



Sección de Farmacia
Universidad de La Laguna

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL EFECTO NOCEBO

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

CURSO 2017-2018

Alumna: Ana María Gómez Müller

Tutora: Esther Sánchez Sánchez

ÍNDICE

Abstract	1
Resumen	1
1. Introducción	2
1.1. Origen y características del efecto nocebo	2
1.2. Factores que contribuyen a la aparición del efecto nocebo	2
1.3. Repercusión clínica del efecto nocebo	4
2. Objetivos	5
3. Metodología	5
4. Efecto nocebo y estatinas	5
4.1. Estudios observacionales	6
4.2. Ensayos clínicos aleatorizados doble ciegos	6
4.3. Estudios observacionales vs ensayos clínicos aleatorizados doble ciegos	8
4.4. Síntomas musculares de alta prevalencia en la población	8
4.5. Intolerancia de base farmacológica vs efecto nocebo	8
4.6. Gestión del efecto nocebo	9
5. Conclusiones	10
6. Bibliografía	11

Abstract

The nocebo effect, the opposite of placebo, refers to the appearance of adverse events, generally subjective, after the administration of an active or inactive therapy. It is a common phenomenon that results from the synergy of psychological and neurobiological mechanisms. And, although it affects the entire spectrum of research and clinical practice, it has a special impact on statin therapy because of its high use.

Statin intolerance is usually due to muscular symptoms, which are already very prevalent in the population. In practice it affects approximately 10% of patients and it often leads to stop the treatment. However, the similarity between dropout rates due to intolerable symptoms in the statin and placebo groups in double-blind randomized controlled trials, shows that the main cause of intolerance is the nocebo effect. Moreover, most of the intolerant patients tolerate statins when they are not aware that they are taking them, which proves that pharmacological-based intolerance is not frequent.

The development of strategies such as positive framing when informing the patient about adverse effects is essential to avoid generating negative expectations that involve nocebo responses.

Resumen

El efecto nocebo, contrario al placebo, hace referencia a la aparición de eventos adversos, generalmente subjetivos, tras la administración de una terapia activa o inactiva. Es un fenómeno común que resulta de la sinergia de mecanismos psicológicos y neurobiológicos. Y, aunque afecta a todo el espectro de la investigación y la práctica clínica, en el caso de las estatinas tiene especial repercusión por su elevado uso.

La intolerancia a las estatinas suele deberse a síntomas musculares, ya de por sí muy prevalentes en la población. En la práctica afecta aproximadamente a un 10% de los pacientes, llevando muchas veces a la interrupción del tratamiento. No obstante, la similitud entre las tasas de abandono debido a síntomas intolerables en los grupos de estatina y placebo en los ensayos controlados aleatorizados doble ciegos, evidencia que el principal responsable de la intolerancia es el efecto nocebo. Además, la mayoría de los pacientes intolerantes toleran estatinas cuando no son conscientes de que las están tomando, lo que indica que la intolerancia de base farmacológica es infrecuente.

Desarrollar estrategias como el encuadre positivo para informar al paciente acerca de los efectos adversos es fundamental para no generar expectativas negativas que desencadenan respuestas nocebo.

1. Introducción

1.1. Origen y características del efecto nocebo

La administración de medicamentos viene acompañada de la aparición de efectos tanto beneficiosos como indeseables que, en muchas ocasiones, no son debidos al mecanismo farmacológico sino a la percepción que se tiene de la terapia. Los primeros aluden a lo que conocemos como efecto placebo, mientras que los segundos hacen referencia al efecto nocebo. Aunque se sabe mucho más acerca del efecto placebo que de su contrapartida negativa, el efecto nocebo puede suponer una importante fuente de reacciones adversas que son atribuidas a los fármacos¹.

El término nocebo (del latín *nōcēbō*, “hacer daño”) fue introducido en la Medicina por Walter P. Kennedy en 1961 para designar los efectos nocivos producidos por un placebo². Más adelante pasó a describir los síntomas negativos inespecíficos que se manifiestan en un ensayo clínico, ya sea con el placebo o con el fármaco implicado. Y, a día de hoy, se refiere a la inducción o empeoramiento de síntomas como consecuencia de las expectativas negativas tanto a nivel de un ensayo clínico como en la práctica clínica diaria².

