(8):1083-94.

[284] Renan-Ordine R, Albuquerque-Sendín F, de Souza DP, Cleland JA, Fernández-de-Las-Peñas C. Effectiveness of myofascial trigger point manual therapy combined with a self-stretching protocol for the management of plantar heel pain: a randomized controlled trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011 Feb;41(2):43-50.

- [285] Saban B, Deutscher D, Ziv T. Deep massage to posterior calf muscles in combination with neural mobilization exercises as a treatment for heel pain: a pilot randomized clinical trial. *Man Ther.* 2014 Apr;19(2):102-8.
- [286] Brook J, Dauphinee DM, Korpinen J, Rawe IM. Pulsed radiofrequency electromagnetic field therapy: a potential novel treatment of plantar fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2012 May-Jun;51(3):312-6.
- [287] Osborne HR, Allison GT. Treatment of plantar fasciitis by LowDye taping and iontophoresis: short term results of a double blinded, randomised, placebo controlled clinical trial of dexamethasone and acetic acid. *Br J Sports Med.* 2006 Jun;40(6):545-9.
- [288] Lee WC, Wong WY, Kung E, Leung AK. Effectiveness of adjustable dorsiflexion night splint in combination with accommodative foot orthosis on plantar fasciitis. *J Rehabil Res Dev.* 2012;49(10):1557-64.
- [289] Clark RJ, Tighe M. The effectiveness of acupuncture for plantar heel pain: a systematic review. *Acupunct Med.* 2012 Dec;30(4):298-306.
- [290] Kumnerddee W, Pattapong N. Efficacy of electro-acupuncture in chronic plantar fasciitis: a randomized controlled trial. *Am J Chin Med.* 2012;40(6):1167-76.
- [291] Brantingham JW, Bonnefin D, Perle SM, Cassa TK, Globe G, Pribicevic M, Hicks M, Korporaal C. Manipulative therapy for lower extremity conditions: update of a literature review. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012 Feb;35(2):127-66.
- [292] Franceschi F, Papalia R, Franceschetti E, Paciotti M, Maffulli N, Denaro V. Platelet-rich plasma injections for chronic plantar fasciopathy: a systematic review. *Br Med Bull.* 2014 Dec;112(1):83-95.
- [293] Díaz-Llopis IV, Rodríguez-Ruiz CM, Mulet-Perry S, Mondéjar-Gómez FJ, Climent-Barberá JM, Cholbi-Llobel F. Randomized controlled study of the efficacy of the injection of botulinum toxin type A versus corticosteroids in chronic plantar fasciitis: results at one and six months. *Clin Rehabil.* 2012 Jul;26(7):594-606.

- [294] Niewald M, Holtmann H, Prokein B, Hautmann MG, Rösler HP, Graeber S, Dzierma Y, Ruebe C, Fleckenstein J. Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up. *Radiat Oncol.* 2015 Aug 19;10:174.
- [295] Goff JD, Crawford R. Diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Am Fam Physician.* 2011 Sep 15;84(6):676-82.
- [296] Tweed JL, Barnes MR, Allen MJ, Campbell JA. Biomechanical consequences of total plantar fasciotomy: a review of the literature. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2009 Sep-Oct;99(5):422-30. Review.
- [297] Tay KS, Ng YC, Singh IR, Chong KW. Open technique is more effective than percutaneous technique for TOPAZ radiofrequency coblation for plantar fasciitis. *Foot Ankle Surg.* 2012 Dec;18(4):287-92.
- [298] Monteagudo M, Maceira E, Garcia-Virto V, Canosa R. Chronic plantar fasciitis: plantar fasciotomy versus gastrocnemius recession. *Int Orthop.* 2013 Sep;37(9):1845-50.
- [299] Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet.* 1980 Dec 13;2(8207):1265-8.
- [300] Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M. Influence of shock waves on fracture healing. *Urology.* 1992 Jun; 39(6):529-32.
- [301] Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop.* 1991;15(3):181-4.
- [302] Dahmen GP, Meiss L, Nam VC, Skruodies B: Extrakorporale Stosswellentherapie (ESWT) im knochennahen Weichteilbereich an der Schulter. *Extr Orthopaedica* 1992; 11: 25-27
- [303] Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, Shock wave technology and application: an update. *Eur Urol.* 2011 May;59(5):784-96. Review.

- [304] Pishchalnikov YA, Williams JC, McAteer JA. Bubble proliferation in the cavitation field of a shock wave lithotripter. *J Acoust Soc Am*. 2011 Aug;130(2)
- [305] Gerdesmeyer L, Maier M, Haake M, Schmitz C Physical-technical principles of extracorporeal shockwave therapy *Orthopade*. 2002 Jul;31(7):610-7
- [306] Chang KV, Chen SY, Chen WS, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of focused shock wave therapy of different intensity levels and radial shock wave therapy for treating plantar fasciitis: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Jul;93(7):1259-68.
- [307] Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009 Jan;10(1):63-73. Review.
- [308] Jahed Z, Shams H, Mehrbod M, Mofrad MR. Mechanotransduction pathways linking the extracellular matrix to the nucleus. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2014;310:171-220.
- [309] Ha CH, Kim S, Chung J, An SH, Kwon K. Extracorporeal shock wave stimulates expression of the angiogenic genes via mechanosensory complex in endothelial cells: mimetic effect of fluid shear stress in endothelial cells. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):4168-77.
- [310] Visco V, Vulpiani MC, Torrisi MR, Ferretti A, Pavan A, Vetrano M. Experimental studies on the biological effects of extracorporeal shock wave therapy on tendon models. A review of the literature. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 Nov 17;4(3):357-61.
- [311] Takahashi N, Wada Y, Ohtori S, Saisu T, Moriya H. Application of shock waves to rat skin decreases calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in dorsal root ganglion neurons. *Auton Neurosci*. 2003 Sep 30;107(2):81-4.
- [312] Rompe JD. Shock wave therapy for chronic Achilles tendon pain: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Apr;445:276-7

[313] Keil H, Mueller W, Herold-Mende C, Gebhard MM, Germann G, Engel H, Reichenberger MA. Preoperative shock wave treatment enhances ischemic tissue survival, blood flow and angiogenesis in a rat skin flap model. *Int J Surg*. 2011 Jan 21.

