

El efecto placebo en andrología

Manuel Mas

Departamento de Fisiología y CESEX. Universidad de La Laguna. La Laguna. Tenerife. Canarias. España.

RESUMEN

Por “efecto placebo”, fenómeno tan viejo como la medicina, se entienden los cambios beneficiosos fisiológicos o psicológicos asociados con el uso de medicaciones inertes, procedimientos simulados o la simple interacción entre el clínico y el paciente. En el campo de la andrología y la medicina sexual se han documentado efectos de los tratamientos con placebo en trastornos como disfunción eréctil, eyaculación rápida, disfunción sexual femenina o infertilidad. Es también importante el llamado efecto placebo negativo o nocebo, por el que las expectativas de consecuencias adversas de un determinado tratamiento llevan a que efectivamente se produzcan. Contrariamente a la opinión común, la respuesta al placebo no es un fenómeno superficial, solamente subjetivo, sino que es demostrable mediante registros fisiológicos como presión arterial, electrocardiograma, NPT (*nocturnal penile tumescence*) o neuroimagen funcional. Estos últimos muestran cambios consistentes de actividad de varias áreas cerebrales corticales y límbicas asociados a las respuestas clínicas a placebos. A nivel neuroquímico se ha demostrado la participación de opioides endógenos y el sistema dopaminérgico de recompensa. Los mecanismos psicológicos propuestos para explicar el fenómeno placebo comprenden el condicionamiento clásico o pavloviano, la teoría de la expectativa/esperanza y la reducción de ansiedad, y en el placebo se han encontrado similitudes clínicas y neurofuncionales con la respuesta de relajación. En la investigación clínica, aun cuando no exento de polémica por sus implicaciones éticas, el empleo de controles con placebo proporciona los diseños más fiables para la medición de los efectos de nuevos tratamientos, y generalmente se consideran aceptables cuando no conllevan serio riesgo para la salud o el bienestar de los sujetos participantes. La práctica clínica contemporánea rechaza el empleo deliberado de placebos, aunque probablemente se haga inadvertidamente con profusión por errores de prescripción. El efecto placebo puede y debe ser aprovechado legítimamente en la práctica clínica no mediante prescripciones engañosas o erróneas, sino mediante una buena interacción médico-paciente.

Palabras clave: Placebo. Nocebo. Neuroimagen funcional. Ensayos clínicos. Disfunción eréctil. Terapia hormonal.

ABSTRACT

The placebo effect in andrology

The “placebo effect”, an old as medicine phenomenon, alludes to the positive changes, psychological or physiological, associated with the use of inert medications, simulated procedures, or the mere interaction between the clinician and the patient. In the fields of andrology and sexual medicine placebo effects have been documented in several disorders such as erectile dysfunction, rapid ejaculation, female sexual dysfunction, or infertility. It is also of relevance the so-called negative placebo effect or nocebo whereby expectations of a negative treatment outcome lead to its occurrence. Contrary to common notions the placebo response is not a superficial, only subjective phenomenon. It has been demonstrated by using objective physiological recordings such as blood pressure, EKG, NPT (*nocturnal penile tumescence*), or functional brain imaging techniques. The latter show consistent activity changes in several cortical and limbic areas associated with clinical placebo responses. The proposed neurochemical mechanisms include the endogenous opioids and the dopamine reward system. A number of psychological mechanisms have been suggested including classical or pavlovian conditioning, the expectation/expectancy theory, and anxiety reduction. In fact the placebo effect has been found clinical and neurophysiological similarities with the relaxation response. In clinical research, even if debated on ethical grounds, trial designs using placebo control groups yield the most reliable information on the effectiveness of new drugs. They are generally regarded as acceptable, as long as do not involve serious risks to the subjects’ health or well-being. In contemporary clinical practice the purposeful prescription of placebos is generally rejected, although they are inadvertently used because of prescription errors. The placebo phenomenon can -and should- be legitimately used in clinical practice not by giving inactive or inappropriate medications but by exploiting the healing power of a good doctor-patient interaction.

Key words: Placebo. Nocebo. Functional neuroimaging. Clinical trials. Erectile dysfunction. Hormone replacement.

Correspondencia: Manuel Mas.
Facultad de Medicina. Campus CC Salud.
38071 La Laguna. Tenerife. Canarias. España.
Correo electrónico: mmas@ull.es

HISTORIA Y CONCEPTO

La andrología tiene una especial vinculación histórica con el fenómeno o efecto placebo. En 1889, un ya septuagenario Charles Edouard Brown-Séquard, prestigioso fisiólogo sucesor de Claude Bernard en la Cátedra de Medicina Experimental del Collège de France, comunicó espectaculares resultados “rejuvenecedores” sobre diversas funciones corporales propias tras autoinyectarse extractos acuosos de testículos de perro y de cobaya¹. El prestigio profesional de su autor, a quien se considera con justicia pionero tanto de la neurofisiología –por su análisis clásico del síndrome de hemisección de la médula espinal que lleva su nombre– como de la endocrinología –por su descubrimiento de la secreción interna de las glándulas suprarrenales–, contribuyó a la importante repercusión que dicho trabajo tuvo en su tiempo. Dio origen a una amplia escuela de “organoterapia” que floreció a finales del siglo XIX y hasta el primer tercio del siglo XX (un ejemplo de sus prácticas fueron los injertos de testículo de mono de Voronoff), cuando fue sustituida progresivamente por la naciente ciencia de la endocrinología. Aunque la referida descripción de Brown-Séquard suele citarse como el origen de la investigación sobre los andrógenos, la reciente repetición de sus extractos testiculares *acuoso*s ha mostrado que la cantidad de testosterona presente en éstos es insignificante, de unos 4 órdenes de magnitud menor que la producida diariamente por el testículo humano adulto o la liberada por los parches, geles o implantes subcutáneos empleados actualmente². Tal diferencia es explicable por los hechos ahora bien conocidos de que la testosterona, que no se aislaría hasta la década de los años treinta, es muy poco soluble en el agua y, como todas las hormonas esteroides, se libera a la sangre a medida que se va produciendo, por lo que no se almacena en el testículo. Por ello, los espectaculares efectos descritos por este investigador y muchos de quienes le siguieron se deben considerar con más propiedad como un buen exponente del *efecto placebo*.

El término *placebo* (futuro del verbo latino *placeo*: agradar, satisfacer) se empezó a utilizar en medicina en el siglo XVIII para referirse a tratamientos orientados a complacer al paciente más que a curarle. De hecho, esta palabra arrastraba un significado peyorativo desde mucho antes. El ritual católico de las vísperas de difuntos comenzaba con ella (*Placebo Domino in regione vivorum...* [Complaceré al Señor en la tierra de los vivos...]), y ya en el siglo XIII se llamaba así a las plañideras contratadas para llorar “por encargo” en los entierros; de ahí la connotación de adulación e impostura que tuvo también en la medicina durante

los últimos 2 siglos. Paradójicamente, hoy se sabe que muy pocos de los supuestos procedimientos terapéuticos empleados hasta bien entrado el siglo XX eran realmente efectivos; más bien abundaban los perjudiciales (piénsese en los elixires de mercurio o la profusión de sangrías y purgantes para tratar enfermedades debilitantes). De este modo, la mayor parte de los tratamientos no deletéreos empleados en la práctica médica “seria” eran, en realidad, placebos, en el sentido actual del término, como se define más adelante. Este hecho fue apreciado en distintas épocas por las mentes más lúcidas del momento; valga como ejemplo la definición de “buen médico” por Voltaire como el que “entretiene con éxito a sus pacientes mientras la naturaleza efectúa su cura” (citado en Thompson³). Por ello se ha afirmado con propiedad que “hasta hace poco la historia de los tratamientos médicos ha sido esencialmente la historia del efecto placebo”⁴, así como que el placebo es “la herramienta más antigua de la segunda profesión más vieja del mundo (si no lo es, también, de la primera)”⁵.

