

## ¿QUÉ SABEMOS SOBRE EL EFECTO PLACEBO?

### Sumario

- INTRODUCCIÓN
- PLACEBO, EFECTO PLACEBO Y EFECTO NOCEBO
- ¿ES EFICAZ EL PLACEBO?
- MECANISMOS QUE PUEDEN INTERVENIR EN LOS EFECTOS PLACEBO Y NOCEBO
- EL PLACEBO DESDE EL PUNTO DE VISTA ÉTICO Y LEGAL
- REFLEXIONES

### INTRODUCCIÓN

El uso de medicación inerte o no indicada ha sido algo habitual a lo largo de la historia de la medicina. En la actualidad, el placebo se usa principalmente en la investigación y en el estudio del propio fenómeno placebo, y también sigue utilizándose en la práctica clínica. El término placebo es latino y significa «yo complaceré». Se utiliza desde al menos el siglo XVIII para describir los tratamientos inocuos, de complacencia; pero desde la segunda mitad del siglo XX, con el desarrollo del ensayo clínico aleatorizado (ECA), que exige la comparación de un fármaco en estudio con un placebo de idéntica apariencia, el interés por el placebo y sus efectos se intensifica. Por otra parte, junto a los beneficios terapéuticos observados en el grupo placebo de los ECA, también se pudo constatar la aparición de efectos adversos; ello dio lugar a la introducción del término nocebo («yo dañaré»), para denominar los efectos secundarios nocivos atribuibles al placebo<sup>1,2</sup>.

Existen diferentes opiniones con respecto al uso del placebo en la práctica clínica. Por una parte, el placebo se menosprecia como una intervención inerte y engañosa utilizada para agradar o calmar al paciente, pero sin ningún potencial para producir un efecto terapéutico significativo. Por otra, el efecto placebo se considera útil para producir un alivio sintomático sustancial en diversas situaciones médicas<sup>3</sup>.

El efecto, utilidad e indicación del placebo es un tema controvertido y en los últimos años ha suscitado gran interés, dando lugar a diversos estudios científicos para intentar aclarar a través de qué mecanismos actúa y evaluar su potencial para mejorar el cuidado del paciente. En este boletín se repasarán los distintos factores que pueden intervenir en los efectos placebo y nocebo, así como los aspectos éticos y legales que los rodean.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

En los últimos años ha suscitado gran interés, dando lugar a diversos estudios científicos para intentar aclarar a través de qué mecanismos actúa y evaluar su potencial para mejorar el cuidado del paciente. En este boletín se repasarán los distintos factores que pueden intervenir en los efectos placebo y nocebo, así como los aspectos éticos y legales que los rodean.

### PLACEBO, EFECTO PLACEBO Y EFECTO NOCEBO

El placebo se ha definido de muchas maneras; por ejemplo, como un elemento o sustancia inerte, acompañado de una intervención curativa que le confiere el efecto terapéutico. No obstante, también es habitual considerar placebo no sólo a la sustancia sin ingredientes farmacológicamente activos (placebo puro), sino a la sustancia, intervención o método terapéutico que tiene un valor farmacológico, clínico o físico conocido para algunas enfermedades, pero no para la condición para la que se prescribe (placebo impuro o pseudoplacebo)<sup>1</sup>.

El efecto placebo es el efecto beneficioso producido por un placebo, que no puede ser atribuido a sus propiedades en sí, sino a lo que su administración provoca<sup>4</sup>.

El efecto nocebo es la otra cara del efecto placebo. Se trata de los efectos nocivos que se derivan de la administración de un placebo o de un tratamiento, que no pueden explicarse por su mecanismo de acción; son idiosincrásicos y no dosis-dependientes y pueden manifestarse como efectos negativos biológicamente no plausibles de las terapias activas<sup>4</sup>.