[314] Mittermayr R, Hartinger J, Antonic V, Meini A, Pfeifer S, Stojadinovic A, Schaden W, Redl H. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) minimizes ischemic tissue necrosis irrespective of application time and promotes tissue revascularization by stimulating angiogenesis. *Ann Surg*. 2011 May;253(5):1024-32.

[315] Berta L, Fazzari A, Ficco AM, Enrica PM, Catalano MG, Frairia R. Extracorporeal shock waves enhance normal fibroblast proliferation in vitro and activate mRNA expression for TGF-beta1 and for collagen types I and III. *ActaOrthop*. 2009 Oct;80(5):612-7.

[316] Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, Kuo YR, Huang HC, Huang YT, Sun YC, Wang FS. Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression. *J Orthop Res*. 2004 Jul;22(4):854-61

[317] Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS, Yang LC. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. *J Orthop Res*. 2003 Nov;21(6):984-9.

[318] Meglio FD, Nurzynska D, Castaldo C, Miraglia R, Romano V, De Angelis A, Piegari E, Russo S, Montagnani S. Cardiac shock wave therapy: assessment of safety and new insights into mechanisms of tissue regeneration. *J Cell Mol Med*. 2011 Jul 27.

[319] Fu M, Sun CK, Lin YC, Wang CJ, Wu CJ, Ko SF, Chua S, Sheu JJ, Chiang CH, Shao PL, Leu S, Yip HK. Extracorporeal shock wave therapy reverses ischemia-related left ventricular dysfunction and remodeling:

[320] Van der Jagt OP, Piscaer TM, Schaden W, Weinans H. Unfocused extracorporeal shockwaves induce anabolic effects in rat bone. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Jan 5;93(1):38-48.

- [321] Hofmann A, Ritz U, Hessmann MH, Alini M, Rommens PM, Rompe JD. Extracorporeal shock wave-mediated changes in proliferation, differentiation, and gene expression of human osteoblasts. *J Trauma*. 2008 Dec;65(6):1402-10.
- [322] Cacchio A, Giordano L, Colafarina O, Rompe JD, Tavernese E, Ioppolo F, Flamini S, Spacca G, Santilli V. Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Nov;91(11):2589-97.
- [323] John P. Furia, Paul J. Juliano, Allison M. Wade, Wolfgang Schaden and Rainer Mittermayr Shock Wave Therapy Compared with Intramedullary Screw Fixation for Nonunion of Proximal Fifth Metatarsal Metaphyseal-Diaphyseal Fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 92:846-854. April 2010
- [324] Hausdorf J, Lemmens MA, Heck KD, Grolms N, Korr H, Kertschanska S, Steinbusch HW, Schmitz C, Maier M. Selective loss of unmyelinated nerve fibers after extracorporeal shockwave application to the musculoskeletal system. *Neuroscience*. 2008 Jul 31;155(1):138-44.
- [325] Maier M, Averbek B, Milz S, Refior HJ, Schmitz C. Substance P and prostaglandin E2 release after shock wave application to the rabbit femur. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Jan;(406):237-45.
- [326] Klonschinski T, Ament SJ, Schlereth T, Rompe JD, Birklein F. Application of local anesthesia inhibits effects of low-energy extracorporeal shock wave treatment (ESWT) on nociceptors. *Pain Med*. 2011 Oct;12(10):1532-7.
- [327] Yin MC, Ye J, Yao M, Cui XJ, Xia Y, Shen QX, Tong ZY, Wu XQ, Ma JM, Mo W. Is extracorporeal shock wave therapy clinical efficacy for relief of chronic, recalcitrant plantar fasciitis? A systematic review and meta-analysis of randomized placebo or active-treatment controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Aug;95(8):1585-93.
- [328] Speed C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence. *Br J Sports Med*. 2014 Nov;48(21):1538-42.

[329] Aqil A, Siddiqui MR, Solan M, Redfern DJ, Gulati V, Cobb JP. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: a meta-analysis of RCTs. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Nov;471(11):3645-52.

[330] Zhiyun L, Tao J, Zengwu S. Meta-analysis of high-energy extracorporeal shock wave therapy in recalcitrant plantar fasciitis. *Swiss Med Wkly.* 2013 Jul 7;143:w13825.

[331] Dizon JN, Gonzalez-Suarez C, Zamora MT, Gambito ED. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in chronic plantar fasciitis: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013 Jul;92(7):606-20.

[332] Gerdesmeyer L, Frey C, Vester J, Maier M, Weil L Jr, Weil L Sr, Russlies M, Stienstra J, Scurran B, Fedder K, Diehl P, Lohrer H, Henne M, Gollwitzer H. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. *Am J Sports Med.* 2008 Nov;36(11):2100-9.