Desde el segundo tercio del siglo XX comenzaron a realizarse progresivamente estudios comparativos de diversos tratamientos, y a incluirse en ellos grupos de control tratados con procedimientos o medicaciones supuestamente inertes. En dicho contexto, el término *placebo* fue utilizado por primera vez con su connotación actual por Diehl et al en 1938, en un ensayo de vacunas para el resfriado⁶. Tras la Segunda Guerra Mundial la práctica médica se fue fundamentando en principios biológicos cada vez más sólidos, y el antiguo “arte de curar” fue sustituido por la naciente “ciencia de la terapéutica”⁶. El ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo se convirtió entonces en el “patrón oro” para la evaluación de nuevos tratamientos. Su necesidad se hizo evidente por la progresiva constatación de importantes tasas de “respuesta al placebo” (es decir, de mejoría observada subsiguientemente a la intervención terapéutica y que no se podía atribuir a un agente específico) en numerosos tipos de enfermedades, tan diversas como hipertensión arterial, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, asma bronquial, artritis reumatoide, úlcera duodenal, intestino irritable, colitis ulcerosa, síntomas menopáusicos, síndrome premenstrual, cuadros dolorosos, depresión, ansiedad, insomnio, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple e incluso en pacientes oncológicos (sobre síntomas como dolor o pérdida de apetito, aunque sin efectos en cuanto a regresión de los tumores)^{3,4,6-11}. Un ensayo clínico controlado que compara un nuevo tratamiento con un placebo y no con la ausencia de tratamiento está asumiendo que aquél ejerce, o puede ejercer, un efecto. Esto supuso un cambio fundamen-

tal en la consideración del placebo, que ganó así respetabilidad, desde una terapia inactiva administrada simplemente para apaciguar al paciente, al de una preparación o procedimiento farmacológicamente inerte, pero con efectos psicológicos y fisiológicos potencialmente importantes^{6,12}.

Así, la definición actual de placebo es la de “cualquier procedimiento terapéutico (o componente de éste) que objetivamente no tenga acción específica para el proceso patológico en tratamiento”¹³. Por *efecto placebo* se entendería “el efecto psicológico, fisiológico o psicofisiológico de cualquier fármaco o procedimiento aplicado con fines terapéuticos, que es independiente de los efectos farmacológicos de la medicación o de los efectos específicos del procedimiento, y que actúa por medio de un mecanismo psicológico”¹³. Sin embargo, esta última definición no está exenta de polémica, tanto en lo referente a los fenómenos que debe abarcar como a su denominación precisa. Se debe ello a que tales efectos o respuestas se pueden inducir de muchos modos, desde la administración de las referidas sustancias inertes hasta la inspiración de seguridad y confianza al paciente por parte del clínico o el entorno asistencial. Por ello se han propuesto otras denominaciones alternativas como “respuesta a la situación curativa”⁶, “efecto del contexto”¹⁴, etc. Es en esta acepción más amplia, como el conjunto de la interacción terapéutica entre sanador y paciente, con la única exclusión de la acción farmacodinámica o física específica de un fármaco o procedimiento terapéutico, como se considera en este ensayo el fenómeno placebo.

En el campo de la andrología y la medicina sexual el efecto placebo es muy relevante para muchos trastornos de los que se ocupan estas disciplinas. Así, en el estudio de la disfunción eréctil (DE), muchos de los estudios sobre eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) constatan una apreciable respuesta a los placebos, con tasas de mejora sobre el nivel basal o de partida (aunque más adelante, a propósito del concepto de “regresión hacia la media”, se discuten las dificultades de interpretación que conlleva dicha comparación) del 15 al 40% observadas durante los tratamientos con placebo, frente a las del 50 al 80% que suelen comunicarse para los principios activos^{15,16}. Es probable que el efecto placebo contribuya de modo importante en estos pacientes a atenuar el componente de psicogenicidad de su trastorno. La investigación de tratamientos farmacológicos de la eyaculación rápida ha encontrado también mejorías en los pacientes tratados con placebo, especialmente cuando su evaluación se hace de modo subjetivo¹⁷.

En investigaciones exploratorias sobre la utilidad de los inhibidores de la PDE5 para tratar las disfunciones

sexuales femeninas se han encontrado asimismo aumentos con el placebo en parámetros como lubricación vaginal, orgasmo y satisfacción¹⁸⁻¹⁹. También en mujeres se han descrito importantes efectos del placebo, de hecho bastante similares a los de los principios activos, en el tratamiento farmacológico de los efectos sexuales adversos de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) con agentes como amantadina o bupiriona²⁰ y efedrina²¹.

En los estudios de los efectos de manipulaciones del medio hormonal sobre la función sexual se aprecian, de nuevo, cambios sustanciales con respecto a las medidas basales durante los tratamientos con placebo. Ello se ha documentado en el varón, tanto para los efectos favorecedores de la función sexual de la terapia androgénica²²⁻²⁵, incluso con registros objetivos como el de la actividad eréctil durante el sueño (NPT, *nocturnal penile tumescence*)²⁶, como para los efectos adversos de la terapia antiandrogénica, por ejemplo con finasterida²⁷. Igualmente, en estudios sobre mujeres tratadas con reemplazo hormonal, particularmente con andrógenos, se han comunicado con frecuencia sustanciales cambios en las tratadas con placebo en medidas de deseo y respuesta sexual²⁸⁻³¹. Tales respuestas al placebo en el ámbito andrológico no se encuentran sólo en el campo de la función sexual, sino que también se han descrito en relación con tratamientos hormonales de la infertilidad masculina^{32,33}.

Parece, por tanto, que el fenómeno placebo es muy relevante para la investigación y la clínica andrológica y merece un breve análisis de sus componentes y mecanismos.

COMPONENTES DEL EFECTO PLACEBO

A los cambios en el estado clínico que ocurren tras una intervención terapéutica contribuyen una serie de componentes, que se resumen en la tabla 1. Los efectos específicos del tratamiento, si los tiene, pueden interactuar con los componentes inespecíficos de modo sinérgico o antagónico³⁴. En dicha relación se incluyen dos tipos de fenómenos inespecíficos que ocurren independientemente de que haya o no intervención terapéutica (sea ésta con fármacos o procedimientos activos o con placebos); se trata de la “historia natural de la enfermedad” y la “regresión hacia la media”, y pueden representar importantes factores de confusión al interpretar los efectos aparentes tanto de los placebos como de los tratamientos activos.

Por *historia natural de la enfermedad* se entiende la evolución espontánea de los procesos patológicos, que suele tomar direcciones diferentes según su naturaleza. Así, la tendencia natural puede ser a empeorar

TABLA 1. Componentes de la respuesta clínica observada tras un tratamiento médico o quirúrgico

Historia natural de la enfermedad
Regresión hacia la media
Efecto placebo
Efectos específicos de la intervención terapéutica

(p. ej., cáncer, trastornos neurodegenerativos, o la DE del diabético), a mejorar (resfriado común), a permanecer estable durante largo tiempo (hipertensión) o a seguir un curso errático con brotes y remisiones impredecibles (intestino irritable, esquizofrenia, trastorno bipolar).

