

## EFECTO PLACEBO Y NOCEBO: Cómo utilizar el efecto placebo y evitar el efecto nocebo para optimizar el tratamiento en la práctica clínica

Laura Diego y Laia Robert

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

### Resumen

*Un placebo se define como una sustancia farmacológicamente inerte pero con capacidad para inducir un beneficio terapéutico o efectos adversos. De hecho, cualquier tipo de tratamiento, en el contexto de una intervención terapéutica, puede actuar como un placebo induciendo una respuesta que no es atribuible a las propiedades del mismo. Los efectos placebo y nocebo forman parte de todo proceso terapéutico y como tal están presentes en la práctica clínica. A pesar de que generalmente pasan desapercibidos, tienen la capacidad de impactar de forma positiva o negativa sobre el resultado global de los tratamientos. Es esencial que los profesionales aprendan a reconocer estos fenómenos en la práctica clínica, así como su propia capacidad para inducir durante la consulta un efecto placebo, evitar el efecto nocebo y así optimizar el tratamiento. Hay estrategias basadas en la evidencia que pueden ayudar al manejo de estos fenómenos como son la modulación de las expectativas y las experiencias del paciente, la comunicación apropiada de la información, la promoción de la interacción social entre pacientes previamente tratados con éxito. Es clave establecer una buena relación médico-paciente basada en la confianza, la empatía y la asertividad para optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.*

**Palabras clave:** placebo, nocebo, práctica clínica, eficacia, seguridad.

### Introducción

Un placebo es una sustancia farmacológicamente inerte que acompañada de una intervención curativa le confiere un efecto terapéutico. Sin embargo, también es habitual considerar al placebo no solamente a la sustancia inerte sino a la intervención que tiene un valor farmacológico, clínico o físico, para algunas enfermedades, pero no por el trastorno para el que se prescribe y en estos casos se acostumbra a hablar de pseudoplacebo.<sup>1</sup> A lo largo de la historia, la utilización de placebos, como por ejemplo las sangrías, la administración de arsénico en heridas o el aceite de serpiente han sido habituales. Durante el siglo XVIII la utilización de medicación inerte se centró en el uso de una

sustancia sin valor terapéutico y no es hasta el siglo XIX que se empezó a utilizar como una forma de complacencia, más que como un tratamiento.<sup>2,3</sup> Desde la segunda mitad del siglo XX, el uso de placebos se centró fundamentalmente en el contexto del ensayo clínico, como instrumento para valorar el verdadero efecto terapéutico atribuible a un medicamento. Junto con los beneficios terapéuticos que proporciona la administración de un placebo se ha constatado también la aparición de efectos adversos. Walter Kennedy introdujo en el año 1961 el término nocebo para describir esta otra cara negativa del placebo.<sup>4</sup> A pesar de que el efecto nocebo aún es desconocido, incluso entre algunos profesionales sanitarios, en los últimos años ha aumentado el interés por su estudio.<sup>1,5</sup>

Sin embargo todo tratamiento, en el contexto de una intervención terapéutica, puede actuar como un placebo y es lo que se denomina efecto placebo, que se puede definir como cualquier respuesta atribuible a la administración de tratamiento pero no a las propiedades del mismo. Este boletín revisa los efectos placebo y nocebo en el contexto de la práctica clínica, centrándose en su mecanismo de acción, los factores condicionantes y en las estrategias que pueden utilizar los profesionales sanitarios para modular estos fenómenos y optimizar los tratamientos en la práctica clínica, en los ensayos clínicos así como su impacto en la investigación clínica.

## El efecto placebo y nocebo

El efecto placebo se define como la mejora de los síntomas y el efecto nocebo como la aparición de efectos adversos, reales o percibidos, inducidos por la administración de una sustancia farmacológicamente inerte. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que desde un punto de vista más amplio, el efecto placebo y nocebo, se refieren al conjunto de acontecimientos atribuibles al contexto terapéutico que incorpora símbolos e interacciones propias de la participación en la intervención terapéutica.<sup>3</sup> Esta definición admite que **el efecto placebo y nocebo se presenta también en los tratamientos con una sustancia farmacológicamente activa y se explican como aquella parte de la respuesta no atribuible o que no puede ser explicada por la acción farmacológica conocida del medicamento.**<sup>6</sup>

