

ZER DAKIGU PLAZEBO EFEKTUARI BURUZ?

Aurkibidea

- SARRERA
- PLAZEBOA, PLAZEBO EFEKTUA ETA NOZEBO EFEKTUA
- PLAZEBOA ERAGINKORRA AL DA?
- PLAZEBO ETA NOZEBO EFEKTUETAN ERAGINA IZAN DEZAKETEN MEKANISMOAK
- PLAZEBOA IKUSPUNTU ETIKO ETA LEGALETIK
- HAUSNARKETAK

SARRERA

Medikuntzaren historian, ohikoa izan da medikazio inerteia edo indikaziorik gabekoa erabiltzea. Gaur egun, plazeboa ikerketan eta plazebo-fenomenoa bera aztertzeko erabiltzen da batez ere, baina jardunbide klinikoan ere baliatzen da oraindik. Plazebo hitza latinetik dator eta «atsegin emango dut» esan nahi du. XVIII. mendetik erabiltzen da kalterik egiten ez duten tratamenduak –hau da, atsegin emateko hartzen direnak– deskribatzeko. Baina XX. mendeko bigarren erdialdetik aurrera, ausazko saio klinikoak (ASK) garatzearekin batera –horietan, beharrezkoa da aztergai dagoen medikamentua itxura berdin-berdina duen plazebo batekin aldatzea–, areagotu egin da plazeboaren eta horrek ekartzen dituen ondorioen inguruko interesa. Bestalde, ASKren plazebo-taldean ikusitako onura terapeutikoekin batera, kontrako ondorioak agertu zirela ere frogatu zen. Hori dela eta, nozebo hitza sortu zen («kalte egingo dut») plazeboari egotz dakizkiokeen albo-ondorio kaltegarriak izendatzeko^{1,2}.

Jardunbide klinikoan, plazeboaren erabilerari buruzko hainbat iritzi daude. Alde batetik, plazeboa gutxietsi egiten da, pazienteari atsegin emateko edo lasaitzeko erabiltzen den interbentzio geldoa eta engainagarria delakoan eta ondorio terapeutiko esanguratsurik sortzeko ahalmenik ez duelakoan. Bestetik, plazebo efektua erabilgarritzat jotzen da medikuntzako hainbat egoeratan oinarrizko arintze sintomatikoa eragiteko³.

Eztabaidagarria da plazeboaren eraginari, erabilgarritasunari eta egokitasunari buruzko gaia, eta, azken urteotan, interes handia piztu du. Hala,

INFAC buletina argitalpen elektronikoko bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanleriaren osasun egoera hobetzeko.

ikerketa asko egin dira zein mekanismoren bidez eragiten duen azaltzen ahalegintzeko eta haren ahalmena ebaluatzeko, pazientearen zaintza hobetze aldera. Buletin honetan, plazebo eta nozebo efektuetan esku har dezaketen hainbat faktore aztertuko dira, baita horiekin zerikusia duten alderdi teorikoak eta legekoak ere.

PLAZEBOA, PLAZEBO EFEKTUA ETA NOZEBO EFEKTUA

Plazeboa modu askotan definitu izan da; esate baterako, eragin terapeutikoa duen interbentzio sendagarri batekin batera ematen den substantzia inerte gisa. Nolanahi ere, farmakologikoki aktiboa den osagairik gabeko substantziak ez ezik (plazebo purua), ohikoa da plazebotzat jotzea gaixotasun jakin batzuetarako baina ez preskribatu den egoerarako balio farmakologikoa, klinikoa edo fisikoa duen substantzia, interbentzioa edo metodo terapeutikoa ere (plazebo ez-purua edo sasiplazeboa)¹.

Plazebo efektua plazebo batek eragiten duen ondorio onuragarriari esaten zaio. Ezin zaio, berez, haren propietateei egotzi, hori hartzeak dakartzan ondorioei baizik⁴.

Nozebo efektua plazeboaren beste aldea da. Plazeboa edo tratamendu jakin bat hartzeak sortzen dituen ondorio kaltegarriak dira; hau da, haren akzio-mekanismoaren bidez azaldu ezin direnak. Idiosinkrasikoak dira eta ez dosien mendekoak, eta terapia aktiboen ondorio negatibo ez-onargarri gisa ager daitezke⁴.

