

J. M. J. Ramos

Efecto placebo y dolor: bases cerebrales

Departamento de Psicología Experimental
y Fisiología del Comportamiento
Facultad de Psicología
Universidad de Granada

Introducción. Cualquier tratamiento farmacológico está rodeado por un contexto psicosocial que contribuye parcialmente al resultado de la terapia. El efecto placebo es la mejora que se observa tras un tratamiento simulado en el que, sin saberlo el sujeto, éste se ve expuesto exclusivamente al contexto psicosocial que rodea al tratamiento sin beneficiarse del efecto «farmacodinámico» puro del fármaco. El objetivo del presente trabajo es revisar qué regiones cerebrales y qué mecanismos neuroquímicos son responsables de la analgesia inducida por placebo.

Método y resultados. Estudios muy recientes, empleando técnicas de neuroimagen funcional, han sugerido que cuando se desarrollan expectativas de analgesia por un tratamiento simulado (placebo) se produce un aumento de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral y orbitofrontal. Estos incrementos se detectan anticipatoriamente antes de la experiencia de dolor, lo que sugiere que dichas estructuras podrían formar parte de un sistema comprometido en el control cognitivo del dolor. Una vez el sujeto experimenta el estímulo nociceptivo, diversos estudios han observado que el placebo produce una reducción de actividad importante en regiones corticales clásicamente asociadas al procesamiento nociceptivo, ínsula anterior y cíngulo rostral, principalmente. En estas regiones la atenuación del procesamiento del dolor parece estar mediada por la liberación de opioides.

Conclusiones. En la analgesia por placebo se coordinan, al menos, dos sistemas cerebrales anatómicamente diferenciados. El mecanismo inductor parece localizarse prefrontalmente activándose en primer lugar. Este sistema ejercería influencia sobre otras regiones corticales (cíngulo e ínsula) atenuando en estos niveles superiores el procesamiento de información nociceptiva.

Palabras clave:
Analgesia. Cíngulo. Corteza prefrontal. Dolor. Placebo. Receptores opioides.

Correspondencia:
Juan Manuel Jiménez Ramos
Departamento de Psicología Experimental
y Fisiología del Comportamiento
Facultad de Psicología
Universidad de Granada
18071 Granada
Correo electrónico: jmjrmos@ugr.es

Recibido el 27-3-06
Aceptado el 7-6-06

Placebo effect and pain: brain bases

Introduction. All pharmacological treatment is surrounded by a psychosocial context that contributes in part to the outcome of the therapy. The placebo effect is the improvement observed after a simulated treatment in which the subject, without his or her knowledge, is exposed only to the psychosocial context surrounding the treatment, without receiving the pure «pharmacodynamic» effect of the medication. The aim of this paper is to examine which brain regions and neurochemical mechanisms are responsible for the analgesia resulting from the placebo.

Method and results. Recent studies using functional neuroimaging methods have suggested that when expectations of analgesia arise because of a simulated treatment (placebo) there is an increase in the activity of the dorsolateral and orbitofrontal prefrontal cortices. These increments are detected early on, before the experience of pain, which suggests that these structures could be part of a system that is involved in the cognitive control of pain. Several studies have found that once the subject experiences the nociceptive stimulus, the placebo causes a significant reduction in the activity of cortical regions classically associated with nociceptive processing, mainly the anterior insula and the rostral cingulate. In these regions the attenuation of the pain processing seems to be mediated by the release of opioids.

Conclusions. In placebo analgesia at least two anatomically differentiated cerebral systems work together. The guiding mechanism, which appears to be located prefrontally, is activated first. This system would influence other cortical regions (cingulate and insula), attenuating the processing of nociceptive information at these higher levels.

Key words:
Analgesia. Cingulate. Prefrontal cortex. Pain. Placebo. Opioid receptors.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad el hombre ha creído que determinadas actitudes y expectativas ejercen una influencia posi-

tiva sobre el control del cuerpo y la salud. Un ejemplo actual de lo anterior es el efecto placebo. Para comprender adecuadamente este fenómeno hay que tener en cuenta que cualquier tratamiento farmacológico está rodeado por un contexto psicosocial que podría afectar al resultado terapéutico. Para analizar el efecto específico del contexto que rodea al tratamiento se hace necesario eliminar la acción producida por la terapia (p. ej., la administración de un fármaco determinado) y reproducir en todos los aspectos el contexto psicosocial concreto. Lo anterior se lleva a cabo aplicando un tratamiento simulado (es decir, un placebo). Así, el paciente cree que el tratamiento que está recibiendo es «farmacológicamente» efectivo y espera una mejora clínica. El efecto placebo es la mejora que se observa tras el tratamiento simulado. Por ejemplo, en el caso del dolor, el propio contexto asociado a la terapia podría, sin la aplicación de fármaco analgésico alguno, reducir o eliminar el procesamiento nociceptivo, alcanzándose una analgesia significativa¹.