La mayoría de los trastornos presentan un curso clínico con fluctuaciones de los síntomas y esto complica hacer una diferencia clara entre el efecto placebo/nocebo y la evolución natural de la enfermedad o la aparición de un nuevo síntoma independiente.<sup>6</sup> Hay que tener en cuenta, además, que los efectos placebo y nocebo pueden ser difíciles de interpretar y aislar de otros efectos que también pueden condicionar la respuesta terapéutica como la regresión a la media, la resolución espontánea o el efecto Hawthorne, entre otros. (Véase tabla 1)

Los efectos placebo y nocebo han estado estudiados tradicionalmente en la analgesia y el síndrome del colon irritable y más recientemente en otras áreas como la dermatología y la psi-

quiatria.<sup>6</sup> Actualmente hay evidencia robusta de que estos fenómenos son significativos y medibles en una serie de trastornos como el dolor, la depresión, la fatiga, la enfermedad de Parkinson, las alergias o las deficiencias inmunológicas.<sup>7</sup> En general se acepta que los efectos placebo y nocebo presenten beneficios terapéuticos sin alteración de la fisiopatología de la enfermedad.<sup>4</sup> De esta manera, mientras que el efecto placebo no puede alterar el volumen tumoral, hay estudios que han mostrado que podría reducir algunos síntomas asociados al cáncer como el dolor, la pérdida del hambre, la ansiedad y la depresión.<sup>8</sup>

## Mecanismos de acción y factores condicionantes

Hay una gran variabilidad interindividual en la respuesta a placebo y nocebo. Se desconoce con exactitud sus mecanismos de acción, no obstante, hay consenso en que presentan una base psicológica y neurobiológica y parece que también podría haber factores genéticos implicados.

Desde el punto de vista psicológico, la interrelación entre varios factores psicosociales (las expectativas, el condicionamiento, el aprendizaje, la memoria, la motivación, la somatización, la reducción de la ansiedad, etc...) y factores ambientales del contexto terapéutico contribuyen a los efectos placebo y nocebo. **Los dos mecanismos principalmente implicados son las expectativas y el condicionamiento que a la vez se consideran complementarios:**

**Las expectativas:** suponen una posibilidad realista de que el tratamiento sea efectivo (o nocivo). Se trata de un proceso cognitivo de anticipación del deseo de alivio de los síntomas que en el caso del efecto nocebo se manifiesta en forma de miedo o repulsión al tratamiento.<sup>1,5,6</sup>

**El condicionamiento:** se relaciona con las experiencias previas al tratamiento que generan un aprendizaje y que pueden contribuir en el efecto del tratamiento a través de procesos fisiológicos no conscientes como la secreción hormonal o la respuesta inmune.<sup>1,3</sup>

**Tabla 1. Fenómenos que pueden intervenir en la respuesta terapéutica. (Adaptada de INFAC)<sup>1</sup>**

Verdadero efecto placebo	Se añade a los efectos de la medicación. Se podría explicar por la expectativa y el condicionamiento.
Efectos psicoterapéuticos inespecíficos	La interacción clínica durante las visitas es habitualmente un soporte emocional para el paciente.
Regresión a la media	Se define como la tendencia que tienen los valores de una variable continua, cuando son extremos y están alejados de la media, al acercarse a este valor cuando la variable se mide en varias ocasiones.
Respuesta espontánea o remisión	Cuanto más larga es la duración de un tratamiento, más alta es la probabilidad de que los pacientes respondan o la enfermedad remita en función del curso natural de la enfermedad.
Efecto Rosenthal o Pigmalión	En el contexto terapéutico a lo largo del tiempo, tanto clínicos como evaluadores, pueden dar menos importancia a los síntomas. Esto puede provocar una falsa impresión de mejora.
Efecto Hawthorne	Se produce cuando el acto de medir influye en el valor que se está midiendo como por ejemplo en el efecto bata blanca.

La interpretación más aceptada es que la administración de un placebo crea expectativas en las futuras respuestas. De esta manera cuanto más alta sea la expectativa, más potente serán los efectos placebo o nocebo así como el condicionamiento futuro. Por tanto, parece que el éxito o el fracaso de la primera interacción es crítico para el desarrollo de futuras respuestas.<sup>1</sup>

Los estudios empíricos muestran que estos dos factores psicológicos (expectativas y condicionamiento), ponen en marcha una serie de mecanismos neurobiológicos que se han relacionado principalmente con las vías opioides y dopaminérgicas y en el caso del efecto nocebo también con la colecistoquinina. De esta manera, por ejemplo en la analgesia con placebo se han observado cambios en el sistema de opioides y cannabinoides endógenos que es posible revertirla con naloxona.<sup>1,9</sup>