[333] Ibrahim MI, Donatelli RA, Schmitz C, Hellman MA, Buxbaum F. Chronic plantar fasciitis treated with two sessions of radial extracorporeal shock wave therapy. *Foot Ankle Int.* 2010 May;31(5):391-7.

[334] Rompe JD, Segal NA, Cacchio A, Furia JP, Morral A, Maffulli N. Home training, local corticosteroid injection, or radial shock wave therapy for greater trochanter pain syndrome. *Am J Sports Med.* 2009 Oct;37(10):1981-90.

[335] Vidal X, Morral A, Costa L, Tur M. Radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) in the treatment of spasticity in cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *NeuroRehabilitation.* 2011;29(4):413-9.

[336] Kersten P, White PJ, Tennant A. Is the pain visual analogue scale linear and responsive to change? An exploration using Rasch analysis. *PLoS One.* 2014 Jun 12;9(6):e99485.

[337] Mongini F, Evangelista A, Rota E, Ferrero L, Ugolini A, Milani C, Ceccarelli M, Joffrain L, Ciccone G, Galassi C. Further evidence of the positive effects of an educational and physical program on headache, neck and shoulder pain in a working community. *J Headache Pain.* 2010 Oct;11(5):409-15.

- [338] Marrugat J, Vila J, Paven M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clínica (Bar)*. 1998 Vol 111: pag 267-276.
- [339] Dawes P, Hopkins R, Munro KJ. Placebo effects in hearing-aid trials are reliable. *Int J Audiol*. 2013 Jul;52(7):472-7.
- [340] Craggs JG, Price DD, Robinson ME. Enhancing the placebo response: functional magnetic resonance imaging evidence of memory and semantic processing in placebo analgesia. *J Pain*. 2014 Apr;15(4):435-46.
- [341] Nehama Y, Rabinowitz I, Baruch Y, Mandel A, Lurie I, Barak Y. Debunking the placebo effect in depression: the effect of patient and investigator expectation on escitalopram efficacy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 Mar;29(2):106-10.
- [342] Lou JS, Dimitrova DM, Hammerschlag R, Nutt J, Hunt EA, Eaton RW, Johnson SC, Davis MD, Arnold GC, Andrea SB, Oken BS. Effect of expectancy and personality on cortical excitability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Aug;28(9):1257-62.
- [343] Darragh M, Booth RJ, Koschwanetz HE, Sollers J 3rd, Broadbent E. Expectation and the placebo effect in inflammatory skin reactions: a randomised-controlled trial. *J Psychosom Res*. 2013 May;74(5):439-43.
- [344] Vits S, Cesko E, Benson S, Rueckert A, Hillen U, Schadendorf D, Schedlowski M. Cognitive factors mediate placebo responses in patients with house dust mite allergy. *PLoS One*. 2013 Nov 18;8(11):e79576.
- [345] Bosch PC. Examination of the significant placebo effect in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology*. 2014 Aug;84(2):321-6.
- [346] Peciña M, Azhar H, Love TM, Lu T, Fredrickson BL, Stohler CS, Zubieta JK. Personality trait predictors of placebo analgesia and neurobiological correlates. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Mar;38(4):639-46.

- [347] Vase L, Vollert J, Finnerup NB, Miao X, Atkinson G, Marshall S, Nemeth R, Lange B, Liss C, Price DD, Maier C, Jensen TS, Segerdahl M. Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. *Pain*. 2015 Sep;156(9):1795-802.
- [348] Evers S, Marziniak M, Frese A, Grlow I. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. *Cephalalgia* 2009; 29:436-44.
- [349] Häuser W, Bartram-Wunn E, Bartram C, Reinecke H, Tölle T. Systematic review: Placebo response in drug trials of fibromyalgia syndrome and painful peripheral diabetic neuropathy-magnitude and patient-related predictors. *Pain*. 2011 Aug;152(8):1709-17.
- [350] Arakawa A, Kaneko M, Narukawa M. An investigation of factors contributing to higher levels of placebo response in clinical trials in neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2015 Feb;35(2):67-81.
- [351] Marostica E, Russu A, Yang S, De Nicolao G, Zamuner S, Beerah M. Population model of longitudinal FEV1 data in asthmatics: meta-analysis and predictability of placebo response. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2014 Dec;41(6):553-69.
- [352] Martelli M, Cardinali L, Barlafante G, Pizzolorusso G, Renzetti C, Cerritelli F. Do placebo effects associated with sham osteopathic procedure occur in newborns? Results of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2014 Apr;22(2):197-202.
- [353] General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014 Summer;81(3):14-8.
- [354] La Vaque TJ, Rossiter T. The ethical use of placebo controls in clinical research: the Declaration of Helsinki. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2001 Mar;26(1):23-37.

