

# **Desarrollo y validación de un nuevo método de acupuntura placebo con potencial uso como control a doble ciego.**

**Autor: Alejandro Francia**

*Maestría en Ciencias Odontológicas*  
*Función Cráneo-mandibular y Dolor Orofacial*  
*Facultad de Odontología*  
*Universidad de la República*

**Montevideo**  
**2019**

# **Desarrollo y validación de un nuevo método de acupuntura placebo con potencial uso como control a doble ciego.**

Autor: Alejandro Francia

Tesis presentada para la obtención del título de Magíster en Ciencias Odontológicas, con énfasis en Función Cráneo-Mandibular y Dolor Orofacial de la Facultad de Odontología – Universidad de la República (UdelaR).

Tutor: Prof. Dr. Marcelo Kreiner

Montevideo

Julio 2019

*Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.*

*Mahatma Gandhi*

*(1869-1948)*

## **Dedicatorias**

La presente tesis está dedicada a **Fernanda** (mí esposa), por su apoyo incondicional y su amor, pilares fundamentales para mí vida y la ejecución de esta tesis.

# Agradecimientos

*Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de las siguientes personas y grupos humanos:*

Dr. **Marcelo Kreiner**, tutor y guía en mi camino de la investigación.

A los estudiantes y personal de la Facultad de Odontología que participaron como voluntarios.

A los coautores del primer trabajo publicado a partir de esta tesis, Mag. **Ignacio Fernández** y Mag. Lic. en Estadística **Fernando Massa**, compañeros y amigos en este camino.

Dr. **Guillermo Grazioli**, amigo y socio en investigación.

Dra. **Mirta Cosentino**, por su aporte incansable de buena energía.

A los Dres. **Gustavo Codari** y **Guillermo Chaibun** por su apoyo y participación en el experimento I.

Dra. **Inés Salveraglio**, por su incentivo a finalizar esta tesis

A los compañeros de la Cátedra de Fisiología General y Bucodental (UdelaR), por su apoyo, en especial a **Enrique Rotemberg** y **Guillermo Zanotta**.

A los compañeros del curso de Metodología de la Investigación.

Al Servicio de Epidemiología y Estadística, Facultad de Odontología (UdelaR) por el apoyo brindado.

Al Consejo de Facultad de Odontología, que respaldó el desarrollo de esta maestría.

Al Prof. Dr. **Hugo Calabria**, pasado Decano de la Facultad de Odontología (UdelaR) por el apoyo y la confianza.

Al actual Decano Prof. Dr. **Raúl Riva** por mantener ese apoyo.

A la Escuela de Graduados, a su anterior Director Prof. Dr. **Tabaré Raveca** y su actual Director Prof. Dr. **Fernando Fuentes**.

A mis padres **Jorge** y **Gladys** y mis suegros **Fernando** y **Sara** que siempre me han ayudado y motivado a continuar en este camino de la investigación.

# Tabla de contenidos

<b>Prefacio</b> .....	1
<b>Resumen</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	4
<b>Abreviaturas</b> .....	6
<b>Introducción</b> .....	7
1. Medicina basada en evidencia: el cambio de paradigma .....	7
2. Niveles de evidencia en investigación clínica .....	7
3. Control de sesgos en investigación clínica .....	8
4. Placebos y efecto placebo .....	11
5. Consideraciones éticas en el uso de placebos .....	13
6. La acupuntura .....	14
<b>Antecedentes</b> .....	23
Dispositivos auxiliares para control en acupuntura .....	23
1. Invasivos .....	24
2. No invasivos .....	25
2.1. Dispositivos para control en estudios simples ciego .....	25
2.2. Dispositivos para control en estudios doble ciego .....	31
<b>Problema de investigación</b> .....	32
<b>Hipótesis</b> .....	33
<b>Objetivos</b> .....	33
<b>Material y método</b> .....	34
Tipo de estudio y selección de los voluntarios .....	34
Diseño del nuevo sistema de acupuntura placebo .....	24
Consideraciones éticas .....	40
Análisis estadístico .....	43
<b>Resultados</b> .....	45
<b>Discusión</b> .....	53
<b>Conclusiones</b> .....	58
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	59
<b>Apéndices</b> .....	70

# Prefacio

Esta tesis está basada parcialmente en los siguientes trabajos de investigación:

- Francia A, Fernández I, Zanotta G, Kreiner M. Testing the capability of a new placebo acupuncture needle in practitioner blinding. Abstract. 9<sup>th</sup> Congress of the European Pain Federation, EFIC. Vienna, 2-5 September 2015.
- Francia, A., Kreiner, M., Fernández, I., & Massa, F. (2018). Validación de un nuevo método de acupuntura placebo con potencial doble ciego. Fase II: cegamiento del operador. *Odontoestomatología*, 20 (32), 2018.

# Resumen

## **Introducción.**

El concepto de medicina basada en evidencia ha generado un cambio de paradigma tanto a nivel asistencial como en el área de la investigación clínica. La necesidad de obtener evidencia de alto nivel para la implementación de terapias ha generado grandes desafíos a los investigadores de áreas médicas y odontológicas. El área de la acupuntura ha presentado diversas dificultades metodológicas para la implementación de estudios clínicos adecuados. En particular, la posibilidad de contar con un método placebo apropiado para ser utilizado como control en ensayos clínicos ha sido un desafío histórico. En un trabajo previo, nuestro grupo desarrolló y validó un nuevo sistema de acupuntura placebo confiable, económico y simple ciego. En el presente estudio se realizan modificaciones a dicho sistema con la finalidad de obtener un dispositivo que permita un doble cegamiento. Se planteó la hipótesis que ni acupunturistas ni voluntarios serían capaces de identificar correctamente el tipo de agujas.

## **Objetivo.**

Desarrollar y validar un nuevo sistema de acupuntura placebo que permita el doble cegamiento (del paciente y del operador) para su empleo como control en investigación clínica.

## **Material y Método.**

Fue un estudio de innovación y desarrollo, experimental y transversal. Se desarrollaron dos dispositivos de acupuntura (real y placebo) que presentaron idéntico aspecto visual. Se evaluó el potencial de cegamiento del dispositivo al analizar la capacidad de tres acupunturistas experimentados y de 64 voluntarios para identificar y diferenciar entre dispositivo placebo y real. Además, se evaluó el grado de confianza de los participantes para tomar su decisión. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar la proporción de acierto entre los tres examinadores. Se calculó el porcentaje de acierto y no acierto para cada aguja y el intervalo de confianza para cada medición. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson para analizar estos datos y el test t de Student para analizar el grado de confianza con el que los participantes eligieron su respuesta. El trabajo fue



aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República, Uruguay.

### **Resultados.**

Existió un bajo porcentaje de acierto en la identificación de las agujas por parte de los acupunturistas (23%). No se encontraron diferencias significativas entre ellos con relación a la capacidad para identificar la aguja real según prueba exacta de Fisher ( $p=0,429$ ). Al evaluar un único acupunturista con una muestra ampliada, mediante  $\chi^2$  no hubo diferencia significativa en reconocer el tipo de dispositivo ( $p=0,590$ ).

Al considerar la confianza en la decisión del acupunturista según el test de Student no se detectó un mayor promedio de confianza en los casos de acierto respecto a los de no acierto. Con respecto a los voluntarios que recibieron la aplicación de las agujas, se observó un bajo acierto en la aguja placebo (39,1%) y un no acierto elevado (60,9%).

### **Conclusiones.**

Se desarrolló y validó un nuevo método de acupuntura placebo simple, económico, sencillo de fabricar y con potencial doble ciego. Los resultados obtenidos demostraron que fue posible enmascarar incluso a acupunturistas experimentados y a los voluntarios les fue difícil reconocer entre los dispositivos real y placebo. Se espera que este dispositivo pueda ser empleado como control en investigaciones clínicas de acupuntura que abarquen todas las disciplinas médicas y odontológicas.

**Palabras clave:** *Acupuntura, Método Doble Ciego, Diseño de Investigaciones Epidemiológicas, Investigación Clínica.*

# Abstract

## **Introduction.**

The concept of evidence-based medicine has generated a paradigm shift both at the care level and in the area of clinical research. The need to obtain high level evidence for the effective implementation of various therapeutic methods has generated great challenges for medical and dental area researchers. The area of acupuncture has presented several methodological difficulties for the implementation of adequate clinical studies. In particular, the possibility of having a suitable placebo method to be used as a control in clinical trials constitutes a pending challenge. Although some promising methods have been developed in the last decade, there are still several unresolved methodological problems. In a previous work, our group developed and validated a new reliable, economical and single blind placebo acupuncture system. In the present study, a modification was made to the system in order to obtain a device that allows double blinding. It was hypothesized that neither acupuncturists nor volunteers would be able to correctly identify the type of needles.

## **Objective.**

To develop and validate a new placebo acupuncture system that allows double blinding (patient and operator) for use as a control in clinical research.

## **Material and method.**

It was an experimental and cross-sectional study of innovation and development. Two acupuncture devices (real and placebo) that presented the same visual appearance were developed. The blinding potential of the device was evaluated by analyzing the ability of three experienced acupuncturists and 64 volunteers to identify and differentiate between the placebo and real device. In addition, the degree of confidence of the participants to identify the needles was evaluated.

Fisher's exact test was used to compare the ratio of success among the three examiners. The percentage of success and unsatisfaction was calculated for each needle and the confidence interval for each measurement. The Pearson  $\chi^2$  test was used to analyze these data and the Student t test to analyze the degree of confidence with which the participants chose their answer.

The work was approved by the Ethics Committee of the School of Dentistry, Universidad de la República, Uruguay.

### **Results.**

There was a low percentage of success in the identification of needles by acupuncturists (23%). There were no significant differences between them in relation to the ability to identify the real needle according to Fisher's exact test ( $p = 0.429$ ). When evaluating a single acupuncturist with an enlarged sample, using  $\chi^2$  there was no significant difference in recognizing the type of device ( $p = 0.590$ ).

When considering the confidence in the decision of the acupuncturist, the t Student test, did not show a higher confidence level between the cases of success compared to those of non-success.

With respect to the volunteers who received the application of the needles, a low accuracy was observed to detect the placebo needle (39.1%) and a high failure rate (60.9%).

### **Conclusions:**

A new simple, economical, easy to manufacture and double blinded acupuncture method was developed and validated. The results obtained showed that it was possible to blind even experienced acupuncturists and the volunteers found it difficult to recognize between the real devices and placebo. It is expected that this device can be used as a control in clinical acupuncture research that covers all medical and dental disciplines.

**Key words:** *Acupuncture, Double-Blind Method, Epidemiologic Research Design, Clinical Research.*

## Abreviaturas

CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EVA	Escala visual analógica
ECCA	Estudios clínicos controlados aleatorizados
GABA	Ácido gamma aminobutírico
MBE	Medicina basada en la evidencia
MTC	Medicina tradicional china
NMDA	Ácido N-metil-D-aspártico
PP	Placebo-placebo
PR	Placebo-real
RP	Real-placebo
RR	Real-real
SNC	Sistema Nervioso Central
STRICTA	Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture
UdelaR	Universidad de la República

# Introducción

## 1. Medicina basada en evidencia: el cambio de paradigma.

La *medicina basada en evidencia* (MBE) constituye una metodología que pretende optimizar la toma de decisiones sobre la base de la mejor evidencia científica disponible para el tratamiento de cada patología, aplicada a las prácticas del área de la salud médica y odontológica (Sackett, Rosenberg, Gray, Haynes, & Richardson, 1996). En 1992 este concepto toma fuerza y comienza un trascendente cambio paradigmático. Dicha evidencia debe estar basada en investigación científica bien diseñada e implementada y no en opiniones personales o "filosofías de tratamiento" como era costumbre en el ámbito médico-odontológico hasta la década del 90 (Guyatt, 1992).

Este cambio ha revolucionado la práctica médica estableciendo niveles de evidencia, considerando a los estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) junto con los metaanálisis y las revisiones sistemáticas los reportes con evidencia más fuerte (Djulbegovic & Guyatt, 2017). Por lo contrario, los casos clínicos individuales o series de casos son considerados evidencia más débil. Se intenta que este nuevo paradigma abarque no solo el tratamiento de pacientes individuales sino también que incluya un nivel educativo y la generación de políticas sanitarias y guías terapéuticas para la población en general (Montori & Guyatt, 2008). En odontología y en varias áreas médicas este cambio no ha sido sencillo, existiendo aún áreas que son manejadas en base a filosofías terapéuticas, sin evidencia científica firme que las respalde.

## 2. Niveles de evidencia en investigación clínica

Con el advenimiento y evolución de la MBE surgen niveles de evidencia que contribuyen a tomar decisiones. Típicamente estos niveles tienen un rango del I al V, siendo el V el de menor evidencia. La tabla 1 ilustra este concepto y lo relaciona con el nivel de recomendación, teniendo en cuenta el posible beneficio, daño potencial o no efecto de dicha evidencia. Esta recomendación se gradúa en A, B, C y D de acuerdo con su efecto seguro, probable, posible o no probado.

Nivel	Características de la evidencia	Recomendación
I	Estudio aleatorizado y controlado bien diseñado. Revisión sistemática y metaanálisis.	A
II	Estudio aleatorizado y controlado con diseño pobre. Estudios de cohorte. Estudios no controlados.	B
III	Estudios observacionales. Estudios caso-control.	
IV	Series de casos. Estudios de cohorte y caso-control mal diseñados.	C
V	Opiniones personales de expertos, consensos.	D

Tabla 1: Niveles de evidencia y recomendación en investigación clínica.

Los estudios epidemiológicos que proporcionan mayor calidad de evidencia son los estudios experimentales o de intervención. Estos se subdividen, dependiendo de la población de estudio, en los ensayos clínicos (estudia a los individuos) y ensayos comunitarios (estudia a los grupos) (Misra, 2012). En un estudio clínico experimental el investigador realiza una intervención y observa su efecto sobre los resultados. La gran ventaja de este tipo de estudio sobre uno observacional es la posibilidad de demostrar causalidad (Hulley, 2013). Se acepta que los ECCA constituyen el estudio más eficaz para determinar si existe una relación causal entre una intervención y su posible efecto terapéutico (Lazcano-Ponce et al., 2004). Se emplean para intentar demostrar la superioridad de un nuevo tratamiento sobre un tratamiento estándar existente o un placebo. Junto a los metaanálisis, los ECCA de alta calidad con un bajo riesgo de sesgo proporcionan el mayor nivel de evidencia (Jüni, Altman, & Egger, 2001). Pero su correcto desarrollo implica cumplir con ciertos métodos, requisitos de calidad y un diseño metodológico adecuado que permita proporcionar datos sólidos.

### **3. Control de sesgos en investigación clínica.**

Ninguna investigación se encuentra libre de errores. El gran desafío del investigador es minimizarlos para que mantenga un nivel de validez adecuado (Kendall, 2003). Es imprescindible disminuir al mínimo los sesgos, para lo cual existen diversas estrategias.

a) Selección de los sujetos con características homogéneas, asignación a cada grupo mediante aleatorización y ocultamiento de la asignación.

Los sujetos deben ser seleccionados con características homogéneas, lo cual permite garantizar la comparación entre grupos y poblaciones. Su asignación a cada intervención se debe realizar mediante mecanismos de aleatorización (Tripepi et al., 2010). Este concepto se refiere a la asignación a través del azar de las unidades de investigación a uno de dos o más tratamientos, con la finalidad de compararlos mediante las variables que se determinen a priori (Hulley, 2013). Esta estrategia intenta conformar grupos sin intervención de la subjetividad del investigador a modo de disminuir los sesgos. De esta manera se busca que las diferencias entre los grupos deriven exclusivamente de los tratamientos que se están comparando. En suma, este método controla variables de confusión y sesgos a nivel basal (Lazcano-Ponce et al., 2004). Sin embargo, la aleatorización puede no resultar en una distribución equilibrada de las variables confusoras entre los grupos y por este motivo es imprescindible observar y comparar las variables de cada participante al ingresar al estudio evitando incluir a aquellos que puedan falsear los resultados (Misra, 2012).

No es suficiente con generar una secuencia de aleatorización, sino que es necesario que dicha secuencia sea ocultada adecuadamente (ocultamiento de la asignación), con la finalidad de evitar que los involucrados en la investigación pierdan su imparcialidad (Galvez-Olortegui et al., 2015). Esto se puede lograr mediante la participación de un centro independiente a la investigación que se encargue de impartir los tratamientos aleatorizados o mediante el ocultamiento del tipo de intervención en sobres, paquetes o recipiente opacos y sellados, idénticos y numerados en serie (Gluud, 2006).

b) Incluir un grupo control.

La inclusión de un grupo control intenta permitir la comparación no sesgada de efectos de dos posibles tratamientos, el nuevo contra el habitual o un placebo. El control ideal consiste en un tratamiento inactivo y que pueda ser ciego. De este modo cualquier diferencia encontrada entre grupos podrá ser asignada al efecto biológico del tratamiento activo (Kendall, 2003).

### c) Cegamiento

Aquellas investigaciones en las que tanto los investigadores como los participantes conocen el tratamiento asignado se consideran ensayos sin cegamiento o no ciegos. Hablamos de ensayo ciego cuando se oculta el conocimiento de la intervención asignada a participantes y/o investigadores (Renjith, 2017). El cegamiento es una condición impuesta que intenta, en caso de dos opciones de tratamiento, que no se conozca a cuál de ellos fueron asignados. Esto previene sesgos en las diversas etapas del ensayo clínico y protege la secuencia después de la asignación al grupo de tratamiento (Kenneth F Schulz & Grimes, 2002). Existen básicamente tres niveles de cegamiento. Simple ciego se trata de aquellas investigaciones donde una categoría de los involucrados en la investigación desconoce el tratamiento asignado, normalmente los participantes. Cuando el cegamiento involucra participantes e investigadores desconociendo el tratamiento asignado hablamos de doble ciego. Si el cegamiento también se realiza en el análisis de los datos se trata de un ensayo triple ciego (Neppe, 2017). Siempre que sea posible la investigación debe diseñarse de tal modo que ni los participantes ni el personal que entra en contacto con ellos conozcan la asignación de grupos y tratamientos.

El cegamiento otorga ventajas potenciales sobre las intervenciones que no lo implementan. Cegar a los participantes disminuye sesgos en cuanto a las respuestas fisiológicas o físicas, equilibrando la adherencia al tratamiento sin importar el grupo asignado, minimizando el número de pérdidas en el seguimiento y la transferencia de actitudes (Walji & Boon, 2006). El cegamiento de los investigadores permite evitar una asignación voluntaria de los participantes a cada grupo, una administración diferencial del tratamiento o de ajuste de la dosis y alentar o desalentar a los participantes según el grupo asignado. El cegamiento en el análisis permite una evaluación minimizando los sesgos de los resultados de la investigación (Kabisch et al., 2011). En suma, el cegamiento disminuye los sesgos intra y postratamiento (Walji & Boon, 2006).