## El uso de placebo en la práctica clínica

No hay ningún país que disponga de regulación para la utilización de placebo en el contexto clínico.<sup>7</sup> El uso de placebos, sin el conocimiento del paciente está limitado por consideraciones legales y éticas, como el consentimiento informado, y crea un conflicto potencial entre dos principios de la bioética: la beneficencia y la autonomía del paciente.<sup>1,5</sup>

La utilidad e indicación del uso de placebos es una cuestión controvertida. No hay evidencia que justifiquen el uso de un placebo en la práctica clínica, sin embargo, las encuestas muestran que su utilización es relativamente frecuente. Las encuestas realizadas en Estados Unidos indican que el 45% de los médicos reconocen haber utilizado un placebo.<sup>10</sup> En el Reino Unido un 12% de los médicos de atención primaria reconocen haber utilizado placebos puros (comprimido de azúcar) pero este dato aumenta hasta un 97% si se trata de un pseudoplacebo (como por ejemplo utilizar vitaminas en ausencia de una deficiencia). En Dinamarca, un 86% de los profesionales sanitarios admiten haberlos utilizado como mínimo una vez al año.<sup>7</sup> Los motivos que justifican para su utilización son para tranquilizar al paciente (18%), en situaciones en las que hay una demanda "injustificada" de medicamentos por parte del paciente (15%), cuando el resto de alternativas terapéuticas han fracasado (11%) o incluso como herramienta diagnóstica (4%).<sup>6,11</sup> Sorprendentemente las encuestas que han explorado la percepción de los usuarios, muestran que los pacientes consideran que la utilización del placebo podría ser aceptable en determinadas circunstancias.<sup>12</sup>

## ¿Qué sabemos sobre el efecto placebo y nocebo?

La investigación muestra que el efecto placebo **es un fenómeno biológico real que se deriva del contexto psicosocial durante la intervención terapéutica**. De hecho, los estudios muestran que los beneficios de administrar un medicamento de forma explícita para tratar la ansiedad, el dolor o la depresión son siempre superiores que si estos medicamentos se administran de forma inadvertida.<sup>3,13</sup> La magnitud del efecto placebo se ha demostrado por ejemplo en estudios de dolor dental post-

operatorio donde la administración de solución salina informando al paciente que recibía un analgésico, mostró una reducción del dolor comparable a la administración de 6-8mg de morfina sin informar previamente al paciente.<sup>3</sup>

El **tipo de intervención** puede afectar al efecto placebo y nocebo. Algunos estudios muestran que diferencias en aspectos como el color y la forma de un comprimido<sup>14</sup>, ser de marca o genérico, la vía de administración o incluso el coste,<sup>15</sup> pueden afectar a la eficacia de un medicamento.<sup>8</sup> De esta manera parece que hoy en día si un medicamento es rojo, tiene un precio elevado, es de marca e inyectable; la respuesta terapéutica es superior que cuando es azul, tiene un precio bajo, es genérico y se administra por vía oral.<sup>3</sup>

Las **expectativas** han demostrado influir de forma significativa en los resultados clínicos. Las palabras empleadas por los profesionales sanitarios tienen una gran influencia: acompañar la administración de un placebo con la frase "este es un analgésico potente", genera analgesia.<sup>3</sup> Del mismo modo, se ha de tener en cuenta que la información también puede generar expectativas negativas. Para evitar el efecto nocebo es esencial evitar trasladar las dudas o percepciones negativas de la eficacia de un tratamiento. Un estudio muestra como una inducción verbal negativa del tratamiento puede bloquear el efecto analgésico de un opioide como el remifentanilo.<sup>16</sup> Actualmente, hay un interés creciente en el estudio del efecto nocebo de los medicamentos biosimilares ya que parece que la falta de conocimiento y las falsas percepciones sobre estos medicamentos podría contribuir a desencadenar un efecto nocebo cuando se realiza un *switch*. Dado que los biosimilares desempeñan un papel fundamental en el acceso a medicamentos biológicos efectivos, seguros y estos tienen un gran impacto sobre los costes sanitarios, es esencial que los agentes implicados implementen estrategias dirigidas a minimizar el efecto nocebo en este contexto.<sup>17</sup>