PLAZEBOA ERAGINKORRA AL DA?

Azken hamarkadetan, ikerketa askoren bidez, plazebo efektuak hainbat egoera klinikotan duen garrantzia kalkulatu da. Duela gutxira arte, kalkulu gehienak medikamentuen eraginkortasuna alderatzeko egiten diren ASKen plazebo-taldeetan lortutako emaitzetan oinarrituta egon dira. Ikerketa horietan plazeboak emandako erantzunak zailak dira interpretatzeko, kanpoko faktoreak agertu ohi baitira tartean; besteak beste, berezko arintzea edo batez bestekora itzultzea. Hala ere, datu horiek zenbatespen ona ematen dute pazientearen hobekuntzari dagokionez, aztergai dagoen medikamentuaren onurarik gabe. Duela gutxi, zuzenean plazebo efektua ikertzeko egindako hainbat ikerketaren bidez frogatu da batez ere norberak jakinarazitako sintometan eta hobekuntzaren emaitza orokorretan izaten duela eragina⁵.

202 ASK barne hartzen dituen azterketa sistematiko batek –tratamendurik gabeko kontrol-taldea izanik eta 60 egoera kliniko aztertzen ari zela– ez zuen ondorio kliniko esanguratsurik aurkitu plazeboarekin eginiko interbentzioetan. Nahasmendu mingarri, goragale, asma eta fobian antzeman ziren alde esanguratsuak. Aldaketa esanguratsuak nabaritu zituzten plazebo efektuan, eta, egileen arabera, honako arrazoi hauengatik gertatu ziren: ikerketen diseinua, erabilitako plazebo-mota, eta ikerketan plazeboa erabiltzeari zegoakionez pazienteak jakinaren gainean egotea edo ez⁶.

Oro har, probabilitate gehiago dago plazeboaren eragina azpian dauden gaixotasun organikoekin loturik ez dauden sintoma subjektiboek izateko: minak, heste narritakorraren sindromeak edo sintomatologia depresiboak. Hala ere, frogatu da beste gaixotasun batzuetan ere onuragarria dela; esaterako, Parkinsonerako, asmarako eta duodenoko ultzerarako⁷.

Testuinguru horretan, kontuan hartu behar da, plazebo eta nozebo efektuez gain, hainbat faktorek eragina izan dezaketela interbentzio terapeutiko baten emaitzan; besteak beste, gaixotasunaren bilakaera naturala, batez bestekora itzultzea, etab. Lehendabiziko taulan deskribatzen dira erantzun terapeutikoan eragina izan dezaketeten fenomenoak.

PLAZEBO ETA NOZEBO EFEKTUETAN ERAGINA IZAN DEZAKETEN MEKANISMOAK

Plazebo efektuak esperientzia terapeutikoa inguratzen duen guztia hartzen du barnean. Ikuspuntu psikologikotik, mekanismo askok eragiten dute plazebo efektuan; horien artean hauek nabarmentzen dira: itxaropenak, baldintzak, ikaskuntzak, memoriak, motibazioak, sariak eta antsietatea murrizteak. Hona hemen gehien aztertzen diren bi mekanismoak⁷:

- Itxaropena: plazeboa jasotzen duten pazienteek itxaropena dute aurreko esperientzietan eta euren heziketan eta kulturaren oinarritutako etorkizuneko erantzunetan. Medikuek dituzten itxaropenek ere badirudi eragina izan dezaketela plazeboaren erantzunetan⁸.
- Baldintzapen klasikoa edo pauloviarra: aurretiko esperientziek tratamenduak eragina izan dezan laguntzen dutenean gertatzen da. Baldintzapen hori prozesu fisiologiko ez-kontzienteak aldatzeko gai dela frogatu da; adibidez, hormonien jariaketa edo erantzun immunea¹.

*Plazeboak
medikamentu jakin
batzuen bide biokimiko
berberak aktibatzen ditu*

Baldintzapenak itxaropenari jarraitzea da interpretaziorik zentzudunena; hau da, itxaropena zenbat eta handiagoa izan, orduan eta handiagoa izango da plazebo efektua, eta, potentzialki, etorkizunean handiagoa izango da horri loturiko baldintzapena^{1,7}. Lotura hori eta bere efektua lehen aldiz elkartzean duten arrakastaren arabera dira, eta erabakigarria izan daiteke erantzun plazebo bortitzen ondorengo garapenerako¹.

