

¿Qué debería saber el médico de familia sobre...?

Efecto nocebo

Rosa Madrdejós^{a,*} y Laura Diego^b

^aFarmacéutica de atención primaria. Servicio de Farmacia. Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

^bFarmacéutica. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat). Barcelona. España.

*Correo electrónico: rmadrdejós@mutuaterrassa.es

Puntos clave

- El concepto de efecto nocebo se engloba entre aquellos efectos inespecíficos de un tratamiento que son perjudiciales.
- El efecto nocebo implica la anticipación negativa en forma de ansiedad, miedo o repulsión al tratamiento.
- No se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos que explican el efecto nocebo, pero los más estudiados son los relacionados con las expectativas negativas del paciente ante el tratamiento y la experiencia previa.
- Los profesionales sanitarios deberían ser conscientes de la posibilidad de inducir un efecto nocebo, de forma no intencionada, en la comunicación con el paciente.
- Las estrategias para disminuir el impacto del efecto nocebo deben englobar una mejor información y comunicación con el paciente.

Palabras clave: Nocebo • Placebo • Efectos adversos.

Introducción

El término nocebo original se acuñó como equivalente negativo al placebo y se refiere a un tratamiento inerte sin propiedades terapéuticas que al ser administrado produce una respuesta negativa en el paciente¹. De forma más amplia, el concepto de *efecto nocebo* se puede englobar entre aquellos efectos inespecíficos de un tratamiento que son perjudiciales (tabla 1)¹⁻³. Desde el punto de vista psicológico, el efecto nocebo implica la anticipación negativa en forma de ansiedad, miedo o repulsión al tratamiento. Se podría decir que los seres humanos tienden a percibir aquello que esperan percibir³. Esta expectativa negativa no tan solo determina la aparición de efectos adversos, sino que también puede disminuir la eficacia terapéutica del tratamiento o interferir en el curso de la enfermedad⁴.

La investigación sobre el efecto nocebo no suele considerarse adecuada desde un punto de vista ético, puesto que no ofrece ningún beneficio al paciente. Esto conlleva la existencia de mucha menos información que sobre el placebo tal y

como queda patente en el número de artículos indexados en PubMed con cada uno de los términos (550 vs. más de 210.000, respectivamente, en agosto de 2018)^{1,5}.

Mecanismo y factores implicados

No se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos que explican el efecto placebo y el nocebo. Una gran variedad de procesos parecen involucrados, entre los que se incluyen factores relacionados con el paciente, con el contexto psicosocial o con aspectos neurobiológicos tal como se recoge en la tabla 2^{3,6}.

El efecto nocebo es el resultado de una interacción entre diversos factores, como las características del paciente y su contexto, su relación con los profesionales sanitarios y la forma en la que se proporciona y se recibe la información³. Los factores más estudiados y de los cuales existe más evidencia experimental son los relacionados con las expectati-

TABLA 1. Componentes de las intervenciones farmacológicas

	Efectos positivos	Efectos negativos
Efecto específico	Efecto farmacológico buscado	Efectos adversos previsibles
	Efecto placebo	Efecto nocebo
Efecto inespecífico	Otros: efecto Hawthorne, regresión a la media, evolución de la enfermedad	Otros: incumplimiento terapéutico, coste, evolución de la enfermedad, regresión a la media

Modificado de Silva MA et al.²⁵.

TABLA 2. Factores implicados en el efecto nocebo^{3,6}

Factores relacionados con el paciente
Sexo femenino Personalidad pesimista Patología ansioso-depresiva Creencias culturales Relación médico-paciente Comunicación verbal y no verbal de los efectos adversos/riesgos
Factores psicológicos
Estímulos/reflejo condicionado (color, sabor, forma, nombre del comprimido, experiencias anteriores) Expectativas negativas y sugestión (personalidad del paciente, del entorno, instrucciones/información, condicionamientos culturales, interacción con el personal sanitario, etc.)
Factores neurobiológicos
Colecistocininas Cortisol Dopamina

vas negativas del paciente ante el tratamiento y la experiencia previa^{4,6,7}.

Parece que las expectativas negativas se crean de forma más rápida que las positivas, ya que de alguna manera nuestros cuerpos están programados para protegernos de efectos adversos. Otro factor relacionado con las expectativas y que tiene un papel muy relevante en el efecto nocebo es la ansiedad³.