El **condicionamiento** es un tipo de aprendizaje donde se asocian dos episodios de forma consciente o inconsciente.<sup>3</sup> El aprendizaje que proviene de expertos crea prejuicios difíciles de modificar y por este motivo el contacto y la formación social a través de pacientes con experiencias de éxito se ha mostrado efectivo. Por otro lado las experiencias negativas generan asociaciones negativas que pueden inducir un efecto nocebo. El ejemplo clásico es el de la anticipación de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en los pacientes oncológicos y que parece se podrían minimizar con modificaciones de los estímulos presentes en el contexto en los que se desarrollan.<sup>3,18</sup>

## Estrategias para optimizar el tratamiento

**Los efectos placebo y nocebo contribuyen a la respuesta global del tratamiento en la mayoría de las intervenciones.** Tanto desde el punto de vista del médico como del paciente, el objetivo de cualquier intervención es obtener la máxima efectividad del tratamiento, independientemente de si estas mejoras se basan en efectos farmacológicos específicos, en el efecto placebo o en una combinación de ambos. Entender cómo se comportan estos fenómenos en el contexto clínico es una cuestión relevante y sería deseable utilizar de forma sistemática estrategias basadas en la evidencia para optimizar el tratamiento.<sup>19</sup>

La base de estas estrategias es establecer una buena relación médico-paciente ya que la interacción entre ambos es posiblemente el factor psicosocial más importante en la generación del efecto placebo.<sup>3</sup> En este sentido, un estudio ha mostrado como el cambio de un estilo de interacción técnica a una interacción empática y cálida incrementa la eficacia del placebo del 42% al 85% en pacientes con síndrome de colon irritable.<sup>20,21</sup> El resto de estrategias disponibles se basan fundamentalmente en la modulación de las expectativas y el condicionamiento para maximizar el efecto de los beneficios del tratamiento y minimizar los efectos adversos.

## ¿Cómo maximizar el efecto placebo?

El efecto placebo contribuye sustancialmente al resultado clínico en la mayoría de las situaciones, pero en la práctica clínica no se utilizan sistemáticamente mecanismos para potenciarlo. (Véase tabla 2)

Las **expectativas** de los pacientes han mostrado contribuir en los resultados clínicos de diferentes trastornos, en este sentido, es importante identificar a los pacientes con creencias negativas para intervenir y mejorar sus expectativas. Influcidar de forma positiva las creencias del paciente con una cuidadosa selección del lenguaje y aportar información sobre las posibilidades de éxito terapéutico pueden ser estrategias efectivas para maximizar el efecto placebo. En pacientes que han sufrido un infarto, por ejemplo, la modificación positiva de las expectati-

vas del tratamiento resultó en una mejora de la funcionalidad y de la calidad de vida, así como en una incorporación laboral más rápida.<sup>22</sup> En las situaciones en las que sea posible, la administración del tratamiento se debe hacer explícita proporcionando instrucciones positivas y centrando la atención del paciente en sus beneficios.

Respecto al **condicionamiento**, el efecto placebo también podría ayudar a obtener una respuesta farmacológica con dosis subterapéuticas. Esta estrategia implica iniciar el tratamiento con las dosis terapéuticas para establecer procesos asociativos de aprendizaje y posteriormente reducir la dosis con un placebo con el cual se mantendría la respuesta terapéutica. Los estudios muestran que niños con TDAH pueden ser tratados de forma efectiva con un 50% de la dosis o que pacientes con psoriasis continúan manteniendo una buena respuesta con una reducción de la dosis de corticoides.<sup>23,24</sup> Esta estrategia podría ser de utilidad en situaciones en las que los medicamentos presentan importantes efectos adversos o cuando los pacientes anticipan efectos negativos en la retirada de un tratamiento.<sup>6</sup>

## ¿Cómo minimizar el efecto nocebo?

El efecto nocebo puede aumentar los efectos adversos y ser un factor que distorsione notablemente el efecto farmacológico, hecho que puede tener consecuencias importantes sobre la adherencia y por tanto también sobre la efectividad del tratamiento.<sup>25</sup>

**Tabla 2. Estrategias para maximizar el efecto placebo y reducir el efecto nocebo en la práctica clínica (Adaptada de Charvarria et al)<sup>6</sup>**