Beste alde batetik, alderdi neurobiologikoa aipatu behar da. Plazeboarekin eginiko ikerketen alderdi interesgarrietako bat honako kontzeptu emergente honekin lotuta dago: plazeboak ohiko jardunbide klinikotan hartzen diren medikamentuen bide biokimiko berak aktibatzen ditu. Plazeboak mekanismo biokimikoen bidez bide dopaminergikoak eta opioideak aktibatzen dituela frogatu da, baita, ebidentzia gutxiagorekin bada ere, bide serotoninergikoa eta endokannabinoida ere. Are gehiago, naloxonak erabat edo partzialki leheneratu dezake plazeboaren ondorio analgesikoa⁹. Baliteke horregatik izatea zeresan garrantzitsuagoa gaixotasun psikosomatiko batzuetan edota mina tartean duten beste batzuetan. Horrek trantsizioa dakar plazeboaren kontzeptu orokorrean: adimenaren sugestiotik eta ahalmenetik plazebo efektuaren benetako fisiologiara. Ez dago plazebo efektu bakar bat, asko baizik, eta bakoitzak bere mekanismoa du, patologiaren eta interbentzio terapeutikoaren arabera¹⁰.

Era berean, duela hamarkada asko ekin zioten ikerlariak plazeboari erantzuten dioten pertsonak identifikatzen duen nortasunaren faktorerik ba ote dagoen jakin nahari. Orain arte halakorik identifikatu ez bada ere, gaur egun plazeboaren erantzuna genetikoki mugatuta egoteko aukera aztertzen ari dira^{4,9}.

Nozebo efektuari dagokionez ere, nahiz eta ikerketa gutxiago egin dituzten eta mekanismoak ez diren horren ezagunak, ikusi dute tartean itxaropena eta baldintzapena ageri direla. Tratamendu edo prozedura batekin lotura hobetzeko itxaropenak onura esanguratsua ekar dezakeen bezalaxe, kontrako ondorioen usteak ere ekar ditzake sintoma desatseginak. Ikerketa batzuen bidez frogatu da ahoz emandako instrukzio soil baten bidez sor daitekeela nozebo efektua. Beraz, medikuak jakin behar du, nahiz eta asmo horrekin ez egin, horretarako bide eman dezakeela. Horrenbestez, halako egoerak saihesteko edo gutxiagotzeko estrategietan trebatu beharko du. Sor daitezkeen kontrako ondorioei buruzko informazioarekin batera, espero diren ondorio terapeutikoei buruzko azalpen xehatua ere jaso beharko litzateke^{11,12}.

Nozebo efektua ageri dela susma daiteke kontrako ondorio farmakologikoen aurrekariak sarritan dituzten pertsonen eguneroko bizitzan sintoma zehaztugabeak agertzean eta prebalentzia handia izatean –antsietate handiko portaerak izanik eta agindutako medikamentuek nahi ez dituzten ondorioak eragingo dizkieten beldur izanik¹¹.

Plazebo eta nozebo efektuetan eragina duten bestelako faktoreak

Hainbat ikerketaren bidez frogatu da alderdi jakin batzuek –prezioak, koloreak, markakoa edo generikoa izateak, konprimatuen neurriak, itxura farmazeutikoak edo hartzeko moduak– eragina izaten dutela tratamenduen eraginkortasunean^{7,13-16}. Era berean, frogatu da erantzuna aldakorra izan daitekeela erabilitako interbentzio motaren arabera, interbentzioa egiteko moduaren arabera edota baimen informatua lortzeko moduaren arabera¹⁷. Esate baterako, migraina episodikoari buruz egindako ikerketa batean frogatu zenez, emaitza antzekoak izan ziren pazienteek rizatriptan plazebo gisa etiketatuta hartu zutenean eta plazeboa rizatriptan gisa etiketatuta hartu zutenean. Hala ere, rizatriptan behar bezala etiketatu zutenean, eragin analgesikoa % 50 inguru areagotu zen¹⁶. Beste ikerketa batean, plazebo «garestia» edo «merkea» eman zitzaizkien aukeran Parkinsonen gaixotasuna zuten pazienteei, eta ikusi zuten, biek eragina izan zuten arren, plazebo «garestiak» levodoparekin aldera daiteken funtzio motorearen hobekuntza, zein garunaren aktibazio murrizketa lortu zuela.