Se trata mayoritariamente de síntomas idiosincrásicos, subjetivos, no muy graves, independientes de la dosis y no atribuibles claramente a la acción farmacológica². Por ello suele resultar complicado discernir entre una respuesta nocebo y la aparición de dolencias muy prevalentes (tales como náuseas y dolor de cabeza) e incluso una fluctuación natural de la severidad de los síntomas³.

1.2. Factores que contribuyen a la aparición del efecto nocebo

El efecto nocebo es el resultado de una sinergia de múltiples variables psicológicas y biológicas, mediadas por todo un conjunto de factores relacionados con el paciente⁴ (Figura 1).

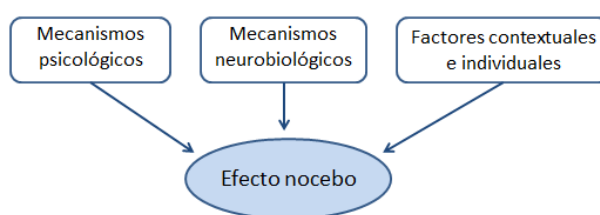


Figura 1. Factores que contribuyen a la aparición del efecto nocebo.

Los mecanismos psicológicos que contribuyen a su aparición son, fundamentalmente: el condicionamiento, que resulta de experiencias anteriores, y las expectativas de la persona. El condicionamiento es impulsado por el aprendizaje y la adaptación, y se da a partir del recuerdo de una respuesta negativa a un fármaco, lo que lleva a responder de manera similar ante la nueva administración de una sustancia independientemente de que sea o no activa⁵. Influyen las características de la misma (forma farmacéutica, color, sabor...) así como el entorno terapéutico, pues pueden ser asociados con experiencias negativas por parte del paciente². Las expectativas, por su parte, nacen de una creencia preexistente que provoca una respuesta basada en lo que la persona piensa que sucederá⁵. Las advertencias de los médicos a

la hora de prescribir un medicamento, el formulario de consentimiento informado en un ensayo clínico, al igual que la información que proporcionan los medios de comunicación sobre los peligros que entrañan ciertos tratamientos, pueden llegar a generar dichas expectativas⁶. Además, el pensamiento de que va a manifestarse o a agudizarse una dolencia induce emociones negativas como nerviosismo y miedo que aumentan la sensación de dolor, lo cual se conoce como “hiperalgesia nocebo”².

Los principales mecanismos neurobiológicos parecen ser desencadenados por la ansiedad anticipatoria que se desata a raíz de sugerencias negativas. Entre ellos se encuentran la activación de los receptores de colecistoquinina (CCK) y la hiperactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA). La CCK (hormona peptídica que actúa como neurotransmisor) facilita la transmisión del dolor y conduce a la hiperalgesia, mientras que la hiperactividad del eje HHA da lugar a una mayor secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol, cuyo aumento contribuye igualmente a la aparición de dolor^{2,7}. También se ha visto que la respuesta nocebo está relacionada con una disminución de la neurotransmisión dopaminérgica y un incremento de la actividad de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor, como la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y la ínsula, tal y como se detecta por resonancia magnética^{2,6} (Figura 2).