Se llama *regresión hacia la media* a la tendencia de los valores extremos registrados inicialmente de un determinado parámetro biológico (como serían los considerados patológicos) a aproximarse más a la media de la población (es decir, a la “normalidad”) cuando se miden en ocasiones subsiguientes, aunque no se haya aplicado ningún tratamiento para lograrlo. Ello ocurre siempre que la correlación entre dichas medidas sea imperfecta ($r < 1$), lo que es la regla en medicina dados los omnipresentes errores de medición y la variación biológica³⁵. Es un fenómeno estadístico, no la consecuencia de un proceso curativo. También contribuiría que los pacientes suelen acudir a consulta cuando se sienten peor, con lo que de ser un trastorno fluctuante su tendencia espontánea subsiguiente sería a mejorar. Estos hechos obligan a la cautela, como se ha apuntado arriba, al interpretar los cambios que se producen con respecto a valores basales de partida tras la administración de cualquier tratamiento (tanto con placebo como con principios activos) y es un argumento primordial para el contraste con grupos de control (como serían los tratados con placebo) seguidos en paralelo a los tratados con los supuestos principios o procedimientos activos en la evaluación de la efectividad terapéutica de éstos.

Junto a los cambios comentados arriba, que se producirían con o sin intervención clínica, hay otros también inespecíficos pero sí ligados a que ésta se practique. Se trata del *efecto placebo* propiamente dicho, que interviene en mayor o menor grado en todo tratamiento médico o quirúrgico. Las respuestas a los placebos no son uniformes. Su magnitud depende de diversos factores que han sido objeto de varios análisis y revisiones^{3-4,6,7,14,36,37}. Incluyen diversas características de la enfermedad, del paciente, del clínico, de la interacción entre ambos y del modo en que se administra el tratamiento (tabla 2).

Hay trastornos que responden mejor a los placebos, mientras que otros no lo hacen, o sólo escasamente. En general, la presencia de ansiedad o dolor,

TABLA 2. Factores que contribuyen al efecto placebo

Tipo de trastorno
Mayor efectividad en
Trastornos psicossomáticos
Trastornos de control neurohumoral
Componente importante de ansiedad
Trastornos de evolución fluctuante
Poco o nada efectivos en
Procesos hiperagudos
Infecciones bacterianas
Tumores
Trastornos metabólicos
Enfermedades hereditarias
Paciente
Ansiedad
Expectativas
Ideas sobre la enfermedad y su tratamiento
Adhesión al tratamiento
“Efecto Hawthorne”
Proveedor de salud
Prestigio profesional, personal e institucional
Ideas sobre la enfermedad y su tratamiento
Actitud
Relación terapéutica
Claridad en el diagnóstico
“Complicidad”
Seguridad
Esperanza
Forma de tratamiento
Tipo: cirugía > inyecciones > medicación oral
Novedad
Apariencia de los preparados orales: tamaño, color, sabor
Escenario: domicilio, consulta, hospital
Accesorios: instalaciones, instrumentación, etc.

la implicación del sistema nervioso autónomo (muy relevante para los trastornos sexuales), las alteraciones de funciones con importante control neurohumoral (como la presión arterial, el flujo aéreo bronquial, o diversos componentes de la respuesta sexual) y de procesos inmunobioquímicos suelen acompañarse de una mayor respuesta a los placebos. Por el contrario, ésta es pobre o nula en los procesos hiperagudos (p. ej., parada cardíaca), los trastornos metabólicos (como la diabetes), las infecciones bacterianas, las enfermedades genéticas o el cáncer (salvo, como se ha mencionado arriba, en algunos de sus síntomas). Con el aumento de gravedad, comorbilidad y complicaciones del estado clínico disminuye la respuesta a los placebos, como también lo hace a los tratamientos específicos. Por ejemplo, en la DE de los diabéticos, como es bien sabido considerablemente más frecuente que en la población no diabética, sus tasas de respuesta tanto a los inhibidores de la PDE5 sildenafil y tadalafil³⁸ como a placebos son, paralelamente, más bajas que en ésta. Tal fenómeno de correspondencia entre las respuestas a los tratamientos activos y las respuestas al placebo se ha documentado también en otras

enfermedades como úlcera duodenal, hipertensión o ansiedad³⁹.

Con respecto a los factores relativos al paciente, no se ha podido identificar de modo consistente unas características demográficas (sexo, edad, raza, educación) ni de personalidad (inteligencia, pensamiento analítico, religiosidad, rasgos neuróticos o depresivos, etc.) que se asocien a una particular propensión a responder a placebos. Sí parecen influir aspectos de la situación concreta que vive el sujeto y su comportamiento ante ella. Así, parecen ser más eficaces cuando existe un grado importante de estrés o ansiedad, cuando cree que su trastorno tiene cura, confía en que el tratamiento la logrará y lo sigue fielmente. El “efecto Hawthorne” (fenómeno descrito en 1932 a propósito de los estudios realizados sobre la influencia en la productividad laboral de las condiciones ambientales y psicológicas en que se desarrollaba el trabajo en una planta eléctrica estadounidense con ese nombre) se refiere a la mejora en el rendimiento de los sujetos por el simple hecho de “ser estudiados”, independientemente de cuál sea la intervención específica⁴⁰. Se cree que la atención percibida por el paciente aumentaría las expectativas del tratamiento.

Al clínico, con su personalidad, actitud hacia el paciente, ideas sobre la naturaleza de la enfermedad que aborda, su confianza o escepticismo sobre las posibilidades de curación, la actuación terapéutica que de ello se deriva y el modo en que la lleva a cabo se atribuye una contribución fundamental en la evolución de trastornos susceptibles, de las características mencionadas arriba. De ahí el concepto de que “el doctor *es* el placebo”^{3,41}. Es importante también la percepción que tenga el paciente de la calidad de los profesionales y la institución que le atienden; la presencia en las consultas de diplomas, galardones y otros signos de reconocimiento profesional puede contribuir a ello.

El modo en que transcurre el encuentro paciente-clínico puede influir poderosamente en la efectividad del tratamiento. Una buena comunicación y concordancia entre ambos en cuanto a la naturaleza del problema, un diagnóstico claro, la transmisión de confianza en que el trastorno remitirá, sea espontáneamente o por la efectividad del tratamiento prescrito, favorecen un resultado positivo en los tipos de enfermedades susceptibles al placebo antes comentadas. El tiempo dedicado a dicha interacción médico-paciente es un correlato objetivo de la magnitud de su efecto placebo; es probable que éste sea un factor principal de las mejoras sintomáticas producidas por la homeopatía y otras de las llamadas “terapias alternativas”^{36,42}, las cuales conllevan generalmente una atención personalizada con empleo de bastante tiempo en sus sesiones.