La posibilidad de asignar los tratamientos en forma aleatorizada entre los grupos disminuye notoriamente la influencia de variables de confusión mientras que la posibilidad de realizar un cegamiento en la administración de la intervención elimina la posibilidad que los resultados obtenidos se deban al uso inadecuado de otros



tratamientos o los sesgos relativos a la administración de la intervención (Kabisch, Ruckes, Seibert-Grafe, & Blettner, 2011).

En suma los ensayos clínicos implementados con errores de planificación, ejecución y sin una estrategia adecuada de control de sesgos no proporcionan evidencia científica válida (Tripepi, Jager, Dekker, & Zoccali, 2010) (Begg & Berlin, 1989).

En un estudio clínico placebo controlado y aleatorizado (figura 1), el investigador:

- a) Selecciona una muestra de la población general.
- b) Realiza una medición basal de las variables.
- c) Distribuye a los individuos entre los grupos en forma aleatorizada.
- d) Aplica las intervenciones (una debería ser un placebo doble ciego, si es posible)
- e) Mide las variables durante el tratamiento y al final (en forma ciega al tratamiento asignado).

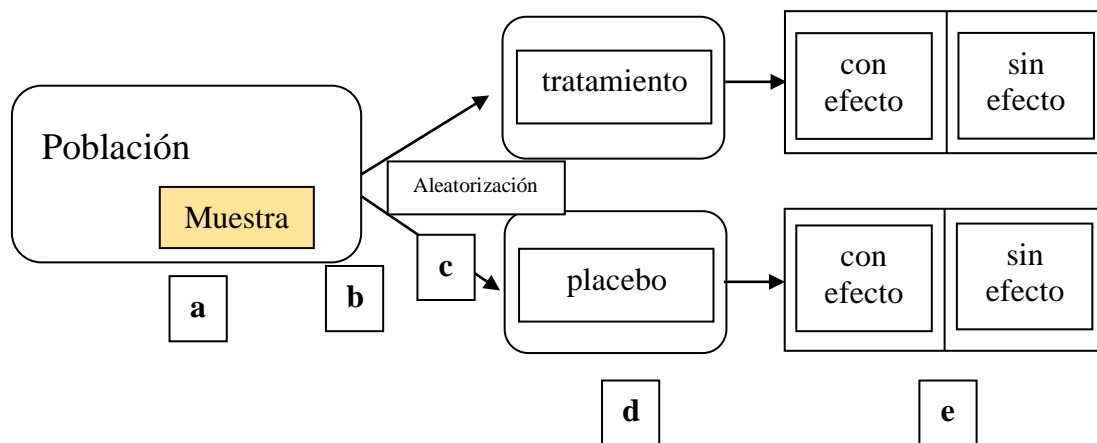


Fig. 1: Ejemplo de un estudio clínico placebo controlado y aleatorizado

#### 4. Placebos y efecto placebo.

En investigación científica el placebo se define como una sustancia o tratamiento inactivo, sin efectos en la condición a tratar, que se le suministra a los pacientes o voluntarios del grupo control buscando eliminar el efecto subjetivo de estar recibiendo un tratamiento (Požgain, Požgain, & Degmečić, 2014). Debe presentar apariencia, impacto psicológico y percepción similar que el tratamiento en estudio, pero sin su actividad específica (Finniss, Kaptchuk, Miller, & Benedetti, 2010).

El primer experimento en demostrar el efecto placebo es considerado el publicado en 1801, llevado adelante por John Haygarth, quien investigó la eficacia de los “palos de Perkins” también conocido en la época como la “vara de los esculapios” (De Craen, Kaptchuk, Tijssen, & Kleijnen, 1999). Los “palos de Perkins” consistían en dos palos de metal capaces, según su creador, de curar varias enfermedades. Se utilizaban colocándose en la parte afectada generando su acción terapéutica mediante galvanismo (Booth, 2005). Para demostrar que estos no eran efectivos en tratamientos se prepararon un par de instrumentos similares a los “palos de Perkins” pero contruidos en madera, de manera que el paciente no pueda distinguir entre estos o los verdaderos. Al estar contruidos en madera claramente si se hallaba efecto, este no podría ser atribuido al galvanismo ni magnetismo. Se obtuvieron efectos iguales tanto con los verdaderos como con los falsos (Booth, 2014). Si bien la palabra placebo ya se comenzó a emplear desde 1772, esta fue la primera investigación en usar un placebo en un ensayo clínico simple ciego y en demostrar su efecto (Požgain et al., 2014). Desde entonces se han empleado placebos en múltiples ensayos clínicos. Siendo algunos de ellos controversiales desde el punto de vista ético, por considerarse que en el caso de pacientes que participan en el grupo placebo, estos pueden estar siendo privados de tratamientos efectivos durante cierto tiempo (Finniss et al., 2010).

El efecto placebo debe considerarse como parte de un proceso biológico interno que aumenta la posibilidad de una respuesta positiva ante un tratamiento. Para poder cuantificarlo se debe comparar contra un grupo con la misma condición patológica, pero controlando su evolución sin tratamiento alguno al tiempo que cree estar recibiendo un tratamiento activo (Oken, 2008).

Siguiendo el concepto de placebo como todo tratamiento similar al real pero que carece de efecto activo, sus efectos fisiológicos son provocados exclusivamente por procesos dentro del sistema nervioso central (SNC) del individuo (Geuter, Koban, & Wager, 2017). Aspectos tales como la expectativa, experiencias anteriores y las creencias también influyen directamente en este efecto (Meissner, Distel, & Mitzdorf, 2007). Los opioides son los mediadores que activan regiones del SNC relacionadas con los terrenos sensorial y afectivo, entre ellas la corteza prefrontal, corteza orbitofrontal,

corteza cingular anterior, ínsula, tálamo, amígdala, núcleo accumbens, sustancia gris periacueductal y médula ventromedial (Eippert et al., 2009).

Se ha detectado que la administración de placebos produce cambios neurales en las regiones cerebrales relacionadas con la modulación del dolor por mecanismos descendentes (Qiu, Wu, Xu, & Sackett, 2009). Además, se evidenció activación sináptica del núcleo accumbens con liberación de dopamina lo cual tiene capacidad de activar otras regiones cerebrales. Dicha acción se relaciona con la expectativa ante una recompensa (Scott et al., 2008). Al igual que otros procesos biológicos internos de conservación (curación), la respuesta placebo puede evocar cambios fisiológicos endógenos que implican respuestas autonómicas, endocrinas, inmunes, nerviosas y cardiovasculares. Por lo tanto, no se restringe al sistema de opiáceos endógenos (Greene, Goddard, Macaluso, & Mauro, 2009).

## **5. Consideraciones éticas en el uso de placebos**

Debido a diversos dilemas éticos y abusos sobre los sujetos de investigación ocurridos a lo largo de la historia, se han desarrollado normativas sobre los aspectos éticos en investigación científica y el uso de placebos como control no es ajeno a esto (Fregnani et al., 2015). La Declaración de Helsinki plantea que los beneficios, riesgos, cargas y efectividad de la nueva terapia, deberían ser evaluadas contra los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos actuales. Los estudios clínicos placebo controlados deberían ser aplicados solamente en ausencia de una terapia existente y probada (World Medical Association, 2013).

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas plantea en sus “Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica con Sujetos Humanos” que el uso de placebo está indicado cuando: a) no existe una intervención de efectividad comprobada, b) no realizar una intervención de efectividad comprobada solo les genera a los sujetos una molestia temporal o un retraso en el alivio de sus síntomas y c) el uso de una intervención de efectividad comprobada como control no produciría resultados científicamente confiables y el uso de placebo no añadiría ningún riesgo de daño serio o irreversible para los sujetos (Rodríguez Yunta, 2009). Cabe destacar que el uso de

placebo se debe realizar estrictamente dentro de ensayos clínicos, fuera de estos su empleo no está justificado (Hróbjartsson & Gøtzsche, 2004).

## **6. La acupuntura.**

### **6.1. Aspectos filosóficos generales**

La acupuntura es una de las técnicas terapéuticas de la Medicina Tradicional China (MTC), constituyendo un sistema médico desarrollando a lo largo de miles de años (Ernst, 2006; Yang, Li, Nilius, & Li, 2011). Los fundamentos de esta filosofía difieren en varios aspectos de la filosofía médica occidental. En este sentido, centra el estudio de la salud en el equilibrio del individuo consigo mismo y con el ambiente, haciendo énfasis en el proceso salud- enfermedad y su relación con alteraciones que pueden originarse en los campos somático, emocional, interpersonal o con el medio ambiente (K. J. Cheng, 2014; Leung, 2012). Se basa en conceptos únicos de la medicina china: los 5 elementos (el universo todo, incluido el ser humano, están constituidos por madera, fuego, tierra, metal y agua.), el Ying y el Yang (expresión de dos energías opuestas y complementarias que ningún sentido tiene su existencia por separado y que de su equilibrio depende la salud del individuo), Qi (energía vital que hace posible la vida al viajar por el cuerpo humano), los meridianos (canales de energía que recorren el cuerpo humano) (Eshkevari, 2003; Kaptchuk, 2002).

De acuerdo a los conceptos teóricos originales de la MTC, el cuerpo humano está constituido por los 5 elementos, y presenta meridianos y colaterales, caminos por los cuales fluyen la sangre y el Qi. Conectan el exterior con el interior del cuerpo y están asociados con órganos (pulmón, pericardio, corazón, hígado, bazo y riñón) y vísceras (estómago, intestino grueso, intestino delgado, vejiga, vesícula biliar y triple calentador) que a su vez están en correspondencia entre si manifestando los primeros una polaridad Ying y los segundos polaridad Yang (Dorsher & McIntosh, 2011).

### **6.2. Acupuntura y medicina basada en la evidencia**

El marcado énfasis que se da en occidente a la MBE ha generado amplia resistencia al uso de la MTC. En las últimas décadas se han realizado esfuerzos desde la comunidad

científica para explicar la fisiología de los postulados y de las terapéuticas de la MTC, pero no desde la perspectiva de dicha disciplina sino relacionando a sus principios con los conceptos aceptados en occidente sobre anatomía, neurofisiología, biología molecular y farmacología (S. M. Wang, Kain, & White, 2008).

De las ramas terapéuticas de la MTC, la acupuntura ha sido la más estudiada y aceptada, aplicándola mayormente como tratamiento para diversos tipos de dolores y otras patologías (Kaptchuk, 2002).

Si observamos la evolución histórica del número de publicaciones relacionados con acupuntura en las principales bases de datos internacionales, evidenciamos un gran incremento, siendo 274 en 1995, habiendo duplicado esta cantidad en 2004, triplicado en 2005 y sextuplicado en 2018 con un total de 1749 publicaciones ese año.



Fig. 2: Evolución del número de publicaciones relacionadas con acupuntura en la base de datos PUBMED

### 6.3. Aspectos neurofisiológicos.

Se han identificado un total de 365 puntos acupunturales, ubicados en meridianos o canales: 12 principales, 8 extraordinarios, 14 colaterales y 12 divergentes que recorren todo el cuerpo. La MBE ha intentado encontrar alguna correlación entre los puntos acupunturales y posibles mecanismos neurofisiológicos y neuroanatómicos específicos. En este sentido, se ha observado una correlación funcional compleja que involucra a los sistemas circulatorio, nervioso, inmune y endocrino (J. Wang & Wan, 2015).

La acupuntura es un tratamiento basado en un estímulo sensitivo, que produce efectos generales. Una vez seleccionados los puntos acupunturales para tratar determinado padecimiento se procede a colocar agujas en ellos. Esta estimulación desencadena potenciales de acción en diversos receptores, constituyendo el primer paso de una cadena de acontecimientos neurofisiológicos y endócrinos que participan en el mecanismo de acción de la acupuntura (Fernandes Alvarenga, Alameda, Gonçalves Amaral, & Pivetta Steffen, 2014).

La evidencia científica ha demostrado que la acupuntura es efectiva generando analgesia, anestesia, inmunomodulación, modulación neuroendocrina y protección de órganos como el cerebro y el corazón entre otros (J. Wang & Wan, 2015). La analgesia acupuntural es el resultado de un proceso de integración que involucra mecanismos periféricos y centrales, en los que intervienen diversas moléculas, proteínas y conexiones neuronales (Leung, 2012; J. Wang & Wan, 2015). Los mecanismos periféricos refieren a la especificidad de los puntos acupunturales y meridianos y a la activación de fibras nerviosas aferentes durante el estímulo acupuntural.

La estimulación de la aguja de acupuntura, que produce la tradicional sensación de Qi (definida por los pacientes con las palabras entumecimiento, dolor, electricidad, adormecimiento y otras), estimula a las fibras nerviosas A $\delta$  y activan el sistema de la puerta de control del dolor en el asta posterior medular (Collazo, 2012). Cuando se evoca una respuesta de las fibras C, se logra inducir analgesia mediante la activación del mecanismo de control inhibitorio difuso nociceptivo a nivel del tronco encefálico (Zhao, 2008). Incluso la presión leve estimula mecanorreceptores que pueden estar acoplados a estas fibras aferentes de tipo C, y su activación logra generar estímulo de la región insular provocando una respuesta límbica y desencadenando reacciones emocionales y hormonales (Lund, Lundeberg, Lönnberg, & Svensson, 2006; Lund, Näslund, & Lundeberg, 2009).

En la zona del punto acupuntural la punción genera lesión de la piel y ruptura de queratinocitos, provocando liberación de Adenosina A1, que activa a los receptores para esta molécula en el terminal axónico sensitivo. Esta unión produce un efecto analgésico (Goldman et al., 2010). Asimismo estas células sufren un aumento en la expresión de

opioides endógenos, promoviendo la activación de receptores endocannabinoides relacionados con la analgesia acupuntural (Feng et al., 2011).

A nivel medular se ha observado inhibición de la fosforilación extracelular mediada por proteínquinasa, efecto que genera analgesia (Zhao, 2008). Específicamente en la lámina superficial del asta posterior se ha observado el bloqueo de receptores agonistas del glutamato como el ácido N-metil-D-aspártico (NMDA), los cuales refuerzan este efecto (Sun et al., 2004). La acupuntura también genera un incremento de la concentración de ácido gama amino butírico (GABA), provocando analgesia a nivel medular y en estructuras espinales (Zhao, 2008).

Existen dos vías nerviosas sensitivas participes en la acción de la acupuntura: el haz espinotalámico y el haz espinoparabraquial. El primero conecta al receptor con una primera neurona cuyo cuerpo se encuentra en un núcleo o en un ganglio sensitivo y posee una prolongación dendrítica que lleva la información hacia el sistema nervioso central. La segunda neurona de esta vía se encuentra en la medula o el tronco encefálico y su dendrita asciende hasta el tálamo proyectándose en última instancia con la corteza cerebral. El otro haz, el espinoparabraquial, a diferencia del anterior, no conecta con el tálamo sino con el núcleo parabraquial, el cual luego estimula áreas cerebrales que codifican la emoción y el dolor (Perena, Perena, & Romera, 2000).

Los estímulos acupunturales en diferentes puntos generan activaciones en diferentes zonas cerebrales, logrando efectos moduladores heterogéneos (Feng et al., 2011). Tratando de esclarecer el accionar de la acupuntura a nivel del encéfalo se ha utilizado la tecnología de tomografía por emisión de positrones, detectando una actividad evocada por el estímulo acupuntural a nivel del giro frontal superior, giro cingulado anterior y la ínsula (Chae et al., 2009; Yoo, Teh, Blinder, & Jolesz, 2004). El empleo de esta técnica también ha permitido identificar efectos sobre el sistema límbico, considerado su principal mecanismo de acción central en la modulación del dolor (Hui, Marina, Liu, Rosen, & Kwong, 2010). Mediante resonancia magnética funcional se ha evidenciado aumento de la actividad neuronal en la corteza prefrontal, la ínsula, la sustancia gris periacueductal, la corteza cingulada anterior, el hipotálamo, el tálamo y el sistema límbico (J. Wang & Wan, 2015).

El mecanismo molecular del efecto analgésico de la acupuntura es un proceso biológico complejo. La evidencia disponible indica que los opioides endógenos, principalmente la  $\beta$  endorfinas y las encefalinas constituyen los principales mecanismos mediadores (J. Wang & Wan, 2015). En este sentido, se demostró que cuando se suministra Naloxona (antagonista de los receptores opioides) se observa una inhibición del efecto analgésico que se logra con el uso de acupuntura, lo cual confirma el rol de las  $\beta$  endorfinas en su acción (Mayer, Price, & Rafii, 1977).

Otras moléculas involucradas en el proceso de analgesia acupuntural incluyen a neurotransmisores y neuromoduladores como noradrenalina, glutamato, GABA, sustancia P, angiotensina II, dopamina, neurotensina, entre otros (Zhao, 2008). Por otra parte, los efectos neuroendocrinos son el resultado de la activación del SNC sobre el hipotálamo y su acción sobre las demás glándulas. Siendo el tratamiento con acupuntura efectivo en la regulación de los niveles de hormonas tiroideas (T3 y T4), hormonas sexuales e insulina (F. K. Cheng, 2018).

Se ha demostrado que la acupuntura es eficaz en el control de náuseas y vómitos postoperatorios y postquirúrgicos (Alizadeh, Esmaeili, Shoar, Bagheri-Hariri, & Shoar, 2014). También en el control del dolor en casos de cefalea tensional, migraña, dolor cervical y artritis y el manejo del dolor posterior a intervenciones quirúrgicas (“NIH Consensus Conference. Acupuncture.”, 1998). Incluso se ha propuesto su uso como anestesia para intervenciones quirúrgicas desde hace 60 años (Li-gong Liu, Fan, Zhou, & Hu, 2016). Actualmente se utiliza como tratamiento integral del dolor, inducción preoperatoria, anestesia intraoperatoria y analgesia post operatoria (R. Zhang, Lao, Ren, & Berman, 2014).

#### **6.4 Acupuntura placebo. El problema del control en investigación clínica.**

Los reportes de mejorías asociadas al empleo de placebos como tratamiento muestran mejorías clínicas que pueden variar entre el 5% y el 65% de los individuos, dependiendo del tamaño de la muestra y la enfermedad que se somete a tratamiento dentro de ECCA (Zubieta & Stohler, 2009).



Por definición un tratamiento placebo debe ser idéntico al tratamiento real pero inerte. Esta condición complejiza su implementación en acupuntura, debido a que la técnica acupuntural implica un estímulo de contacto y punción a nivel de la piel, acción que por sí misma puede operar sobre síntomas y signos e incluso cambiar el curso de algunas enfermedades (Appleyard, Lundeberg, & Robinson, 2014).