- [355] Dollfus S, Lecardeur L, Morello R, Etard O. Placebo Response in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Trials of Treatment of Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull.* 2015 Jun 18.
- [356] Welten CC, Koeter MW, Wohlfarth T, Storosum JG, van den Brink W, Gispen-de Wied CC, Leufkens HG, Denys DA. Placebo response in antipsychotic trials of patients with acute mania: Results of an individual patient data meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Jul;25(7):1018-26.
- [357] Winkler A, Rief W. Effect of Placebo Conditions on Polysomnographic Parameters in Primary Insomnia: A Meta-Analysis. *Sleep.* 2015 Jun 1;38(6):925-31.
- [358] Mbizvo GK, Nolan SJ, Nurmikko TJ, Goebel A. Placebo responses in long-standing complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2015 Feb;16(2):99-115.
- [359] Yang S, Gomeni R, Beerah M. Does short-term placebo response predict the long-term observation? Meta-analysis on forced expiratory volume in 1 second from asthma trials. *J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;54(11):1207-13.
- [360] Agid O, Siu CO, Potkin SG, Kapur S, Watsky E, Vanderburg D, Zipursky RB, Remington G. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry.* 2013 Nov;170(11):1335-44.
- [361] Weimer K, Colloca L, Enck P. Age and sex as moderators of the placebo response – an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology.* 2015;61(2):97-108.
- [362] Abul K, Ozer D, Sakizlioglu SS, Buyuk AF, Kaygusuz MA. Detection of normal plantar fascia thickness in adults via the ultrasonographic method. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2015 Jan-Feb;105(1):8-13.
- [363] Lebreuilly R, Sakkour S, Lebreuilly J. The influence of culture in the oral expression of pain: comparative study between French and Syrian cancer patients. *Bull Cancer.* 2013 Mar;100(3):231-6.
- [364] McGrath PA. Psychological aspects of pain perception. *Arch Oral Biol.* 1994;39 Suppl:55S-62S. Review.

[365] Scheef L, Jankowski J, Daamen M, Weyer G, Klingenberg M, Renner J, Mueckter S, Schürmann B, Musshoff F, Wagner M, Schild HH, Zimmer A, Boecker H. An fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes. *Pain*. 2012 Aug;153(8):1702-14.

[366] Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain*. 2012 Mar;153(3):602-18.

[367] Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*. 2010 Aug;150(2):309-18.

[368] Martel MO, Wasan AD, Edwards RR. Sex differences in the stability of conditioned pain modulation (CPM) among patients with chronic pain. *Pain Med*. 2013 Nov;14(11):1757-68.

[369] Tschugg A, Löscher WN, Hartmann S, Neururer S, Wildauer M, Thomé C. Gender Influences Radicular Pain Perception in Patients with Lumbar Disc Herniation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Sep;24(9):771-6.

[370] Hammer DS, Adam F, Kreutz A, Rupp S, Kohn D, Seil R. Ultrasonographic evaluation at 6-month follow-up of plantar fasciitis after extracorporeal shock wave therapy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005 Feb;125(1):6-9.

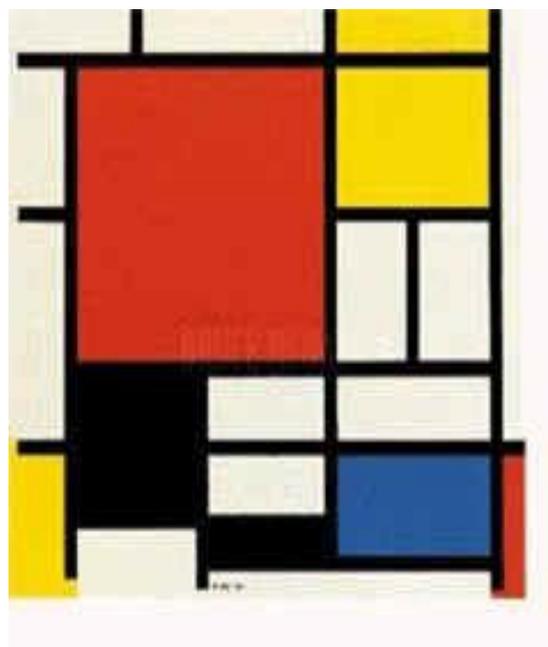
[371] Rompe JD, Furia J, Cacchio A, Schmitz C, Maffulli N. Radial shock wave treatment alone is less efficient than radial shock wave treatment combined with tissue-specific plantar fascia-stretching in patients with chronic plantar heel pain. *Int J Surg*. 2015 May 1.

[372] Aitken D, Buchbinder R, Jones G, Winzenberg T. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Aust Fam Physician*. 2015;44(1):39-42.

[373] Waclawski ER, Beach J, Milne A, Yacyshyn E, Dryden DM. Systematic review: plantar fasciitis and prolonged weight bearing. *Occup Med (Lond)*. 2015 Mar;65(2):97-106.

- [374] Notarnicola A, Maccagnano G, Tafuri S, Fiore A, Margiotta C, Pesce V, Moretti B. Prognostic factors of extracorporeal shock wave therapy for tendinopathies. *Musculoskelet Surg*. 2015 May 16.
- [375] Muecke R, Micke O, Reichl B, Heyder R, Prott FJ, Seegenschmiedt MH, Glatzel M, Schneider O, Schäfer U, Kundt G. Demographic, clinical and treatment related predictors for event-free probability following low-dose radiotherapy for painful heel spurs - a retrospective multicenter study of 502 patients. *Acta Oncol*. 2007;46(2):239-46.
- [376] Reb CW, Schick FA, Karanjia HN, Daniel JN. High Prevalence of Obesity and Female Gender Among Patients With Concomitant Tibialis Posterior Tendonitis and Plantar Fasciitis. *Foot Ankle Spec*. 2015 Oct;8(5):364-8.
- [377] Mickle KJ, Steele JR. Obese older adults suffer foot pain and foot-related functional limitation. *Gait Posture*. 2015 Jul 29.
- [378] Si HB, Zeng Y, Shen B, Yang J, Zhou ZK, Kang PD, Pei FX. The influence of body mass index on the outcomes of primary total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Jun;23(6):1824-32.
- [379] Chatterton BD, Muller S, Roddy E. Epidemiology of posterior heel pain in the general population: cross-sectional findings from the clinical assessment study of the foot. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):996-1003.
- [380] McClinton SM, Cleland JA, Flynn TW. Predictors of response to physical therapy intervention for plantar heel pain. *Foot Ankle Int*. 2015 Apr;36(4):408-16.
- [381] Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014 Jan 8,6(218):218ra5.