## ¿ES EFICAZ EL PLACEBO?

A lo largo de las últimas décadas, numerosos estudios han calculado la magnitud del efecto placebo en distintas condiciones clínicas. Hasta hace poco, la mayoría de las estimaciones han estado basadas en los resultados obtenidos en los grupos placebo de los ECA que se realizan para comparar la eficacia de los fármacos. Las respuestas al placebo en estos estudios son difíciles de interpretar, porque pueden incluir factores externos como la remisión espontánea o la regresión a la media. Sin embargo, estos datos proporcionan una buena estimación sobre la mejoría del paciente sin el beneficio del medicamento en estudio. Más recientemente, estudios diseñados directamente para investigar el efecto placebo han mostrado que éste afecta principalmente a los síntomas autnotificados y a resultados globales de mejoría<sup>5</sup>.

Una revisión sistemática que incluyó 202 ECA, con grupo control de no tratamiento y que investigaba 60 condiciones clínicas, no encontró efectos clínicos importantes en las intervenciones con placebo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los trastornos dolorosos, las náuseas, el asma y la fobia. Se hallaron variaciones importantes en el efecto placebo, que los autores explican por los distintos diseños de los estudios, el tipo de placebo utilizado y el hecho de si los pacientes fueron informados o no de que el estudio incluía placebo<sup>6</sup>.

En general, es más probable que los síntomas subjetivos no relacionados con enfermedades orgánicas subyacentes, como el dolor, el síndrome del intestino irritable o la sintomatología depresiva respondan al efecto placebo, aunque éste también ha demostrado ser beneficioso en enfermedades como Parkinson, asma o úlcera duodenal<sup>7</sup>.

En este contexto, debe tenerse en cuenta asimismo que, además de los efectos placebo y nocebo, existen diferentes elementos que pueden influir en el resultado de una intervención terapéutica, como el curso natural de la enfermedad, la regresión a la media, etc. En la tabla 1 se describen los distintos fenómenos que pueden intervenir en la respuesta terapéutica.

## MECANISMOS QUE PUEDEN INTERVENIR EN LOS EFECTOS PLACEBO Y NOCEBO

El efecto placebo comprende todo lo que rodea a la experiencia terapéutica. Desde el punto de vista psicológico hay muchos mecanismos que contribuyen al efecto placebo, entre los que destacan: las expectativas, el condicionamiento, el aprendizaje, la memoria, la motivación, la recompensa, o la reducción de la ansiedad. Los dos mecanismos más estudiados son<sup>7</sup>:

- Expectativa: los pacientes que reciben placebo tienen expectativas sobre las respuestas futuras basadas en experiencias previas y en su educación y cultura. También las expectativas de los clínicos parecen afectar a las respuestas al placebo<sup>8</sup>.
- Condicionamiento clásico o pauloviano: tiene lugar cuando las experiencias previas contribuyen al efecto del tratamiento. El condicionamiento ha mostrado ser capaz de modificar procesos fisiológicos no conscientes, como la secreción hormonal o la respuesta inmune<sup>1</sup>.

*Se ha demostrado que el placebo activa las mismas vías bioquímicas que algunos fármacos*

La interpretación más razonable es que el condicionamiento sigue a la expectativa; cuanto mayor es la expectativa, mayor es el efecto placebo y, potencialmente, mayor será el condicionamiento asociado en el futuro<sup>1,7</sup>. Esta asociación y su efecto dependen del éxito del primer encuentro, que podría ser crítico para el desarrollo posterior de respuestas placebo robustas<sup>1</sup>.

Por otra parte, está el aspecto neurobiológico. Uno de los aspectos más interesantes de la investigación con placebo está relacionado con el emergente concepto de que el placebo activa las mismas vías bioquímicas que los fármacos administrados en la práctica clínica habitual. Se ha demostrado que el placebo activa, mediante mecanismos bioquímicos, las vías dopaminérgica y opioide, así como, con menor evidencia, la serotoninérgica y endocannabinoide. De hecho, la naloxona puede revertir total o parcialmente el efecto analgésico del placebo<sup>9</sup>. Éste podría ser el motivo por el que el efecto placebo ha mostrado jugar un papel más importante en algunas enfermedades psicosomáticas o en las que cursan con dolor. Esto representa una transición en el concepto general del placebo, desde la sugestión y el poder de la mente, a una fisiología real del efecto placebo. No habría un único efecto placebo, sino muchos, cada uno con distinto mecanismo, en función de la patología y de la intervención terapéutica<sup>10</sup>.