En la investigación psicofarmacológica, en la mayoría de las ocasiones se persigue el objetivo contrario al anterior, es decir, eliminar el componente placebo (psicosocial) en una situación terapéutica concreta y analizar exclusivamente el efecto farmacodinámico puro de un tratamiento aislado de cualquier contaminación psicológica. Sin embargo, en estos casos se revela también de una manera inesperada el «poder terapéutico» del contexto (el placebo) puesto que, por mero rigor metodológico, se hace necesario comparar la acción exclusiva del fármaco con un grupo control en el que se administra el fármaco más contexto. Para eliminar el contexto en el que se aplica un tratamiento dado, el paciente no puede saber de ningún modo que se le está inyectando un fármaco; por tanto, éste es inyectado «a escondidas» mediante una bomba de infusión sin que el propio sujeto se percate de ello en un momento en el que no hay nadie en su entorno. Utilizando este procedimiento en pacientes con dolor postoperatorio debido a cirugía oral se observó que una inyección «a escondidas» de 6-8 mg de morfina producía una analgesia similar a la obtenida tras una inyección a la vista de solución salina, en la que se le indicaba al sujeto verbalmente que produciría analgesia (placebo). Para obtener una analgesia superior a la obtenida con el placebo es necesario administrar, como mínimo, 12 mg de morfina «a escondidas». Esto indica que una inyección de morfina, por ejemplo, a la vista del paciente (efecto farmacodinámico más contexto), lo cual afortunadamente representa la práctica habitual, es más efectiva que una inyección «a escondidas» (efecto farmacodinámico solo), dado que en el último caso el componente placebo está ausente^{2,3}.

El efecto placebo es, por tanto, un fenómeno psicobiológico y se considera un buen modelo para investigar cómo la actividad mental compleja, como los procesos cognitivos asociados a las expectativas de curación, interactúa con diferentes sistemas cerebrales para promover respuestas fisiológicas y conductuales más adaptativas. Por otro lado, este fenómeno debería ampliar nuestra concepción acerca de los

límites de las capacidades endógenas de adaptación de nuestro propio organismo; la idea es que el mundo «subjetivo» de las personas, incluyendo las expectativas, valores y creencias, presentan correlatos que es posible investigar, y que dichos mecanismos neurales pueden modular positivamente procesos perceptivos básicos y ciertos aspectos homeostáticos⁴.

En la presente revisión nos centraremos sólo en el efecto placebo en la percepción del dolor, aunque recientemente dicho fenómeno ha comenzado a estudiarse también en campos tan dispares como la terapia de la depresión y la enfermedad de Parkinson^{5,6}. Ésta es un área de investigación joven, pero de gran actividad debido a su inmenso interés básico y aplicado, por lo que en los próximos años se cree que experimentará una rápida evolución.

ALGUNOS ASPECTOS METODOLÓGICOS

El diseño típico habitualmente utilizado para estudiar el efecto analgésico de cualquier fármaco es el de doble ciego. En este caso a un grupo de pacientes se les aplica el tratamiento activamente, mientras que a un segundo grupo se les proporciona un placebo (tratamiento simulado) que es igual al del primer grupo en todo, salvo en la sustancia aplicada. Puesto que es un diseño de doble ciego, ni el investigador ni los pacientes conocen a qué grupo pertenece el sujeto. A los pacientes se les dice que van a recibir o el tratamiento activo o el placebo, con una probabilidad del 50%. Para concluir que el tratamiento activo es efectivo, sus efectos deben ser superiores a los obtenidos en el grupo placebo. Sin embargo, para nuestros intereses queda claro que utilizando este procedimiento es imposible aislar fiablemente el efecto placebo. La única manera de apreciar dicho efecto es introduciendo un segundo grupo control que recibe el tratamiento activo pero «a escondidas», sin saberlo el propio sujeto. De esta manera se elimina específicamente el contexto psicosocial y las expectativas cognitivas de alivio del paciente, dejando al fármaco administrado como único responsable de la mejora observada⁷.