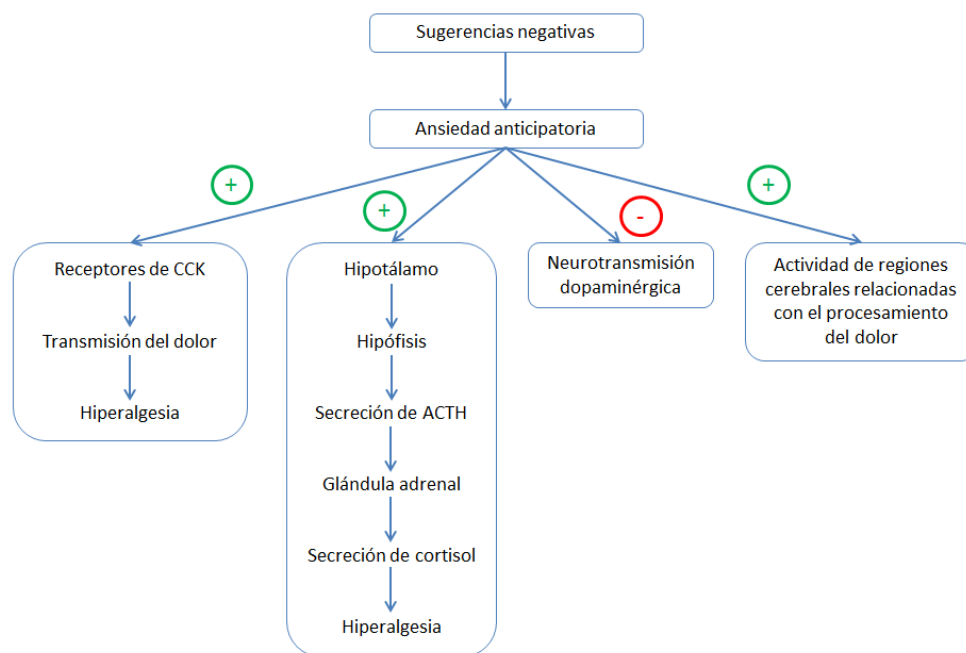


Figura 2. Mecanismos neurobiológicos implicados en la aparición del efecto nocebo. Adaptada de referencia 2. CCK: colecistoquinina; ACTH: hormona adrenocorticotropa; +: activación o estimulación; -: inhibición.

Diversos factores contextuales e individuales pueden contribuir a la aparición del efecto nocebo. Entre ellos destacan el sexo del individuo, su personalidad, la presencia de enfermedad psiquiátrica, el entorno sociocultural y la relación médico-paciente. El efecto nocebo parece ser más frecuente en las mujeres que en los hombres². Del mismo modo, pacientes con personalidades hostiles, competitivas y agresivas, son más propensos a notificar experiencias negativas. También lo son las personas pesimistas, así como aquellas que presentan ciertas enfermedades psiquiátricas como ansiedad y depresión, o que tienen tendencia a la somatización. Asimismo, el entorno sociocultural del paciente puede constituir

un importante factor de estrés que lleva a generar expectativas negativas y, en consecuencia, a experimentar un efecto nocebo. Otro elemento de gran importancia es la relación con el médico y la manera en la que este informa de los efectos secundarios al paciente, ya que ciertas sugerencias pueden terminar desencadenando una respuesta nocebo².

1.3. Repercusión clínica del efecto nocebo

El efecto nocebo afecta a todo el espectro de la investigación y la práctica clínica⁸. Aunque se requieren muchos más estudios para conocer el verdadero alcance del mismo, su trascendencia es indudable en el tratamiento de múltiples patologías como migraña, esclerosis múltiple, epilepsia, dolor neuropático, o enfermedad de Parkinson^{4,8,9} (Tabla 1). Además de influir negativamente en los resultados del tratamiento de estas patologías, se ha visto que el efecto nocebo dificulta el cumplimiento del régimen terapéutico en el caso de las sustituciones por genéricos⁸.

Patología	Frecuencia de efecto nocebo (%)	Frecuencia de abandono (%)
Migraña (tratamiento sintomático)	18,45	0,33
Migraña (tratamiento preventivo)	42,78	4,75
Cefalea tensional (tratamiento preventivo)	23,99	5,44
Epilepsia	60,8	4,0
Esclerosis múltiple	74,4	ND
Enfermedad de Parkinson	64,7	8,8
Dolor neuropático	52	6
Síndrome de piernas inquietas	45,36	ND
Trastorno depresivo persistente	57	4

Tabla 1. Frecuencia de efecto nocebo (porcentaje de pacientes tratados con placebo que informaron síntomas indeseables) y de abandono (porcentaje de pacientes tratados con placebo que interrumpieron el tratamiento a causa de síntomas intolerables) en ensayos clínicos según la patología. Adaptada de referencia 4. ND: no disponible.

Por otra parte, determinados medicamentos pueden ser más propensos a la atribución de efectos adversos, pues el paciente tiende a percibir aquello que espera percibir². Es el caso de las estatinas, base de este análisis, con respecto a la aparición de síntomas musculares⁴, o los fármacos antiepilépticos, que tienden a asociarse a síntomas neurológicos (somnolencia, fatiga, cefalea)¹⁰, o fármacos como los betabloqueantes y la finasterida, que tienden a relacionarse con la manifestación de disfunción eréctil (Tabla 2)^{11,12,13}, entre otros.