	Manejo de expectativas	Condicionamiento
Maximizar el efecto placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar a los pacientes con creencias negativas sobre el tratamiento y mejorar las expectativas</li> <li>Administrar los medicamentos de forma abierta dando instrucciones positivas y hacer explícitos los beneficios del tratamiento</li> <li>Reducir las expectativas de acontecimientos negativos</li> <li>Proporcionar información positiva sobre el tratamiento y los potenciales beneficios</li> <li>Promover el contacto social con pacientes con experiencias positivas</li> <li>Reducir la ansiedad del paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplicar estrategias de reducción de dosis controladas con placebo</li> <li>Utilizar un contexto constante manteniendo por ejemplo la misma habitación, horario, olores donde se administra el tratamiento</li> <li>Utilizar pretratamientos, si es posible, y dar <i>feed-back</i> sobre los resultados positivos de la intervención</li> <li>Describir el procedimiento antes de la ejecución para centrar la atención</li> <li>Poner en valor la intervención explicando en que consiste y los beneficios que han experimentado los pacientes</li> <li>Fomentar la relación médico-paciente y pasar de una comunicación técnica a una empática</li> </ul>
Reducir el efecto nocebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar pacientes con personalidad tipo A, pesimista y con patología ansiosa depresiva</li> <li>Evitar un consentimiento informado excesivamente centrado en los efectos adversos</li> <li>Centrar la atención en los aspectos positivos del tratamiento</li> <li>Contextualizar la información de los efectos adversos dentro de los beneficios del tratamiento (<i>framing</i> positivo)</li> <li>Hacer un plan terapéutico conjunto</li> <li>Fomentar que el paciente tenga sensación de control del proceso de la toma de decisiones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar el tratamiento con una dosis baja si el trastorno lo permite</li> <li>Enmascarar la retirada del tratamiento si es posible</li> <li>Fomentar la relación médico-paciente y pasar de la comunicación técnica a una empática</li> </ul>

Idealmente sería deseable **identificar a los pacientes con mayor probabilidad de sufrir un efecto nocebo**. Por ejemplo ante la aparición de síntomas imprecisos y de alta prevalencia en pacientes que frecuentemente somatizan así como también en los que presentan antecedentes o miedo a sufrir reacciones adversas.<sup>25</sup> Por otro lado se ha sugerido que los pacientes con personalidad tipo A o pesimista, así como los pacientes con patologías como depresión o ansiedad podrían presentar una mayor predisposición al efecto nocebo.<sup>26</sup> Una vez identificados los pacientes más susceptibles se deben poner en marcha estrategias similares a las anteriormente presentadas en relación con el placebo que modulen expectativas y condicionamiento. En el caso del efecto nocebo no generan un dilema ético, ya que la intención del médico siempre es reducir el riesgo y los efectos adversos del tratamiento.

Las **expectativas negativas** sobre el tratamiento se pueden generar simplemente de la lectura del prospecto o del consentimiento informado entre otros. Por ejemplo, se ha observado que pacientes intolerantes a la lactosa experimentan molestias gastrointestinales después de leer en el prospecto que el medicamento contiene lactosa como excipiente, a pesar de que esta cantidad sea mínima.<sup>5,27</sup> Teniendo en cuenta que la descripción de los efectos adversos responde a requerimientos legales y no

a las necesidades de información a pacientes, sería deseable desarrollar materiales con información centrada en la persona.<sup>26</sup> En cuanto al consentimiento informado, aunque supone un gran reto discutir los riesgos de un tratamiento sin crear ansiedad, se recomienda implicar a los pacientes en conversaciones que respeten su autonomía, eviten el paternalismo y reconozcan la posibilidad de efectos adversos graves.

**En general se recomienda evitar proporcionar una información excesiva sobre los efectos adversos** y es necesario contextualizarla con los beneficios del tratamiento (*framing* positivo). En la práctica clínica es frecuente advertir a los pacientes que un procedimiento puede causar molestias. No obstante, en la analgesia se ha observado que esta es más efectiva cuando la atención del paciente se centra más en los beneficios de la analgesia que en las molestias derivadas de su administración.<sup>28</sup>

**El condicionamiento** también juega un papel importante en el efecto nocebo. Por ejemplo en aquellas intervenciones que puedan causar dolor, siempre que sea posible, se recomienda iniciar con las que menos dolor generen de forma que el paciente no asocie las futuras visitas con la experiencia dolorosa previa.<sup>4</sup>