Asimismo, hace décadas que los investigadores se interesan por conocer si existen factores de la personalidad que identifiquen a las personas respondedoras a placebo; aunque hasta la fecha no se han podido identificar, hoy en día se investiga sobre la posibilidad de que la respuesta a placebo esté determinada genéticamente<sup>4,9</sup>.

En cuanto al efecto nocebo, aunque existen menos estudios y los mecanismos son menos conocidos, también se ha observado que participan la expectativa y el condicionamiento. De la misma forma que la expectativa de mejoría con respecto a un tratamiento o procedimiento puede generar un beneficio significativo, la expectativa de efectos adversos puede llevar a experimentar síntomas desagradables. Algunos estudios han demostrado que con una simple instrucción verbal se puede generar efecto nocebo, y el médico debe ser consciente de que, aun de forma no intencionada, puede inducirlo, por lo que debe estar familiarizado con las estrategias para prevenirlo o minimizarlo. La información acerca de los potenciales efectos adversos debería ir acompañada de una explicación detallada sobre los efectos terapéuticos esperados<sup>11,12</sup>.

La aparición de síntomas imprecisos y de elevada prevalencia en la vida diaria en personas con antecedentes frecuentes de reacciones adversas farmacológicas, con conductas ansiosas y que manifiestan temor a que los fármacos prescritos puedan causarles efectos indeseables, debe inducir a sospechar la posibilidad de efecto nocebo<sup>11</sup>.

### Otros factores que influyen en los efectos placebo y nocebo

En numerosos estudios se ha demostrado que aspectos como el precio, el color, el ser de marca o genérico, el tamaño de los comprimidos, la forma farmacéutica o la vía de administración influyen en la eficacia de un tratamiento<sup>7,13-16</sup>. También existe alguna evidencia sobre la variación en la respuesta que se obtiene en función del tipo de intervención utilizada, de cómo se realiza la intervención o incluso de cómo se obtiene el consentimiento informado<sup>17</sup>. Por ejemplo, un estudio en migraña episódica mostró que cuando los pacientes tomaron rizatriptán etiquetado como placebo, los resultados fueron similares a cuando tomaron placebo etiquetado como rizatriptán. Sin embargo, cuando el rizatriptán fue correctamente etiquetado, su efecto analgésico aumentó alrededor de un 50%<sup>16</sup>. En otro estudio se ofreció placebo «caro» o «barato» a pacientes con Parkinson y se vio que, aunque los dos tuvieron efecto, el placebo «caro» mejoró significativamente la función motora y redujo la activación cerebral de forma comparable a la levodopa<sup>18</sup>.

Por todo lo anterior, tanto si el tratamiento incluye fármaco activo como placebo, la información proporcionada a los pacientes y el ritual de la toma del medicamento son componentes importantes de la atención médica.

## EL PLACEBO DESDE EL PUNTO DE VISTA ÉTICO Y LEGAL

El placebo se ve desde diferente perspectiva según se utilice en ensayos clínicos o en la práctica clínica.

### En ensayos clínicos

Cuando no existen impedimentos éticos, el ensayo clínico controlado con placebo es el mejor método para demostrar la eficacia de un medicamento. El grupo control permite discriminar entre los efectos causados por la intervención experimental y los originados por otros factores mencionados anteriormente como la regresión a la media, la historia natural de la enfermedad o las expectativas de los pacientes<sup>2</sup>.

*La administración de un placebo (o la realización de un procedimiento simulado) asemeja una interacción clínica real*

La administración de placebo en los ensayos clínicos sigue siendo objeto de controversia cuando existen intervenciones previas probadas y eficaces con las que comparar el fármaco en investigación. El uso de placebo es aceptable cuando no existe una intervención probada, cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención, y siempre que el paciente no corra riesgos adicionales de daño grave o irreversible<sup>19</sup>.