Anexos



Documento nº 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

 <p>Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna Universitat Ramon LLull</p>	 <p>Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna Universitat Ramon LLull</p>
	<p>30 ABR. 2013</p>
	<p>Entrada Núm: Sortida Núm: 1304</p>

Barcelona, 30 abril de 2013

A la atención del Sr. Antoni Morral
Professor
Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna
Universitat Ramon LLull

Benvolgut,

Com a Presidenta de la Comissió d'Ètica i Recerca de la Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna de la Universitat Ramon LLull, et faig saber que un cop celebrada la reunió de l'esmentada Comissió el passat 28 de febrer de 2013, i un cop introduïdes les modificacions indicades pels seus membres, s'ha acordat informar favorablement el projecte "*Tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque: Influye la tecnología utilizada durante la aplicación en los resultados clínicos? Ensayo clínico aleatorizado*" del qual n'ets l'investigador principal.

Cordialment,



Dra. Emília Sánchez Ruiz
 Presidenta de la Comissió d'Ètica i Recerca
 Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna
 Universitat Ramon LLull

c. Padilla, 326-332
 08025 Barcelona
 T. 93 253 30 68 | F. 93 253 30 85
 www.blanquerna.url.edu

Documento nº 2: CARTA A LOS CENTROS MÉDICOS PARA RECLUTAR PACIENTES

Benvolguts,

El meu nom és Antoni Morral, sóc fisioterapeuta i professor a la Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna (Universitat Ramon Llull). Sóc l'investigador principal d'un assaig clínic sobre la fascitis plantar crònica tractada mitjançant ones de xoc. L'estudi està supervisat pel Dr Xavier Bonfill i el Dr Gerard Urrutia, del Centre Cochrane Iberoamericà ubicat a l' Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau a Barcelona.

La fascitis plantar és una patologia que afecta a un gran número de persones. Un 10 % de la població patirà aquesta patologia en algun moment de la seva vida. Els pacients manifesten dolor al taló i limitacions funcionals en les activitats de la vida diària.

La causa de la fascitis plantar és desconeguda. Els estudis apunten a una lesió degenerativa de la fàscia plantar com una de les hipòtesis més acceptades.

Les ones de xoc són estímuls mecànics que produeixen respostes fisiològiques positives com són la regeneració de teixits i un efecte analgèsic.

Les ones de xoc és produeixen i s'apliquen a partir de diferents tecnologies.

Actualment, hi ha estudis que demostren l'eficàcia de les ones de xoc en el tractament de la fascitis plantar crònica, però no hi ha consens internacional sobre quina és la millor tecnologia per generar i aplicar una ona de xoc. Es important dissenyar equips més eficients que redueixin costos i impliquin un major benefici pels pacients.

L'objectiu de l'estudi és comprovar el nivell d'eficiència de 3 equips diferents d'ones de xoc en el tractament de pacients afectats de fascitis plantar crònica.

Els 3 equips compleixen totes les normatives de seguretat europees exigides a equips d'us sanitari. Registre: EN-60601-1, Classe I. Tipus BF IP40. 93/42 CEE.

L'assaig clínic està aprovat per la Comissió d'Ètica i Recerca de la FCS Blanquerna. Universitat Ramon Llull.

Necessitem pacients majors de 18 anys que pateixin fascitis plantar crònica. Els principals criteris d'inclusió/exclusió són els següents:

Criteris d'inclusió:

1. Diagnòstic de fascitis plantar crònica. Amb una duració dels símptomes igual o superior a 6 mesos.
2. Provada amb el següents criteris clínics: 1.- Dolor a la palpació a l' inserció proximal de la fàscia plantar i 2.- Dolor durant les primeres passes al aixecar-se del llit al matí i/o després d'estar un període de temps assegut.
3. La presència d'esperó calcani no és rellevant.

Principals criteris d'exclusió:

1. Fascitis plantar bilateral.
2. Història d'hipertiroïdisme.
3. Diabetes mellitus.
4. Pacient amb tractament de fàrmacs anticoagulants (p.ex. Sintrom.)
5. Pacient amb artropaties inflamatòries.

El període de reclutament finalitza el 31 de desembre de 2014.

L'estudi és portarà a terme en el Centre Salut i Esport.

C/ Joaquim Malats nº 32. 08130 Santa Perpètua de Mogoda.

Us agrairem molt que vulgueu enviar-nos aquells pacients que creieu compleixen els criteris d'inclusió i que estiguin disposats a participar a l'estudi.

Si necessiteu més informació no dubteu en contactar amb nosaltres.

Moltes gràcies per la vostra col·laboració.

Cordialment



Antoni Morral Fernández . Tel. 628742217
antonimf@blanquerna.url.edu
www.antonimorral.com

Documento nº 3: CERTIFICADO QUE ACREDITA QUE LOS 3 EQUIPOS SUMINISTRAN LA MISMA POTENCIA



27 de Mayo de 2015

A quien corresponda:

Por la presente queremos certificar que nuestros equipos de ondas de choque:

- Swiss Dolorclast Smart. Referencia FT-203
- Swiss Dolorclast Master. Referencia FT-159
- Swiss Dolorclast Classic. Referencia FT-174

Utilizados en el estudio "*Tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque: Influye la tecnología utilizada durante la aplicación en los resultados clínicos? Ensayo clínico aleatorizado*" y cuyo investigador principal es Antoni Morral Fernández, entregan la misma potencia de salida.