Fármaco	Incidencia de DE en pacientes no informados (%)	Incidencia de DE en pacientes informados (%)
Finasterida ¹¹	9,6	30,9
Atenolol ¹²	3,1	31,2
Metoprolol ¹³	8	32

Tabla 2. Incidencia de disfunción eréctil en distintos ensayos clínicos en función de si el paciente es informado o no del fármaco administrado y de la posible aparición de disfunción eréctil. DE: disfunción eréctil.

Todo ello, además de vincularse con una menor adherencia al tratamiento y una mayor frecuencia de abandono en la práctica clínica, dificulta la evaluación del perfil de seguridad de los medicamentos en los ensayos clínicos⁹.

2. Objetivos

En este trabajo se pretende hacer una revisión sobre la repercusión que tiene el efecto nocebo tanto a nivel de los ensayos clínicos como a nivel de la farmacoterapia de diversas patologías en la práctica clínica diaria, basándonos en el análisis bibliográfico de los resultados publicados por diversos autores. El propósito es mostrar la trascendencia de este efecto en el campo del tratamiento con estatinas, fundamentalmente.

3. Metodología

Para la elaboración del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando herramientas de búsqueda como PubMed y Web of Science. Además se ha hecho uso del buscador de información de la Universidad de La Laguna, el Punto Q.

Los términos de búsqueda empleados incluyen: *nocebo*, *nocebo effect*, *drugs*, *statins*, *statin intolerance*, *randomized controlled trial*. Los resultados obtenidos se filtraron por fecha de publicación para así acceder, únicamente, a artículos publicados en los últimos 5 años y se consultaron tanto trabajos originales como revisiones, excluyendo aquellos artículos no disponibles en texto completo, o bien disponibles en un idioma distinto del inglés o el español.

La bibliografía se amplió mediante la consulta manual de algunas de las referencias citadas en los artículos analizados. También fue necesario consultar la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

4. Efecto nocebo y estatinas

Las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) constituyen los fármacos de primera elección para el tratamiento de dislipidemias y la prevención de enfermedad cardiovascular¹⁴. Son medicamentos ampliamente prescritos que llevan utilizándose desde hace más de 30 años y que hasta poco antes de la década actual, en la que se ha incrementado la divulgación de información engañosa en los medios de comunicación, eran considerados seguros y bien tolerados⁶.

A día de hoy, a pesar de que su eficacia en la reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) sigue siendo indiscutible¹⁴, la intolerancia a las estatinas supone un problema frecuente y de difícil manejo⁴. Esta se presenta aproximadamente en un 10% de los pacientes y en la mitad de los casos es debida a lo que se conoce como síntomas musculares asociados a las estatinas (SMAE), que por lo general no suelen acompañarse de elevaciones relevantes de la creatinina quinasa (CK). Al tratarse de un tratamiento crónico la adherencia es complicada, y este problema se agrava aún más ante la aparición de este tipo de síntomas, que pueden llevar a la interrupción de la terapia con el consiguiente riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular^{6,15,16}.

Aunque existe controversia acerca del tema, son muchos los autores que afirman que, en la mayor parte de los casos, esta intolerancia no es más que un trastorno psicosomático que puede ser explicado por el efecto nocebo¹⁷.

4.1. Estudios observacionales

En los estudios observacionales se revelan elevadas tasas de eventos adversos (sucesos indeseables que aparecen al administrar un medicamento, independientemente de que se sospeche o no del mismo¹⁸) durante el tratamiento con estatinas. No obstante, dado que el paciente conoce lo que está tomando y al no haber comparación con un placebo, estos estudios no permiten establecer una relación causal entre las estatinas y las quejas de los pacientes^{19,20}. Hay que tener en cuenta que “asociación” no implica “causalidad”, de modo que un evento adverso no es necesariamente un efecto adverso del fármaco¹⁵.

4.2. Ensayos clínicos (EC) aleatorizados doble ciegos

Por el contrario, en los EC aleatorizados doble ciegos, la diferencia entre el tratamiento activo y el placebo, en la frecuencia de interrupción debido a cualquier evento adverso, es una buena medida de tolerabilidad. Puesto que los pacientes no saben qué están tomando, las expectativas van a ser las mismas independientemente de la asignación del tratamiento⁶.