El efecto placebo no se restringe al paciente, sino que también está relacionado con el tipo de tratamiento, la actitud del terapeuta y del paciente hacia el tratamiento, la relación entre estos (Kaptchuk et al., 2008) y la susceptibilidad del paciente al condicionamiento (Finniss et al., 2010). La expectativa y la creencia en la eficacia de la acupuntura podrían inducir efectos analgésicos placebo, logrando una reducción de la intensidad subjetiva del dolor (Makary et al., 2018). Por este motivo el desarrollo de dispositivos de acupuntura simulada que permitan un doble cegamiento es necesario.

### **6.5 Grupos control y comparación de grupos en investigación clínica.**

La acupuntura ha sido resistida en ámbitos académicos y científicos durante mucho tiempo debido a dificultades metodológicas que han tenido los investigadores para demostrar su efecto terapéutico real (Kaptchuk, 2002). Para ello es necesario llevar adelante ECCA de diseño e implementación apropiados. Este tipo de estudios se consideran el Gold Standard para determinar la eficacia y seguridad de un tratamiento. Sin embargo, pueden producir resultados sesgados si carecen de rigor metodológico (K. F Schulz, Altman, Moher, & CONSORT Group, 2010).

Se han utilizado diferentes diseños de ensayos clínicos para evaluar el efecto real de la acupuntura en tratamientos en función del grupo control y sus combinaciones. El grupo control ideal debe experimentar el mismo efecto placebo que el grupo de prueba de tal manera que permita eliminar adecuadamente dicho efecto y poder determinar el efecto real de la intervención (Lin, Chen, Huang, & Chen, 2012).

Los tipos de grupo control empleados en el área de la acupuntura se pueden clasificar en:

- 1- Sin inserción de aguja: tratamiento demorado o lista de espera

- 2- Otras intervenciones: ante la ausencia de un método de acupuntura placebo válido, muchos estudios han empleado como control intervenciones no acupunturales (ej.: TENS o laser). Dichas intervenciones presentan efectos terapéuticos propios, lo cual puede causar una subestimación de los efectos de la acupuntura, llevando adelante una comparación que carece de validez (Vincent & Lewith, 1995).
- 3- Inserción de agujas en puntos no acupunturales: comprende los puntos que se alejan de los puntos de acupuntura o meridianos específicos en por lo menos 0.5 cm. Se utilizan bajo el principio que son puntos con efectos menores, no terapéuticos (White, Filshie, & Cummings, 2001).
- 4- Profundidad de inserción diferente: considerando a la acupuntura como de inserción profunda, se han propuesto controles de inserción superficial aquella que no perfora la epidermis y de inserción mínima aquellas donde la aguja no penetra más allá de la hipodermis (Lewith & Vincent, 1996).
- 5- Dispositivos auxiliares: se refiere al empleo de dispositivos experimentales de acupuntura contruados con el fin de obtener el cegamiento sobre si la intervención que se está realizando es acupuntura real o no (Zhu, Gao, Chang, & Kong, 2013).

Los puntos 3, 4 y 5 los clasificaremos como acupuntura simulada.

La selección del grupo control depende de la pregunta de investigación y los objetivos del estudio. Cada uno de estos controles presenta ventajas y debilidades (Lin et al., 2012).

La punción con aguja, ya sea profunda en puntos no acupunturales o en menor profundidad en puntos acupunturales, genera un estímulo nociceptivo que desencadena reacciones fisiológicas inespecíficas y evocar respuestas inhibitorias nociceptivas (Gubitosi, Emma, & Moya, 2005).

Los dispositivos fijados a la piel o aquellos en que la aguja presiona levemente la piel estimulan mecanorreceptores que están acoplados a fibras aferentes de tipo C, desencadenando reacciones emocionales y hormonales (Lund et al., 2009).

Los dispositivos auxiliares que permiten el doble cegamiento son mayormente creíbles para voluntarios sin experiencia en acupuntura, pero su credibilidad se ve disminuida en aquellos más experimentados (Lin et al., 2012).

En suma, estos controles se emplean en alguno de los siguientes diseños:

- 1) Acupuntura vs. no tratamiento: este tipo de ensayos presentan dos alternativas de grupo control: pacientes con tratamiento demorado o pacientes en lista de espera; permiten diferenciar la evolución natural de la enfermedad, son poco utilizados debido a que son muy susceptibles a sesgos (Chen et al., 2019).
- 2) Acupuntura vs. otras intervenciones: entre ellas tratamiento estándar, este diseño no permite evaluar el efecto real de la acupuntura debido que no es posible cuantificar correctamente el efecto real de cada intervención (Hadianfard, Ashraf, Fakheri, & Nasiri, 2014; Vincent & Lewith, 1995).
- 3) Acupuntura más tratamiento estándar vs. tratamiento estándar solo: si bien permite que todos los voluntarios tengan acceso al tratamiento adecuado no permite evaluar el efecto real de la acupuntura ya que el efecto placebo no es cuantificado (Chen et al., 2019).
- 4) Acupuntura vs acupuntura simulada: este diseño debe considerar las normas éticas bajo la posibilidad de dejar sin tratamiento al grupo control, además de ser crítica la selección del método control (Xiang, He, & Li, 2017).
- 5) Acupuntura real más tratamiento estándar vs. acupuntura simulada más tratamiento estándar: este diseño es el más completo ya que evita en todo caso dejar sin tratamiento a los pacientes, por lo tanto, se podría evaluar el efecto benéfico adicional de la acupuntura, no permite evaluar si la acupuntura por sí sola será efectiva para la condición que se está tratando, de todas maneras, es imprescindible para su desarrollo la correcta selección del control (Chen et al., 2019).

Un alto porcentaje de los estudios realizados en acupuntura son de baja calidad (“NIH Consensus Conference. Acupuncture.”, 1998). Los problemas observados en estos estudios se refieren al diseño de la investigación, su ejecución o su comunicación. Los errores más destacados son problemas relativos a tamaños de muestra insuficientes, errores en la aleatorización, medición de las variables, seguimiento insuficiente, comunicación incompleta de la metodología, no descripción del control de sesgos y finalmente la dificultad para encontrar un placebo creíble que permita el cegamiento

tanto de los pacientes como del acupunturista, que presente el mínimo estímulo táctil a modo de disminuir sus efectos neurofisiológicos, fácil de construir y económico para permitir el acceso universal a todos aquellos que deseen implementarlo (Chae, Lee, & Enck, 2018).

## **6.6 Reporte de las investigaciones en acupuntura.**

Durante muchos años los autores han informado de forma incorrecta o deficiente las metodologías y hallazgos sobre los ECCA en general, no siendo la acupuntura ajena a esta realidad. Esa falta de información adecuada impulsó el desarrollo de iniciativas de estandarización del reporte, inicialmente en 1994 (Andrew et al., 1994) y posteriormente dando origen a la declaración original de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, normas consolidadas sobre el reporte de ensayos) en 1996 y sus revisiones en 2001 y 2010 (K. F Schulz et al., 2010).

La declaración CONSORT incluye una lista de verificación de 25 elementos y 24 subítems sumados a un diagrama de flujo que buscan proporcionar una guía de como informar los ECCA. Originalmente fue enfocada en el tipo de diseño más común: ensayos aleatorios de grupos paralelos. A partir de esta se han generado extensiones que permiten su empleo en varios diseños de ensayos clínicos (K. F Schulz et al., 2010)

En 2001 se publicó una extensión de dichas normas adaptadas a los ECCA en acupuntura, con su denominación en inglés STRICTA (Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture), la cual ha sido actualizada en 2010 (Macpherson et al., 2010). En 2008 se generó una extensión para ensayos no farmacológicos que fue actualizada en 2017 y es sobre la cual actualmente se debe implementar la extensión STRICTA (Boutron et al., 2017).

STRICTA es una lista de verificación guía para informar estudios de acupuntura y se implementa como una extensión oficial de CONSORT. Dicha lista de verificación comprende 6 elementos desglosados en 17 subítems, reemplazando el ítem 5 de la declaración CONSORT para ensayos no farmacológicos (MacPherson et al., 2010) y es aplicable tanto a ECCA, como a estudios no controlados e informes de casos (Lizhou Liu, Skinner, McDonough, Kannan, & Baxter, 2015).

Estas declaraciones de expertos intentan estandarizar los criterios de reporte de los ensayos clínicos, buscando que sean completos, transparentes e intentan ser documentos útiles para autores, revisores y editores al momento de evaluar dichas investigaciones (Dorsher, 2009). No pretenden ser recomendaciones para el diseño de estudios, pero se espera que afecten indirectamente a la mejora de estos, pudiendo officiar de guía (Lizhou Liu et al., 2015). Si bien su empleo no ha sido el esperado, han logrado mejorar el reporte en investigaciones clínicas (Grayling, Wason, & Mander, 2017; Ma et al., 2016).

## **Antecedentes**

### **Dispositivos auxiliares para control en investigación clínica con acupuntura**

El desarrollo de un dispositivo auxiliar de acupuntura placebo como mecanismo de control en investigación clínica constituye un reto histórico. Debido a la falta de un método de acupuntura placebo adecuado, los investigadores han utilizado métodos comparativos diversos tales como TENS (Vas et al., 2006), láser (Irnich, 2001), acupuntura superficial (Cho et al., 2015; Dıraçoğlu, Vural, Karan, & Aksoy, 2012), estimulación de puntos cercanos a los acupunturales (Liang et al., 2018) o una combinación de estos últimos (Kim et al., 2012; Linde et al., 2005; Jimin Park et al., 2015), generando interrogantes sobre la validez interna y externa de dichos estudios.

En los últimos años se han realizado esfuerzos por desarrollar y validar varios dispositivos auxiliares de acupuntura simulada, los cuales podríamos clasificarlos en dos grupos: invasivos y no invasivos tal como se muestra en la figura 3.

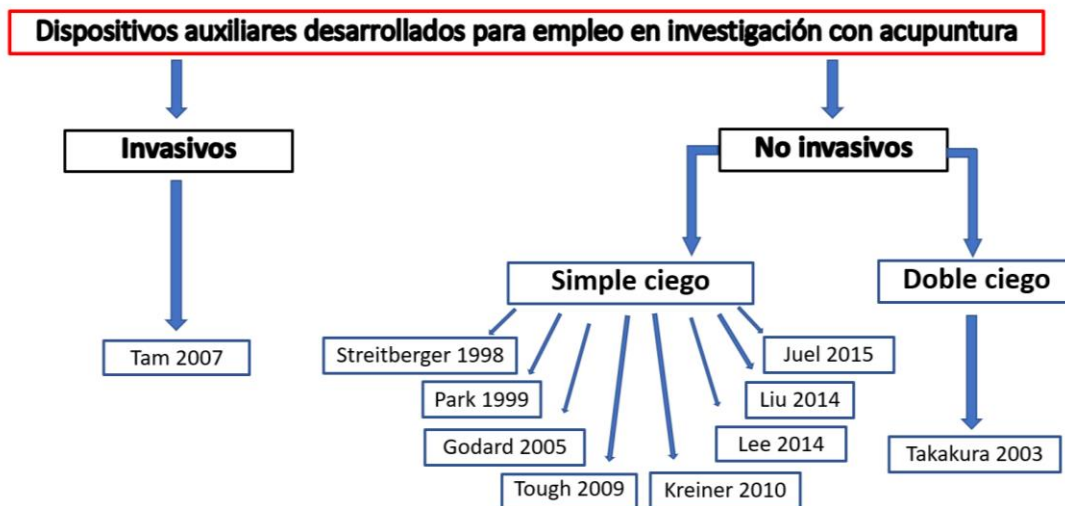


Fig. 3: Esquema de clasificación de dispositivos desarrollados y válidos para emplear en investigación en acupuntura hasta el 2018.

**1. Invasivos**, son aquellos dispositivos en los cuales la aguja del dispositivo de acupuntura simulada penetra levemente la piel, estos presentan como inconveniente que dicha punción genera respuestas neurofisiológicas que podrían interferir en el análisis de los efectos reales.

El único dispositivo propuesto bajo este concepto es el desarrollado por Tam y col. publicado en 2007. Este dispositivo utiliza un bloque circular de espuma para enmascarar la aguja (figura 4), este mismo bloque puede ser usado para una intervención real o una intervención simulada, pero en su diseño no existe un límite marcado para controlar la inserción de la aguja. Teóricamente la acupuntura simulada se realizaría con una aguja normal, que se debe insertar solo 2 mm en la piel y rápidamente retirada. Por tal motivo el acupunturista no puede ser cegado ya que debe controlar la inserción de la aguja. Además, esta punción generar un estímulo sensitivo marcado, capaz de producir respuestas neurofisiológicas (Tam, Leung, Li, Zhang, & Li, 2007).

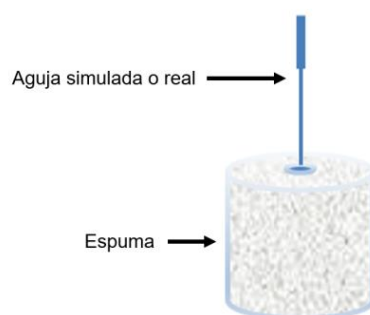


Fig. 4: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por Tam y col.

**2. No invasivos**, se trata de dispositivos cuyo principio es que la aguja simulada no penetra la piel. Su ventaja frente a los dispositivos que penetran la piel es que permiten un mejor control de los efectos neurofisiológicos ya que no generan lesión cutánea, pero como desventaja presenta la dificultad en el cegamiento de los voluntarios. De todas maneras, son los que permiten minimizar de mejor manera los efectos neurofisiológicos generados con su uso. Según el cegamiento que estos permiten podemos dividirlos en dos grupos: aquellos que permiten llevar adelante estudios simple ciego, donde se logra cegar a los voluntarios, pero no al acupunturista y, por otra parte, dispositivos que permiten el doble cegamiento donde tanto acupunturista como voluntario se ven ciegos a la intervención.

**2.1 Dispositivos para control en estudios simples ciego.** En busca de lograr el cegamiento de los voluntarios al tipo de tratamiento que está recibiendo los investigadores han propuesto diversos métodos para simular la intervención: presión con la uña, golpe con el tubo guía, presión con la punta roma de la aguja, presión con espuma de poliuretano, acupuntura fantasma. Si bien estos dispositivos no son reconocidos por los pacientes, no permiten el cegamiento de los acupunturistas ya que estos los pueden reconocer por algunas diferencias en la construcción o el uso entre los dispositivos real y simulado.

A continuación, se mencionan, en orden cronológico, los dispositivos validados para uso simple ciego propuestos hasta la actualidad.

Dentro de esta categoría el primer dispositivo que se encuentra en la literatura es el desarrollado por Streitberger y col. en 1998 el cual ha sido validado y utilizado como control simple ciego en múltiples ensayos clínicos (Xie, Wen, Jiang, Xie, & Fu, 2013). Está confeccionado por un anillo de plástico que oficia de base y se fija a la piel del punto acupuntural mediante cinta de doble faz, un tubo guía plástico y una aguja de acero inoxidable retráctil y de punta roma. Al accionar la aguja esta contacta la piel y se retrae sobre sí misma, otorgando una sensación de pinchazo sin penetrar la piel (figura 5) (Streitberger & Kleinhenz, 1998). Por lo antes descrito es un dispositivo de elaboración compleja, motivo por el cual para poder emplearlo debe ser solicitado a los autores, lo cual restringe su uso. Además, a pesar de presentar una aguja de punta roma y retráctil la necesidad de que esta puncione la piel genera un estímulo sensorial capaz de generar efectos neurofisiológicos.

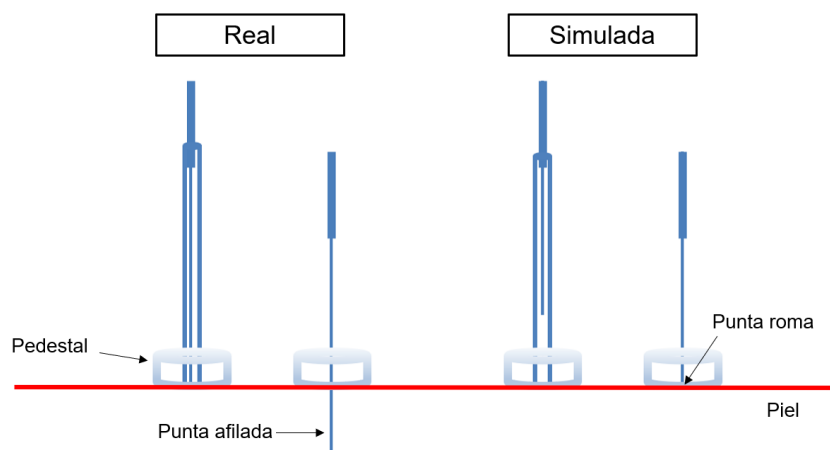


Fig.5: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por Streitberger y col.

Intentando mejorar algunas características del dispositivo anterior Park y col. en 1999 publicaron su dispositivo (figura 6) el cual también ha tomado popularidad y ha sido utilizado en múltiples ensayos clínicos. El dispositivo de Park busca proporcionar mayor estabilidad al momento de su fijación sobre la piel. Está constituido por dos tubos, uno externo denominado tubo de Park fijado a una base de forma circular que utilizando cinta de doble faz puede ser fijada en la piel, y un tubo interno que se puede deslizar libremente dentro del anterior y oficia de guía para la aguja de acupuntura (Jongbae Park, White, Lee, & Ernst, 1999; Jongbae Park, White, Stevinson, Ernst, & James, 2002). A pesar de presentar mayor estabilidad, al igual que el dispositivo de



Streitberger este es de fabricación o acceso complejo y a pesar de poseer punta roma también esta presiona la piel.

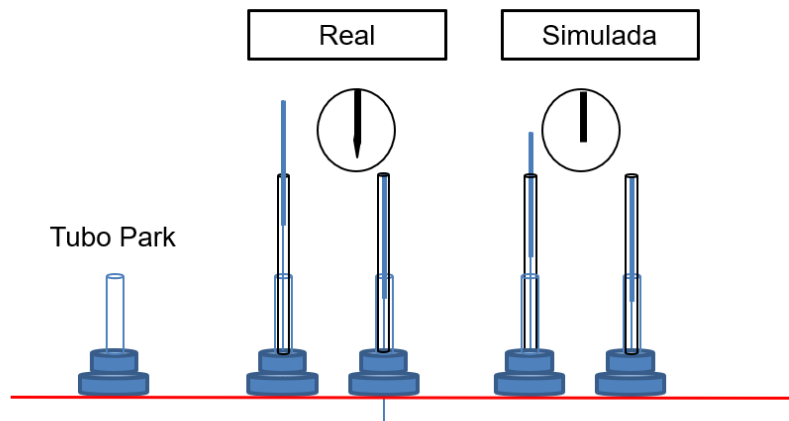


Fig. 6: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por Park y col.