Por último, la relación médico-paciente y la comunicación de la información sobre los efectos adversos de los medicamentos tienen también un papel clave en este proceso.

El efecto nocebo en la práctica clínica

Algunos estudios han mostrado y cuantificado el efecto nocebo en varias situaciones cotidianas como las que se presentan a continuación:

- La **lectura del prospecto** es una de las principales fuentes de expectativas negativas capaces de provocar un efecto nocebo⁶. Por ejemplo, se ha observado que pacientes intole-

rantes a la lactosa experimentan molestias gastrointestinales cuando descubren en el prospecto que el medicamento contiene lactosa, a pesar de que la cantidad sea mínima^{1,8}.

- El **cambio de un medicamento de marca a un genérico** se puede asociar a una disminución de la eficacia y a un aumento de los efectos adversos a pesar de que estos medicamentos dispongan de todas las garantías de calidad^{9,10}. En esta línea, una encuesta muestra que la prescripción de un opioide genérico disminuyó la satisfacción con el tratamiento en el 90% de los pacientes y hasta un 61% de los encuestados comunicaron un aumento del dolor con dicho tratamiento¹. Incluir información sobre el bajo precio de algunos medicamentos puede tener una connotación negativa de ser un producto subóptimo, menos efectivo, que podría traducirse en una menor adherencia al tratamiento y por tanto una menor eficacia¹¹.

- La **información a los pacientes que participan en un ensayo clínico sobre los posibles efectos adversos** puede aumentar de forma dramática el número de pacientes que los experimentan^{9,12}. Se ha documentado el caso de un paciente que durante un ensayo ingirió 29 cápsulas creyendo que tomaba una sobredosis de antidepresivos. El paciente ingresó con un cuadro de hipotensión grave que requirió la administración de fluidos intravenosos para mantener la presión arterial. Los efectos adversos se resolvieron rápidamente cuando se desveló el ciego y se descubrió que pertenecía al grupo placebo^{13,14}. En otro estudio, el simple hecho de incorporar una sesión informativa sobre los posibles efectos adversos del medicamento llevó a unas tasas de abandono por efectos adversos seis veces superiores a las de los centros que no incluyeron la sesión informativa¹⁵.

- La **aparición de noticias en medios de comunicación** de alertas sobre medicamentos puede afectar rápidamente a las expectativas de los pacientes sobre su tratamiento⁹. Varios estudios han demostrado un incremento de las notificaciones de efectos adversos del tratamiento cuando una alerta sobre la seguridad de medicamentos es retransmitida como noticia por televisión^{16,17}.

Además de estas situaciones, en la tabla 3 se presenta una selección de algunos estudios disponibles sobre el efecto nocebo en el contexto de la atención primaria.

TABLA 3. Estudios disponibles sobre el efecto nocebo en el contexto de la atención primaria