Algunos autores dudan de la utilidad de muchos de los EC con estatinas a la hora de evaluar sus efectos adversos al considerar que, estos ensayos, excluyen pacientes con múltiples comorbilidades e intolerancia previa¹⁶; sin embargo, no hay una buena razón para pensar que no son fiables pues generalmente incluyen a un gran número de pacientes, muchos de ellos con historias clínicas complejas y edad avanzada, como podríamos encontrar en la práctica clínica diaria^{6,15} (Tabla 3).

ECA	N	Estatina	Historia clínica	Edad (años) ^a	Frecuencia de interrupción del tratamiento debido a EAs (%)	
					Tratamiento	Placebo
4S	4444	S	Enfermedad coronaria	59	5,7	5,7
HPS	20536	S	Mixta ^b	64	4,8	5,1
ALERT	2102	F	Trasplante renal	50	14,8	16,3
4D	1255	A	Diabetes, diálisis	66	11,8	8,2
SPARCL	4731	A	ACV / AIT ^c	63	17,5	14,5
CORONA	5011	R	IC crónica	73	9,6	12,1
GISSI-HF	4574	R	IC crónica	68	4,6	4,0
AURORA	2776	R	Hemodiálisis	64	14,9	16,8

Tabla 3. Interrupción del tratamiento con estatinas debido a eventos adversos en ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciegos sobre resultados de enfermedad cardiovascular. Adaptada de referencia 15. ECA: ensayo clínico aleatorizado; N: número de participantes del ensayo clínico; EAs: eventos adversos; S: simvastatina; F: fluvastatina; A: atorvastatina; R: rosuvastatina; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; IC: insuficiencia cardíaca; (a): media; (b): 65% enfermedad coronaria, 16% enfermedad cerebrovascular y 29% diabetes; (c): 69% ACV y 31% AIT.

En base a los resultados de diversos metaanálisis, la incidencia de eventos adversos en los EC aleatorizados con estos fármacos en condiciones de doble ciego es baja^{21,22}. Y es que, a

pesar de que las estatinas como clase se asocian con un mayor riesgo de diabetes mellitus y de elevación de las transaminasas, no presentan efectos significativos sobre el riesgo de miopatía, mialgia o rabdomiólisis en comparación con placebo^{21,23} (Tabla 4); tampoco sobre el deterioro de la función cognitiva, o cáncer^{23,24}. No obstante, sí que se vincula un aumento de miotoxicidad con las interacciones farmacológicas debidas a la terapia combinada²¹.

	Nº eventos / Nº pacientes (%)	
	Tratamiento	Control
Mialgia	15,4	18,7
Elevación de CK	0,9	0,4
Rabdomiólisis	0,2	0,1
Elevación de transaminasas	1,4	1,1
Interrupción del tratamiento debido a EAs	5,6	6,1

Tabla 4. Incidencia de eventos adversos, así como de interrupción del tratamiento con estatinas, en comparación con placebo, como resultado de la evaluación de 35 ensayos clínicos aleatorizados en condiciones de doble ciego. Adaptada de referencia 21. CK: creatinina quinasa; EAs: eventos adversos.

Respecto a los eventos adversos cabe destacar que, al evaluar el perfil de seguridad y tolerabilidad de las estatinas individualmente, simvastatina y pravastatina parecen obtener los mejores resultados (Figura 3)²³.