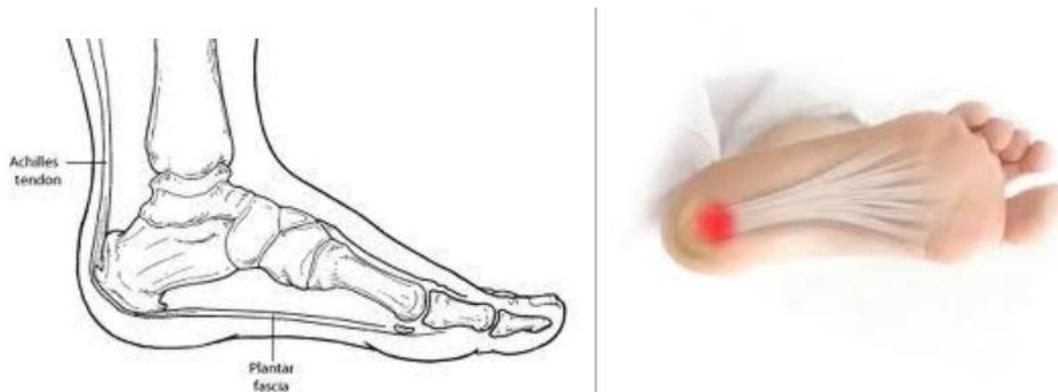
A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

EMS ESPAÑA S.L.

EMS ELECTRO MEDICAL SYSTEMS ESPAÑA S.L. CIF: B-80248420
C/ Tomás Bretón, 50-52, 2ª planta .28045 MADRID. Tfno.: +34 91 528 99 89
Administración de Ventas: administracion@ems-espana.com Atención al Profesional Médico: info@ems-espana.com
Website: www.ems-company.com

Documento nº 4: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

1.- Breve explicación de la anatomía y biomecánica de la fascia plantar sobre una lámina de anatomía con 2 imágenes de la fascia plantar. Una visión lateral y una visión caudal de la anatomía de la fascia plantar.



2.- Explicación sobre la importancia de realizar ejercicios de estiramiento del tríceps sural y la fascia plantar. El fisioterapeuta mostrará la forma de estirar el tríceps sural y la fascia plantar. El fisioterapeuta educará al paciente para que realice correctamente los 2 ejercicios. El fisioterapeuta incidirá en los siguientes puntos:

A.- Estiramiento del tríceps sural:

- 1.- Realizar el ejercicio descalzo.
- 2.- Mantener el talón en contacto con el suelo y con la rodilla en extensión.
- 3.- Notar tensión/tirantez en la zona de la pantorrilla (músculo tríceps sural).
- 4.- Mantener la tensión/tirantez durante 30 segundos.
- 5.- Descansar 5 segundos y repetir de nuevo el ejercicio.



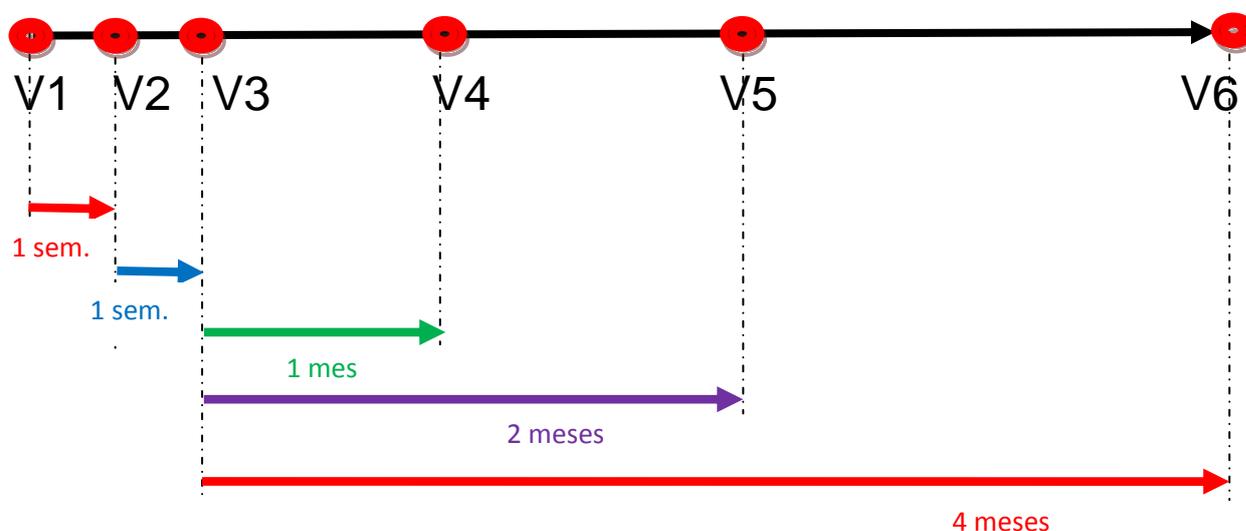
B.-Estiramiento de la fascia plantar:

- 1.- Realizar el ejercicio descalzo.
- 2.- Cruzar la pierna afectada por encima de la otra pierna.
- 3.- Coger los cinco dedos del pie afectado con la mano y realizar una flexión de los dedos hacia la espinilla. Incidiendo especialmente en la flexión del dedo gordo.
- 4.- Notar la tensión en la planta del pie afectado.
- 5.- Con la otra mano el paciente puede palpar la fascia plantar afectada y notar su tensión/tirantez .
- 5.- Mantener la tensión/tirantez durante 30 segundos.
- 6.- Descansar 5 segundos y repetir de nuevo el ejercicio.