Las características perceptivas del procedimiento terapéutico parecen ser también importantes. En general, el efecto placebo suele ser mayor cuanto más invasivo sea el tratamiento³⁷. Así, es bastante potente en las intervenciones quirúrgicas, lo que demuestra la frecuente mejora de síntomas, al menos temporalmente, tras la extirpación de apéndices o vesículas biliares que luego demuestran ser normales, o tras la otrora popular intervención, abandonada hace tiempo por sus nulos efectos hemodinámicos, de ligadura de la arteria mamaria interna para tratar la isquemia miocárdica⁴³. La inyección de un placebo suele ser más efectiva que su administración oral. De las preparaciones orales, las cápsulas parecen más eficaces que las tabletas; también parecen más efectivas las de tamaños extremos. Las tabletas o cápsulas de colores oscuros o negras se perciben como más potentes que las blancas; las rojas o rosadas parecen asociarse a efectos estimulantes, y que las azules o verdes, a efectos calmantes⁴⁴. En definitiva, se ha identificado una variada gama de componentes de la “puesta escena” de la intervención clínica que pueden influir en casos susceptibles.

EL FENÓMENO NOCEBO

El concepto de placebo se refiere a efectos *beneficiosos*, psicológicos o fisiológicos, de medicaciones o procedimientos considerados inertes. Sin embargo, este tipo de intervenciones pueden tener consecuencias *negativas* para la salud. Se trataría del llamado *efecto nocebo* (plural del verbo latino *noceo*, “dañar”), por el que las expectativas de consecuencias adversas de un determinado tratamiento y los estados emocionales asociados a ellas llevan a que efectivamente se produzcan⁴⁵. Su operación puede atenuar la eficacia de un tratamiento activo o aumentar sus efectos adversos. Por ejemplo, se ha descrito que pacientes cardiovasculares a los que se les informó de posibles efectos sexuales adversos del tratamiento con el bloqueador beta atenolol comunicaron una frecuencia de DE 10 veces mayor que los no advertidos de esta posibilidad, y que los tratamientos subsiguientes a aquellos con sildenafil o placebo resolvieron, ambos con la misma eficacia, este problema⁴⁶.

Debe considerarse aquí el impacto de la “información” frecuentemente sesgada cuando no disparatada a la que accede cada vez con más frecuencia y facilidad el paciente de la “era internet”. Puede tener consecuencias importantes en la eficacia de los tratamientos y en su consideración de la valía profesional del clínico que le atiende. El profesional sanitario tampoco está exento de este riesgo de desinforma-

ción, lo que es más grave. Por ejemplo, se viene afirmando repetidamente en casi todas las revisiones publicadas sobre el tema, que típicamente suelen copiarse unas a otras sin examinar las publicaciones que presentan los datos originales, que muchos fármacos antihipertensivos, en especial los diuréticos y bloqueadores beta, medicamentos por otra parte eficaces y baratos, producen altas tasas de DE. Sin embargo, nuestra evaluación crítica de los ensayos clínicos que han investigado seriamente esta cuestión y que, entre otros requisitos, incluyen grupos control tratados paralelamente con placebo, concluyó que ninguno de los tratamientos antihipertensivos empleados actualmente muestra efectos deletéreos sustanciales en la función eréctil; de hecho, algunos parecen favorecerla⁴⁷. La persistencia entre los médicos de dicha noción errónea puede llevar a modificaciones innecesarias en la prescripción de este tipo de tratamientos que comprometan su eficacia en cuanto a control de la presión arterial, con el consiguiente grave riesgo para la salud del paciente, o aumenten innecesariamente el coste del tratamiento, así como a la advertencia al paciente sobre probables efectos sexuales adversos, en realidad poco sustanciados⁴⁷, con la posibilidad de inducirle un efecto nocebo, como en el estudio con atenolol antes comentado⁴⁶.

Es posible que el efecto nocebo contribuya también a fenómenos como “mal de ojo”, “magia negra”, “vudú” y supersticiones similares presentes en diversas culturas. La influencia de creencias y expectativas negativas sobre la salud ha sido documentada. Así, se ha encontrado que los estadounidenses de origen chino, cuya combinación de enfermedad y año de nacimiento es considerada nefasta por la astrología y la medicina tradicional china, viven un 6-7% menos que los nacidos en otros años. Este fenómeno no se observaba en la población de origen europeo con similares características. Además, la magnitud de tal diferencia en longevidad parecía proporcional al grado de adhesión a dicha cultura tradicional⁴⁸. Por tanto, no parece que sean los genes chinos los que predisponen a tales muertes prematuras, sino el modo chino de ver el mundo³⁹ y el impacto que su interiorización llega a tener en la biología de cada individuo.

MECANISMOS DEL EFECTO PLACEBO

Por qué los placebos funcionan, cuando lo hacen, se ha intentado explicar desde diversos enfoques. Se han propuesto varios mecanismos y teorías explicativas que se resumen en la tabla 3.

TABLA 3. Mecanismos del efecto placebo

Psicológicos
Condicionamiento
Expectativa/esperanza
Reducción de la ansiedad (“respuesta de relajación”)
Neurobiológicos
Cambios de actividad en áreas cerebrales (datos de neuroimagen funcional)
Aumento
Cíngulo anterior
Corteza prefrontal ventrolateral
Corteza prefrontal dorsolateral
Corteza orbitofrontal
Estríado ventral
Mesencéfalo
Disminución
Cíngulo dorsal
Parahipocampo
Amígdala
Ínsula
Neuromoduladores más caracterizados
Opioides endógenos
Sistemas dopaminérgicos (“sistema de recompensa”)

Mecanismos psicológicos

La teoría del *condicionamiento clásico* o *pavloviano* propone que la experiencia de tratamientos anteriores efectivos puede generar una respuesta condicionada inespecífica que influya en el éxito de una nueva terapia. Diversas circunstancias ambientales, más o menos sutiles, como procedimientos, personas, instituciones, etc. asociadas a tratamientos de enfermedades de diversa índole que tuvieron éxito en el pasado pueden funcionar como estímulos condicionantes de una respuesta también positiva a la nueva actuación terapéutica. El fenómeno del condicionamiento por tratamientos previos se ha comprobado incluso en animales de experimentación, en estudios de inmunosupresión del lupus eritematoso⁴⁹. La posibilidad de su operación se debe tener presente en la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos con determinados tipos de diseño, pues puede confundir los efectos de los tratamientos. Así, en algunos estudios controlados de diseño cruzado, por ejemplo sobre analgesia o hipertensión, el placebo se ha encontrado más eficaz cuando se administraba tras el tratamiento activo y, recíprocamente, éste parecía ser menos efectivo si se daba después del placebo³. Otro caso frecuente es el de ensayos clínicos que comprenden una fase inicial de preinclusión (*run-in*) en la que todos los sujetos seleccionados reciben placebo durante un tiempo antes de comenzar los tratamientos experimentales. Las razones de su empleo, bastante cuestionado⁵⁰, incluyen comprobar la fidelidad de las medidas y la estabilidad de los pacientes, descartar a los

sujetos no cumplidores y a los respondedores al placebo o simplemente establecer medidas basales. Tanto los ensayos con diseño cruzado como los períodos de preinclusión con placebo son susceptibles de que el beneficio del tratamiento activo se vea oscurecido por el referido mecanismo de condicionamiento³.

La teoría de la *expectativa o esperanza* propone que la respuesta al placebo puede ser inducida por este tipo de cognición. En otras palabras, la respuesta a un tratamiento puede mejorar si los pacientes están convencidos de su efectividad y/o la desean firmemente. Su realidad se ha documentado, entre otros estudios, mediante el metaanálisis de varios ensayos clínicos que evaluaron los efectos de “cuidado cognitivo” y “cuidado emocional”, separadamente o en combinación, en trastornos como dolor o hipertensión, encontrándoles efectos positivos en ambos casos¹⁴. Ello refuerza aún más la importancia de la actitud del clínico, por su capacidad de sugestión, así como la calidad de la relación terapéutica, comentadas en la sección anterior.