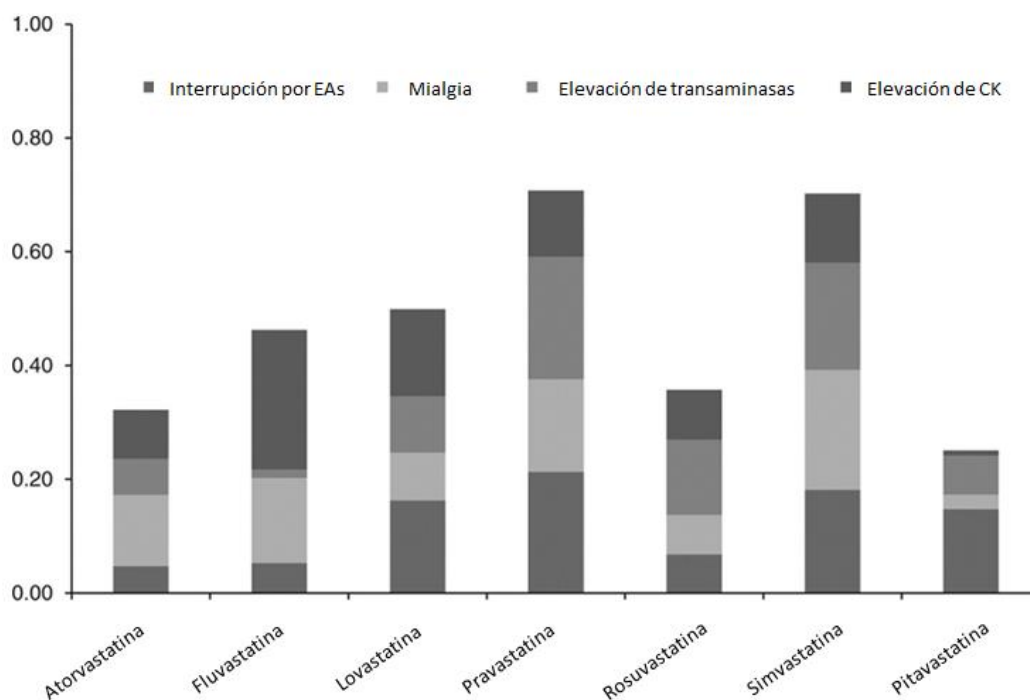


Figura 3. Clasificación global de las estatinas individuales en base a los resultados de ensayos clínicos controlados, según la probabilidad de ser el mejor tratamiento en términos de interrupción por eventos adversos, mialgia, elevación de transaminasas y elevación de creatinina quinasa. Para cada estatina se muestra la contribución relativa de cada uno de los 4 factores a la puntuación total. Cada factor se puntuó de 0 a 0,25, siendo 1 la máxima puntuación posible para cada estatina. Las puntuaciones más altas indican mejor tolerabilidad y perfil de seguridad. Adaptada de referencia 23. EAs: eventos adversos; CK: creatinina quinasa.

4.3. Estudios observacionales vs EC aleatorizados doble ciegos

Los resultados de los estudios observacionales, donde se detecta una alta incidencia de eventos adversos con estatinas^{19,20}, difieren mucho de los resultados de los EC aleatorizados doble ciegos, en los que la incidencia es baja y, además, similar en los grupos de estatina y placebo^{21,22}.

Dicha diferencia queda reflejada en los resultados del estudio ASCOT-LLA¹⁹, que se llevó a cabo en población hipertensa evaluando cuatro eventos adversos de interés (Tabla 5), entre ellos los SMAE. En él, durante una primera fase ciega aleatorizada no se observó ningún exceso de informes de síntomas musculares sobre el placebo en aquellos pacientes a los que se les asignó el tratamiento con atorvastatina. Sin embargo, sí que se observó un exceso significativo de los mismos durante la posterior fase no ciega no aleatorizada, es decir, cuando los pacientes eran conscientes de que estaban tomando una estatina. Es preciso señalar que este estudio se realizó entre 1998 y 2005, cuando aún las afirmaciones de que la terapia con estatinas provoca altas tasas de afectación muscular no eran tan comunes como lo son actualmente¹⁹.

EAs de interés	Tasa de EAs (%) por año			
	Fase ciega aleatorizada		Fase no ciega no aleatorizada	
	Atorvastatina	Placebo	Usuarios de atorvastatina	No usuarios de atorvastatina
Musculares	2,03	2,00	1,26	1,00
Disfunción eréctil	1,86	2,14	0,68	0,80
Alteración del sueño	1,00	1,46	0,56	0,66
Deterioro cognitivo	0,20	0,22	0,17	0,29

Tabla 5. Riesgo de eventos adversos de interés en el estudio ASCOT-LLA. Adaptada de referencia 19. EAs: eventos adversos.

4.4. Síntomas musculares de alta prevalencia en la población

Como es lógico, una tasa elevada de antecedentes de un determinado síntoma en la población de estudio conduce a una alta incidencia del mismo en el grupo de pacientes asignados a placebo, y esto sucede con los síntomas musculares¹⁵.

Muestra de ello son los resultados del *Heart Protection Study*²⁴, donde un 32,9% y un 33,2% de los participantes del ensayo, en los grupos de simvastatina y placebo respectivamente, comunicaron síntomas musculares²⁴. Si bien se trata de síntomas altamente prevalentes en personas de mediana y avanzada edad que se manifiestan de forma habitual y por múltiples causas, la información acerca de las lesiones musculares que podrían ocasionar las estatinas genera expectativas negativas que pueden llevar al paciente a atribuir estos síntomas al tratamiento^{6,15}.