Medicamento (indicación)	Objetivo y diseño	Resultado	Referencia
Atenolol (enfermedad coronaria)	<p>Evaluar si la disfunción eréctil en pacientes en tratamiento con un betabloqueante está en parte provocado por las creencias del paciente</p> <p>Se administró atenolol 50 mg cada 24 h a tres grupos experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A: no conocen qué medicamento toman • Grupo B: se informó del medicamento, pero no de sus efectos adversos • Grupo C: se informa del medicamento y de la posibilidad de producir disfunción eréctil como efecto adverso <p><i>n</i> = 96 pacientes</p>	<p>Conocer los efectos adversos de los betabloqueantes y los prejuicios sobre el tratamiento puede provocar ansiedad y a su vez producir disfunción eréctil</p> <p>La incidencia de disfunción eréctil fue:</p> <p>Grupo A: 3,1% Grupo B: 15,6% Grupo C: 31,2%</p>	Silvestri et al., 2003 ²²
Finasterida (hiperplasia benigna de próstata)	<p>Evaluar los efectos adversos sexuales tras la administración de finasterida</p> <p>Grupo A: recibió información sobre la posibilidad de este tipo de efectos adversos</p> <p>Grupo B: no recibió información de los efectos adversos</p> <p><i>n</i> = 120 pacientes</p>	<p>Mayor incidencia de disfunción sexual en el grupo de pacientes que recibió información:</p> <p>A: 44% B: 15%</p>	Mondaini et al., 2007 ²³
Ramifentanilo (dolor)	<p>Administración de una dosis fija de un analgésico opiode para el dolor provocado por el calor a tres grupos experimentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1: sin expectativas de analgesia • Grupo 2: con expectativas de efecto analgésico positivas • Grupo 3: con expectativas de analgesia negativas (hiperalgesia) <p><i>n</i> = 236 pacientes</p>	<p>Las expectativas positivas doblaron el efecto analgésico de ramifentanilo; sin embargo, las expectativas negativas del tratamiento redujeron o eliminaron su efecto analgésico</p>	Bingel et al., 2011 ¹⁹
Rizatriptán (tratamiento agudo de la migraña)	<p>Evaluar el impacto del etiquetado de los medicamentos sobre el efecto placebo y los efectos del tratamiento</p> <p>Se administró rizatriptán o placebo a pacientes a los que se les proporcionó tres tipos de información sobre el tratamiento (negativa, neutra o positiva)</p> <p><i>n</i> = 66 pacientes</p>	<p>Rizatriptán redujo significativamente su eficacia cuando fue etiquetado como placebo</p> <p>La eficacia de rizatriptán etiquetado como placebo y de placebo etiquetado como rizatriptán fue similar</p>	Kam-Hansen et al., 2014 ²⁴
Varios medicamentos (síndrome de las piernas inquietas)	<p>Estimar el efecto placebo y nocebo en el síndrome de las piernas inquietas</p> <p>Metanálisis de los resultados de 85 ensayos clínicos en pacientes con síndrome de piernas inquietas</p> <p>El efecto nocebo se midió como el porcentaje de pacientes que experimentaron efectos adversos dentro del grupo placebo</p> <p><i>n</i> = 5.046 pacientes</p>	<p>El efecto nocebo fue de 45,36% (IC 95% 40,47-50,29%)</p> <p>Fue superior en los estudios de mayor duración, en los financiados por la industria farmacéutica y en los estudios no publicados</p> <p>El efecto nocebo aumenta de forma proporcional a la respuesta a placebo y tiene los mismos factores predictivos</p>	Silva et al, 2017 ²⁵
Atorvastatina (hiperlipidemia)	<p>Evaluar la diferencia en la incidencia de efectos adversos entre la fase ciega y abierta</p> <p>Administración de 10 mg/día de atorvastatina o placebo</p> <p><i>n</i> = 10.180 pacientes</p>	<p>Los resultados ilustran el efecto nocebo a través de un exceso de efectos adversos musculares (8,69% vs. 7,51% con placebo) que son solo notificados durante la fase abierta del estudio en la que los pacientes y los médicos son conscientes del tratamiento con una estatina. La incidencia de estos efectos adversos es significativamente inferior durante la fase ciega del estudio (2,00% vs. 2,03% con placebo)</p>	Gupta et al., 2017 ²⁶

Estrategias para minimizar el efecto nocebo

Los profesionales sanitarios en general, y los médicos de familia en particular, deberían ser conscientes de la posibilidad de inducir un efecto nocebo, de forma no intencionada, en la comunicación con el paciente. Es de interés formar a los profesionales sanitarios sobre las estrategias para reducirlo¹⁸, como las que se presentan a continuación^{6,19,20}:

- **Información.** Es esencial ofrecer información suficiente sobre la enfermedad, el diagnóstico, el tratamiento y los efectos adversos y preguntar activamente a los pacientes si tienen dudas sobre cualquier aspecto del tratamiento. Es conveniente comprobar que ha entendido la información solicitándole que lo resuma. Puede ser de utilidad referir a información bien documentada para consultar en internet.

En un paciente seguro y bien informado sobre su tratamiento el riesgo de aparición del efecto nocebo es menor.

- **Expectativas.** Se recomienda explorar las expectativas del paciente sobre el tratamiento y, en particular, sobre los efectos adversos, así como si ha habido fracaso a tratamientos anteriores. Se recomienda explicar adecuadamente qué es el efecto placebo y el efecto nocebo.

Anticipar las expectativas permite modular la posible respuesta al tratamiento.