La importancia de esta modificación en el diseño puede captarse mejor al revisar el efecto de la proglumida, un antagonista de la colecistoquinina, sobre la percepción del dolor. El grupo de Benedetti en la Universidad de Turín, uno de los más importantes del mundo en el estudio del placebo, demostró en 1995 que la proglumida era más eficaz que el placebo y el placebo más que la ausencia de tratamiento como analgésico⁸. De acuerdo con un punto de vista clásico (diseño doble ciego), estos resultados podrían interpretarse sugiriendo que la proglumida era un buen analgésico que actuaba sobre las vías de transmisión de dolor, mientras que el placebo reducía el dolor porque el sujeto desarrollaba expectativas de analgesia. Sin embargo, esta conclusión basada en el esquema metodológico clásico es totalmente errónea dado que la inyección de proglumida «a escondidas» era totalmente inefectiva como analgésico^{1,8,9}.

La conclusión del estudio anterior es clara. En primer lugar, un fármaco analgésico podría reducir el dolor porque presenta un efecto farmacodinámico sobre las vías de procesamiento de dolor, en cuyo caso el efecto analgésico del mismo debe ser superior al observado en la condición placebo. En este caso la inyección «a escondidas» todavía debería producir un efecto significativo. En segundo lugar, el efecto analgésico podría deberse a una acción sobre el sistema cerebral asociado a la génesis de expectativas de analgesia (placebo), en cuyo caso habría que demostrar que la inyección «a escondidas» del fármaco no produce absolutamente efecto analgésico alguno, tal como se observa tras la administración de proglumida (fig. 1).

PROCESOS SUBYACENTES A LA ANALGESIA POR PLACEBO

Un aspecto controvertido, previo a cualquier discusión sobre sus bases cerebrales, es el referente a los diferentes mecanismos que median este fenómeno y cuándo éstos son opioides frente a no opioides. Al parecer, el efecto placebo puede obtenerse ante la mera expectativa de mejora del dolor^{1,10,11}, o bien por condicionamiento clásico^{12,13}. Según Amanzio y Benedetti¹⁴, dependiendo de cuál de los procesos anteriores entre en juego, los sistemas neuroquímicos subyacentes serán opioides frente a no opioides, respectivamente. En el estudio de Amanzio y Benedetti se indujo placebo por medio de expectativas de mejora, condicionamiento clásico (empleando un fármaco como estímulo incondicionado [EI]) o mediante una combinación de ambos procedimientos, en sujetos con dolor isquémico en uno de los brazos. El condicionamiento fue realizado empleando morfina o ketorolaco, siendo este último un analgésico no opioide. Los principales resultados indicaron que las expectativas de mejora producían un efecto placebo que era completamente bloqueado por la naloxona, un conocido antagonista opioide. Lo mismo ocurría cuando se empleaban simultáneamente expectativas de mejora y condicionamiento clásico usando como EI morfina. Cuando sólo se empleaba condicionamiento

con morfina se inducía igualmente placebo reversible mediante naloxona. Por el contrario, el condicionamiento con ketorolaco junto con las expectativas de mejora daba lugar a placebo, que sólo era reversible parcialmente por naloxona. Finalmente, el condicionamiento con ketorolaco sólo producía placebo insensible a la administración de naloxona. Por tanto, según el procedimiento empleado era posible evocar respuestas placebo de naturaleza distinta, las cuales eran total o parcialmente bloqueadas por naloxona o bien insensibles. En conclusión, los factores cognitivos como las expectativas de mejora producen una analgesia por placebo mediada completamente por sistemas opioides endógenos. Por su parte, el condicionamiento activa subsistemas específicos; así, si el condicionamiento se lleva a cabo con opioides, el placebo es mantenido por sistemas opioides; sin embargo, si el condicionamiento se realiza mediante fármacos no opioides, otros mecanismos de naturaleza no opioidea parecen dar cuenta del efecto placebo analgésico conseguido.

El placebo activado por opioides endógenos y generado por expectativas cognitivas de alivio del dolor presenta una especificidad somatotópica. En un estudio realizado por el grupo de Benedetti se inyectó subcutáneamente capsaicina, que produce una sensación dolorosa de quemazón, simultáneamente en cuatro puntos del organismo: la mano izquierda, la derecha, el pie derecho y el izquierdo¹⁵. El placebo se indujo mediante la aplicación de crema sobre sólo una de estas partes del cuerpo, haciéndoles creer a los sujetos que era un potente analgésico local. Bajo estas condiciones se observó que el efecto placebo ocurría únicamente sobre la zona tratada y no sobre el resto de las regiones simultáneamente estimuladas con capsaicina. El placebo era abolido completamente mediante la inyección intravenosa de naloxona. Por tanto, la expectativa de alivio dirigida sobre una zona corporal concreta induce placebo opioide sólo sobre dicha zona. Y lo más importante: la liberación de opioides activada por el placebo no es generalizada, no actúa sobre todo el organismo, sino que es específica y ejerce su acción sólo sobre la región corporal a la que se dirigen las expectativas de analgesia.