En el 2005 Godard y col. propusieron su diseño de dispositivo de acupuntura simulada que buscó ser de fácil construcción. Para su diseño se emplea una almohadilla de espuma de 10mm de espesor, por el cual se atraviesa la aguja. Para la acupuntura real la aguja se mantiene intacta mientras que para la acupuntura simulada se debe cortar la aguja a modo de obtener una punta roma (figura 7). Según los autores en el caso de acupuntura real penetraría la piel entre 20 y 30mm mientras que la simulada una vez presione la piel el acupunturista no debe avanzar más profundamente (Goddard, Shen, Steele, & Springer, 2005; Shen, Younger, Goddard, & Mackey, 2009).

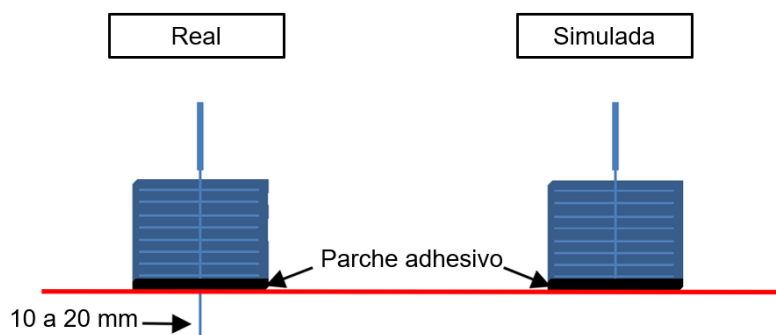


Fig. 7: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por Godard y col.

En 2009 Tough y col. publican un dispositivo de acupuntura simulada del cual no especifican detalles del diseño, solo se muestra la característica de la punta de las agujas pulida y sin pulir (Tough, White, Richards, Lord, & Campbell, 2009). Consiste en el uso de una aguja de punta roma como control. Por primera vez, introducen la importancia del pulido de la punta de la aguja luego del corte para evitar mayor agresión de la piel. Sin embargo, este dispositivo de acupuntura simulada permite el cegamiento de los voluntarios solo si se utiliza fuera de su campo visual y no permite dejar la aguja in situ (Cotchett, Munteanu, & Landorf, 2014).

En 2010 nuestro grupo de investigación propuso un dispositivo auxiliar de acupuntura basándose en su fácil construcción a partir de materiales de fácil acceso y bajo costo. La aguja del dispositivo de acupuntura simulada presenta una punta roma y es más corta que el dispositivo de acupuntura real a modo que en el primero la aguja no llegue a contactar la piel (figura 8). Este dispositivo permite únicamente el cegamiento del paciente, el acupunturista logra reconocer el dispositivo por el largo de la aguja posicionada en el tubo o luego de ser insertada (Kreiner, Zaffaroni, Alvarez, & Clark, 2010).

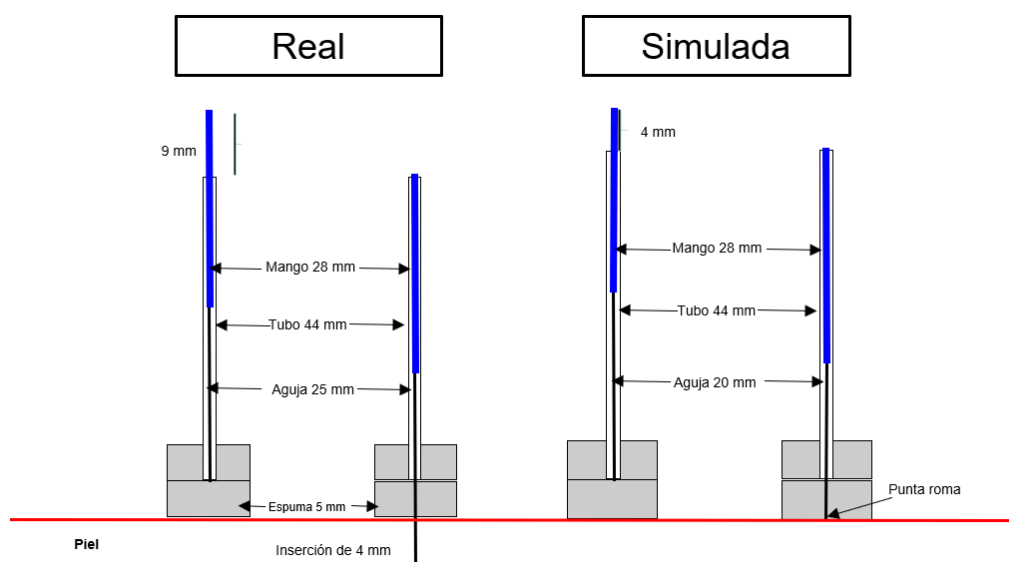


Fig. 8: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por Kreiner y col.

En 2014 Liu y col. desarrollaron un dispositivo al que dieron por nombre aguja “pragmática”. Consiste en una base de espuma de poliuretano auto adhesiva de 5mm de espesor que busca adherir el dispositivo a la piel y a su vez enmascarar la aguja de la vista del voluntario (figura 9), se emplean agujas de dos largos diferentes, el real de 40 mm que penetrará 15 mm al ser utilizada y la simulada de 25 mm y se inserta solo hasta contactar con la piel. Al igual que en otros dispositivos la aguja simulada, presiona la piel, lo que genera un estímulo sensorial que puede inducir efectos neurofisiológicos, además de ser reconocidos por el acupunturista.

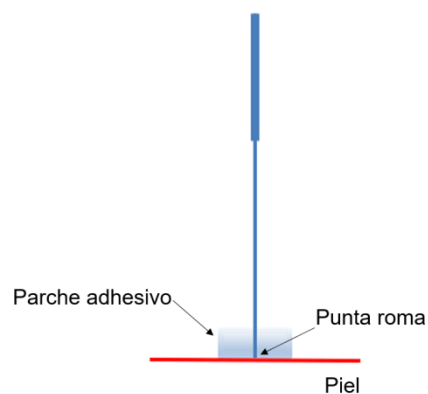


Fig. 9: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por Liu y col.

También en el 2014 Lee y col. propusieron un diseño innovador de acupuntura al cual dieron por llamar “Acupuntura Fantasma”. Se trata de un sistema que involucra una habitación acondicionada para llevar adelante el estudio. Allí, un equipo de filmación se encarga de registrar las intervenciones, una pantalla colocada en zona de visión directa del paciente será el único medio por el cual este podrá ver la intervención, no se le permite la visión directa. Se realiza una primera intervención de acupuntura real a modo de calibración y esta es filmada, dicha filmación será la que se exhibirá en la pantalla luego en las siguientes intervenciones (Figura 10). De esta manera se obtiene un sistema de acupuntura placebo, que reproduce el procedimiento de punción con acupuntura sin estimulación táctil somatosensorial, el acupunturista solo imita la maniobra con sus manos y el paciente observa en la pantalla las imágenes de la intervención real. Por lo

tanto se logra el cegamiento de los voluntarios, pero no de los acupunturistas (J. Lee et al., 2014; Leem et al., 2016; Makary et al., 2018).

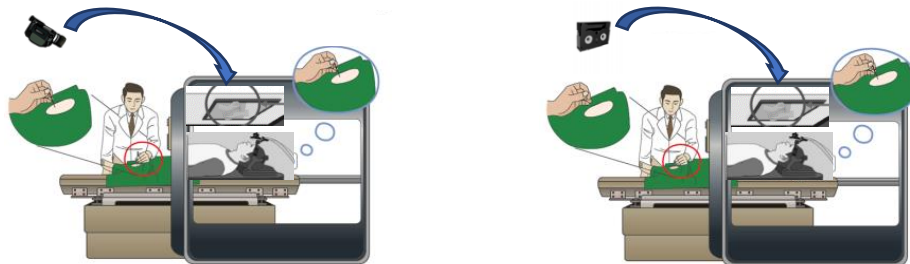


Fig. 10: Esquema que representa “acupuntura fantasma” desarrollado por Lee y col.

En el 2015, investigadores del Instituto Paracelso, Roma, Italia desarrollaron un dispositivo de acupuntura simulada que consiste en una base cilíndrica de plástico con una perforación central que deja pasar el tubo guía, dicha base se fija a la piel con cinta doble faz. En el dispositivo real el tubo y la aguja no se modifican, en el caso del simulado la aguja no se inserta y el tubo está cortado en diagonal generando una punta que al ser impulsada pincha la piel (figura 11), los autores relatan que la presión no produce lesión ni laceración de la piel (Juel et al., 2017, 2016).

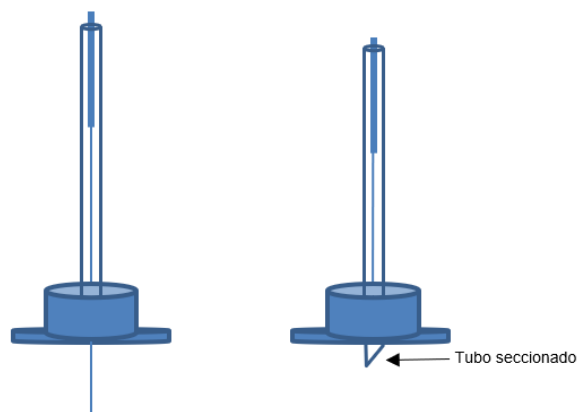


Fig.11: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por el instituto Paracelso

**2.2 Dispositivos para control en estudios doble ciego.** Considerados verdaderos placebos, están diseñados de tal manera que presenten idéntica apariencia que los reales. Esto permite que voluntarios y acupunturistas no lo reconozcan, intentando además ser inerte al ser empleado. Esta última característica genera la dificultad que, a pesar de poder cegar a los voluntarios, hay mayor probabilidad de que estos reconozcan el dispositivo por su bajo estímulo sensitivo. Son los únicos que permiten cegar al acupunturista y los que permiten evaluar con mayor fidelidad el efecto real de la acupuntura.

Cuando nos referimos a dispositivos de acupuntura simulada validados para estudios doble ciego solo nos encontramos con un dispositivo o juego de dispositivos desarrollados por Takakura y col. patentados en el 2003 (figura 12). La patente original y sus primeras investigaciones muestran un dispositivo real y dos dispositivos de acupuntura simulada, estos últimos, ambos de punta roma, pero uno de ellos presiona la piel mientras que el otro no (Takakura, 22392). En publicaciones posteriores han optado por emplear el dispositivo que presiona la piel debido a que este estímulo sensitivo permite un mayor cegamiento de los voluntarios (Nishiwaki et al., 2018; Schlaeger et al., 2018; Takakura et al., 2018). Si bien estos dispositivos han sido muy bien elaborados en su diseño, su acceso es complejo ya que hay que solicitárselos al grupo de investigación que los confeccionó.

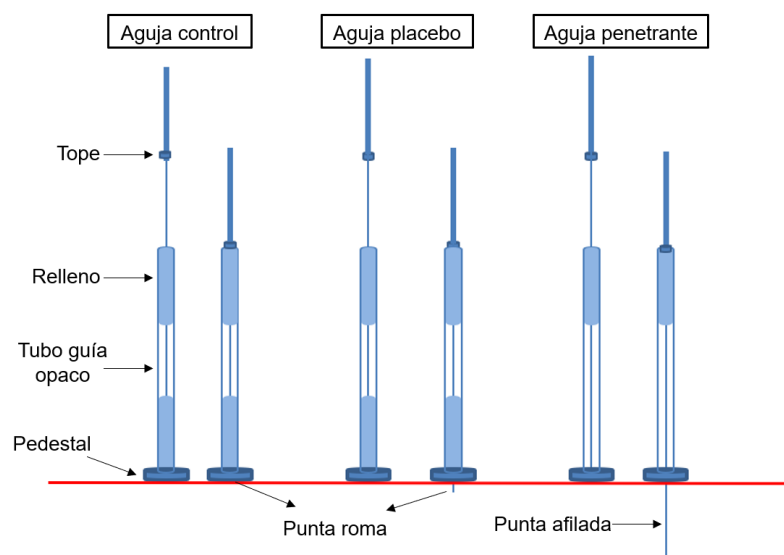


Fig. 12: Esquema que representa el dispositivo desarrollado por Takakura y col.

Todos estos dispositivos han sido empleados en ECCA, pero aún presentan diversas limitaciones (C. S. Zhang et al., 2015). Incluso algunos de ellos no se consiguen fácilmente y/o su fabricación es compleja. Por estos motivos el desarrollo de un sistema placebo que permita un doble cegamiento, confiable y de fácil construcción se plantea como un desafío. En un trabajo previo, nuestro grupo desarrolló un nuevo sistema de acupuntura placebo confiable, económico y simple ciego, el cual fue validado en voluntarios sanos sin experiencia previa en acupuntura (Kreiner et al., 2010).

En el presente estudio se analiza una modificación realizada a dicho sistema con la finalidad de cegar al operador y así obtener un potencial sistema doble ciego.

## **Problema de investigación**

En busca de evaluar el efecto terapéutico real de la acupuntura, el desarrollo de un dispositivo de acupuntura adecuado para su empleo como mecanismo de control en investigación clínica constituye un desafío que ha impulsado en los últimos años el esfuerzo de la comunidad científica por desarrollar y validar varios métodos. La complejidad de lograr un verdadero placebo en esta área del conocimiento genera que estos dispositivos aún presenten diversas limitaciones (C. S. Zhang et al., 2015). La mayoría de ellos a pesar de utilizar agujas de punta roma, estas presionan la piel generando estimulación de fibras nerviosas aferentes, con lo cual se desencadenan respuestas neurofisiológicas que actúan como variables de confusión imposibles de controlar (Lund et al., 2009; Olausson, Wessberg, Morrison, McGlone, & Vallbo, 2010). Por lo tanto, estos dispositivos no son inertes (Birch, 2012; Linde et al., 2005; Lundeberg, Lund, Näslund, & Thomas, 2008). Teniendo en cuenta que los dispositivos que mantienen el tubo guía durante su empleo presentan mayores ventajas a la hora del cegamiento (Lin et al., 2012) y que nuestro grupo desarrolló previamente un dispositivo que cumplía este requisito y fue validado para cegamiento del paciente (Kreiner et al., 2010), el presente trabajo pretendió, modificando el diseño, desarrollar un nuevo dispositivo de acupuntura placebo con capacidad de doble cegamiento, que sea sencillo de fabricar y de bajo costo.

## **Hipótesis**

Se planteó como hipótesis que el dispositivo, tras ser modificado, podría ser utilizado de tal manera que permita el cegamiento no solo de los pacientes sino también del operador (acupunturista). Es decir, ni voluntario ni operador serían capaces de identificar correctamente a las agujas reales o placebo.

## **Objetivos**

### **General:**

- Validar un nuevo sistema de acupuntura placebo que permita el doble cegamiento para su empleo en investigación clínica.

### **Específicos:**

- Evaluar la capacidad de cegamiento del nuevo dispositivo en tres acupunturistas experimentados, analizando su habilidad por reconocer a la aguja real y la posible variabilidad entre ellos.
- Evaluar la capacidad de cegamiento de un único operador sobre una muestra piloto.
- Validar la capacidad de cegamiento del nuevo dispositivo en un operador experimentado, trabajando con una muestra ampliada.
- Validar en voluntarios sanos la capacidad de cegamiento del nuevo dispositivo.

# Material y método

## **Tipo de estudio y selección de los voluntarios:**

Se trató de una investigación de innovación y desarrollo que involucró 3 estudios experimentales de corte transversal. Los voluntarios fueron reclutados entre estudiantes y personal de la Facultad de Odontología Universidad de la República (UdelaR) utilizando los siguientes criterios:

### Criterios de Inclusión:

- Edad entre 18 y 65 años.
- Dispuestos a participar de un estudio en el cual se emplearían agujas de acupuntura que se mantendrían en su lugar por 30 segundos.

### Criterios de Exclusión:

- Fobia a las agujas
- Embarazo
- Presión elevada ( $\geq 140/90$ )
- Herida o alteración en la zona del punto acupuntural a estimular

## **Diseño del nuevo sistema de acupuntura doble ciego:**

Se diseñó un sistema de bajo costo, de construcción sencilla a partir de materiales de fácil acceso. Se confeccionaron 2 dispositivos, uno al que llamamos dispositivo de acupuntura real o aguja real y al otro dispositivo placebo o aguja placebo. (Imágenes 1-3). Para su confección se utilizaron agujas de acupuntura de 25x0,22mm de marca Wujiang City Cloud & Dragon Medical Device Co. Ltda, China y piezas de espuma de poliuretano de alta densidad de 13 mm de largo x 12,7 mm de ancho x 6 mm de espesor (MD Brand, Georgia USA). Estas últimas presentan adhesivo en una de sus caras, lo que permite fijar las 3 piezas entre sí y además permite adherir el dispositivo a la piel (figura 13). Ambos dispositivos (real y placebo) presentaron idéntico aspecto visual. La diferencia entre ellos no era detectable visualmente y radicó en: largo de la aguja, punta de la aguja, largo del tubo y perforaciones realizadas en las piezas de espuma.



Las piezas de espuma se midieron con regla milimetrada en 13 mm y se cortaron con cúter. Las perforaciones en estas piezas se realizaron con una pinza sacabocados con la punta de 3mm de diámetro. Las agujas y el tubo del dispositivo placebo se midieron con regla milimetrada y se cortaron con un alicate de uñas (imágenes 1 y 2). Las piezas que dan origen a los dos dispositivos se exhiben en la imagen 3.

Para el dispositivo real, el tubo y la aguja se utilizaron en sus dimensiones originales (41 mm y 51 mm respectivamente). Con las piezas de espuma se realizó una torre de tres unidades adheridas entre sí, 2 de estas piezas se perforaron y permitieron insertar en su interior el tubo y a la aguja. De esta manera la parte visible del tubo es de 29 mm, el extremo superior de la aguja en reposo sobresale 10 mm y la punta queda a 6 mm de la piel. Manteniendo el tubo en su lugar e insertar la aguja esta penetra en la piel 4 mm (figura 13).

Para el dispositivo placebo, la aguja se cortó por su extremo activo obteniendo una aguja de punta roma de 45 mm de longitud, por su parte el tubo se cortó en 35 mm. Al igual que en el dispositivo real se utilizaron 3 piezas de espuma, pero en este caso solo una estaba perforada y en su interior se colocó el tubo y la aguja. Se obtuvo un tubo que presento una parte visible de 29 mm y en reposo el mango de la aguja sobresale del tubo 10 mm igual que en el dispositivo real y la punta roma queda a 12 mm de la piel. Al insertar la aguja esta queda dentro de la espuma y a 2 mm de distancia de la piel.