## Puntos clave

- Un placebo es una sustancia farmacológicamente inerte con capacidad para inducir un beneficio terapéutico (efecto placebo) o acontecimientos adversos (efecto nocebo). Sin embargo, hay que tener en cuenta que cualquier tipo de tratamiento, en el contexto de una intervención terapéutica, puede actuar como un placebo.
- La evidencia muestra que los efectos placebo y nocebo son fenómenos reales que derivan del contexto social durante la intervención terapéutica. A pesar de que no alteran la fisiopatología de la enfermedad, sí que pueden contribuir a mejorar la experiencia de los pacientes a través del alivio de los síntomas.
- Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta que los efectos placebo y nocebo se presentan frecuentemente en la práctica clínica y que como tal contribuyen a la respuesta global del tratamiento. Es importante que reciban formación apropiada que les permita identificarlos así como desarrollar habilidades para potenciar el efecto placebo y evitar el efecto nocebo en la consulta.
- Establecer una buena relación médico-paciente basada en la confianza, la empatía y la asertividad es posiblemente uno de los factores más importantes en la generación del efecto placebo.
- Para optimizar el tratamiento la evidencia muestra que hay que aplicar estrategias que permitan modular las expectativas y el condicionamiento. Las más efectivas son: generar expectativas positivas sobre el tratamiento, presentar los efectos adversos siempre en relación al beneficio global del tratamiento (*framing* positivo), promover el contacto social con los pacientes que han sido tratados con éxito.

# Bibliografía

1. Anónimo. ¿Qué sabemos del efecto placebo? *INFAC* 2015;23.
2. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub* 2014;26:100-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909245>
3. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. *Med Clin (Barc)* 2017;149:26-31.
4. Glick M. Placebo and its evil twin, nocebo. *J Am Dent Assoc* 2016;147:227-8.
5. Madrdejos Mora R, Diego L. Efecto nocebo. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2019;26.
6. Chavarria V, Vian J, Pereira C, Data-Franco J, Fernandes BS, Berk M, et al. The Placebo and Nocebo Phenomena: Their Clinical Management and Impact on Treatment Outcomes. *Clin Ther* 2017;39:477-86.
7. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychother Psychosom* 2018;87:204-10.
8. Tavel ME. The placebo effect: the good, the bad, and the ugly. *Am J Med* 2014;127:484-8.
9. Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ. Genetics and the placebo effect: the placeboome. *Trends Mol Med* 2015;21:285-94.
10. Sherman R, Hickner J. Academic physicians use placebos in clinical practice and believe in the mind-body connection. *J Gen Intern Med* 2008;23:7-10.
11. 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:e58247.
12. 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.
13. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:679-84.
14. Khan A, Bomminayuni EP, Bhat A, Faucett J, Brown WA. Are the colors and shapes of current psychotropics designed to maximize the placebo response? *Psychopharmacology (Berl)* 2010;211:113-22.
15. Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA* 2008;299:1016-7.
16. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med* 2011;3:70ra14.
17. Colloca L, Panaccione R, Murphy TK. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. *Front Pharmacol* 2019;10:1372.
18. Colagiuri B, Zachariae R. Patient Expectancy and Post-chemotherapy Nausea: A Meta-analysis. *Ann Behav Med* 2010;40:3-14.
19. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:191-204.
20. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
21. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, et al. Patient and Practitioner Influences on the Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom Med* 2009;71:789-97.
22. Petrie KJ, Cameron LD, Ellis CJ, Buick D, Weinman J. Changing illness perceptions after myocardial infarction: an early intervention randomized controlled trial. *Psychosom Med*; 64:580-6.
23. Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned Placebo Dose Reduction: A New Treatment in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder? *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:369-75.
24. Ader R, Mercurio MG, Walton J, James D, Davis M, Ojha V, et al. Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. *Psychosom Med* 2010;72:192-7.
25. Ferreres J, Baños J-E, Farré M. Nocebo effect: the other side of placebo. *Med Clin (Barc)* 2004 [cited 2018 Sep 12];122:511-6.
26. Chamsi-Pasha M, Albar MA, Chamsi-Pasha H. Minimizing nocebo effect: Pragmatic approach. *Avicenna J Med* 2017;7:139-43. Available from:
27. Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T, Avallone VE, De Carolis A. Diagnosis of lactose intolerance and the "nocebo" effect: the role of negative expectations. *Dig Liver Dis* 2010;42:616-9.
28. Bishop FL, Coghlan B, Geraghty AW, Everitt H, Little P, Holmes MM, et al. What techniques might be used to harness placebo effects in non-malignant pain? A literature review and survey to develop a taxonomy. *BMJ Open* 2017;7:e015516.

Fecha de redacción: **Enero 2020**

En el próximo número: **Dermatitis atópica: Cómo la tratamos?**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Dirección:** Marta Chandre

**Subdirección:** Joaquín Delgado

**Coordinación editorial:** CedimCat

**Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comité científico:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaria Técnica:** Ester Saperas

**Soporte técnico:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butllet-i-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