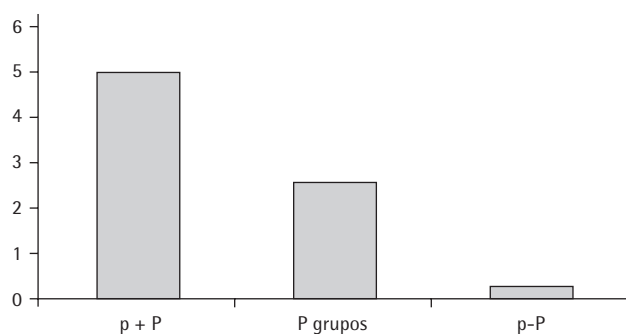


Figura 1 | Analgesia producida por la inyección de proglumida más placebo (p + P), placebo solo (P) o proglumida «a escondidas» (p-P). Adaptado del estudio de Benedetti et al¹⁸.

NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DE LA ANALGESIA INDUCIDA POR PLACEBO

El estudio de los correlatos nerviosos que subyacen al placebo y cómo éstos explican la atenuación del dolor constituye un área de investigación reciente, claramente impulsada por el desarrollo de las modernas técnicas de neuroimagen funcional¹⁶.

De los pocos trabajos publicados hasta la fecha sobre las bases anatómicas del efecto placebo, destaca especialmente el comunicado por el grupo de Wager, del Departamento de Psicología de la Universidad de Michigan, realizado mediante imagen por resonancia magnética funcional (RMf), publicado en 2004 en la revista *Science*¹⁷. Las hipóte-

sis de partida del trabajo de Wager et al. fueron las siguientes: primero, el placebo debe modular la actividad de regiones cerebrales directamente implicadas en el procesamiento del dolor. Concretamente el placebo inhibiría el procesamiento nociceptivo en regiones cerebrales específicas. En segundo lugar, las regiones implicadas en el desarrollo de las expectativas de analgesia deberían activarse con anticipación al dolor. Un aspecto fundamental aportado por este estudio es que emplea un diseño de ensayo único que permite disociar la actividad cerebral inducida por el placebo en dos momentos distintos: en una fase de anticipación al dolor, en la que se le comunica al sujeto que va a recibir un placebo, pero todavía no se presenta el estímulo nociceptivo, y en una fase posterior, o fase que podríamos llamar de dolor, en la que se aplica el estímulo nociceptivo.

En efecto, el equipo de Wager observó que durante la presentación del estímulo nociceptivo el placebo atenuaba significativamente la actividad de una serie de estructuras clásicamente implicadas en el procesamiento del dolor. Entre éstas se encontraban la zona más rostral de la corteza cingulada anterior, la ínsula anterior y el tálamo, fundamentalmente. Además, la magnitud en la que se reducía la actividad en dichas regiones se correlacionaba positivamente con la reducción de dolor comunicada por los sujetos (un 22% de reducción). Es interesante señalar que estas mismas regiones se encuentran comprometidas en la analgesia por placebo asociada al tratamiento con acupuntura¹⁸. Por tanto, dado que la actividad en el cíngulo anterior y en particular en la ínsula anterior está asociada a la experiencia subjetiva de dolor¹⁹ y a otros estados emocionales negativos²⁰, parece plausible suponer que la reducción en la percepción del dolor producida por el placebo podría ser explicada, al menos en cierto grado, por su efecto sobre estas regiones corticales.

En relación con las zonas activadas durante la fase de anticipación del dolor, Wager et al.¹⁷ observaron que las expectativas de alivio del dolor producían un aumento de actividad bilateral en amplias regiones de la corteza prefrontal, principalmente en la corteza prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann; PDL) y en la corteza orbitofrontal (área 11 de Brodmann; POB). Este incremento se correlacionaba positivamente con la respuesta placebo medida tanto conductualmente (a partir de la reducción de dolor comunicada por los sujetos) como neuralmente (a partir de la reducción de actividad cerebral registrada en la corteza cingulada anterior e ínsula anterior mediante RMf). Por tanto, las expectativas de reducción del dolor generadas por el placebo parecen depender especialmente de la actividad prefrontal. Esto último podría explicar el hecho de que la atrofia de la corteza prefrontal dorsolateral en sujetos con dolor crónico reduzca significativamente la respuesta placebo en estos pacientes²¹.