Como resultado se obtienen 2 dispositivos idénticos en apariencia como se observa en la imagen 4A. Ambos dispositivos recibieron doble empaquetado y se esterilizaron en óxido de etileno.



Imagen 1: Algunos de los materiales necesarios para la construcción de los dispositivos



Imagen 2: Corte de la aguja y perforación de la espuma



Imagen 3: Componentes de los dispositivos y aspecto de la punta de sus agujas. A la derecha en cada imagen componentes del dispositivo real y a la izquierda del placebo

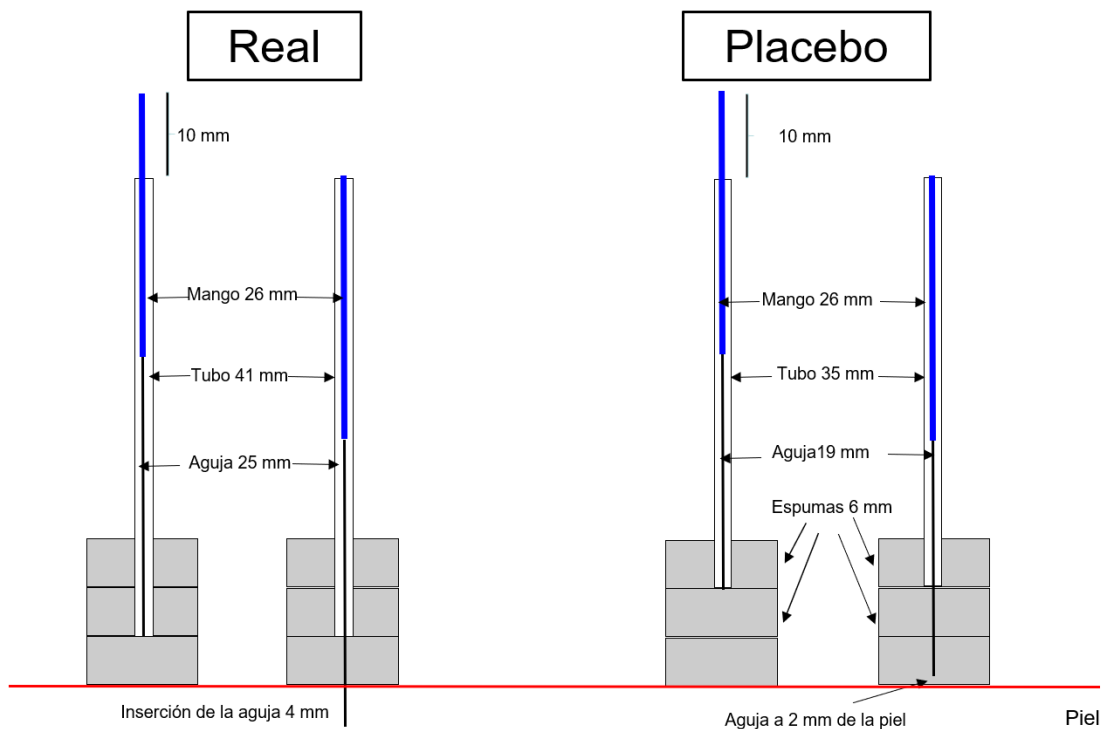


Fig. 13: Ilustra los detalles de los dispositivos real y placebo

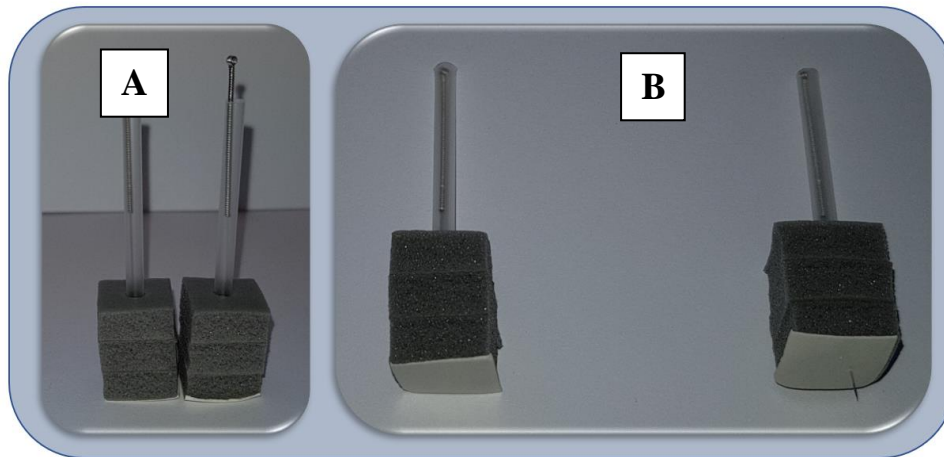


Imagen 4: A) Aspecto indistinguible de ambos dispositivos. B) Dispositivos accionados, nótese que uno de ellos atraviesa la espuma de poliuretano mientras el otro no.

### **Diseño experimental:**

Para dar cumplimiento a los objetivos específicos planteados en el presente trabajo se diseñaron 3 experimentos, los cuales serán referenciados con los números romanos I, II y III.

#### **Experimento I**

Tres operadores (acupunturistas con más de 10 años de experiencia) fueron testeados en su habilidad para diferenciar los dispositivos reales de los placebo en un paciente de sexo femenino de 56 años. Para esto, cada uno de los operadores recibió un set de 10 dispositivos en total, entre ellos dispositivos reales y placebo en número y orden aleatorio. Luego de la aplicación de la técnica acupuntural, el operador respondía en un cuestionario, ¿Qué tipo de aguja considera que utilizó? Cuyas opciones eran, real, placebo, no sabe. A su vez en una escala visual analógica de 100mm debió marcar el grado de confianza o seguridad en su respuesta, donde 0 corresponde a para nada seguro y 100 a totalmente seguro.

#### **Experimento II**

Un único acupunturista con más de diez años de experiencia fue testado en su habilidad para diferenciar los dispositivos reales de los placebos en 12 voluntarios (2 hombres y 10 mujeres, edad promedio de 20 años). Todos fueron voluntarios sanos

reclutados entre estudiantes y personal de la Facultad de Odontología de la Universidad de la Republica, Uruguay. El operador manipuló dos dispositivos por cada participante, uno real y uno placebo en orden aleatorio. Luego de la inserción de cada aguja respondía en un cuestionario, ¿Qué tipo de aguja considera que utilizó? Cuyas opciones eran, real o placebo. Luego de ello, en una Escala Visual Analógica de 100mm debió marcar el grado de confianza o seguridad en su respuesta, donde 0 corresponde a nada seguro y 100 a totalmente seguro. El orden de dispositivos real y placebo fue randomizado mediante Excel®. Cada paciente recibió dos agujas por lo que el número de intervenciones del acupunturista fue de 24.

### **Experimento III**

Las experiencias recogidas en los primeros 2 experimentos permitieron realizar modificaciones que se implementaron en este experimento. Para mejorar la fortaleza de los análisis estadísticos la pregunta de credibilidad (¿qué tipo de aguja cree que utilizó?) se modificó a respuesta dicotómica (Si/No), eliminando el No sabe. A partir de la información obtenida en el experimento II se realizó el cálculo muestral.

Se llevó adelante un estudio con 64 voluntarios (15 varones y 49 mujeres), con una edad promedio de 22 años., Se utilizaron 2 dispositivos en cada participante, uno en cada mano, de manera que en total se realizaron 128 intervenciones.

Se determinaron 4 grupos experimentales con 16 pares de agujas cada uno a los cuales los voluntarios se asignaron de forma aleatoria mediante Excel®. Cada grupo se conformó según el orden y tipo de la 1er y 2da aguja a utilizar en cada voluntario. Grupos: placebo-placebo (PP), real-real (RR), placebo-real (PR), real-placebo (RP). La configuración de dichos grupos tuvo como cometido evitar la previsión del acupunturista y del asistente en qué tipo de agujas podría estar utilizándose. Así como observar el comportamiento de los voluntarios en los diferentes grupos experimentales.

### **Técnica de acupuntura Real:**

Esta técnica se ejecutó de la misma manera en los tres experimentos empleando el dispositivo descrito previamente. El punto acupuntural seleccionado fue Intestino Grueso 4 (IG4) bilateral, uno de los puntos más frecuentemente utilizados para el manejo clínico de dolores craneofaciales (imagen 5). En todos los casos la piel fue

desinfectada previamente con alcohol 70%. El dispositivo fue fijado a la piel de dicho punto acupuntural con el tubo en su posición inicial, este tubo sirvió de guía de inserción para el acupunturista, quien procedió a la inserción de la aguja mediante el método tapping- in (Takakura, Takayama, Kawase, Kaptchuk, & Yajima, 2013). Se le instruyó al acupunturista que todas las maniobras debían ser realizadas sin profundizar la aguja más allá de su posición inicial. Siguiendo este criterio el tubo fue retirado y el acupunturista realizó la maniobra de rotación clásica de la aguja durante 5seg. Después de 30 segundos se retiró la aguja y se pidió al acupunturista y al voluntario completar el cuestionario correspondiente, uno por intervención.

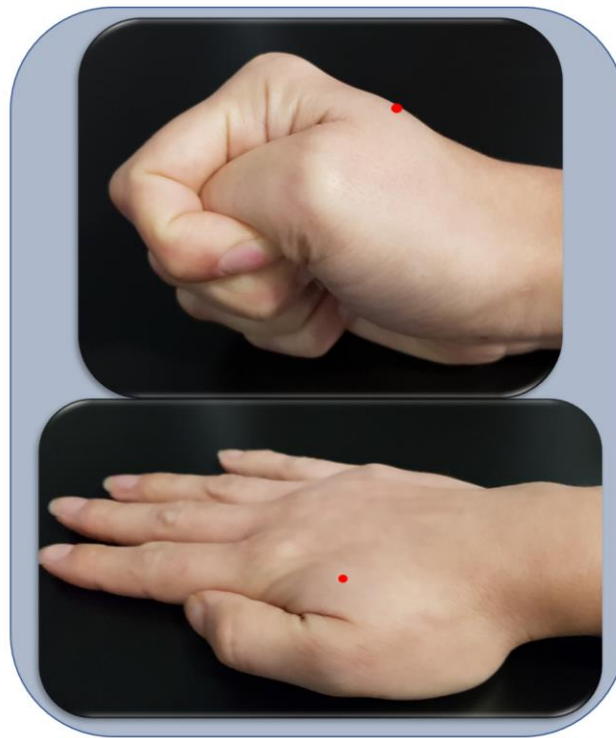


Imagen 5: Localización del punto IG4 representado con el punto rojo

#### **Técnica de acupuntura Placebo:**

Partiendo de una aguja regular se confeccionó el dispositivo placebo, cortando la punta, lo que generó una aguja más corta y de punta roma. De este modo la aguja sólo se mueve dentro de la almohadilla de espuma, proporcionando una resistencia a la rotación similar a la aguja real sin llegar a contactar la piel. Se realizó la misma técnica de desinfección y el mismo modo de fijación del dispositivo a la piel del voluntario. Al no conocer que dispositivo está usando, el acupunturista realizará el mismo procedimiento de estimulación, de modo que se espera igual impacto psicológico. Todos los aspectos técnicos fueron idénticos al método de acupuntura real.

## **Consideraciones éticas**

El protocolo y el formulario de consentimiento fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República, Uruguay. Todos los participantes recibieron un documento informativo de la investigación y debieron de firmar un formulario de consentimiento informado (Apéndices 1 y 2).

## **Control de sesgos**

Selección de la muestra: se realizó un llamado a estudiantes y personal de la Facultad de Odontología UdelaR a participar como voluntario en una investigación que involucraba el estudio de dos tipos de acupuntura.

Aleatorización: una vez decididas cuantas intervenciones se realizarían se configuraron 4 grupos que se ordenaron de forma aleatoria y se codificaron a modo de que solamente una vez finalizada la investigación se podría acceder a confirmar a que correspondía cada aguja.

La asignación de los voluntarios a cada grupo fue consecutiva y estuvo regida por el orden en que ellos concurrían a realizar la experiencia. El experimento se realizó a demanda durante 1 mes hasta llegar al número necesario de voluntarios estimados en el cálculo muestral.

El dispensado de las agujas por lo tanto fue cegado, ya que los sets estaban previamente organizados y codificados y lo realizó un asistente. Ni el acupunturista ni el participante sabían qué tipo de dispositivo se estaba manipulando. El empleo de un dispositivo placebo y el diseño doble ciego del estudio también buscaron disminuir sesgos.

- Cegamiento: A todos los participantes se les informó que se estaban probando dos técnicas diferentes de acupuntura. Los métodos y la instrucción verbal utilizados durante el experimento fueron idénticos para todos los individuos con el objetivo de minimizar cualquier sesgo. Los pacientes eran ciegos a qué tipo de procedimiento estaban recibiendo. Para minimizar sesgos los pares de dispositivos PR, RP, PP, RR fueron asignados al azar y debidamente codificados. Un investigador independiente, también ciego, se encargó del

proceso de preparación de los pacientes y de asignación de los dispositivos al acupunturista. El acupunturista sabía que se estaban testeando dos tipos de agujas, una real y una placebo, pero estaba ciego a qué tipo de dispositivo estaba manipulando en cada situación.

### **Cálculo Muestral**

Los estudios piloto permitieron obtener datos para realizar el cálculo muestral que se empleó en el estudio central.

Para determinar el tamaño del estudio, se consideró un error de tipo I de 0.05, una potencia de 0.80 y grupos de igual tamaño. Se trabajó sobre el supuesto de que, si el estudio no fuese doble ciego, el operador o los participantes deberían ser capaces de diferenciar entre aguja real y placebo en al menos 3 de cada 4 veces y no una de cada dos como sería de esperar si el estudio fuese doble ciego.

De esta manera utilizando la ecuación (1), se llegó a que el tamaño muestral total debería ser de al menos 112 participantes (repartidos entre 56 dispositivos reales y 56 placebos).

$$n_A = n_B = \left( \frac{1}{p_A(1-p_A)} + \frac{1}{p_B(1-p_B)} \right) \left( \frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\ln(OR)} \right)^2$$

Ecuación 1

Donde  $n_A$  y  $n_B$  son los tamaños de muestra de ambos grupos,  $p_A$  y  $p_B$  son la proporción de aciertos en ambos grupos, OR es el odds-ratio y finalmente  $Z_{1-\alpha}$  y  $Z_{1-\beta}$  son valores de la distribución normal estándar que aseguran el nivel y potencia d.

Siguiendo ese cálculo se planteó el estudio central

### **Recolección de datos**

Todas las instancias experimentales se realizaron en el Laboratorio de Investigación de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Odontología, UdelaR. Luego de cada intervención tanto el acupunturista como el voluntario completaron el formulario correspondiente.

## **Medición de variables**

Se plantearon dos cuestionarios independientes, uno para los voluntarios y otro para el acupunturista, los cuales se completaron luego de cada intervención.

### Cuestionario de voluntarios (Apéndice 2)

1. ¿Considera que ha recibido acupuntura real? Si o no
2. ¿Qué grado de confianza tiene en su respuesta a la pregunta 1? Marque una cruz en la línea que representa de 0 a 100, donde 0 es para nada seguro y 100 totalmente seguro. Para este fin se utilizó una Escala visual analógica (EVA) de 0 a 100.
3. ¿Sintió que la aguja penetró la piel? Si o no
4. ¿Sintió alguna de las siguientes sensaciones? Distensión, entumecimiento, estremecimiento, ardor, electricidad, otros, describa.

### Cuestionario acupunturista (Apéndice 4)

1. ¿Qué tipo de aguja considera que utilizó? Real o Placebo.
2. ¿Qué lo ayudo a reconocer el dispositivo? Marque su opción, sangrado, reacción del paciente, otro.
3. ¿Qué grado de confianza tiene sobre su respuesta a la primera pregunta? Marque una cruz en la línea que representa de 0 a 100.

*Consideraciones: En el caso del 1er piloto, la pregunta 1 adicionó la opción "no sabe".*

A partir de las respuestas vertidas en los dos cuestionarios se confeccionaron las variables.

## **Variables del estudio**

### **Con relación a voluntarios:**

Acierto: se obtuvo a partir de la primera pregunta del cuestionario. Se consideró "acierto" cuando el voluntario dijo estar recibiendo acupuntura real y la aguja empleada era la real o cuando respondió que no y se estaba utilizando aguja placebo. Se trata de una variable dicotómica, pues la respuesta probable era si o no.



Confianza: surge a partir de la segunda pregunta del formulario, por tratarse de una EVA de 0 a 100 esta variable osciló entre esos valores, se midió con una regla milimetrada exactamente donde caía la marca realizada por el voluntario y allí se dio el valor de la confianza en su decisión.

Penetró la piel: la pregunta 3 dio lugar a esta variable dicotómica ya que su respuesta era si o no.

Sensaciones: a pesar de que en la pregunta se dieron varias opciones de respuesta, se decidió agrupar a todas aquellas respuestas que manifestaron alguna sensación y aquellas que marcaron no. Por lo tanto, se construyó una variable dicotómica, si presentó o no alguna sensación.

### **Con relación al acupunturista:**

Acierto: se definió como "acierto" del acupunturista al hecho de identificar correctamente el tipo de aguja, haya sido real o placebo

Confianza: se generó mediante la segunda pregunta del formulario, la escala visual analógica de 0 a 100 dio lugar a una variable que oscilo entre esos valores, se midió con una regla milimetrada exactamente donde caía la marca realizada por el acupunturista y allí se dio el valor de la confianza en su decisión.

Ayuda al reconocer la aguja: Se confeccionó una variable dicotómica sí o no a partir de aquellas preguntas donde el acupunturista manifestó que algo lo ayudo a reconocer el dispositivo y en aquellas que no.

## **Análisis estadístico**

### **Experimento I:**

Solo se evaluó a los operadores. Se contrastó la hipótesis que en caso de que estos no pudiesen reconocer el tipo de aguja, el porcentaje de acierto no sería significativamente distinto al 50%. Para analizar esta prueba de igualdad de proporciones se utilizó la prueba exacta de Fisher. La significación estadística empleada para cualquier respuesta fue del 5%.

### **Experimento II:**

Se evaluó a un único operador. Los datos de las 24 intervenciones fueron analizados utilizando el método de  $\chi^2$  de Pearson. Se calculó el porcentaje de acierto y no acierto

para cada aguja y el intervalo de confianza para cada medición. Los datos relativos al grado de confianza con el que eligió su respuesta fueron analizados mediante test t de Student. Las pruebas fueron realizadas con un nivel de significación de 5%.