La relevancia relativa de cada uno de estos mecanismos parece ser diferente según el tipo de respuesta inducida por el placebo (o nocebo) que se considere. Así, se ha demostrado que el de condicionamiento parece más importante para la producción de efectos fisiológicos inconscientes, como secreciones hormonales, mientras que el de expectativa tiene más peso en respuestas que implican un componente cognitivo sustancial, como la percepción dolorosa en sujetos sanos o el desempeño motor en pacientes de Parkinson⁵¹. Por otra parte, dichos mecanismos no serían excluyentes; más bien pueden operar de modo complementario, y se les ha encontrado efectos aditivos^{52,53}.

Un tercer mecanismo plausible del efecto placebo, probablemente complementario también de los anteriores, es su capacidad de *reducción de la ansiedad*. Se ha sugerido que los placebos podrían inducir la llamada *respuesta de relajación*⁵⁴, fenómeno psicofisiológico inverso a la respuesta de estrés y que incluye disminución de la presión arterial, ralentización de la tasa metabólica, la frecuencia cardíaca, la actividad cerebral, etc.⁵⁵. Suele inducirse típicamente mediante la repetición monótona de sonidos, frases, cantos o actividad muscular con evitación de cualquier pensamiento que distraiga de ellas, como se hace en diversos rituales religiosos, yoga, meditación zen, tai-chi, etc., que logran producir este estado. Se ha demostrado la eficacia de la inducción regular de la respuesta de relajación en el alivio de trastornos como la hipertensión, las arritmias, la ansiedad, la depresión moderada, el insomnio, el síndrome premenstrual, los trastornos inmunológicos, la infertilidad femenina, etc.⁵⁴. Obsér-

vese que coinciden con los apuntados arriba como susceptibles al efecto placebo. Ya se ha mencionado también arriba los efectos positivos del “cuidado emocional” en estudios sobre el dolor y la hipertensión¹⁴. Probablemente el apoyo emocional proporcionado por el clínico mediante el aporte de empatía y confianza en el tratamiento induzca en el paciente esta respuesta psicofisiológica protectora. Asimismo, se ha sugerido que la adquisición en algún momento de la evolución de nuestra especie de esta capacidad de mejorar el estado de salud del sujeto que cree que se va a curar, es decir, la susceptibilidad al fenómeno placebo, puede haber favorecido, por las referidas propiedades promotoras de longevidad y eficacia reproductiva, la selección genética de los individuos con dicho rasgo⁹. Su salud y el potencial biológico de la especie se habría beneficiado de su confianza en los diversos sanadores a los que tuvieron acceso a lo largo de los tiempos, desde el primitivo chamán al clínico actual. De ser cierta, tal hipótesis reforzaría aún más la noción de que la profesión médica deba su origen, y su supervivencia histórica, al fenómeno placebo.

Mecanismos neurobiológicos

Contrariamente a la creencia de que los efectos de los tratamientos con placebo sólo son apreciables en las variables subjetivas (síntomas descritos por el propio paciente), los placebos tienen efectos fisiológicos objetivos con registros instrumentales, por ejemplo de presión arterial, electrocardiograma o, particularmente relevante para la práctica andrológica, el ya mencionado arriba de NPT²⁶.

La investigación de los correlatos neurofisiológicos del fenómeno placebo ha recibido un importante impulso con la generalización de las nuevas técnicas funcionales de formación de imágenes cerebrales, como la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía de emisión de positrones (PET). Permiten obtener medidas objetivas de actividad cerebral asociada a procesos psicológicos como cogniciones, afecto y sensaciones subjetivas, todos ellos muy relevantes para el efecto placebo. Hasta el momento los mecanismos de éste se han estudiado con dichas técnicas en voluntarios sanos o enfermos, fundamentalmente en relación con el tratamiento del dolor⁵⁶⁻⁵⁹, de la depresión⁶⁰, de la ansiedad⁶¹ y de la enfermedad de Parkinson^{10,62,63}. Aunque no se trate de estudios del área andrológica, procede aquí su breve consideración por el importante conocimiento que aportan de los mecanismos biológicos del efecto placebo.

Los cambios más documentados se resumen en la tabla 3. Tales hallazgos de neuroimagen funcional tienen en común 2 aspectos importantes. Uno es que

los sujetos clínicamente *respondedores al placebo* muestran unos *cambios intermedios* entre los de los no respondedores y los tratados con los fármacos activos, con frecuencia más próximos a éstos. No obstante, los tratamientos con fármacos específicos suelen acompañarse además de cambios adicionales que no se observan con los placebos. El otro es el notable grado de *coincidencia de regiones cerebrales* implicadas en las respuestas a los placebos aun cuando las condiciones de los estudios (circunstancias de los sujetos experimentales sanos o enfermos, cuadros clínicos, técnica de imagen empleada, etc.) fuesen bastante diferentes. Es de destacar también que las áreas cerebrales en las que los placebos producían cambios de actividad se reconocen como especialmente asociadas con el procesamiento emocional. Se han descrito así modelos de operación de los mecanismos neurales de la acción del placebo, como los que proponen que éste produciría la activación de determinadas áreas de la corteza prefrontal, como la ventrolateral⁵⁸, o la orbitofrontal⁶¹ (cognición, esperanza), que, a su vez, inhibirían a regiones como el cíngulo dorsal⁵⁸ o la amígdala⁶¹ (afecto negativo).

Con respecto a los neurotransmisores que participan en las respuestas a los placebos, los primeros documentados fueron los *opioides endógenos*, al demostrarse que la analgesia inducida por placebo se podía bloquear administrando su antagonista naloxona⁶⁴. Varios estudios han confirmado dicho fenómeno y también demostrado que hay otros sistemas de neurotransmisión relevantes para las respuestas a placebos⁶⁵. Es especialmente interesante la participación de las *vías dopaminérgicas* ascendentes desde el tegmento mesencefálico a los ganglios basales, el sistema límbico y la corteza prefrontal. En estudios de liberación de dopamina endógena (midiendo por PET el desplazamiento del ligando marcado de receptores dopaminérgicos ¹¹C-racloprida) en enfermos de Parkinson se demostró su aumento en el estriado dorsal (fundamental en el control de movimientos) asociado a una respuesta clínica positiva al placebo⁶². El placebo también indujo en estos pacientes un aumento de liberación de dopamina en el estriado ventral (que incluye al núcleo *accumbens*) similar a la que producen los psicoestimulantes como la cocaína en sujetos normales. Sin embargo, a diferencia del estriado dorsal, la liberación de dopamina en el ventral parecía más relacionada con las expectativas del paciente que con la mejora en la motilidad lograda por el placebo⁶³. La implicación del estriado ventral en la respuesta a placebos ha sido corroborada por estudios de RMf en voluntarios sanos, que mostraron su activación durante la producción de aquélla⁶¹. Se debe recordar que el núcleo *accumbens* y su inervación dopa-

minérgica tienen un papel central en los mecanismos de recompensa y la anticipación y ejecución de conductas motivadas incluida, lo que sí es muy relevante para la andrología, la actividad sexual^{66,67}. Parece, por tanto, que la acción de los placebos conlleve la activación de los *circuitos cerebrales de recompensa*⁶⁸. Se han propuesto así modelos integradores en los que la activación por el placebo de la corteza prefrontal (creencias, expectación positiva) lleva a que ésta active los sistemas dopaminérgicos mesolímbicocorticales de recompensa, lo que contribuiría a la sensación de bienestar y posiblemente a la mejora de diversas funciones^{68,69}.