- **Efectos adversos.** Los efectos adversos de los medicamentos se han de comunicar de forma positiva reforzando que la mayoría de los pacientes toleran bien el tratamiento y ofreciendo estrategias que faciliten hacer frente a los efectos no deseados.

Proporcionar información equilibrada maximiza el efecto placebo y minimiza el efecto nocebo.

- **Relación médico-paciente.** Es de vital importancia cultivar una buena relación médico-paciente basada en la confianza y la empatía. Informar siempre de la posibilidad de cambio de dosis y pautas antes de iniciar el tratamiento para evitar suspicacias ante un potencial cambio de estrategia terapéutica en el futuro.

Generar un clima de confianza, empatía y transparencia con el paciente reduce la ansiedad y pensamientos negativos sobre el tratamiento.

Conclusión

La evidencia disponible pone de manifiesto tanto los potenciales beneficios del efecto placebo como los daños del efecto nocebo.

La aparición del efecto nocebo puede aumentar la incidencia de los efectos adversos así como comprometer la adherencia y la eficacia del tratamiento.

La necesidad de informar al paciente es esencial en la práctica clínica. Sin embargo, el simple hecho de informar puede potencialmente inducir efectos adversos y sitúa a los profesionales sanitarios ante el gran dilema ético de dos principios contrapuestos: el de autonomía y el de no hacer daño²¹. La comunicación debe ser apropiada y utilizar la sugestión positiva, de forma que no se induzca un efecto nocebo. De ahí la gran importancia de que los profesionales sanitarios sean capaces de reconocer el efecto nocebo en la práctica clínica y de la implementación de estrategias que permitan reducir su impacto¹¹.

Bibliografía

1. Häuser W, Hansen E, Enck P. Nocebo phenomena in medicine: their relevance in everyday clinical practice. *Dtsch Aertzblatt Online*. 2012;109:459-65.
2. Morral A, Urrutia G, Bonfill X. Placebo effect and therapeutic context: A challenge in clinical research. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:26-31.
3. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4:1-15.
4. Bingel U, Placebo Competence Team. Avoiding nocebo effects to optimize treatment outcome. *JAMA*. 2014;312:693-4.
5. Ferreres J, Baños J-E, Farré M. Nocebo effect: the other side of placebo. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:511-6.
6. Benedetti F, Shaibani A. Nocebo effects: more investigation is needed. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:541-3.
7. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*. 2012;307:567-8.
8. 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.
9. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J*. 2013;89:540-6.
10. Weissenfeld J, Stock S, Lüngen M, Gerber A. The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution? *Pharmazie*. 2010;65:451-6.
11. Ren Y, Xu F. How patients should be counseled on adverse drug reactions: Avoiding the nocebo effect. *Res Soc Adm Pharm*. 2018;14:705.
12. Myers MG, Cairns JA, Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;42:250-3.
13. Brazil R. Nocebo: the placebo effect's evil twin. *Pharm J*. 2018;300:1-8.
14. Reeves RR, Ladner ME, Hart RH, Burke RS. Nocebo effects with antidepressant clinical drug trial placebos. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:275-7.
15. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina: Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1369-75.
16. Faasse K, Gamble G, Cundy T, Petrie KJ. Impact of television coverage on the number and type of symptoms reported during a health scare: a retrospective pre-post observational study. *BMJ Open*. 2012;2:e001607.
17. Faasse K, Cundy T, Petrie KJ. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ*. 2009;339:b5613-b5613.
18. 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.
19. 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.
20. Kleine-Borgmann J, Bingel U. Nocebo Effects: Neurobiological Mechanisms and Strategies for Prevention and Optimizing Treatment. *Int Rev Neurobiol*. 2018;138:271-83.
21. Chamsi-Pasha M, Albar MA, Chamsi-Pasha H. Minimizing nocebo effect: Pragmatic approach. *Avicenna J Med*. 2017;7:139-43.

22. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*. 2003;24:1928-32.
23. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007;4:1708-12.
24. 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;6:218ra5.
25. Silva MA, Duarte GS, Camara R, Rodrigues FB, Fernandes RM, Abreu D, et al. Placebo and nocebo responses in restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017;88:2216-24.
26. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473-81.