### En la práctica clínica

El uso del placebo (puro o impuro) es habitual en la práctica clínica, tal y como señalan encuestas realizadas en diferentes países. En ellas, entre un 45% y un 97% de los médicos reconocen haber utilizado placebo, en la gran mayoría de los casos placebos impuros como antibióticos para infecciones virales, analgésicos, fármacos a dosis subterapéuticas o vitaminas. Las razones más frecuentemente aducidas han sido demanda injustificada de medicamentos por parte del paciente, calmarlo o el agotamiento de otras opciones terapéuticas<sup>20-26</sup>.

También se ha preguntado a los pacientes sobre lo que opinan del uso de placebo, con diferentes resultados. En dos estudios, más del 70% de los pacientes consideran aceptable el uso de placebo si el médico opina que puede ser beneficioso y no daña al paciente<sup>27,28</sup>. En un tercer estudio, el 70% de los pacientes manifestaron que querrían ser informados explícitamente en el caso de recibir una intervención con placebo<sup>29</sup>.

La legislación vigente en España no aborda expresamente el uso de placebo en la práctica clínica; por tanto, no autoriza ni prohíbe expresamente el uso del mismo, aunque sí prohíbe el engaño<sup>30</sup>.

Desde un análisis ético, el uso del placebo con propósitos terapéuticos genera un potencial conflicto entre dos de los principios de la bioética: beneficencia y autonomía. Históricamente, el placebo se ha utilizado sin el conocimiento del paciente cuando el médico lo consideraba indicado, buscando su bienestar. Sin embargo, hoy en día, el engaño asociado al uso del placebo supone un problema ético, porque choca con la concepción actual de la autonomía del paciente y la práctica de las decisiones compartidas. Los derechos de los pacientes son el eje básico de las relaciones clínico-asistenciales; si al prescribir un placebo, un médico intenta engañar a un paciente presentándolo como un medicamento activo, está faltando al deber de información e impidiendo al paciente decidir con conocimiento, corriendo el riesgo de minar su confianza<sup>1</sup>.

Por su parte, el Código de Ética y Deontología Médica del año 2011 recoge los siguientes artículos:

- Artículo 15.1. El médico informará al paciente de forma comprensible, con veracidad, ponderación y prudencia.
- Artículo 26.2. No son éticas las prácticas inspiradas en el charlatanismo, las carentes de base científica y que prometen a los enfermos la curación, los procedimientos ilusorios o insuficientemente probados que se proponen como eficaces, la simulación de tratamientos médicos o intervenciones quirúrgicas y el uso de productos de composición no conocida.

## REFLEXIONES

En la práctica clínica, desde el punto de vista científico y desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, no hay una indicación precisa para instaurar una terapia con placebo, y su uso, ya sea en forma de placebo puro, impuro o de medicamentos que no se han mostrado más eficaces que el placebo en los ECA, debe tener en cuenta consideraciones éticas para promover el efecto placebo sin engaño.

Cuando se administra un tratamiento a cualquier individuo se obtiene una respuesta global compleja. El profesional sanitario debe tener en cuenta que su sola presencia tiene un efecto placebo incorporado. Considerando que los efectos placebo y nocebo están presentes en la atención clínica diaria, incluso cuando no se administra un placebo, no es sorprendente que casi todas las facetas de las interacciones entre el profesional sanitario y el paciente puedan modular los componentes placebo y nocebo de un tratamiento<sup>4,11</sup>.

Existe una evidencia cada vez mayor que muestra que el placebo tiene un potente efecto terapéutico en sí mismo, lo que representa una importante oportunidad para identificar y aprender a optimizar un fenómeno clínico efectivo y ubicuo que habitualmente se obvia en el manejo clínico, en las recomendaciones terapéuticas y en las opciones de tratamiento del paciente<sup>5</sup>.

Los clínicos deben ser conscientes de que hay numerosas razones por las que los pacientes mejoran, por lo que deberían realizar esfuerzos para aumentar el efecto placebo y reforzar los efectos psicoterapéuticos no específicos y otros mecanismos que den lugar a una mejoría (mostrar empatía, calidez, desarrollar confianza...).