Es de destacar la similitud entre los cambios funcionales y neuroquímicos inducidos por el placebo descritos arriba y los registrados en los estudios de neuroimagen funcional sobre la *respuesta de relajación*. Durante dicho estado, inducido mediante *biofeedback*⁷⁰ o meditación⁷¹, se ha encontrado activación del cíngulo anterior⁷⁰ y aumento de la liberación de dopamina en el estriado ventral⁷¹, lo que concuerda con algunos de los principales efectos neurofisiológicos de los placebos reseñados arriba. Ello refuerza la idea de que el placebo actúe imitando o induciendo dicha respuesta.

EL PLACEBO EN LA INVESTIGACIÓN Y LA PRÁCTICA CLÍNICAS

El empleo de placebos en la investigación clínica tiene importantes, y controvertidas, implicaciones metodológicas y éticas.

En lo que concierne a aspectos metodológicos, según las normas de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, por ejemplo, los diseños de los ensayos clínicos pueden emplear 5 clases diferentes de controles: placebos, agentes activos, comparaciones de dosis, controles históricos y no tratamiento. Como se apuntó al inicio, a lo largo de la segunda mitad del siglo XX se ha venido imponiendo como diseño óptimo para evaluar un nuevo tratamiento el de tipo doble ciego, *controlado con placebo* o con otro *tratamiento activo de referencia* y en el que los sujetos participantes son asignados aleatoriamente a los grupos que recibirán los distintos tratamientos. A tales diseños se les atribuye el mayor valor de prueba (*grade of evidence*) en la jerarquía de los estudios clínicos⁷². Es por ello que sólo estos dos tipos de control se discutirán aquí brevemente. Desde su inicio, los ensayos controlados con placebo han sido objeto de controversia, por la preocupación del riesgo para la salud de los sujetos asignados a recibirlo, al privárseles de tratamientos efectivos. El debate

entre lo que se ha llamado “ortodoxia del placebo” y “ortodoxia del control activo”⁷³ se ha visto avivado recientemente.

Aparte de consideraciones éticas, el principal argumento metodológico invocado contra el uso de placebos en la investigación clínica es la puesta en cuestión, cuando no negación, de la existencia del propio efecto placebo. En su versión más reciente, tal postura suele apoyarse en una muy comentada publicación de un metaanálisis de 114 ensayos clínicos, dirigidos a tratar 40 trastornos de variada naturaleza, que tenían en común el hecho de incluir, además de los tratamientos experimentales, grupos tratados con placebo y grupos sin tratamiento. La comparación de estos 2 últimos concluyó que el efecto del placebo sólo era significativamente mejor que el no tratamiento en los estudios sobre dolor (27 de los ensayos) o, en los de otros trastornos, solamente en las medidas subjetivas pero no así en los registros objetivos⁷⁴. Este estudio suele alegarse, con no mucho fundamento, como argumento para rechazar los ensayos controlados con placebo. Quienes así lo hacen parecen ignorar su conclusión final: “el uso del placebo no está justificado fuera del contexto de los ensayos clínicos” (p. 1594⁷⁴, cursiva propia). Por otra parte, dicho análisis ha sido criticado en numerosos aspectos^{8,52,73}; entre otros, que se mezclasen en él ensayos sobre trastornos susceptibles a la influencia del placebo, como dolor crónico, depresión o insomnio, con otros para los que se reconoce universalmente su insensibilidad al mismo, como infecciones bacterianas, anemia o diabetes⁸ (tabla 2). También se ha señalado que la mayoría de los pacientes clasificados como “no tratados” en realidad habían recibido cuidados, aunque no fueran farmacológicos, los cuales pudieron ejercer un efecto placebo en su acepción amplia⁷³. De hecho, el re-análisis de los mismos estudios, teniendo en cuenta estos aspectos y otras consideraciones metodológicas relevantes, mostró un considerable efecto del placebo⁸.

Al considerar la validez metodológica relativa de los controles con placebo y con tratamiento activo conviene recordar los objetivos epistemológicos de los ensayos clínicos. Esencialmente son:

1. Garantizar que todos los tratamientos que se evalúen en un experimento son comparados *ceteris paribus* (= siendo iguales todos los demás factores).

2. Documentar internamente la capacidad del experimento de detectar un efecto (“sensibilidad del ensayo”).

3. Producir datos informativos no sólo del tamaño del efecto esperado del tratamiento, sino también de la probabilidad de que los resultados observados sean debidos al azar⁷⁵.

Tales objetivos, particularmente el segundo, sólo se pueden lograr sin ambigüedad con la inclusión de grupos de control tratados con placebo, pues son ellos los que proporcionan una línea de base o nivel de “ruido de fondo”, con el que medir la magnitud (o valor de “señal”) del posible efecto del tratamiento. Proporcionan “validez interna” al ensayo.

En los ensayos basados en controles con tratamiento activo de referencia se pretende generalmente demostrar que el nuevo tratamiento investigado no da peores resultados que aquél, y de ahí que se les llame también *de equivalencia* o *no inferioridad*. Sin embargo, su empleo sin controles con placebo tiene varias limitaciones: requiere que exista tal tratamiento de referencia de utilidad reconocida (para cuya demostración habría hecho falta en su momento el empleo de controles con placebo), lo que no siempre es el caso; además, el que con el nuevo fármaco no se obtengan peores resultados que con el de referencia no prueba que ninguno de los 2 haya sido realmente efectivo en el ensayo en cuestión, al carecer del “control interno” que proporciona el placebo. Por ello se ha argumentado con fundamento que la comparación entre un nuevo tratamiento y el estándar ya existente sólo resulta convincente cuando el nuevo se muestre *superior* al de referencia⁷⁶. Por añadidura, las exigencias del cálculo estadístico para probar la “no diferencia” en los ensayos de equivalencia con control activo imponen un número de sujetos participantes considerablemente mayor (posiblemente hasta un orden de magnitud)⁷³ que en los controlados con placebo, lo que, si el tratamiento experimental fuese inefectivo, expondría a muchos más a este riesgo. Todo ello lleva al principal argumento a favor de la validez metodológica del diseño controlado por placebo: que no hay una alternativa mejor⁷⁵, siempre y cuando no se ponga en serio riesgo la salud o el bienestar de los sujetos participantes.

No obstante, como prueba de que el debate favorece el progreso científico, la discusión sobre el empleo de controles con placebo ha estimulado el refinamiento de los diseños de los ensayos clínicos. Así, el diseño de 3 brazos compara simultáneamente los efectos del tratamiento experimental con los de un tratamiento de referencia y con placebo; teóricamente sería el óptimo, al sumar las ventajas de ambos tipos de control, aunque no siempre es factible su realización. En los diseños aditivos (*add-on*) todos los pacientes reciben el tratamiento activo estándar al que se añade aleatoriamente placebo o tratamiento experimental⁷⁷; requieren que éste y el de referencia no sean farmacológicamente similares (p. ej., 2 inhibidores de la PDE5). Otros diseños buscan reducir los riesgos por omisión de tratamiento efectivo minimizando el tiempo en que se administra el placebo o el número de sujetos que

deban exponerse al mismo. Serían, respectivamente, los diseños de salida rápida (*early escape*) o aleatoria (*randomized withdrawal*)⁷⁷ y los de asignación adaptable (*adaptive allocation*)^{6,77} en los que la probabilidad de que un sujeto entre en una u otra rama del ensayo (placebo o tratamiento activo) depende de cómo hayan respondido los que le precedieron (“estrategia de ganador” o *play the winner*)⁶. Son logísticamente complejos y se encuentran todavía en desarrollo.