Es importante destacar que durante la fase de anticipación el grupo placebo también mostró un incremento de actividad neural en las proximidades de la sustancia gris pe-

riacueductal (SGP), región que contiene una elevada concentración de receptores opioides y origen de eferencias hacia la médula espinal^{19,22}. El aumento en la actividad de la SGP se correlacionaba positivamente tanto con el efecto placebo conductual (reducción de dolor) como neural (reducción de actividad cerebral en cíngulo anterior e ínsula anterior). Asimismo, el incremento de actividad detectada en la SGP se correlacionó positivamente con el observado en la PDL y POB. Curiosamente, durante esta fase de anticipación la región rostral del giro cingulado anterior (área 24 de Brodmann) resultó también fuertemente activada. Esta zona coincide con la región que experimenta una reducción de activación durante la fase de dolor, lo que sugiere que el cíngulo rostral no sólo interviene en el procesamiento del dolor propiamente dicho, sino que es parte también de la red neural comprometida en el control cognitivo del dolor.

Para finalizar, ¿qué significación funcional presenta la activación de la SGP durante la fase de expectativa/anticipación de placebo? Es bien conocido el control que ejerce esta región mesencefálica sobre circuitos espinales asociados a la transmisión del dolor²³. Por otra parte, la SGP recibe aferencias desde la ínsula, la región rostral del cíngulo (área 24 de Brodmann), el núcleo *accumbens*, la amígdala y la corteza frontal²⁴⁻²⁶. En tercer lugar, la microestimulación de la corteza orbitofrontal en ratas atenúa temporalmente los reflejos nociceptivos, siendo bloqueado este efecto por lesiones en la SGP^{27,28}. Por tanto, globalmente todos estos datos sugieren que la activación de las regiones prefrontales, entre otras, podrían poner en funcionamiento, justo antes de la aparición de la estimulación nociceptiva, un sistema analgésico cerebroespinal que reduciría el dolor a nivel espinal.

En síntesis, la analgesia alcanzada por el placebo parece depender de la acción conjunta de dos mecanismos puestos en marcha, presumiblemente, por la corteza prefrontal: primero, la activación del mencionado circuito cerebroespinal con origen en la SGP; en segundo lugar, se produciría una atenuación del procesamiento nociceptivo dentro del propio encéfalo (corteza cingulada anterior e ínsula anterior) en regiones asociadas fundamentalmente al procesamiento del componente afectivo del dolor (fig. 2).

LIBERACIÓN DE OPIOIDES ENDÓGENOS EN LA ANALGESIA POR PLACEBO

Como se ha señalado en apartados anteriores, diversas pruebas implican al sistema opioide endógeno y sus receptores μ -opioides como mediadores del efecto placebo cuando el sujeto genera expectativas de analgesia. Desde la década de 1980 se sabe que este mismo sistema neuroquímico está implicado en un número amplio de funciones relacionadas con la esfera emocional²⁹⁻³⁷.

La primera prueba que sugirió la participación de los receptores μ -opioides en la analgesia por placebo fue apor-

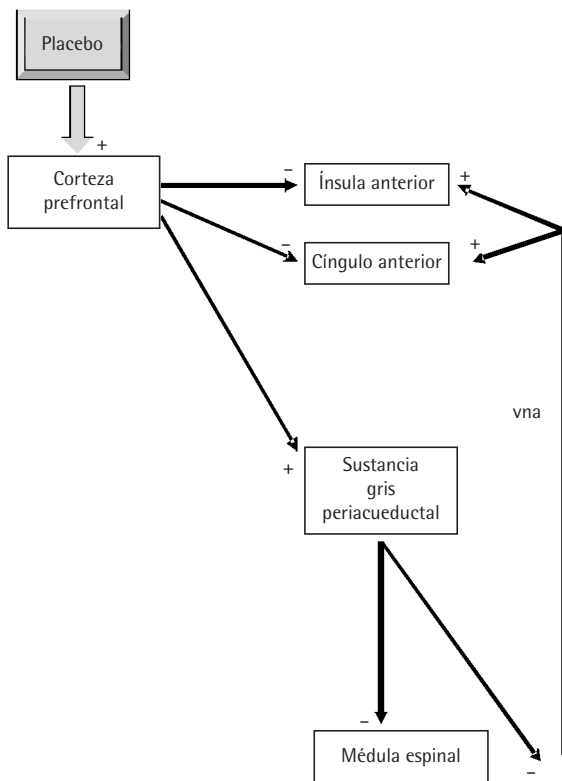


Figura 2 | Regiones cerebrales implicadas en la analgesia por placebo. La corteza prefrontal se activaría anticipadamente ante expectativas de analgesia. Según parece, la analgesia se produciría por: 1) la atenuación del procesamiento de información nociceptiva en la ínsula anterior y cíngulo anterior, principalmente, y 2) por la activación de un circuito analgésico cerebroespinal originado en la sustancia gris periacueductal. vna: vías nociceptivas ascendentes.