4.5. Intolerancia de base farmacológica vs efecto nocebo

Los distintos EC aleatorizados revelan cómo la incidencia de síntomas causantes de intolerancia así como las tasas de interrupciones debidas a los mismos son prácticamente

idénticas en los grupos de estatina y placebo^{6,19-22}. Esto sugiere que tanto los SMAE como otros síntomas asociados a las estatinas no se pueden explicar en base al mecanismo de acción; asimismo este hecho evidencia que cualquier posible exclusión de pacientes con síntomas musculares en un ensayo clínico tendría poco impacto sobre los resultados^{6,15}.

En la práctica clínica, la mayor parte de los individuos que presentan intolerancia debido a SMAE suelen tolerar una estatina en condiciones de doble ciego¹⁵. Esto se ha puesto de manifiesto en el ensayo GAUSS-3²⁵, el mayor y más reciente EC aleatorizado que se ha llevado a cabo en pacientes considerados intolerantes. En dicho ensayo los pacientes fueron primeramente asignados al azar al tratamiento con atorvastatina o placebo y, posteriormente, tras un periodo de lavado, se cruzaron al otro tratamiento²⁵. A partir de sus resultados se estima que las propiedades farmacológicas de las estatinas estarían implicadas en el 16% de los casos de intolerancia a causa de SMAE, siendo el efecto nocebo el responsable del 84% restante⁶. Además, el hecho de que el 70% de los individuos que notificaron SMAE lo hiciera más de 50 días después del inicio del tratamiento, hace poco probable que estos fueran debidos a la estatina, pues la intolerancia tiende a manifestarse las primeras semanas²⁵.

Teniendo en cuenta que la intolerancia debido a síntomas musculares se presenta aproximadamente en el 5% de los pacientes en la práctica clínica diaria, los resultados del ensayo GAUSS-3 permiten concluir que la incidencia de intolerancia por SMAE de base farmacológica en pacientes no seleccionados sería tan solo del 1%⁶.

De acuerdo con lo anterior, se ha revelado que en más del 90% de los pacientes que interrumpen el tratamiento debido a un evento adverso podría restaurarse la terapia con estatinas²⁶. También se ha visto que pacientes que no son capaces de tolerar dosis completas pueden tolerar dosis más bajas o mayores intervalos de dosificación²⁷. Por tanto, los síntomas de intolerancia se deben generalmente al efecto nocebo o bien son específicos de una estatina a nivel individual²⁶.

4.6. Gestión del efecto nocebo

La prevención de la aparición de síntomas de intolerancia es fundamental para lograr la adherencia al tratamiento por parte del paciente⁶. Por esta razón, los médicos y los farmacéuticos, a la hora de informar acerca de los riesgos que puede conllevar la terapia con estatinas, deben hacerlo de manera no engañosa pero tranquilizadora a la vez, tratando así de minimizar el efecto nocebo. Para prevenir la aparición de eventos adversos subjetivos existen diferentes estrategias, siendo una de ellas el encuadre positivo de la información o *framing*, que centra la atención en los aspectos positivos para evitar la creación de expectativas negativas y contrarrestar las ya existentes (surgidas a partir de búsquedas en internet, noticias falsas de los medios de comunicación, observación de otros pacientes...) ^{4,28}. Otras estrategias son el consentimiento informado contextualizado y la no información, en función de lo que el paciente desea saber. También resulta de gran utilidad concienciar de la existencia del efecto nocebo por medio de ejemplos e indudablemente comunicar una visión optimista, con buena actitud, creando una buena relación con el paciente^{2,4,6}.

A veces la aparición de cierta sintomatología es inevitable, pero médicos y farmacéuticos deben poner énfasis en la capacidad del paciente para enfrentarse a los

síntomas leves y hacerle saber que la intolerancia es un problema que puede resolverse reajustando el tratamiento^{4,6,28}. Es importante evitar el abandono de la terapia con estatinas, porque aunque los nuevos hipolipemiantes inhibidores de la proteína PCSK9 (evolcumab, alirocumab) han igualado su eficacia como agentes reductores de LDL-c, parecen carecer de efecto protector cardiovascular⁶. Recurrir a estos fármacos innecesariamente, teniendo en cuenta su elevado coste y la falta de datos de seguridad a largo plazo, supondría un mal uso de los recursos sanitarios¹⁵.