## DISTINTOS FENÓMENOS QUE PUEDEN INTERVENIR EN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA (adaptada de 31)

Verdadero efecto de la medicación	
Verdadero efecto placebo	Se suma al efecto de la medicación. Se podría explicar mediante la expectativa y el condicionamiento.
Efectos psicoterapéuticos inespecíficos	La interacción clínica durante la visita inicial y las sucesivas es habitualmente un apoyo emocional para el paciente.

.../...

.../...

Regresión a la media	La regresión a la media se define como la tendencia que tienen los valores de una variable de naturaleza continua, cuando están alejados de la media, a acercarse a este valor cuando dicha variable es medida en varias ocasiones <sup>2</sup> . Los pacientes que acuden a consulta están habitualmente enfermos, y los que participan en ECA suelen estar más enfermos que la media. Debido a que la gravedad de las enfermedades fluctúa en el tiempo, existe mayor probabilidad de que la variación sea en el sentido de mejoría que en el de empeoramiento.
Respuesta espontánea o remisión	En muchos trastornos, cuanto mayor es la duración del tratamiento, mayor es la probabilidad de que algunos pacientes respondan o remitan, en función de la historia natural de la enfermedad.
Efecto Rosenthal, también llamado efecto Pigmalión o efecto esperado	En contextos terapéuticos, tanto los clínicos como los evaluadores, con el paso de las semanas, pueden dar menor importancia a los síntomas comunicados porque esperan que los pacientes mejoren con el tiempo. Esto puede dar lugar a una falsa impresión de mejoría. El efecto esperado también influye en la calidad de la interacción entre clínico y paciente, dando como resultado un mayor efecto placebo, o un mayor efecto psicoterapéutico y, por lo tanto, una verdadera mejoría.
Efecto Hawthorne	Ocurre cuando el mero acto de medir influye en el valor que se está midiendo.
Efecto halo	Describe cómo la mejora en un síntoma resulta en expresiones de optimismo y bienestar que reducen el impacto negativo de otros síntomas, incluso si éstos no han mejorado.
Reducción del estrés y/o aumento del apoyo familiar y social	El comienzo de un tratamiento a menudo se asocia con cambios en el estilo de vida, que pueden haber sido sugeridos o no por el clínico. Estos cambios incluyen evitar situaciones estresantes, reducir los compromisos actuales, recibir mayor apoyo de la familia, etc., lo que puede ayudar a la recuperación.
Uso de otros tratamientos	Los pacientes pueden utilizar otra medicación además de la prescrita por su clínico, como medicamentos sin receta, fármacos sobrantes de tratamientos anteriores, etc.

*Con la excepción del efecto de la medicación, y quizá del efecto halo, todos estos mecanismos son comunes a los grupos de tratamiento activo y del placebo en los ECA doble ciego y controlados con placebo. Existe una superposición en los conceptos y mecanismos entre varios de estos efectos. Por otra parte, pueden funcionar en ambos sentidos; es decir, podrían también empeorar el resultado del tratamiento, lo que se conoce como efecto nocebo.*

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Agurtzane Ortego y Guillermo Cairo, miembros del Comité de Ética Asistencial de Bizkaia, la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchis J. El placebo y el efecto placebo. *Medicina Respiratoria*. 2012;5(1):37-46. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/volumen5/vol5-n1-5.pdf>
2. Alfonso I. Placebo. En Romeo Casabona, CM, editor. *Enciclopedia de Bioderecho y Bioética*. Granada: Comares. 2011; 1262-78
3. Brody H, Miller FG. Lessons from recent research about the placebo effect—from art to science. *JAMA*. 2011;306(23):2612-3. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1104739>
4. Arnold MH, Finnis DG, Kerridge I. Medicine's inconvenient truth: the placebo and nocebo effect. *Intern Med J*. 2014;44:398-405. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.12380/pdf>
5. Placebo effects in guidelines, practice, and patient choice: beginning a conversation about an under-recognized therapeutic tool. White paper. May 2014. Disponible en: <http://www.rwjf.org/content/dam/farm/reports/reports/2014/rwjf413550>
6. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical

- conditions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art.Nº.: CD003974. DOI:10.1002/14651858.CD003974.pub3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091554>
7. Tavel ME. The Placebo Effect: the good, the bad, and the ugly. *Am J Med.* 2014;127(6). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934314001193>
  8. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo effects: biological, clinical and ethical advances. *Lancet.* 2010;375(9715):686-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832199/>
  9. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends Mol Med.* 2015;21(5):285-94. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147149141500043X>
  10. Benedetti F. Drugs and placebos: what's the difference? *EMBO Rep.* 2014;15(4):329-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989662/>
  11. Ferreres J, Baños JE, Farré M. Efecto nocebo: la otra cara del placebo. *Med Clín.* 2004;122(13):511-6. Disponible en: <http://www.el-sevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-efecto-nocebo-otra-cara-del-13060185>
  12. Bingel U. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA.* 2014;312(7):693-4. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1887491>
  13. Bhugra D, Ventriglio A, Till A, Malhi G. Colour, culture and placebo response. *Int J Soc Psychiatry.* 2015;61(6):615-7
  14. Andrade C. Cost of treatment as a placebo effect in psychopharmacology: importance in the context of generic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(4):534-6. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2015/v76n04/v76n0425.aspx>
  15. Meissner K, Fässler M, Rücker G, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Schneider A, *et al.* Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(21):1941-51. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1748829>
  16. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, *et al.* Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med.* 2014;6(218):1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4005597/>
  17. Fässler M, Meissner K, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Linde K. A systematic review found no consistent difference in effect between more and less intensive placebo interventions. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:442-51. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089543561400496X>
  18. Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, Dwivedi A, Smith MS, Banks C *et al.* Placebo effect of medication cost in Parkinson disease. A randomized double-blind study. *Neurology.* 2015;84:794-802. Disponible en: <http://www.neurology.org/content/early/2015/01/28/WNL.0000000000001282>
  19. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>
  20. Howick J, Bishop FL, Heneghan C, Wolstenholme J, Stevens S, Hobbs FDR *et al.* Placebo use in the United Kingdom: results from a national survey of primary care practitioners. *PLoS ONE.* 2013;8(3):1-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604013/>
  21. Kermen R, Hickner J, Brody H, Hasham I. Family physicians believe the placebo effect is therapeutic but often use real drugs as placebos. *Fam Med.* 2010;42(9):636-42. Disponible en: <https://www.stfm.org/fmhub/fm2010/October/Rachel636.pdf>
  22. Nitzan U, Lichtenberg P. Questionnaire survey on use of placebo. *BMJ.* 2004;329:944-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524103/>
  23. Berger JT. Placebo medication use in patient care: a survey of medical interns. *West J Med.* 1999;170:93-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305448/pdf/westj-med00317-0031.pdf>
  24. Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing «placebo treatments»: results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ.* 2008;337:a1938. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a1938>
  25. Linde K, Friedrichs C, Alscher A, Wagenpfeil S, Meissner K, Schneider A. The use of placebo and non-specific therapies and their relation to basic professional attitudes and the use of complementary therapies among german physicians – a cross-sectional survey. *PLoS ONE.* 2014;9(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973570/>
  26. Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Intern Med.* 2007;23(1):7-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2173915/>
  27. Nitzan U, Feffer K, Bloch Y, Lichtenberg P, Lev-Ran S, Becker *et al.* Consenting not to be informed: a survey on the acceptability of placebo use in the treatment of depression. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201:345-7. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/236090402\\_Consenting\\_not\\_to\\_be\\_informed\\_A\\_survey\\_on\\_the\\_acceptability\\_of\\_placebo\\_use\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_depression](http://www.researchgate.net/publication/236090402_Consenting_not_to_be_informed_A_survey_on_the_acceptability_of_placebo_use_in_the_treatment_of_depression)
  28. Hull SC, Colloca L, Avins A, Gordon NP, Somkin CP, Kaptchuk TJ, *et al.* Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. *BMJ.* 2013;347:f3757. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f3757>
  29. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians. *Br J Gen Pract.* 2011;61:101-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026149/>
  30. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: [http://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343](http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343)
  31. Andrade C. There's more to placebo-related improvement than the placebo effect alone. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(10):1322-5. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2012/v73n10/v73n1009.aspx>

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

**Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a:** el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X