Con respecto a las cuestiones deontológicas que plantea el uso de placebos en la investigación clínica, se debe recordar en primer lugar que para que ésta pueda ser considerada ética debe cumplir una serie de requisitos universales que incluyen ser científicamente válida y minimizar los riesgos a los que se expone a los participantes en los ensayos⁷³. Este segundo aspecto ha representado una preocupación permanente en relación con el empleo de placebos. Así, la Declaración de Helsinki de la World Medical Association (WMA) sobre Principios Éticos para la Investigación Médica sobre Humanos, en su redacción vigente (6.ª, de 2000)⁷⁸, afirma en su artículo 29: “Los beneficios, riesgos y efectividad de un nuevo método deben contrastarse con los del mejor existente [...]. Esto no excluye el uso de placebos, o no tratamiento, cuando no haya un método de efectividad demostrada”. Para algunos advertiría contra todo uso de placebos, en la medida en que suponga la negación de tratamientos efectivos reconocidos, y apoyaría la “ortodoxia del control activo”. En realidad, su aplicación literal *eliminaría toda clase de ensayo clínico*, puesto que a los pacientes que reciban cualquier tratamiento experimental se les estaría denegando el mejor tratamiento *demostrado* hasta el momento. Ante la avalancha de críticas la WMA añadió en 2002 la siguiente nota aclaratoria a dicho artículo: “Un ensayo controlado por placebo puede ser éticamente aceptable, incluso cuando se disponga de terapias de efectividad probada bajo las siguientes circunstancias: –Cuando por razones metodológicas imperativas y metodológicamente sólidas es necesario determinar la eficacia o la seguridad de un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico; o –Cuando un método profiláctico, diagnóstico o terapéutico sea investigado para una afección menor y los pacientes que reciban el placebo no sean expuestos a ningún riesgo adicional de daño serio o irreversible. Deben observarse todas las demás disposiciones de la Declaración de Helsinki, especialmente la necesidad de una evaluación científica y ética apropiada”⁷⁸. Tal evaluación ética específica para cada estudio es precisa, puesto que, fuera de los casos extremos en los que está universalmente admitido tanto que se puede usar placebo cuando no existe ningún tratamiento efectivo con el que comparar el experi-

mental como que no se puede usar cuando ello ponga en peligro la vida del paciente, en las generalmente más frecuentes situaciones intermedias las calificaciones como “menor” o “serio” requieren un juicio contextualizado, que corresponde al comité ético oportuno. Afortunadamente, gran parte de los trastornos de los que se ocupa la andrología no suelen comportar riesgos directos de muerte o incapacidad grave, por lo que el uso de placebos, de efecto tan importante en este campo, estaría permitido en la investigación de la mayoría de los tratamientos relevantes. En todo caso, no se puede olvidar que la validez científica constituye una protección ética fundamental y que, a la inversa, una investigación no válida científicamente no puede considerarse ética por cuanto favorable para los sujetos participantes pueda parecer la relación riesgo/beneficio⁷³.

Un tema bien distinto es el uso de placebos en la práctica clínica. Su empleo deliberado, en su acepción más clásica de medicación inerte, suele rechazarse por asociarlo con charlatanería o engaño, lo que a la luz de los principios éticos imperantes de veracidad en la información y autonomía del paciente resulta inadmisibles. Irónicamente, hay buenas razones para pensar que los tratamientos con placebo se estén usando con profusión, de modo inadvertido, en gran parte de la práctica clínica contemporánea. Ello se debe a la abundancia de prescripciones inadecuadas por causas variadas, desde la ineficacia de los fármacos que se postulan para tratar muchos problemas (como “vasodilatadores cerebrales”, la mayoría de las prescripciones de vitaminas y otros “tónicos”) a errores diversos por parte del clínico, ya sea de diagnóstico (lo que probablemente lleva también a un tratamiento equivocado), de indicación terapéutica (como antibióticos para una infección viral) o de posología (como la, al parecer muy frecuente⁷⁹, administración de tranquilizantes y antidepresivos a dosis subterapéuticas y/o pautas subóptimas), con lo que todos esos tratamientos así prescritos podrían considerarse “placebos impuros”⁷⁹. El éxito aparente de tales intervenciones puede engañar al clínico y hacerle creer erróneamente que su diagnóstico y tratamiento fueron acertados, a lo que se ha llamado “ilusión terapéutica”⁸⁰, con las previsibles consecuencias negativas para la buena práctica clínica.

En realidad, cuanto aquí se ha expuesto muestra que un empleo legítimo del placebo en la clínica, incluyendo muchos aspectos de la práctica andrológica, no necesita de prescripciones engañosas, ni tampoco equivocadas. Entendido el placebo, en su acepción más amplia, como conjunto de actuaciones orientadas a ayudar al paciente complementarias de eventuales tratamientos específicos, una buena práctica clíni-

ca debería buscar la amplificación de su efecto. Como se ha señalado arriba, un componente primordial de éste es el poder del médico para hacer que el paciente se sienta mejor³. El clínico debe conocer el potencial de este importante recurso, adquirir las habilidades de comunicación necesarias para llevarlo a efecto (escuchar a los pacientes, proporcionarles las debidas explicaciones, expresar interés y dedicación, fomentar su percepción de control de la situación, etc.) y aprovecharlo en beneficio del paciente.