### **Experimento III:**

Se utilizó el test de Mc. Nemar para evaluar si cada intervención podía ser utilizada como un evento independiente. Se analizaron los datos del acupunturista y los voluntarios por separado. Para los voluntarios se utilizó  $\chi^2$  de Pearson para las variables acierto, confianza, penetra la piel y sensaciones. También se evaluó que escenario de diseño cruzado se mostró mejor por lo que se observó el cambio en las variables de respuesta según los grupos PR y RP. Para el acupunturista se realizó  $\chi^2$  de Pearson para las variables acierto, confianza y algo lo ayudo a reconocer el dispositivo. Todas las pruebas fueron realizadas con un nivel de significación de 5%.

# Resultados

## Experimento I:

De las 30 agujas, los operadores pudieron identificar correctamente 7 (23%). Operador # 1 identificó 2/10, operador # 2 reconoció 4/10 y operador # 3 1/10 (tabla 1).

	No acierta	Acierta	Total
Operador 1	8	2	10
Operador 2	6	4	10
Operador 3	9	1	10
Total	23	7	30

Tabla 1: Resultados de tres acupunturistas experimentados con 10 intervenciones cada uno sobre un mismo voluntario.

El resultado de la prueba exacta de Fisher para evaluar igualdad de proporciones de acierto y no acierto fue de  $p=0,429$ . No se encontraron diferencias significativas entre los operadores con respecto a si fueron capaces de identificar la aguja real.

## Experimento II:

### Acierto

Al contrastar con la realidad las respuestas al tipo de aguja utilizada (real o placebo) se obtuvieron los resultados que se exhiben en la tabla 2.

	No acierta	Acierta
Placebo	33,30% (14.5% - 52.2%)	66,70% (47.8% - 85.5%)
Real	58,30% (38.6% - 78.1%)	41,70% (21.9% - 61.4%)
$\chi^2 = 2.74$ p-valor = 0.097		

Tabla 2: Porcentaje de acierto cuando fue testeado un único acupunturista con 24 intervenciones.

El no acierto arrojó resultados de 33,3% para la aguja placebo y 58,3% para la aguja real. En el caso del acierto el porcentaje para el dispositivo placebo fue mayor (66,7%) respecto al real (41,7%). Sin embargo, en ningún caso de acierto o error la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,097$ ).

### **Confianza**

Al considerar la confianza en la decisión que marcó el operador en la EVA de 100 mm se encontró que, en el caso de acierto, su promedio fue de  $61,85 \pm 27,12$  para 13 intervenciones mientras que el promedio en las 11 intervenciones donde no hubo acierto fue de  $54,36 \pm 21,43$ . Según test de Student no se detectó un mayor promedio de confianza en los casos de acierto respecto a los de no acierto ( $p\text{-valor}=0.234$ ).

	No acierta	Acierta
Promedio	54,36	61,85
Desvío	21,43	27,12
n	11	13
$t = -0.740$ $p\text{-valor} = 0.234$		

Tabla 3: Prueba t en busca de analizar el grado de confianza del acupunturista en su respuesta del tipo de aguja

### **Experimento III:**

La información recogida en los formularios de voluntarios y acupunturista se procesaron por separado, por tal motivo el análisis estadístico se plantea en esos dos capítulos.

#### **Análisis de los datos obtenidos en los formularios de los voluntarios**

### **Acierto y confianza**

Las preguntas 1 y 2 del formulario dieron origen a las variables acierto y confianza y se exponen en forma consecutiva para cada escenario.

Escenario A: donde se tuvo en cuenta el tipo y momento de la aguja de los primeros 64 y segundos 64 estímulos.

Escenario B: luego de realizado el test de Mc Nemar para evaluar la independencia del orden en el que se realizaron los estímulos acupunturales se decidió procesar 128 estímulos acupunturales sin importar su lugar en la serie de 2 dispositivos.

A) Se estudió el acierto desglosando la información entre tipos de aguja y momento en la serie, luego se analizó la confianza en función de tipo de aguja, momento en la serie y acierto.

Tipo	Aguja	proporción	inf95	sup95	
Placebo	1era	34,4%	20,2%	52,1%	a
Placebo	2da	43,8%	27,9%	61,0%	a
Real	1era	84,4%	67,5%	93,3%	b
Real	2da	87,5%	71,1%	95,2%	b

Tabla 4: porcentaje de acierto según tipo de aguja y momento en la serie

El bajo acierto en los dispositivos placebo se observó tanto en la primera aguja utilizada como en la segunda sin mostrar diferencias significativas. En el caso del dispositivo real se observaron altos porcentajes de acierto tanto en la primera como en la segunda aguja, también sin observarse diferencias significativas.

aguja	tipo	acierta	promedio	inf95	sup95	
1era	Real	Si	78,7	68,9	88,4	a
	Placebo	Si	74,2	58,9	89,5	a
	Placebo	No	67,1	56,1	78,2	a
	Real	No	72,6	49,9	95,3	a
2da	Placebo	Si	79,1	66,9	91,4	a
	Real	Si	76,9	68,2	85,5	a
	Placebo	No	79,8	69,0	90,7	a
	Real	No	42,3	19,3	65,2	b

Tabla 5: Confianza promedio según momento, tipo de aguja y acierto

Únicamente se observó diferencia significativa que evidenció una confianza menor cuando se trató de la segunda aguja real y no acertó en la decisión. En las demás

situaciones la confianza fue mayor al 67% en promedio sea que el voluntario reconocía o no reconocía si se le estaba practicado acupuntura real o no.

En base a los resultados anteriores se buscó determinar si era posible estudiar la suma de todos los estímulos acupunturales, independientemente si eran las primeras o segundas agujas de la serie. Para ello se realizó test de Mc Nemar para el acierto de primeras contra segundas agujas.

		Segunda		
		No acierta	Acierta	Total
Primera	No acierta	13	13	26
	Acierta	11	27	38
	Total	24	40	64

estadístico Mc. Nemar = 0.042 p-valor = 0.084

Tabla 6: Test de Mc Nemar para el acierto según el momento de empleo de la aguja en la serie.

De esta manera se determinó la independencia entre la primera y segunda aguja (p-valor = 0,084). Esto nos permite considerar las 128 agujas como eventos independientes.

**B)** Se agruparon los resultados de todos los dispositivos reales (64) y todos los placebos (64) indistintamente si fue primero o segundo en la serie. Un total de 128 intervenciones.

		Acierto		
		No	Si	Total
Realidad	Placebo	60,90%	39,10%	100%
	Real	14,10%	85,90%	100%
	Total	37,50%	62,50%	100%

Prueba  $\chi^2$ : 153,1 p-valor<0,001

Tabla 7: Proporción de acierto según tipo de aguja

Si bien los voluntarios reconocieron la aguja real en un alto porcentaje 85,9% se observó un bajo acierto en la aguja placebo 39,1% (IC (27,1% - 51%) y por lo tanto un no acierto elevado 60,9% (IC (49% - 72,9%).

Cuando se estudiaron los 128 estímulos combinando las dos variables confianza y acierto en un mismo análisis se obtuvieron los siguientes resultados:

Tipo	Acierta	Promedio	IC 95%	
Real	No	59,11	(42,83 – 75,39)	a
Placebo	No	73,00	(65,18 – 80,82)	a
Placebo	Si	76,96	(67,19 – 86,73)	a
Real	Si	77,75	(71,16 – 84,33)	a

Tabla 8: Confianza promedio según acierto y tipo de aguja

A pesar de haber acertado o no ya sea en la aguja real o placebo, la confianza que tuvo el voluntario en su decisión fue similar, no existiendo diferencias entre grupos.

### Penetra la piel

El análisis de la tercera pregunta del formulario: ¿sintió que la aguja penetró la piel? dio origen a esta variable y se buscó su relación con el tipo de aguja utilizada y con el acierto.

Tipo	Acierta	Proporción	IC 95%	
Placebo	Si	4,0%	(0,6% - 23,5%)	a
Placebo	No	12,8%	(5,4% - 27,3%)	a
Real	No	44,4%	(17,7% - 74,9%)	a
Real	Si	85,5%	(73,5% - 92,6%)	b

Tabla 9: Proporción de "penetra la piel" por tipo y acierto según aguja

Cuando se trata de la aguja real, la pregunta *¿consideró que penetró la piel?* y acierto, muestra una diferencia significativa que deja en evidencia la relación entre estas variables. Se identificó la sensación de que la aguja penetra la piel en el 85% de las veces. Pero además permite observar que 6 (9,4%) casos placebo sintieron penetrar la aguja cuando esta nunca lo hizo y 13 (20,3%) casos reales donde la aguja penetra 4 mm y relataron no sentir que esta penetrara.

## Sensaciones

La variable sensaciones surgió a partir de la pregunta 4 del formulario: ¿La práctica de la técnica le evocó alguna de las siguientes sensaciones? Que luego se categorizó como variable dicotómica.

Se inspeccionó si la proporción de participantes que manifestaron algún tipo de sensación dependía del tipo de aguja.

	No	Si	Total
Placebo	89,1%	10,9%	100%
Real	57,8%	42,2%	100%
Total	73,4%	26,6%	100%
p-valor $\chi^2 < 0,001$			

Tabla 10: Proporción de sensaciones según tipo de aguja

Se puede observar que en los casos donde la aguja era real, la proporción de participantes que manifestaron sensaciones fue superior comparada con los casos donde la aguja era placebo p-valor  $\chi^2 < 0,001$ .

## Diseño cruzado

Las 4 posibles combinaciones de aguja que se confeccionaron buscaron evitar que tanto voluntarios como acupunturistas prevean el tipo de aguja que se emplearía en el segundo momento. Determinando 4 grupos de 16 voluntarios cada uno: PP, RR, PR, RP

Para estudiar estos escenarios se decidió trabajar los grupos PR y RP en conjunto buscando observar si acierto, confianza y sensaciones cambian en función del orden en que fueron empleadas las agujas

	PR			RP		
	1era	2da	p-valor	1era	2da	p-valor
Acierto	8 (50%)	15 (93,8%)	0,018	13 (81,2%)	10 (62,5%)	0,246
Penetra la piel	0 (0%)	15 (93,8%)	--	11 (68,8%)	1 (6,3%)	0,003
Confianza	63,8	72,6	0,311	79,9	80,9	0,909

Tabla 11: Cambio en las variables de respuesta según los grupos PR y RP



En el estudio cruzado se plantearon las dos opciones, por una parte, utilizar primero el dispositivo placebo y luego el real (PR) y por otra parte emplear primero el dispositivo real y luego el placebo (RP). En ambas situaciones se observa que los voluntarios reconocen en gran proporción el tipo de aguja cuando se trata del dispositivo real, 93,8% (IC (93,7% - 99,9%)) en la primera situación (PR) y 81,2% (IC (62,1% - 99,9%)) en la segunda situación (RP). El acierto fue bajo en el placebo, más bajo aún en el diseño PR donde se observó solo un 50% (IC (25,5% - 74,5%)) de acierto mientras en el diseño RP el acierto fue un poco mayor 62,5% (IC (40,8% - 84,2%)). A raíz de estos datos sería factible pensar que la selección de un diseño donde se implemente primero la aguja real y luego la placebo sería preferible.

### *Análisis de los datos obtenidos en los formularios del acupunturista*

Se trabajó con 128 estímulos acupunturales realizados sobre 64 voluntarios y se analizaron las variables acierto, confianza en su decisión y si algo lo ayudo a reconocer el tipo de aguja empleado.

#### **Acierto**

		Acierto		
		No	Si	Total
Realidad	Placebo	39,1%	60,9%	100%
	Real	43,8%	56,2%	100%
	Total	41,4%	58,6%	100%

Prueba  $\chi^2$ : 0,289 p-valor = 0,590

Tabla 13: Proporción de acierto según tipo de aguja

A partir del estadístico  $\chi^2$  no es posible afirmar que el acierto sea diferente entre los grupos placebo y real donde los porcentajes de acierto eran 63,1% (IC (52,3% - 75,8%)) y 53,1% (IC (40,9% - 65,4%)) respectivamente. Ambos intervalos de confianza contienen al 50%, por lo tanto, independientemente del tipo de aguja, el acierto se da completamente al azar.

		Acierto		
Tipo	Aguja	Proporción	IC 95%	
R	1era	58,0%	(40,4% - 73,9%)	a
P	1era	63,6%	(46,3% - 78,1%)	a
P	2da	64,5%	(46,5% - 79,1%)	a
R	2da	49,0%	(32,2% - 65,1%)	a

Tabla 14: Proporción de acierto según tipo de aguja y momento

Cuando se tuvo en cuenta el acierto según el tipo de aguja y el momento de su uso el acupunturista acertó más o menos lo mismo en todos los casos, ya sea que la aguja fuese real o placebo, tanto siendo la primera o la segunda aguja de la serie.

### Confianza

Confianza			
Tipo	Acierta	Promedio %	IC 95%
R	No	49,1	(39,6 - 58,6) a
P	No	51,2	(40,3 - 62,0) a
P	Si	55,3	(47,2 - 63,4) a
R	Si	56,3	(47,4 - 65,3) a

Tabla 15: Confianza promedio según tipo de aguja y acierto.

No presenta diferencia significativa en la confianza cuando el acupunturista acierta en su decisión con respecto a cuando se equivoca, tampoco hay diferencias con respecto al tipo de aguja utilizada.

### Algo lo ayudo a reconocer

Se categorizó la pregunta ¿algo lo ayudo a reconocer? En una variable dicotómica.

¿Algo lo ayudo a reconocer?			
Tipo	Acierta	proporción %	IC 95%
R	No	76,7	(58,5 - 88,4) a
P	No	73,9	(52,8 - 87,8) a
P	Si	78,0	(62,9 - 88,2) a
R	Si	82,4	(65,9 - 91,8) a

Tabla 16: Proporción de situaciones donde algo lo ayudo a reconocer según tipo de aguja y acierto

El acupunturista manifestó que había situaciones que lo ayudaron a conocer el dispositivo como la diferencia de resistencia, el largo del tubo o la reacción del paciente, pero esas sensaciones no mostraron diferencias significativas en situaciones de acierto o error en la respuesta al tipo de aguja.

## Discusión

El desarrollo de un método control de acupuntura placebo que sea simple, económico, sencillo de fabricar y con potencial doble ciego ha constituido un objetivo fundamental en las últimas décadas en esta área del conocimiento, aunque con éxito parcial hasta el momento. El presente estudio perfeccionó un nuevo método de acupuntura placebo, desarrollado originalmente para ser empleado a simple ciego (Kreiner et al., 2010) y realizando modificaciones que permitieran su empleo como control a doble ciego en investigación clínica. Tanto el método propuesto originalmente como las modificaciones actuales pretendieron mejorar dificultades metodológicas observadas en otros dispositivos existentes en la literatura. Una de las principales limitaciones metodológicas de sistemas previos se relaciona con los efectos fisiológicos que pueden generar los dispositivos. Por ejemplo, algunos trabajos han propuesto agujas que generan punciones superficiales (Endres et al., 2007). Si bien estos dispositivos permiten un mayor cegamiento, generan estímulos que pueden evocar respuestas fisiológicas a través de fibras aferentes sensoriales A delta y C, generando confusión a la hora de analizar los resultados (Xiang et al., 2017). Otros estudios han propuesto presionar la piel con una aguja de punta roma (Tekin et al., 2013). Esto permite generar en el individuo un estímulo que le dé la sensación de estar recibiendo acupuntura real, favoreciendo el cegamiento, pero a su vez también genera un estímulo sensitivo marcado que podría generar efectos fisiológicos que induzcan sesgos en los resultados (Moroz et al., 2013). En este marco, el dispositivo desarrollado en el presente trabajo cuenta con una aguja de punta roma pero que no llega a contactar con la piel, lo cual constituye un avance metodológico importante al disminuir los posibles errores inducidos por los efectos fisiológicos generados por los dispositivos. En suma, este desarrollo aumenta considerablemente la validez interna y externa de los estudios clínicos que lo utilicen en un futuro.

El efecto placebo en el caso de la acupuntura presenta aspectos multidimensionales. No solo se debe a la sensación táctil, sino que también se encuentra marcado por el contexto de la intervención, aspectos que incluyen la relación médico – paciente, la expectativa del médico y el paciente ante el tratamiento, información visual, sugerencias verbales, experiencia previa ante la acupuntura e incluso la percepción social de esta terapéutica

(Blasini, Peiris, Wright, & Colloca, 2018; Y.-S. Lee & Chae, 2018). Por este motivo es importante buscar un equilibrio entre un método para control en investigación que sea inerte o lo más cercano a ello y a su vez mantener la naturaleza del tratamiento acupuntural en sus aspectos, visual, sensitivo y contacto interpersonal (Moroz et al., 2013). El dispositivo placebo desarrollado en el presente estudio presentó el mismo impacto visual y sensorial que el dispositivo de acupuntura real. Estos aspectos han constituido desafíos históricos de los investigadores en esta área del conocimiento por lo que es de esperar que los resultados de este trabajo tengan impacto global a nivel de la investigación clínica en acupuntura.

Otro dispositivo con potencial doble ciego fue presentado por Takakura y colaboradores (2003), aunque presenta la dificultad de accesibilidad y costo, sumado a la propuesta de los autores de utilizar tres dispositivos diferentes para obtener mejores resultados, uno real, uno que genera una presión en la piel y otro que no toca la piel, lo cual constituye una complicación metodológica que puede generar dificultades y errores a la hora de interpretar los resultados (Takakura et al., 2014; Takakura, Takayama, Kawase, & Yajima, 2011; C. S. Zhang et al., 2015). Otros dispositivos que han ganado notoriedad en los últimos años son los de Streitberger (Egorova, Gollub, & Kong, 2015; Streitberger & Kleinhenz, 1998) y Park (Jongbae Park et al., 1999; Tam et al., 2007), pero ambos consisten en agujas de punta roma que presionan la piel y además permiten únicamente estudios simple ciego (McManus et al., 2007; To & Alexander, 2015). En este sentido, nuestro dispositivo se presenta como una opción más fiable para estudios clínicos.

Si bien existe un método placebo propuesto como acupuntura fantasma (J. Lee et al., 2014; Makary et al., 2018) donde el estímulo sensitivo se elimina completamente, esta metodología imposibilita el doble cegamiento, ya que el acupunturista siempre debe saber el tipo de intervención.

El estudio previo del año 2010 realizado con un dispositivo similar a este se focalizó en el cegamiento del paciente, pero no procuró el cegamiento del operador (Kreiner et al., 2010). El primer experimento implementado en este trabajo nos permitió evaluar a varios acupunturistas y su habilidad para identificar el tipo de aguja empleada, analizando también posibles variaciones interindividuales. Los resultados obtenidos

demonstraron que los acupunturistas experimentados no fueron capaces de diferenciar las agujas reales de las agujas placebo y que no existieron diferencias entre ellos, constituyendo un resultado clave para la validación de la modificación realizada al dispositivo para su posible empleo a doble ciego.