tada por Levine et al. en 1978, obteniéndose resultados similares en años siguientes con procedimientos muy parecidos^{38,39}. En general en estos estudios la aplicación de placebo con expectativas de analgesia reducía significativamente el dolor clínico o experimental inducido en los sujetos; sin embargo, la inyección de naloxona, bien abiertamente a la vista de los sujetos o «a escondidas», bloqueaba el efecto placebo, lo que sugería claramente una mediación opioide endógena en dicho fenómeno.

El siguiente paso importante para la comprensión de la base neuroquímica del efecto placebo fue dado por el grupo de Martín Ingvar del Karolinska Institute de Estocolmo⁴⁰. Estos autores, empleando la tomografía por emisión de positrones (PET), descubrieron que tanto la administración de remifentanilo (un agonista de los receptores μ -opioides) como la aplicación de placebo con expectativas de analgesia activaban la misma región cerebral, concretamente la zona más rostral de la corteza cingulada anterior. Recuérdese que recientemente Wager et al. concluyeron que esta región forma parte del sistema comprometido en el control cogni-

tivo del dolor. En esta zona estudios recientes realizados en seres humanos han demostrado una alta concentración de receptores μ -opioides^{41,42}. Por tanto, el hecho de que una de las regiones cerebrales más activas por el placebo coincide con una zona de alta concentración de receptores μ -opioides apoyaba la idea de un probable vínculo funcional o mecanismo neural común entre la analgesia inducida por placebo y el sistema opioide endógeno.

El paso definitivo que demostró directamente *in vivo* la liberación de opioides endógenos por placebo en el cerebro de seres humanos lo dio el grupo de Zubieta en la Universidad de Michigan, cuyos resultados se publicaron en agosto de 2005 en un magistral artículo en *The Journal of Neuroscience*⁴³. En este estudio los autores emplearon PET y carfentanilo (C¹¹), un agonista selectivo de los receptores μ -opioides. Bajo estas condiciones la activación *in vivo* de este sistema de neurotransmisión es inferida a través de la reducción del agonista radiactivo que se une a los receptores μ -opioides. En otras palabras, en el grupo control (no placebo) en el que se supone que no está funcionando específicamente este sistema de neurotransmisión, la ocupación de los receptores μ -opioides por el carfentanilo (C¹¹) debería ser del 100%. Sin embargo, en el grupo experimental (placebo) en el que se supone que dicho sistema está activado y gran parte de los receptores opioides están ocupados por la liberación de opioides endógenos se debería operar una reducción en la magnitud de carfentanilo (C¹¹) que se ligue a dichos receptores. La magnitud de dicha reducción constituye un índice del grado en el que se ha activado el sistema opioide endógeno durante la condición placebo.

Utilizando el procedimiento anterior, Zubieta et al. compararon la activación del sistema μ -opioide durante dos condiciones experimentales: aplicación sostenida de dolor frente a aplicación sostenida de dolor más placebo. Los resultados indicaron que el sistema opioide se activaba significativamente más durante la condición de placebo. Concretamente, las regiones en las que se operó una liberación significativa de opioides (dolor frente a dolor más placebo) fueron: corteza prefrontal dorsolateral (área 8 y 9 de Brodmann), corteza cingulada rostral (área 24 y 25 de Brodmann), corteza insular anterior y núcleo *accumbens*. Otra área de menor actividad que las anteriores, cercana a la significación, fue la corteza insular posterior. Después de la aplicación del estímulo nociceptivo los sujetos debían evaluar el dolor experimentado. Evidentemente, los sujetos pertenecientes al grupo experimental (dolor más placebo) manifestaban significativamente más analgesia que los pertenecientes al grupo control (dolor). Un aspecto interesante de este estudio fue la correlación entre la magnitud del efecto placebo comunicado por los sujetos experimentales y la magnitud de activación del sistema opioide endógeno en regiones específicas. En todos los casos dichas correlaciones resultaron significativas (corteza cingulada anterior, corteza insular anterior y núcleo *accumbens*). Por otro lado, la activación de este sistema de neurotransmisión en la corteza prefrontal dorsolateral, a diferencia del resto de las estruc-