5. Conclusiones

Además de entorpecer buena parte de la investigación clínica sobre el resultado de diversos tratamientos, el efecto nocebo es capaz de agravar el estado de muchos enfermos. Al modular negativamente los resultados de una terapia dada, puede llevar a la interrupción de la participación en un ensayo clínico o a la disminución de la adherencia en la práctica diaria.

Durante los últimos años, la intolerancia a las estatinas como consecuencia de la aparición de síntomas musculares se ha convertido en un problema cada vez más frecuente. Sin embargo, en los múltiples ensayos clínicos y estudios observacionales realizados con estatinas se observa que únicamente se produce un exceso de estos síntomas cuando pacientes y médicos son conscientes del tratamiento y de sus posibles efectos adversos, a diferencia de lo que ocurre en condiciones de doble ciego. Por ello, al contrario de lo que se suele pensar, la intolerancia de base farmacológica solo se da en un pequeño porcentaje de los casos, pues la mayor parte de las veces puede ser explicada por el efecto nocebo.

Se ha visto que casi todos los pacientes son capaces de tolerar una estatina, por lo que ante la aparición de síntomas intolerables se aconseja restablecer la terapia con otra estatina o bien con un régimen de dosificación alternativo, antes de recurrir a nuevos fármacos como los inhibidores de PCSK9, con los que la experiencia es menor.

Aunque se sabe que las expectativas negativas del paciente juegan un papel fundamental en la atribución de eventos adversos a determinados fármacos, la base biológica y teórica del efecto nocebo está aún en una etapa temprana de conocimiento. Se requiere más investigación pero, al tratarse de un fenómeno que desencadena experiencias desagradables, esta se ve limitada por cuestiones éticas.

Para mitigar el impacto del efecto nocebo en la práctica clínica es fundamental que tanto los médicos como los farmacéuticos estén más concienciados de la existencia de dicho efecto, de sus características y del desarrollo de estrategias para su gestión, como por ejemplo el encuadre positivo de la información.

6. Bibliografía

1. Ferreres J, Baños JE, Farré M. Nocebo effect: the other side of placebo. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(13):511-6.
2. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(2):e00208.
3. Dodd S. Current Insights in the Placebo and Nocebo Phenomena. *Clin Ther*. 2017;39(3):456-7.
4. Chamsi-Pasha M, Albar MA, Chamsi-Pasha H. Minimizing nocebo effect: Pragmatic approach. *Avicenna J Med*. 2017;7(4):139-43.
5. Dodd S, Dean OM, Vian J, Berk M. A Review of the Theoretical and Biological Understanding of the Nocebo and Placebo Phenomena. *Clin Ther*. 2017;39(3):469-76.
6. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):739-47.
7. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience*. 2007;147(2):260-71.
8. Mitsikostas DD. Nocebo in headaches: implications for clinical practice and trial design. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(2):132-7.
9. Papadopoulos D, Mitsikostas DD. A meta-analytic approach to estimating nocebo effects in neuropathic pain trials. *J Neurol*. 2012;259(3):436-47.
10. Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, Franco V, Gasparini S. Analysis of nocebo effects of antiepileptic drugs across different conditions. *J Neurol*. 2016;263(7):1274-9.
11. 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(6):1708-12.
12. 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(21):1928-32.
13. Cocco G. Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect. *Cardiology*. 2009;112(3):174-7.
14. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
15. Tobert JA, Newman CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(8):891-6.
16. Jacobson TA. NLA Task Force on Statin Safety--2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S1-4.
17. Nissen SE. Statin Intolerance: An Elusive But Morbid Disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1396-8.
18. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet] [actualizado 13 de abril de 2015; consultado 20 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
19. 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(10088):2473-81.
20. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-22.
 21. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-97.
 22. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J*. 2014;168(1):6-15.
 23. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):390-9.
 24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
 25. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(15):1580-90.
 26. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526-34.
 27. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *Am Heart J*. 2013;166(3):597-603.
 28. Data-Franco J, Berk M. The nocebo effect: a clinicians guide. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(7):617-23.