En el segundo experimento se avanzó un paso más al evaluar el grado de acierto de un mismo acupunturista sobre varios pacientes. Al analizar el porcentaje de acierto según el tipo de aguja se observó que los porcentajes de acierto no fueron significativamente diferentes al 50%, lo cual sería considerado por el azar. Este resultado demostró que el acupunturista no logra diferenciar el tipo de aguja que se utilizó, reforzando la evidencia brindada por el primer experimento. Asimismo, cuando se analizó la confianza en la decisión tomada por el acupunturista sobre cuál fue el tipo de aguja que empleó, los promedios de dichas confianzas y sus desvíos en los casos de acierto y no acierto no presentaron diferencias significativas. Pese a que el grado promedio de confianza fue levemente mayor en el caso que el acupunturista fue capaz de reconocer el tipo de aguja, los tamaños muestrales junto con la variabilidad observada no permitieron afirmar que los promedios fueran diferentes. Este experimento permitió realizar el correcto cálculo muestral para el siguiente experimento.

El tercer experimento permitió evaluar el doble cegamiento del sistema. Para evaluar el cegamiento de los voluntarios se valoró el acierto, la confianza en su decisión, sintió que la aguja penetra la piel y si manifestó alguna sensación cuando se le practicó la técnica. Para evaluar el cegamiento del acupunturista se evaluó acierto, confianza y si algo lo ayudo a reconocer el dispositivo.

En cuanto a los voluntarios, al evaluar el acierto, a pesar de observarse un acierto elevado en el caso de los dispositivos reales, el bajo acierto en la aguja placebo y por lo tanto el no acierto elevado muestra el potencial de cegamiento del sistema. Al evaluar la confianza, se observó que no existieron diferencias significativas entre dispositivos reales o placebo, tampoco en el caso de acierto o no. Esto muestra que el dispositivo no es fácilmente reconocible, ya que si bien se tiene una alta confianza es similar cuando no reconoce correctamente acupuntura real o placebo. Las variables, penetra la piel y sensaciones evidenciaron una debilidad en el dispositivo que es común a todos los dispositivos auxiliares de acupuntura que no generan presión de la aguja en la piel. Ya

que la punción de la piel identifica claramente la diferencia entre aguja real y placebo y las sensaciones presentaron diferencia significativa con mayor proporción en el caso de las agujas reales. Sin embargo, dichas sensaciones se presentaron solo en menos de la mitad de las agujas reales utilizadas.

Cuando se realizó un estudio cruzado, de los dos escenarios que se originan según el orden de empleo de agujas, el que mostró mejores resultados para el cegamiento fue el que utilizó primero el dispositivo placebo y luego el real. Donde a pesar del gran acierto en el real, el acierto en la aguja placebo fue menor que en el diseño real placebo.

En cuanto al acupunturista, el acierto no fue diferente cuando utilizó dispositivos reales o placebo, sin importar tampoco si estos fueron el primero o el segundo en la serie, lo que evidencia el cegamiento del acupunturista. La confianza es la decisión tomada también respalda el correcto cegamiento del sistema ya que el acupunturista mostró una confianza similar tanto al emplear la aguja real o placebo o el momento de su empleo. Incluso aquellas sensaciones que manifestó el acupunturista que lo ayudaron a reconocer el dispositivo no mostraron diferencias en situaciones de acierto o error. En suma, al tener en cuenta el conjunto de estos resultados, se confirmó la hipótesis que el acupunturista no es capaz de distinguir entre aguja real y placebo.

Ventajas adicionales de este dispositivo incluyen que permite ajustar la dirección de inserción de la aguja, alterando el ángulo del extremo inferior del tubo guía. Además, al ser manipulada con el tubo guía permite establecer un tope de seguridad en la profundidad de inserción de la aguja (Kreiner et al., 2010). El diseño del dispositivo posibilita su uso en todos los puntos acupunturales del cuerpo, favoreciendo su empleo en todas las áreas relacionadas con tratamientos médicos y odontológicos.

A pesar de que es un dispositivo muy útil para la investigación clínica, se puede mencionar como limitante teórica que no reproduce completamente todas las condiciones de la práctica real de la acupuntura. Además, el presente estudio no analizó si este dispositivo placebo desencadena alguna actividad fisiológica en fibras aferentes, ya que el contacto con la piel de la espuma de poliuretano adhesiva y la presión ejercida sobre este al accionar el dispositivo podrían generar algún efecto fisiológico táctil. Si bien se puede suponer que estos efectos serían ínfimos comparados con dispositivos

previos que penetraban la piel, o aquellos donde la aguja presiona la piel, futuros estudios con muestras más amplias y análisis electrofisiológicos de actividad neuronal aferente podrían responder estas interrogantes.

## **Conclusiones**

El presente estudio desarrolló y validó un nuevo método de acupuntura placebo simple, económico, sencillo de fabricar y con potencial doble ciego.

Se trató de un dispositivo placebo de punta roma pero que no contacta la piel, factor que aumenta la validez interna y externa de los estudios clínicos que lo utilicen en un futuro. El dispositivo placebo desarrollado presentó el mismo impacto visual y sensorial que el dispositivo de acupuntura real.

Los experimentos de validación demostraron que fue posible enmascarar incluso a acupunturistas experimentados. A los voluntarios les fue difícil reconocer el dispositivo placebo, considerándolo real en un alto porcentaje de situaciones. Estos datos, sumados al estudio previo que demostró un cegamiento adecuado del paciente confirman la posibilidad de diseñar estudios clínicos a doble ciego.

Se espera que este dispositivo pueda ser empleado como control en investigaciones clínicas placebo controladas no cruzadas de acupuntura que abarquen todas las disciplinas médicas y odontológicas.



## Referencias bibliográficas

- Alizadeh, R., Esmaeili, S., Shoar, S., Bagheri-Hariri, S., & Shoar, N. (2014). Acupuncture in preventing postoperative nausea and vomiting: Efficacy of two acupuncture points versus a single one. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 7(2), 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2013.04.005>
- Andrew, E., Anis, A., Chalmers, T., Cho, M., Clarke, M., Felson, D., ... Wells, G. (1994). A Proposal for Structured Reporting of Randomized Controlled Trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 272(24), 1926. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520240054041>
- Appleyard, I., Lundeberg, T., & Robinson, N. (2014). Should systematic reviews assess the risk of bias from sham-placebo acupuncture control procedures? *European Journal of Integrative Medicine*, 6(2), 234–243. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2014.03.004>
- Begg, C. B., & Berlin, J. A. (1989, January 18). Publication bias and dissemination of clinical research. *Journal of the National Cancer Institute*. Narnia. <https://doi.org/10.1093/jnci/81.2.107>
- Birch, S. (2012). Sham acupuncture is not a placebo treatment – implications and problems in research. *Japanese Acupuncture and Moxibustion*, 8(1), 4–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-41>
- Blasini, M., Peiris, N., Wright, T., & Colloca, L. (2018). The Role of Patient–Practitioner Relationships in Placebo and Nocebo Phenomena. In *International review of neurobiology* (Vol. 139, pp. 211–231). <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.033>
- Booth, C. (2005). The rod of Aesculapios: John Haygarth (1740–1827) and Perkins’ metallic tractors. *Journal of Medical Biography*, 13(3), 155–161. <https://doi.org/10.1177/096777200501300310>
- Booth, C. (2014). John Haygarth FRS (1740–1827). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 107(12), 490–493. <https://doi.org/10.1177/0141076814556231>
- Boutron, I., Altman, D. G., Moher, D., Schulz, K. F., Ravaud, P., & CONSORT NPT Group. (2017). CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Annals of Internal Medicine*, 167(1), 40. <https://doi.org/10.7326/M17-0046>
- Chae, Y., Lee, H., Kim, H., Sohn, H., Park, J. H., & Park, H. J. (2009). The neural substrates of verum acupuncture compared to non-penetrating placebo needle: An fMRI study. *Neuroscience Letters*, 450(2), 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.048>

- Chae, Y., Lee, Y.-S., & Enck, P. (2018). How Placebo Needles Differ From Placebo Pills? *Frontiers in Psychiatry*, 9, 243. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00243>
- Chen, H., Yang, M., Ning, Z., Lam, W. L., Zhao, Y. K., Yeung, W. F., ... Lao, L. (2019). A Guideline for Randomized Controlled Trials of Acupuncture. *The American Journal of Chinese Medicine*, 47(01), 1–18. <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500010>
- Cheng, F. K. (2018). An overview of the contribution of acupuncture to thyroid disorders. *Journal of Integrative Medicine*, 16(6), 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.09.002>
- Cheng, K. J. (2014). Neurobiological Mechanisms of Acupuncture for Some Common Illnesses: A Clinician's Perspective. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 7(3), 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2013.07.008>
- Cho, S.-Y., Lee, D.-H., Shin, H. S., Lee, S. H., Koh, J. S., Jung, W.-S., ... Park, S.-U. (2015). The efficacy and safety of acupuncture for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0591-7>
- Collazo, E. (2012). Fundamentos actuales de la terapia acupuntural. *Revista de La Sociedad Espanola Del Dolor*. Editorial Garsi.
- Cotchett, M. P., Munteanu, S. E., & Landorf, K. B. (2014). Effectiveness of Trigger Point Dry Needling for Plantar Heel Pain: A Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy*, 94(8), 1083–1094. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130255>
- De Craen, A. J. M., Kaptchuk, T. J., Tijssen, J. G. P., & Kleijnen, J. (1999). Placebos and placebo effects in medicine: Historical overview. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92(10), 511–515. <https://doi.org/10.1177/014107689909201005>
- Dıraçoğlu, D., Vural, M., Karan, A., & Aksoy, C. (2012). Effectiveness of dry needling for the treatment of temporomandibular myofascial pain: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 25(4), 285–290. <https://doi.org/10.3233/BMR-2012-0338>
- Djulbegovic, B., & Guyatt, G. H. (2017). Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet*, 390(10092), 415–423. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31592-6)
- Dorsher, P. T. (2009). The 2001 STRICTA Recommendations for Reporting Acupuncture Research: A Review with Implications for Improving Controlled Clinical Trial Design. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0141>
- Dorsher, P. T., & McIntosh, P. M. (2011). Acupuncture's Effects in Treating the Sequelae of Acute and Chronic Spinal Cord Injuries: A Review of Allopathic and Traditional Chinese Medicine Literature. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–8. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep010>

- Egorova, N., Gollub, R. L., & Kong, J. (2015). Repeated verum but not placebo acupuncture normalizes connectivity in brain regions dysregulated in chronic pain. *NeuroImage: Clinical*, 9, 430–435. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.012>
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., & Büchel, C. (2009). Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, 63(4), 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.014>
- Endres, H. G., Böwing, G., Diener, H.-C., Lange, S., Maier, C., Molsberger, A., ... Tegenthoff, M. (2007). Acupuncture for tension-type headache: a multicentre, sham-controlled, patient-and observer-blinded, randomised trial. *The Journal of Headache and Pain*, 8(5), 306–314. <https://doi.org/10.1007/s10194-007-0416-5>
- Ernst, E. (2006, February). Acupuncture - A critical analysis. *Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01584.x>
- Eshkevari, L. (2003). Acupuncture and pain: a review of the literature. *AANA Journal*, 71(5), 361–370. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625973>
- Feng, Y., Bai, L., Ren, Y., Wang, H., Liu, Z., Zhang, W., & Tian Jie, J. (2011). Investigation of the large-scale functional brain networks modulated by acupuncture. *Magnetic Resonance Imaging*, 29(7), 958–965. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.04.009>
- Fernandes Alvarenga, T., Alameda, N., Gonçalves Amaral, C., & Pivetta Steffen, C. (2014). Action of acupuncture on the neurophysiology of pain: a literature review. *Revista Amazônia Science & Health*, 2(4), 29–36.
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2)
- Fregnani, J. H. T. G., Carvalho, A. L., Paranhos, F. R. L., Viana, L. de S., Serrano, S. V., Cárcano, F., ... Venâncio, J. A. de A. (2015). Eficácia do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos decisórios. *Revista Bioética*, 23(3), 456–467. <https://doi.org/10.1590/1983-80422015233082>
- Galvez-Olortegui, J. K., Gonzales-Saldaña, J., Garcia-Gomez, I., Silva-Ocas, I., Gutierrez-Arana, J., Galvez-Olortegui, T., & Condor-Rojas, Y. C. (2015). Bias control in clinical trials: masking or blinding. *Medwave*, 15(11), e6349–e6349. <https://doi.org/10.5867/medwave.2015.11.6349>
- Geuter, S., Koban, L., & Wager, T. D. (2017). The Cognitive Neuroscience of Placebo Effects: Concepts, Predictions, and Physiology. *Annual Review of Neuroscience*, 40(1), 167–188. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031132>
- Gluud, L. L. (2006). Bias in clinical intervention research. *American Journal of Epidemiology*, 163(6), 493–501. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj069>

- Goddard, G., Shen, Y., Steele, B., & Springer, N. (2005). A controlled trial of placebo versus real acupuncture. *Journal of Pain*, 6(4), 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.12.009>
- Goldman, N., Chen, M., Fujita, T., Xu, Q., Peng, W., Liu, W., ... Nedergaard, M. (2010). Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nature Neuroscience*, 13(7), 883–888. <https://doi.org/10.1038/nn.2562>
- Grayling, M. J., Wason, J. M. S., & Mander, A. P. (2017). Stepped wedge cluster randomized controlled trial designs: a review of reporting quality and design features. *Trials*, 18(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1783-0>
- Greene, C. S., Goddard, G., Macaluso, G. M., & Mauro, G. (2009). Topical review: placebo responses and therapeutic responses. How are they related? *Journal of Orofacial Pain*, 23(2), 93–107.
- Gubitosi, D. E., Emma, D., & Moya, G. (2005). Bases científicas de la analgesia acupuntural. *Rev Med Uruguay*, 21(4), 282–290.
- Guyatt, G. (1992). Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 268(17), 2420–2425. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>
- Hadianfard, M., Ashraf, A., Fakheri, M., & Nasiri, A. (2014). Efficacy of Acupuncture versus Local Methylprednisolone Acetate Injection in De Quervain's Tenosynovitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 7(3), 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2013.10.003>
- Hróbjartsson, A., & Gøtzsche, P. C. (2004). Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment. *Journal of Internal Medicine*, 256(2), 91–100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01355.x>
- Hui, K. K. S., Marina, O., Liu, J., Rosen, B. R., & Kwong, K. K. (2010). Acupuncture, the limbic system, and the anticorrelated networks of the brain. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 157(1–2), 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.03.022>
- Hulley, S. B. (2013). *Designing clinical research*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Irnich, D. (2001). Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and “sham” laser acupuncture for treatment of chronic neck pain Commentary: Controls for acupuncture---can we finally see the. *BMJ*, 322(7302), 1574–1574. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7302.1574>
- Juel, J., Liguori, S., Liguori, A., Poulsen, J. L., Valeriani, M., Graversen, C., ... Drewes, A. M. (2017). Acupuncture for Pain in Chronic Pancreatitis. *Pancreas*, 46(2), 170–176. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000749>

- Juel, J., Liguori, S., Liguori, A., Valeriani, M., Graversen, C., Olesen, S. S., & Drewes, A. M. (2016). A New Method for Sham-Controlled Acupuncture in Experimental Visceral Pain - a Randomized, Single-Blinded Study. *Pain Practice*, *16*(6), 669–679. <https://doi.org/10.1111/papr.12309>
- Jüni, P., Altman, D. G., & Egger, M. (2001). Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *323*(7303), 42–46. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.42>
- Kabisch, M., Ruckes, C., Seibert-Grafe, M., & Blettner, M. (2011). Randomized Controlled Trials. *Deutsches Aerzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0663>
- Kaptchuk, T. J. (2002). Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Annals of Internal Medicine*, *136*(5), 374–383. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-5-200203050-00010>
- Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., ... Lembo, A. J. (2008). Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*, *336*(7651), 999–1003. <https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>
- Kendall, J. M. (2003). Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. *Emergency Medicine Journal*, *20*(2), 164–168. <https://doi.org/10.1136/emj.20.2.164>
- Kim, H.-M., Cho, S.-Y., Park, S.-U., Sohn, I.-S., Jung, W.-S., Moon, S.-K., ... Cho, K.-H. (2012). Can Acupuncture Affect the Circadian Rhythm of Blood Pressure? A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, *18*(10), 918–923. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0508>
- Kreiner, M., Zaffaroni, A., Alvarez, R., & Clark, G. (2010). Validation of a Simplified Sham Acupuncture Technique for Its Use in Clinical Research: A Randomised, Single Blind, Crossover Study. *Acupuncture in Medicine*, *28*(1), 33–36. <https://doi.org/10.1136/aim.2009.001735>
- Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martinez, E., Gutiérrez-Castrelló, P., Angeles-Llerenas, A., Hernández-Garduño, A., & Viramontes, J. L. (2004). Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Publica de Mexico*, *46*(6), 559–584.
- Lee, J., Napadow, V., Kim, J., Lee, S., Choi, W., Kaptchuk, T. J., & Park, K. (2014). Phantom Acupuncture: Dissociating Somatosensory and Cognitive/Affective Components of Acupuncture Stimulation with a Novel Form of Placebo Acupuncture. *PLoS ONE*, *9*(8), e104582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104582>
- Lee, Y.-S., & Chae, Y. (2018). Powerful Effects of Placebo Needles. *Acupuncture in*