- 4.- Hacer los dos ejercicios (estiramiento del tríceps sural y de la fascia plantar) de forma consecutiva y una vez al día. No es relevante si el ejercicio se realiza por la mañana o por la noche.
- 5.- Explicación sobre la importancia de utilizar un calzado con un poco de tacón (2-3 centímetros).
- 6.- Explicación sobre los beneficios clínicos que experimentará el paciente y que estos pueden aparecer a los 3-4 meses después del tratamiento.
- 7.- Explicación sobre el consumo de analgésicos. El paciente puede tomar analgésicos. Debe anotar el tipo de fármaco, los días y la dosis consumida.
- 8.- Cronograma. Días de tratamiento y visitas posteriores de valoración.

Número de visitas



Visita nº 1: Criterios de elegibilidad. Consentimiento informado. Recogida de variables relevantes. Información sobre la fascitis plantar y enseñar a estirar. Valoración: FFI. EVA. Ecografía. 1ª sesión de tratamiento mediante ondas de choque. Duración: 45 minutos.

Visita nº 2: 2ª sesión de tratamiento mediante ondas de choque. Duración: 15 minutos.

Visita nº3: 3ª sesión de tratamiento mediante ondas de choque. Duración: 15 minutos.

Visita nº 4: Valoración: FFI. EVA. Adherencia estiramientos. Duración: 15 minutos.

Visita nº 5: Valoración: FFI. EVA. Adherencia estiramientos. Duración: 15 minutos.

Visita nº 6: Valoración: FFI. EVA. Ecografía. Escala de Likert. Adherencia estiramientos. Duración: 20 minutos.

FFI: Índice funcional del pie. EVA: Escala visual analógica

Documento nº 5: Índice de la Función del pie (FFI)

Nombre: _____

Nº de paciente: _____ Fecha: _____ Visita nº _____

Nº de días con dolor de pie (ponga 0 si no ha tenido dolor reciente): _____

Por favor conteste todas las preguntas.

Puntúe la función de su pie **durante la SEMANA pasada** de 0 (ausencia total de dolor o dificultad) a 10 (máximo dolor imaginable).

Por favor, lea cada pregunta y marque un número del 0 al 10 en la casilla correspondiente.

Si no usa plantillas, no conteste las preguntas nº 7 y nº 8.

Escala del dolor

Sin dolor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo dolor imaginable

1	¿Intensidad del máximo dolor del pie?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2	¿Le duele el pie por la mañana?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3	¿Dolor del pie al caminar?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4	¿Dolor al estar de pie?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5	¿Dolor al caminar con zapatos?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6	¿Dolor al permanecer de pie con zapatos?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7	¿Dolor al caminar con plantillas?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
8	¿Dolor al permanecer de pie con plantillas?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
9	¿Nivel de dolor al final del día?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Por favor. Continúe respondiendo en la otra cara.

Escala de Discapacidad

Sin dificultad 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Dificultad extrema que imposibilita la función

10	¿Tiene dificultad al andar en casa?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
11	¿Tiene dificultad al andar por la calle?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
12	¿Tiene dificultad al andar 500 metros?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
13	¿Tiene dificultad al subir escaleras?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
14	¿Tiene dificultad al bajar escaleras?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
15	¿Tiene dificultad al estar de puntillas?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
16	¿Tiene dificultad al levantarse de la silla?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
17	¿Tiene dificultad al subir el bordillo de la acera?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
18	¿Tiene dificultad al andar rápido?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Escala de Limitación de la Actividad

Nunca 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Siempre

19	¿Permaneció en casa todo el día debido a los pies?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
20	¿Permaneció en la cama todo el día a causa de los pies?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
21	¿Limitó sus actividades debido a sus pies?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
22	¿Hizo uso de un dispositivo de ayuda (bastón, andador, muleta, etc.) dentro de casa?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
23	¿Hizo uso de un dispositivo de ayuda (bastón, andador, muleta, etc.) fuera de casa?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

RESULTADO: _____ / 230x100 = _____ %

Documento nº 6: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO

“Tratamiento de la fascitis plantar crónica mediante ondas de choque: Influye la tecnología utilizada durante la aplicación en los resultados clínicos?

Ensayo clínico aleatorizado.”

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Antoni Morral Fernández. NIF 52171943-P. C/ Joaquim Malats nº 32 08130 Santa Perpètua de Mogoda. Barcelona. Telf. 93-5601164. Telf. 628742217. E-mail: antonimf@blanquerna.url.edu

CENTRO

El estudio se realizará en el Centro de Fisioterapia “Salut i Esport” C/ Joaquim Malats nº 32 .08130 Santa Perpètua de Mogoda. Barcelona. Telf. 93-5601164. Telf. 628742217. E-mail: antonimf@blanquerna.url.edu

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por la Comissió d'Ètica i Recerca de la Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull. Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su fisioterapeuta ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La fascitis plantar crónica es una patología que afecta a un gran número de personas. Los pacientes manifiestan dolor en el talón y limitaciones en las actividades de su vida diaria.