Hori dela eta, tratamenduan medikamentu aktiboa nahiz plazeboa egon arren, pazienteei emandako informazioa eta medikamentua hartzeko erritual oso garrantzitsuak dira arreta medikoan.

PLAZEBOA IKUSPUNTU ETIKO ETA LEGALETIK

Plazeboari hainbat ikuspuntutatik begiratu ohi zaio, saio klinikoetan edo jardunbide klinikoan erabiltzen den aintzat hartuta.

Saio klinikoetan

Eragozpen etikorik ez dagoenean, plazeboarekin kontrolatutako saio klinikoa da medikamentu baten eraginkortasuna frogatzeko metodarik onena. Kontrol-taldearen bidez, esperimenduzko interbentzioak eragindako ondorioak eta aurretiaz aipatutako beste faktore batzuek sortutakoak bereiz daitezke –besteak beste, batez bestekora itzultzea, gaixotasunaren historia naturala edo pazienteen itxaropenak².

Saio klinikoetan ikertzen ari den medikamentuarekin alderatzeko plazeboa ematea oraindik ere eztabaidagarria da aurretiaz frogatutako interbentzioak eta interbentzio eraginkorrak claudenean. Plazeboa erabiltzea onartuta dago frogatutako interbentziorik ez dagoenean, arrazoi metodologikoengatik (zientifikoki arrazoi sendoak eta sinesgarriak) beharrezkoa denean interbentzio jakin baten eraginkortasuna eta segurtasuna zehazteko, eta pazienteak kalte larri edo itzulezinak izateko arriskurik ez duenean¹⁹.

Jardunbide klinikoan

Plazeboa erabiltzea (puruu edo puruu ez dena) ohikoa da jardunbide klinikoan, hainbat herrialdeetan eginiako galdeketeak erakusten duten bezala. Horien artean, medikuen % 45-97k onartzen dute plazeboa erabili dutela. Gehienetan, puruak ez diren plazeboak; adibidez, infekzio biraletarako antibiotikoak, analgesikoak, medikamentuen dosi azpiterapeutikoak eta bitaminak. Gehienetan, honako arrazoi hauek eman dira: pazienteak medikamentuak justifikazio gabe eskatzea, pazienteak lasaitzeko edo beste aukera terapeutiko batzuk amaitu direlako²⁰⁻²⁶.

Halaber, pazienteei galdetu zaie zer iritzi duten plazeboari buruz, eta emaitza ezberdinak jaso dira. Bi ikerketatan, pazienteen % 70ek baino gehiagok uste dute plazeboaren erabilera onargarria dela, baldin eta medikuak uste badu onuragarria dela eta pazienteari ez diola kalterik eragiten^{27,28}. Beste ikerketa batean, pazienteen % 70ek adierazi zuten informazio zehatza jaso nahiko luketela plazeboarekin interbentzioren bat jasoko balute²⁹.

Plazebo bat hartzea (edo simulatutako prozedura bat egitea) benetako interakzio klinikoaren antzekoa da

Espanian indarrean dagoen legeriak ez dio berariaz heltzen jardunbide klinikoan plazeboak duen erabilerari. Hortaz, ez du ez berariaz baimentzen, ez debekutzen. Baina iruzurra debekatu egiten du³⁰.

Analisi etikoaren ikuspuntutik, asmo terapeutikoak izanik plazeboa erabiltzeko bioetikaren bi printzipioen arteko gatazka potentzial bat sortzen du; benefizentziaren eta autonomiaren artekoa, hain justu. Historikoki, plazeboa pazienteak horren berri izan gabe erabili izan da, betiere medikuak egokitzen jotzen zuenean pazientearen ongizaterako. Gaur egun, ordea, plazeboaren erabilerarekin loturiko iruzurrak arazo etiko handia sortzen du, ez baitator bat pazientearen autonomiari buruz eta erabaki partekatuak hartzeari buruz gaur egun dugun ikuskerarekin. Pazientearen eskubideak harreman kliniko eta asistentzialen oinarritzko ardatz dira. Hala, medikua saiatzeko bada paziente bati iruzur egiten plazebo bat medikamentu aktibo baten moduan aurkeztuta, informazioa emateko betebeharra urratzen ariko da, eta pazienteari informazio osoz erabakia hartzea galaraziko dio. Beraz, pazientearen konfiantza hondatzeko arriskua ere ekarriko du¹.