Bibliografía

- Brown-Séquard CE. Note on the effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet*. 1889;2:105-7.
- Cussons AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, Walsh JP. Brown-Séquard revisited: a lesson from history on the placebo effect of androgen treatment. *Med J Australia*. 2002;177:678-9.
- Thompson WG. Placebos: A review of the placebo response. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1637-43.
- Shapiro AK, Shapiro E. The placebo: Is it much ado about nothing? En: Harrington A, editor. *The placebo effect*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1999. p. 12-36.
- Diehl HS, Baker AB, Cowen DW. Cold vaccines: An evaluation based on a controlled study. *JAMA*. 1938;111:1168-73.
- Papakostas YG, Darras MD. Placebos, placebo effect, and the response to the healing situation: The evolution of a concept. *Epilepsia*. 2001;42:1614-25.
- Brown WA. The placebo effect. *Sci Am*. 1998;279:90-5.
- Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TW, Bhati KS. The placebo is powerful: Estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *J Clin Psychol*. 2005;61:835-54.
- Bendesky A, Sonabend AM. On Schleppfuss' path: the placebo response in human evolution. *Med Hypotheses*. 2005;64:414-6.
- De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2002;1:85-91.
- Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:19-29.
- Edwards M. Historical keywords – Placebo. *Lancet*. 2005;365:1023.
- Velasco Martín A. Introducción. En: Velasco Martín A, Alsásua del Valle A, Carvajal García-Pando A, Dueñas Laita A, de la Gala Sánchez F, García Méndez P, et al, editores. *Farmacología clínica y terapéutica médica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2004. p. 3-10.
- Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2001;357:757-62.
- Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *Canadian Med Assoc J*. 2004;170:1429-37.
- Hellstrom WJ, Elhilali M, Homering M, Taylor T, Gittleman M. Vardenafil in patients with erectile dysfunction: achieving treatment. *J Androl*. 2005;26:604-9.
- Waldinger MD. Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *Int J Impot Res*. 2003;15:309-13.
- Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughey S, for the Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2003;170:2333-8.
- Basson R, Brotto LA. Sexual psychophysiology and effects of sildenafil citrate in oestrogenised women with acquired genital arousal disorder and impaired orgasm: a randomised controlled trial. *Br J Obst Gynaecol*. 2003;110:1014-24.
- Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R. Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: A randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry*. 2000;157:239-43.
- Meston CM. A randomized, placebo-controlled, crossover study of ephedrine for SSRI-induced female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*. 2004;30:57-68.
- Jain P, Rademaker AW, McVary KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of a meta-analysis. *J Urol*. 2000;164:371-5.
- Aydin S, Odabas O, Ercan M, Kara H, Agargun MY. Efficacy of testosterone, trazodone and hypnotic suggestion in the treatment of non-organic male sexual dysfunction. *Br J Urol*. 1996;77:256-60.
- Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, Sebre T, Smith T, Bachand R, and the North American AA2500 T Gel Study Group. AA2500 Testosterone Gel Normalizes Androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2673-8.
- Seftel AD, Mack RJ, Secrest AR, Smith TM. Restorative increases in serum testosterone levels are significantly correlated to improvements in sexual function. *J Androl*. 2004;25:863-72.
- Clopper RR, Voorhess ML, MacGillivray MH, Lee PA, Mills B. Psychosexual behaviour in hypopituitary men: a controlled comparison of gonadotropin and testosterone replacement. *Psychoneuroendocrinology*. 1993;18:149-61.
- Wessells H, Roy J, Bannow J, Grayhack J, Matsumoto AM, Tenover L, et al. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61:579-84.
- Myers LS, Dixon J, Morrisette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:1124-31.
- Nathorst-Boos J, Wiklund I, Mattsson LA, Sandin K, von Schoultz B. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:656-60.
- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med*. 2000;343:682-8.
- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1582-9.
- Gerris J, Comhaire F, Hellemans P, Peeters K, Schoonjans F. Placebo-controlled trial of high-dose mesterolone treatment of idiopathic male infertility. *Fertil Steril*. 1991;55:603-7.
- Kamischke A, Behre HM, Bergmann M, Simoni M, Schafer T, Nieschlag E. Recombinant human follicle stimulating hormone for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Hum Reprod*. 1998;13:596-603.
- Kleijnen J, de Craen AJN. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet*. 1994;344:1347-9.
- Bland JM, Altman DG. Some examples of regression towards the mean. *BMJ*. 1994;309:780.
- Kapchuk J. The placebo effect in alternative medicine: Can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med*. 2002;136:817-25.
- Kapchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*. 2000;53:786-92.
- Snow KJ. Erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus – Advances in treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2002;2:282-7.
- Moerman DE, Jonas WB. Deconstructing the placebo effect and finding of the meaning response. *Ann Intern Med*. 2002;136:471-6.
- Franke RH, Kaul JD. The Hawthorne experiments: First statistical interpretation. *Amer Sociol Rev*. 1978;43:623-43.
- Brody H. The doctor as therapeutic agent: A placebo effect research agenda. En: Harrington A, editor. *The placebo effect*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1997. p. 77-92.
- Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JAC, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366:726-32.
- Johnson AG. Surgery as a placebo. *Lancet*. 1994;344:1140-3.
- De Craen AJ, Roos PJ, Leonard de Vries A, Kleijnen J. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of

- drugs and of their effectiveness. *BMJ*. 1996;313:1624-6.
45. Barsky AJ, Saintflor E, Rogers MP, Borns JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*. 2002;287:622-7.
46. 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.
47. Mas M. Hipertensión arterial, medicación antihipertensiva y disfunción eréctil: una perspectiva basada en la evidencia. *Rev Int Androl*. 2005;3:13-30.
48. Phillips DP, Ruth TE, Wagner LM. Psychology and survival. *Lancet*. 1993;342:1142-5.
49. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*. 1982; 8:379-94.
50. Senn S. Are placebo run ins justified? *BMJ*. 1997;314:1191.
51. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lamotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo response. *J Neurosci*. 2003;23:4315-23.
52. Vase L, Riley JL, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. 2002;99:443-52.
53. Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls SS. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain*. 1999;83:147-56.
54. Stefano GB, Fricchione GL, Slingsby BT, Benson H. The placebo effect and relaxation response: neural processes and their coupling to constitutive nitric oxide. *Brain Res Rev*. 2001;35:1-19.
55. Benson H, Beary JF, Carol MP. The relaxation response. *Psychiatry*. 1974;37:37-45.
56. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia – Imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295:1737-40.
57. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*. 2004;303:1162-7.
58. Lieberman MD, Jarcho JM, Berman S, Naliboff BD, Suyenobu BY, Mandelkern M, et al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage*. 2004;22:447-5.
59. Pariente J, White P, Frackowiak RSJ, Lewith G. Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture. *NeuroImage*. 2005;25:1161-7.
60. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiat*. 2002;159:728-37.
61. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*. 2005;46:957-69.
62. De la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's Disease. *Science*. 2001;293:1164-6.
63. De la Fuente-Fernández R, Phillips AG, Zamburlini M, Sossi V, Calne DB, Ruth TJ, et al. Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res*. 2002;136:359-63.
64. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2:654-7.
65. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999; 19:484-94.
66. Mas M, González-Mora JL, Louilot A, Solé C, Guadalupe T. Increased dopamine release in the nucleus accumbens of copulating male rats as evidenced by in vivo voltammetry. *Neurosci Lett*. 1990;110:303-8.
67. Mas M, Fumero B, González-Mora JL. Voltammetric and microdialysis monitoring of brain monoamine neurotransmitter release during sociosexual interactions. *Behav Brain Res*. 1995;71:69-79.
68. De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2004;56:67-71.
69. Fricchione G, Stefano GB. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Med Sci Monit*. 2005;11:MS54-65.
70. Critchley HD, Melmed RN, Featherstone N, Mathias CJ, Dolan RJ. Brain activity during biofeedback relaxation – A functional neuroimaging investigation. *Brain*. 2001;124:1003-12.
71. Kjaer TW, Bertelsen C, Piccini P, Brooks D, Alving J, Lou HC. Increased dopamine tone during meditation-induced change of consciousness. *Cognitive Brain Res*. 2002;13:255-9.
72. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342:1887-92.
73. Emanuel EJ, Miller FG. The ethics of placebo-controlled trials: a middle ground. *N Engl J Med*. 2001;345:915-9.
74. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001;344:1594-602.
75. Leber P. The use of placebo control groups in the assessment of psychiatric drugs: an historical account. *Biol Psychiatry*. 2000;47:699-706.
76. Lasagna L. Placebos and controlled trials under attack. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979;15:373-4.
77. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. *Ann Intern Med*. 2000;133:455-63.
78. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Edinburgh, Scotland. 2000. Disponible en: www.wma.net/e/policy
79. Laporte JR, Figueras A. Placebo effects in psychiatry. *Lancet*. 1994;344:1206-9.
80. Thomas KB. The placebo in general practice. *Lancet*. 1994; 344:1066-7.