En la actualidad, existen distintos tratamientos como el reposo, los ejercicios de estiramientos, el uso de analgésicos y antiinflamatorios, las plantillas ortopédicas, las férulas nocturnas, las infiltraciones de corticoesteroides, las inyecciones de plasma rico en plaquetas, la cirugía y las ondas de choque.

Las ondas de choque son estímulos mecánicos que producen cambios de presión en los tejidos y desencadenan respuestas fisiológicas positivas como la regeneración de los tejidos y un efecto analgésico.

Las ondas de choque pueden aplicarse y generarse a partir de diversas tecnologías. Actualmente los ingenieros diseñan equipos con distintos materiales e incorporan mayor o menor sofisticación tecnológica en el momento de aplicar las ondas de choque.

Aunque la eficacia de las ondas de choque en fascitis plantar ha sido probada, no hay consenso internacional sobre cuál es la mejor tecnología para aplicar y generar una onda de choque. Es importante diseñar equipos más eficientes, que reduzcan costos e impliquen un mayor beneficio para los pacientes.

El objetivo de este estudio es investigar si la tecnología usada durante la aplicación de las ondas de choque en pacientes con fascitis plantar crónica influye en los resultados clínicos.

El estudio es un ensayo clínico. Los pacientes serán asignados al azar a uno de los siguientes grupos:

Grupo I: Tratamiento mediante ondas de choque aplicadas a través de un equipo de serie.

Grupo II: Tratamiento mediante ondas de choque aplicadas a través de un equipo de serie modificado con una ampliación en los dispositivos de información externos.

Grupo III: Tratamiento mediante ondas de choque aplicadas a través de un equipo de serie modificado con una disminución en los dispositivos de información externos. Las modificaciones no alteran la seguridad del tratamiento ni las propiedades terapéuticas de las ondas de choque.

La diferencia entre los tres grupos radica en los dispositivos tecnológicos de información externos usados durante la aplicación de las ondas de choque.

Se usarán 3 equipos de ondas de choque Swiss Dolor Clast de la empresa EMS (Electro Medical System) con sede en Nyon, Suiza. Los 3 equipos cumplen todas las normativas de seguridad europeas exigidas a equipos de uso sanitario. Registro: EN-60601-1, Clase I. Tipo BF IP40. 93/42 CEE.

El primer día, antes de la primera sesión de ondas de choque, los pacientes serán valorados mediante una ecografía y con unas preguntas sobre su dolor y como afecta su patología a sus actividades de la vida diaria.

Los pacientes recibirán 3 sesiones de ondas de choque con un intervalo de 1 semana entre cada sesión. Cada sesión de ondas de choque tiene una duración aproximada de 10 minutos.

Al finalizar las 3 sesiones de ondas de choque, los pacientes acudirán al centro para evaluar los resultados: al mes, a los 2 meses, a los 4 meses y al año. El paciente debe acudir a estas visitas de control. Las visitas de control tienen una duración aproximada de 15 minutos.

El paciente debe realizar en casa 2 ejercicios muy sencillos de estiramiento de la fascia plantar y de los músculos de la pantorrilla para potenciar el efecto terapéutico de las ondas de choque. El tiempo que debe dedicar el paciente a estos ejercicios es de 2 minutos al día.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Actualmente existen estudios científicos que demuestran la eficacia de las ondas de choque en el tratamiento de la fascitis plantar crónica en un 70-85% de los pacientes.

Los efectos adversos descritos en la literatura científica sobre el tratamiento con ondas de choque en pacientes con fascitis plantar son los siguientes:

- 1.- Dolor durante el tratamiento. (23% de los pacientes)
- 2.- Dolor tras el tratamiento. (3,9% de los pacientes)
- 3.- Ligera inflamación y/o enrojecimiento en la zona de tratamiento. (1% de los pacientes)
- 4.- Pequeño hematoma. (1% de los pacientes)
- 5.- Ligero mareo. (1% de los pacientes)
- 6.- Dificultad para conciliar el sueño. (1% de los pacientes)

En todos los casos, los efectos secundarios se describen como leves y fueron tolerados por todos los pacientes.

Los pacientes deberán notificar al investigador si aparece alguno de estos efectos adversos.

Documento nº 7: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD

Yo,.....

DNI/Pasaporte:.....(escrito a mano por el propio paciente)

He leído la hoja informativa que me ha sido entregada

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con el investigador responsable del estudio: Antonio Morral Fernández

Entiendo que la participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

- Cuando lo desee.
- Sin que tenga que dar explicaciones.
- Sin que ello afecte a mis cuidados terapéuticos.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

•Estos datos serán tratados con total confidencialidad y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.(Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre)

•Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.

•**Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.** Doy mi consentimiento sólo para que los datos personales se utilicen en la investigación de la que se me ha informado, sin posibilidad de

compartir o ceder estos datos, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para **MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE “TRATAMIENTO DE LA FASCITIS PLANTAR CRÓNICA MEDIANTE ONDAS DE CHOQUE. INFLUYE LA TECNOLOGÍA USADA DURANTE LA APLICACIÓN EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS”**, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Nombre del paciente (escrito a mano por el propio paciente)

DNI/Pasaporte: Firma y Fecha:

Nombre del investigador: (escrito a mano por el propio paciente)

DNI: Firma y Fecha:

Dirección de contacto del investigador responsable: Antoni Morral Fernández.
NIF 52171943-P. C/ Joaquim Malats nº 32 .08130 Santa Perpetua de Mogoda.
Barcelona. Telf. 93-5601164. Telf. 628742217. antonimf@blanquerna.url.edu