Bestalde, 2011ko Medikuntzaren kode etiko eta deontologikoak honako artikulua hauek jasotzen ditu:

- 15.1. artikulua. Medikuek pazienteari modu ulergarrian, egiazkotasunez, neurritz eta zehaztasunez emango dio informazioa.
- 26.2. artikulua. Ez dira etikoak hitzontzikerietan oinarritutako jardunbideak, oinarri zientifikorik ez dutenak eta gaixoei sendatuko direla zin egiten dietenak, ilusioan oinarritutako prozedurak eta eraginkor gisa proposatutakoak, behar ez bezala frogatuta daudenak, ez eta medikuntzako tratamenduen edo interbentzio kirurgikoen simulazioak eta osadera ezezaguna duten produktuen erabilera ere.

HAUSNARKETAK

Jardunbide klinikoan, ikuspuntu zientifikotik eta ebidentzian oinarritutako medikuntzaren ikuspuntutik, ez dago jarraibide zehatzik plazeboarekin terapia bat ezartzeko. Era berean, hainbat gogoeta etiko izan behar dira kontuan plazebo efektua iruzurrik gabe erabiltzeko, dela plazebo purua baliatuta, dela plazebo ez-purua baliatuta, dela ASKetan plazeboa baino eraginkorragoak direla frogatuta ez dauden medikamentuak baliatuta.

Edozein banakori tratamendua ematen zaionean, erantzun orokor konplexua lortzen da. Osasungintzako profesionalak kontuan izan behar du bere presentzia hutsak nolabaiteko plazebo efektua sortzen duela. Plazebo eta nozebo efektuak eguneroko arreta klinikoan daudela kontuan hartuta –baita plazeborik ez denean ere–, ez da harrizkoa osasungintzako profesionalaren eta pazientearen arteko elkarreaginaren alderdi ia guztiek tratamendu baten osagai plazeboak eta nozeboak modulatu ahal izatea^{4,11}.

Ebidentzia gero eta argiago batek agerian uzten du plazeboak berez eragin terapeutiko handia duela, eta horrek aukera handia ematen duela fenomeno kliniko eraginkorrak eta nonahikoak identifikatzeko eta optimizatzeko. Horiek, normalean, albo batera uzten dira erabilera klinikoan, gomendio terapeutikoetan eta pazienteentzako tratamendu-aukeretan⁵.

Medikuek jakin behar dute pazienteak hobetzeko arrazoi asko daudela tartean. Beraz, plazebo efektua areagotzeko eta eragin psikoterapeutiko zehaztugabeak eta hobekuntzari bide ematen dioten bestelako mekanismoak (enpatia erakustea, berotasuna, konfiantza sortzea...) indartzen ahalegindu beharko liriteke.

ERANTZUN TERAPEUTIKOAN AGER DAITEZKEEN FENOMENOAK (egokitua 31)

Medikamentuen benetako efektua	
Plazeboaren benetako efektua	Medikamentuen efektuekin bat egiten du. Itxaropenaren eta baldintzapenaren bidez azal daiteke.
Eragin psikoterapeutiko zehaztugabeak	Hasierako bisitan eta ondorengoetan, interakzio klinikoak babes emozionala izan ohi da pazientearentzat.

.../...

.../...