turas descritas anteriormente, fue asociado con la magnitud de analgesia esperada por los participantes *antes* de la administración del estímulo nociceptivo. Consistente con esta observación recuérdese que Wager et al.¹⁷ demostraron que esta misma región se activaba bilateralmente durante la fase de anticipación en la analgesia por placebo. Por tanto, estos datos nuevamente sugieren que la función atribuida comúnmente a la corteza prefrontal dorsolateral en la organización temporal y la planificación de la conducta podría extenderse hasta las respuestas neuroquímicas que median la analgesia por placebo⁴⁴. Por último, todos estos datos dan sentido funcional a una serie de observaciones previas que demuestran, tanto en animales como en seres humanos, la presencia de altas concentraciones de receptores μ -opioides en las regiones descritas por Zubieta et al.^{42,45,46}.

Gran parte de las zonas cerebrales en las que el placebo incrementa la neurotransmisión opioide coinciden con las observadas por Wager et al.¹⁷ en las que el placebo producía una reducción de actividad (corteza cingulada anterior e ínsula anterior, principalmente). Con respecto a estas dos últimas regiones, numerosos estudios han asociado la corteza cingulada anterior⁴⁷⁻⁵⁵ y la ínsula anterior^{19,20,56,57} con aspectos afectivo-emocionales del dolor. Por tanto, dada la significación funcional de estas zonas en el análisis profundo del dolor y de información afectiva, parece que representan zonas diana importantes donde atajar de manera eficaz la experiencia dolorosa. El estudio de Zubieta indica que los mecanismos subyacentes en ambas zonas en la analgesia por placebo implican la liberación de opioides endógenos.

CONCLUSIONES

La analgesia por placebo, en la que la mera creencia de que un tratamiento dado es eficaz para la reducción del dolor aun sin efecto farmacodinámico alguno, es un efecto real y fácilmente cuantificable en términos neurales y no una simple apreciación subjetiva de alivio. A favor de esta idea, recientemente algunas investigaciones han mostrado que el placebo produce un aumento en la actividad cerebral de la corteza prefrontal dorsolateral y de regiones cercanas a la SGP. Estos cambios se producen justo antes de la aplicación del estímulo nociceptivo. El hecho de que estas zonas se activen con anticipación a la experiencia de dolor sugiere que podrían ejercer control sobre otras regiones cerebrales esenciales implicadas directamente en el procesamiento nociceptivo. De acuerdo con esta idea, estudios recientes indican que la analgesia por placebo reduce la actividad nerviosa de la corteza anterior del cíngulo y de la ínsula anterior, principalmente. Dado que estas regiones están asociadas al procesamiento de aspectos afectivo-emocionales del dolor, lo anterior hace pensar que al menos parte de la analgesia por placebo se ejerce centralmente, reduciendo el procesamiento de información nociceptiva a nivel superior. Por último, datos muy recientes indican que el placebo produce analgesia en estos niveles superiores debido a la liberación de opioides endógenos y a la activación de receptores μ -opioides.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por un proyecto de investigación concedido por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica) al autor (BSO2001-3013).

BIBLIOGRAFÍA

1. Colloca L, Benedetti M. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature Rev Neurosci* 2005;6:545-52.
2. Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature* 1984;312:755-6.
3. Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields HL. Analgesic responses to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain* 1981;10:379-89.
4. Wager TD. The neural bases of placebo effects in pain. *Curr Direct Psychol Sci* 2005;14:175-9.
5. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002;159:728-37.
6. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005;25:10390-402.
7. Kirsch I, Weixel LJ. Double-blind versus deceptive administration of a placebo. *Behav Neurosci* 1988;102:319-23.
8. Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 1995;346:1231.
9. Wiertelak EP, Maier SF, Watkins LR. Cholecystokinin antianalgesia: safety cues abolish morphine analgesia. *Science* 1992;256:830-3.
10. Wager TD, Nitschke JB. Placebo effects in the brain: linking mental and physiological processes. *Brain Behav Immun* 2005; 19:281-2.
11. Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003;23:4315-23.
12. Voudouris NJ, Connie LP, Coleman G. Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain* 1989;38:109-16.
13. Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull* 2004;130:324-40.
14. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* 1999; 19:484-94.
15. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci* 1999;19:3639-48.
16. Ingvar M, Hsieh JC. The image of pain. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of pain*. London: Harcourt Publishers Limited, 1999; p. 215-34.
17. 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.
18. Kong J, Gollub RC, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, et al. Brain activity associated with expectancy enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2006;26:381-8.

19. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Therosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000;3:184-90.
20. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004;303:1157-62.
21. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RB, Harden RM, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24:10410-5.
22. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of pain*. London: Harcourt Publishers Limited, 1999; p. 309-29.
23. Fields HL. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:565-75.
24. Bragin EO, Yeliseeva ZV, Vasilenko GF, Meizerov EE, Chuvín BT, Durinyan RA. Cortical projections to the periaqueductal grey in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *Neurosci Lett* 1984;51:271-5.
25. Ma QP, Han JS. Neurochemical studies on the mesolimbic circuitry of antinociception. *Brain Res* 1991;566:95-102.
26. Rizvi TA, Ennis M, Shipley MT. Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA study. *J Comp Neurol* 1992;315:1-15.
27. Zhang S, Tang JS, Yuan B, Jia H. Inhibitory effects of electrical stimulation of ventrolateral orbital cortex on the rat jaw-opening reflex. *Brain Res* 1998;813:359-66.
28. Zhang S, Tang JS, Yuan B, Jia H. Inhibitory effect of electrically evoked activation of ventrolateral orbital cortex on the tail-flick reflex are mediated by periaqueductal gray in rats. *Pain* 1997;72:127-35.
29. Watkins L, Mayer D. Organization of endogenous opiate and non-opiate pain control systems. *Science* 1982;216:1185-92.
30. Rubinstein M, Mogil JS, Japon M, Cham EC, Allen RG, Low MJ. Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site directed mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3995-4000.
31. Sora I, Takahashi N, Funada M, Ujike H, Revay RS, Donovan DM, et al. Opiate receptor knockout mice define mu-receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine induced analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1544-9.
32. Zubieta JK, Smith Y, Bueller J, Xu Y, Kilbourn M, Meyer C, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001;293:311-5.
33. Kalin N, Shelton S, Barksdale C. Opiate modulation of separation-induced distress in non-human primates. *Brain Res* 1988;440:285-92.
34. Nelson EE, Panksepp J. Brain substrates of infant-mother attachment: contribution of opioids, oxytocin, and norepinephrine. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22:437-52.
35. Filliol D, Ghazizadeh S, Chluba J, Martin M, Matthes H, Simonin F. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet* 2000;25:195-200.
36. Zubieta JK, Ketter TA, Bueller JA, Xu Y. Regulation of human affective responses by anterior cingulate and limbic mu-opioid neurotransmission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1145-53.
37. Moles A, Kieffer BL, D'Amato FR. Deficit in attachment behavior in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Science* 2004;304:1983-6.
38. Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature* 1983;306:264-5.
39. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet* 1978;2:654-7.
40. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Karlsson K, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia: imaging a shared neuronal network. *Science* 2002;295:1737-40.
41. Casey K, Svensson P, Morrow T, Raz J, Jone C, Minoshima S. Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. *J Neurophysiol* 2000;84:525-33.
42. Schlaepfer T, Strain E, Greenberg B, Preston K, Lancaster E, Bigelow G, et al. Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists subjective and cerebral blood flow effects. *Am J Psychiatry* 1998;155:470-3.
43. Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 2005;25:7754-62.
44. Kerns JG, Cohen JD, McDonald AW, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023-6.
45. Gross-Isseroff R, Dillon K, Israeli M, Biegon A. Regionally selective increases in mu opioid receptor density in the brains of suicide victims. *Brain Res* 1990;530:312-6.
46. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-receptor mRNA expression in the rats CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci* 1995;18:22-9.
47. Talbot J, Marrett S, Evans A, Meyer E, Bushnell M, Duncan G. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991;251:1355-8.
48. Davis K, Wood M, Crawley A, Mikulis D. fMRI of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. *NeuroReport* 1995;7:321-5.
49. Gelnar P, Krauss B, Sheeche P, Szeverenty N, Apkarian A. A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *NeuroImage* 1999;10:460-82.
50. Willloch F, Rosen G, Tolle T, Oye, I, Wester H. Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 2000;48:842-9.
51. Rainville P, Duncan G, Price D, Carrier B, Bushnell M. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968-71.
52. Tolle T, Kaufmann T, Siessmeier T. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a PET correlation analysis. *Ann Neurol* 1999;45:40-7.
53. Coghill R, Sang C, Maisog J, Iadarola M. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999;82:1934-43.
54. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 2001;86:402-11.
55. Hsieh J, Stone-Elander S, Ingvar M. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a PET study. *Neurosci Lett* 1999;262:61-4.
56. Casey K. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7668-74.
57. Phan K, Wager T, Taylor S, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 2002;16:331-48.