- Medicine*, 36(3), 197–199. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2017-011516>
- Leem, J., Park, J., Han, G., Eun, S., Makary, M. M., Park, K., ... Lee, S. (2016). Evaluating validity of various acupuncture device types: a random sequence clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16, 43. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1026-z>
- Leung, L. (2012, December). Neurophysiological Basis of Acupuncture-induced Analgesia-An Updated Review. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2012.07.017>
- Lewith, G. T., & Vincent, C. (1996). On the Evaluation of the Clinical Effects of Acupuncture: A Problem Reassessed and a Framework for Future Research. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2(1), 79–90. <https://doi.org/10.1089/acm.1996.2.79>
- Liang, R., Li, P., Peng, X., Xu, L., Fan, P., Peng, J., ... Jiang, M. (2018). Efficacy of acupuncture on pelvic pain in patients with endometriosis: study protocol for a randomized, single-blind, multi-center, placebo-controlled trial. *Trials*, 19(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2684-6>
- Lin, J.-G., Chen, C.-H., Huang, Y.-C., & Chen, Y.-H. (2012). How to Design the Control Group in Randomized Controlled Trials of Acupuncture? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2012/875284>
- Linde, K., Streng, A., Jürgens, S., Hoppe, A., Brinkhaus, B., Witt, C., ... Melchart, D. (2005). Acupuncture for Patients With Migraine. *JAMA*, 293(17), 2118. <https://doi.org/10.1001/jama.293.17.2118>
- Liu, Li-gong, Fan, A. Y., Zhou, H., & Hu, J. (2016). The history of acupuncture anesthesia for pneumonectomy in Shanghai during the 1960s. *Journal of Integrative Medicine*, 14(4), 285–290. [https://doi.org/10.1016/S2095-4964\(16\)60253-4](https://doi.org/10.1016/S2095-4964(16)60253-4)
- Liu, Lizhou, Skinner, M., McDonough, S. M., Kannan, P., & Baxter, G. D. (2015). STRICTA: is it time to do more? *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 190. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0714-4>
- Lund, I., Lundeberg, T., Lönnberg, L., & Svensson, E. (2006). Decrease of pregnant women's pelvic pain after acupuncture: a randomized controlled single-blind study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 85(1), 12–19.
- Lund, I., Näslund, J., & Lundeberg, T. (2009). Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: A physiologist's perspective. *Deutsche Zeitschrift Fur Akupunktur*, 52(2), 55–56. <https://doi.org/10.1016/j.dza.2009.04.003>
- Lundeberg, T., Lund, I., Näslund, J., & Thomas, M. (2008). The Emperors Sham – Wrong Assumption that Sham Needling is Sham. *Acupuncture in Medicine*, 26(4),

239–242. <https://doi.org/10.1136/aim.26.4.239>

- Ma, B., Chen, Z., Xu, J., Wang, Y., Chen, K., Ke, F., ... Wang, Y. (2016). Do the CONSORT and STRICTA Checklists Improve the Reporting Quality of Acupuncture and Moxibustion Randomized Controlled Trials Published in Chinese Journals? A Systematic Review and Analysis of Trends. *PLOS ONE*, *11*(1), e0147244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147244>
- Macpherson, H., Altman, D. G., Hammerschlag, R., Youping, L., Taixiang, W., White, A., & Moher, D. (2010). Guidelines and Guidance Revised STAndards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT Statement. *PLoS Medicine*, *7*(6), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000261>
- MacPherson, H., Altman, D. G., Hammerschlag, R., Youping, L., Taixiang, W., White, A., ... STRICTA Revision Group. (2010). Revised STAndards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT Statement. *PLoS Medicine*, *7*(6), e1000261. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000261>
- Makary, M. M., Lee, J., Lee, E., Eun, S., Kim, J., Jahng, G. H., ... Park, K. (2018). Phantom Acupuncture Induces Placebo Credibility and Vicarious Sensations: A Parallel fMRI Study of Low Back Pain Patients. *Scientific Reports*, *8*(1), 930. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18870-1>
- Mayer, D. J., Price, D. D., & Rafii, A. (1977). Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Research*, *121*(2), 368–372. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90161-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90161-5)
- McManus, C. A., Schnyer, R. N., Kong, J., Nguyen, L. T., Nam, B. H., Goldman, R., ... Kaptchuk, T. J. (2007). Sham Acupuncture Devices – Practical Advice for Researchers. *Acupuncture in Medicine*, *25*(1–2), 36–40. <https://doi.org/10.1136/aim.25.1-2.36>
- Meissner, K., Distel, H., & Mitzdorf, U. (2007, March 19). Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: A review of clinical trials. *BMC Medicine*. BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-5-3>
- Misra, S. (2012). Randomized double blind placebo control studies, the “Gold Standard” in intervention based studies. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, *33*(2), 131. <https://doi.org/10.4103/0253-7184.102130>
- Montori, V. M., & Guyatt, G. H. (2008). Progress in evidence-based medicine. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *300*(15), 1814–1816. <https://doi.org/10.1001/jama.300.15.1814>
- Moroz, A., Freed, B., Tiedemann, L., Bang, H., Howell, M., & Park, J. J. (2013). Blinding Measured: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Acupuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2013*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/708251>

- Neppe, V. M. (2017). Are we blind to the limits of double-blind medical studies? *Journal of Psychology & Clinical Psychiatry*, 5(6), 1–5.  
<https://doi.org/10.15406/jpcpy.2016.05.00311>
- NIH Consensus Conference. Acupuncture. (1998). *JAMA*, 280(17), 1518–1524.
- Nishiwaki, M., Takayama, M., Yajima, H., Nasu, M., Park, J., Kong, J., & Takakura, N. (2018). A Double-Blind Study on Acupuncture Sensations with Japanese Style of Acupuncture: Comparison between Penetrating and Placebo Needles. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2018, 8128147.  
<https://doi.org/10.1155/2018/8128147>
- Oken, B. S. (2008, November). Placebo effects: Clinical aspects and neurobiology. *Brain*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awn116>
- Olausson, H., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., & Vallbo, Å. (2010). The neurophysiology of unmyelinated tactile afferents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(2), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.011>
- Park, Jimin, Kim, H. S., Lee, S. M., Yoon, K., Kim, W., Woo, J. S., ... Kim, W. (2015). Acupuncture Antiarrhythmic Effects on Drug Refractory Persistent Atrial Fibrillation: Study Protocol for a Randomized, Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–6.  
<https://doi.org/10.1155/2015/613970>
- Park, Jongbae, White, A., Lee, H., & Ernst, E. (1999). Development of a New Sham Needle. *Acupuncture in Medicine*, 17(2), 110–112.  
<https://doi.org/10.1136/aim.17.2.110>
- Park, Jongbae, White, A., Stevinson, C., Ernst, E., & James, M. (2002). Validating a New Non-Penetrating Sham Acupuncture Device: Two Randomised Controlled Trials. *Acupuncture in Medicine*, 20(4), 168–174.  
<https://doi.org/10.1136/aim.20.4.168>
- Perena, M., Perena, M., & Romera, E. (2000). Neuroanatomía del dolor S U M M A R Y. *Soc. Esp. Dolor*, 7(2), 5–10.
- Požgain, I., Požgain, Z., & Degmečić, D. (2014). Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatria Danubina*, 26(2), 100–107.
- Qiu, Y.-H., Wu, X.-Y., Xu, H., & Sackett, D. (2009). Neuroimaging study of placebo analgesia in humans. *Neuroscience Bulletin*, 25(5), 277–282.  
<https://doi.org/10.1007/s12264-009-0907-2>
- Renjith, V. (2017). Blinding in Randomized Controlled Trials : What researchers need to know ? *Manipal Journal of Nursing and Health Sciences*, 3(1), 45–50.
- Rodríguez Yunta, E. (2009). Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. *Acta Bioethica*, 10(1),



37–48. <https://doi.org/10.4067/s1726-569x2004000100005>

- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M. C., Gray, J. A. M., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, *312*(7023), 71–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>
- Schlaeger, J. M., Takakura, N., Yajima, H., Takayama, M., Steffen, A. D., Gabzdyl, E. M., ... Wilkie, D. J. (2018). Double-blind acupuncture needles: a multi-needle, multi-session randomized feasibility study. *Pilot and Feasibility Studies*, *4*(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s40814-018-0265-9>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & CONSORT Group. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, *340*(1), 332–332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
- Schulz, Kenneth F., & Grimes, D. A. (2002). Blinding in randomised trials: hiding who got what. *The Lancet*, *359*(9307), 696–700. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07816-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07816-9)
- Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. K. (2008). Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Archives of General Psychiatry*, *65*(2), 220–231. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.34>
- Shen, Y. F., Younger, J., Goddard, G., & Mackey, S. (2009). Randomized clinical trial of acupuncture for myofascial pain of the jaw muscles. *Journal of Orofacial Pain*, *23*(4), 353–359.
- Streitberger, K., & Kleinhenz, J. (1998). Introducing a placebo needle into acupuncture research. *The Lancet*, *352*(9125), 364–365. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)10471-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)10471-8)
- Sun, R. Q., Wang, H. C., Wan, Y., Jing, Z., Luo, F., Han, J. S., & Wang, Y. (2004). Suppression of neuropathic pain by peripheral electrical stimulation in rats:  $\mu$ -opioid receptor and NMDA receptor implicated. *Experimental Neurology*, *187*(1), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2003.12.011>
- Takakura, N. (22392). Safe needle, placebo needle, and needle set for double blind.
- Takakura, N., Takayama, M., Kawase, A., Kaptchuk, T. J., Kong, J., & Yajima, H. (2014). Design of a randomised acupuncture trial on functional neck/shoulder stiffness with two placebo controls. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *14*(1), 246. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-246>
- Takakura, N., Takayama, M., Kawase, A., Kaptchuk, T. J., & Yajima, H. (2013). Double-blind acupuncture needle: a potential tool to investigate the nature of pain and pleasure. *ISRN Pain*, *2013*. <https://doi.org/10.1155/2013/825751>
- Takakura, N., Takayama, M., Kawase, A., & Yajima, H. (2011). Double Blinding with a New Placebo Needle: A Validation Study on Participant Blinding. *Acupuncture*

- in Medicine*, 29(3), 203–207. <https://doi.org/10.1136/aim.2010.002857>
- Takakura, N., Takayama, M., Nasu, M., Nishiwaki, M., Kawase, A., & Yajima, H. (2018). Patient blinding with blunt tip placebo acupuncture needles: comparison between 1 mm and 2 mm skin press. *Journal of Integrative Medicine*, 16(3), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.01.003>
- Tam, L.-S., Leung, P.-C., Li, T. K., Zhang, L., & Li, E. K. (2007). Acupuncture in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind controlled pilot study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 7(1), 35. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-7-35>
- Tekin, L., Akarsu, S., Durmuş, O., Çakar, E., Dinçer, Ü., & Kıralp, M. Z. (2013). The effect of dry needling in the treatment of myofascial pain syndrome: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Clinical Rheumatology*, 32(3), 309–315. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2112-3>
- To, M., & Alexander, C. (2015). The effects of Park sham needles: a pilot study. *Journal of Integrative Medicine*, 13(1), 20–24. [https://doi.org/10.1016/S2095-4964\(15\)60153-4](https://doi.org/10.1016/S2095-4964(15)60153-4)
- Tough, E. A., White, A. R., Richards, S. H., Lord, B., & Campbell, J. L. (2009). Developing and Validating a Sham Acupuncture Needle. *Acupuncture in Medicine*, 27(3), 118–122. <https://doi.org/10.1136/aim.2009.000737>
- Tripepi, G., Jager, K. J., Dekker, F. W., & Zoccali, C. (2010). Selection Bias and Information Bias in Clinical Research. *Nephron Clinical Practice*, 115(2), c94–c99. <https://doi.org/10.1159/000312871>
- Vas, J., Perea-Milla, E., Méndez, C., Navarro, C. S., León Rubio, J. M., Brioso, M., & Obrero, I. G. (2006). Efficacy and safety of acupuncture for chronic uncomplicated neck pain: A randomised controlled study. *Pain*, 126(1), 245–255. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.07.002>
- Vincent, C., & Lewith, G. (1995). Placebo controls for acupuncture studies. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 88(4), 199–202.
- Walji, R., & Boon, H. (2006). Redefining the randomized controlled trial in the context of acupuncture research. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 12(2), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2005.10.001>
- Wang, J., & Wan, Y. (2015). Acupuncture mechanisms: anesthesia, analgesia and protection on organ functions. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1(1), 59–66. <https://doi.org/10.15806/j.issn.2311-8571.2014.0012>
- Wang, S. M., Kain, Z. N., & White, P. (2008). Acupuncture analgesia: I. The scientific basis. *Anesthesia and Analgesia*, 106(2), 602–610. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000277493.42335.7b>
- White, A. R., Filshie, J., & Cummings, T. M. (2001). Clinical trials of acupuncture: Consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding.

*Complementary Therapies in Medicine*, 9(4), 237–245.  
<https://doi.org/10.1054/ctim.2001.0489>

- World Medical Association. (2013, November 27). World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA - Journal of the American Medical Association*.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Xiang, Y., He, J., & Li, R. (2017). Appropriateness of sham or placebo acupuncture for randomized controlled trials of acupuncture for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain Research, Volume 11*, 83–94. <https://doi.org/10.2147/JPR.S152743>
- Xie, C., Wen, X., Jiang, L., Xie, M., & Fu, W. Bin. (2013). Validity of the “Streitberger” Needle in a Chinese Population with Acupuncture: A Randomized, Single-Blinded, and Crossover Pilot Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2013/251603>
- Yang, E. S., Li, P. W., Nilius, B., & Li, G. (2011). Ancient Chinese medicine and mechanistic evidence of acupuncture physiology. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 462(5), 645–653. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1017-3>
- Yoo, S. S., Teh, E. K., Blinder, R. A., & Jolesz, F. A. (2004). Modulation of cerebellar activities by acupuncture stimulation: Evidence from fMRI study. *NeuroImage*, 22(2), 932–940. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.017>
- Zhang, C. S., Tan, H. Y., Zhang, G. S., Zhang, A. L., Xue, C. C., & Xie, Y. M. (2015). Placebo Devices as Effective Control Methods in Acupuncture Clinical Trials: A Systematic Review. *PLOS ONE*, 10(11), e0140825.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140825>
- Zhang, R., Lao, L., Ren, K., & Berman, B. M. (2014). Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*, 120(2), 482–503.  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000101>
- Zhao, Z. Q. (2008). Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Progress in Neurobiology*, 85(4), 355–375. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.05.004>
- Zhu, D., Gao, Y., Chang, J., & Kong, J. (2013). Placebo Acupuncture Devices: Considerations for Acupuncture Research. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/628907>
- Zubieta, J. K., & Stohler, C. S. (2009). Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 198–210.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04424.x>

# **APENDICES**

## **Apéndice 1**

### **Carta informativa:**

#### **Análisis de dos métodos distintos de aplicación de acupuntura**

La acupuntura es una técnica milenaria perteneciente a la Medicina China cada vez más difundida en occidente. Uno de los principales problemas que ha enfrentado su aceptación por parte de la comunidad científica es demostrar su efecto terapéutico real. Se confeccionarán 2 tipos de dispositivos los cuales presentan idénticas características externas.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética, será realizado en el marco de la Maestría en Ciencias Odontológicas de la Facultad de Odontología de la UdelaR, e implica que se le posicionaran 2 dispositivos de acupuntura, uno en cada mano. Se colocará en el punto IG4 en el dorso de la mano y se mantendrá en posición por no más de 20 segundos.

La aguja será impulsada sobre su tubo guía, la molestia que esto implica es mínima.

Usted podrá abandonar este estudio en cualquier momento.

Por favor pregunte por cualquier palabra o información sobre la investigación que usted no entienda claramente.

Una copia de este Resumen quedará en su poder.

Responsable del proyecto: Dr. Alejandro Francia

Tel: 099311928

## Apéndice 2

### Formulario de consentimiento informado:

Montevideo, ..... de..... de 2017

Yo ..... acepto  
participar en un proyecto de investigación.

Me han invitado a participar en un estudio en el cual se van a analizar dos métodos distintos de aplicación de acupuntura. Dicho experimento requiere mi participación por un lapso aproximado de 1/2 hora. Me han seleccionado por ser una persona sana, que no padece ningún tipo de enfermedad, alergia, ni está bajo ningún tipo de tratamiento médico y nunca he experimentado la acupuntura previamente.

Entiendo que todo el material que se utilizará en el estudio, incluyendo las agujas de acupuntura, son estériles y descartables. Previo a los procedimientos se desinfectará la piel de la zona con alcohol 70%. Me han explicado que las posibles complicaciones de este procedimiento son leves y muy poco frecuentes y pueden incluir inflamación, infección o picazón en la zona de la punción.

Tratándose de un ámbito docente consiento que se me realicen fotos guardando el secreto profesional, y/o se utilicen en clases para estudiantes.

Conozco que tengo el derecho a interrumpir mi participación en el estudio en cualquier momento de este y que el estudio no incluye tratamiento alguno, sino que se realiza para mejorar los métodos de investigación en esta área. Entiendo que toda la información personal que me identifique será estrictamente confidencial y ningún dato personal será divulgado previo consentimiento escrito de mi parte.

Manifestando haber comprendido la información consiento libremente

Firma .....

Cédula de identidad .....

Firma del profesional .....

Aclaración de firma .....

---

### Revocación del consentimiento

Firma .....

Cédula de identidad .....

Responsable del proyecto: Dr. Alejandro Francia Tel. 099311928



Tutor: Prof. Dr. Marcelo Kreiner

Facultad de Odontología de la UdelaR


Gral. Las Heras 1925, Montevideo. Tel. 24773048 int. 146

Cátedra de Fisiología General y Buco-Dental

### Apéndice 3

Cuestionario Validación del paciente			
1	¿ Considera que ha recibido acupuntura real?		
	SI	<input type="checkbox"/>	
	NO	<input type="checkbox"/>	
2	¿ Sintió que la aguja penetro la piel ?		
	SI	<input type="checkbox"/>	
	NO	<input type="checkbox"/>	
3	¿ Qué grado de confianza tiene en su respuesta a la pregunta 1? Marque con una cruz en la línea representada abajo. Considerando 0= para nada seguro y 100= totalmente seguro		
			
	0		100
4	¿Sintió dolor durante la aplicación de la técnica?		
	SI	<input type="checkbox"/>	
	NO	<input type="checkbox"/>	
	Si contesto que SI en el item anterior		
	¿ Qué grado de dolor? Marque con una cruz en la línea representada abajo. Considerando: 0= no dolor y 100= el máximo dolor imaginable		
			SI NO
	0		100
5	¿Sintió alguna de las siguientes sensaciones?		
			<input type="checkbox"/>
	Distensión		<input type="checkbox"/>
	Entumecimiento		<input type="checkbox"/>
	Estremecimiento		<input type="checkbox"/>
	Ardor		<input type="checkbox"/>
	Electricidad		<input type="checkbox"/>
	Otra, mencione cual		<input type="checkbox"/>

## Apéndice 4

Cuestionario Validación del acupunturista	
<b>1</b>	¿ Qué tipo de aguja considera que utilizó ?
	REAL <input type="checkbox"/>
	PLACEBO <input type="checkbox"/>
<b>2</b>	En caso de haber contestado REAL a la pregunta 1 ¿Qué lo ayudo a darse cuenta? Marque su opción.
	Sangrado <input type="checkbox"/>
	Reacción del paciente <input type="checkbox"/>
	Otro <input type="checkbox"/>
<b>3</b>	¿ Qué grado de confianza considera que tiene su respuesta? Marque con una cruz en la línea representada abajo. Considerando 0= para nada seguro y 100= totalmente seguro
	
	0 <span style="float: right;">100</span>