Batez bestekora itzultzea	Batez bestekora itzultzea honela definitu da: aldakuntza jarraitu baten balioek, batez bestekotik urrun daudenean, batez bestekora hurbiltzeko duten joera, aldakuntza hori behin baino gehiagotan neurtzen denean ² . Kontsultara jotzen duten pazienteak gaixorik egon ohi dira, eta ASKn parte hartzen dutenak batez bestekoa baino gaixoago egoten dira. Gaixotasunen larritasunak denboraren eraginez gorabeherak izaten dituenek, probabilitate handiagoa dago aldakuntza hori hoberantz izateko, okerrerantz izateko baino.
Berezko erantzuna edo gutxiagotzea	Osasun arazo askotan, tratamenduaren iraupena zenbat eta handiagoa izan, orduan eta probabilitate handiagoa izango da paziente batzuek tratamendu horri erantzuteko edo ondorioak arintzeko, gaixotasunaren historia naturalaren arabera.
Rosenthal efektua, Pigmalion efektua ere deiturikoa edo esperotako efektua	Testuinguru terapeutikoetan, medikuek eta ebaluatzaileek, asteak igaro ahala, baliteke garrantzi gutxiago ematea jakinarazitako sintomei, espero baitute pazienteek denboraren poderioz hobetzea. Horrek hobekuntzaren inpresio faltsua ekarri ohi du. Espero den efektuak eragina izaten du, era berean, medikuaren eta pazientearen arteko interakzioaren kalitatean. Hala, plazebo efektu handiagoa edo eragin terapeutiko handiagoa ekarri ohi du, eta, beraz, benetako hobekuntza ere bai.
Hawthorne efektua	Neurtze hutsak neurtzen ari denaren balioan eragiten duenean gertatzen da.
Halo efektua	Sintoma baten hobekuntzak optimismo- eta ongizate-adierazpenak ekartzen ditu, eta beste sintoma batzuen eragin kaltegarria murrizten du, baita horiek hobetu ez badira ere.
Estresa gutxiagotzea eta/edo familiaren eta gizartearen babesa areagotzea	Sarritan, tratamendu baten hasiera bizimoduan izandako aldatetekin lotu ohi da, baliteke medikuak iradokitakoak izatea ala ez. Aldaketa horien barruan daude honako hauek: estres handiko egoerak saihestea, egungo konpromisoak murriztea, familiaren babes handiagoa jasotzea, etab. Horrek lagundu egiten du sendatzen.
Beste tratamendu batzuen erabilera	Pazienteek, euren medikuak agindutako medikamentuez gain, beste medikamentu batzuk ere erabil ditzakete, hala nola errezetarik gabeko medikamentuak, aurreko tratamenduen soberako medikamentuak, etab.

Medikamentuen efektua izan ezik (eta, beharbada, beste horrenbeste halo efektuarekin ere), mekanismo horiek guztiak arruntak dira tratamendu aktiboaren taldeetan eta ASKen plazebo-taldeetan (itsu bikoitzeko saiakuntzak, plazeboarekin kontrolatutakoak). Gainjarri egiten dira efektu horien kontzeptuak eta horietako batzuen arteko mekanismoak. Beste alde batetik, bi norabideetan funtziona dezakete; hau da, tratamenduaren emaitza okertu ere egin dezakete (nozebo efektua deiturikoa).

ESKER ONAK

Eskerrak eman nahi dizkiegu Bizkaiko Asistentzia Etikoaren Batzordeko kide Agurtzane Ortegore eta Guillermo Cairori testua berrikusteagatik eta egindako iruzkin eta iradokizunengatik.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchis J. El placebo y el efecto placebo. *Medicina Respiratoria*. 2012;5(1):37-46. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <http://www.rwjf.org/content/dam/farm/reports/reports/2014/rwjf413550>
6. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Placebo interventions for all clinical

- conditions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art.Nº.: CD003974. DOI:10.1002/14651858.CD003974.pub3. [on-line] <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). [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <http://www.elsevier.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. [on-line] <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. [on-line] <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2015/v76n04/v76n0425.aspx>
 15. Meissner K, Fässler M, Rucker 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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <http://www.neurology.org/content/early/2015/01/28/WNL.000000000001282>
 19. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, 2013. [on-line] <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305448/pdf/westjmed00317-0031.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. [on-line] <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a1938>
 25. Linde K, Friedrichs C, Alschner 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). [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] 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. [on-line] <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. [on-line] <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. [on-line] 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. [on-line] <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2012/v73n10/v73n1009.aspx>

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDEren bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzaiko intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es> helbidean

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: cevime-san@euskadi.es

Idazkuntza Batzordea: 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^a 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