

Analgesia por placebo sin expectativa, el deporte, y la marihuana endógena

Dr. Horacio Vanegas

Miembro Correspondiente, Academia Nacional de Medicina, Venezuela

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

email: horaciovan@gmail.com

RESUMEN

El objetivo del presente artículo es mostrar evidencias de que un paciente, al recibir repetidamente una manipulación con analgésicos, puede quedar condicionado a que más tarde la misma manipulación, aunque ahora carezca de analgésicos, le produzca analgesia por placebo. Además de experimentos pioneros en este tema, son analizados aquí hallazgos científicos que les sirven de apoyo, entre los cuales se cuentan aportes del autor sobre el conocimiento del sistema descendente de control nociceptivo.

Palabras clave: Placebo. Opioides endógenos. Endocannabinoides. Mente. Cerebro. Sistema descendente de control nociceptivo.

SUMMARY

The objective of the present article is to show evidence that patients who receive repeated manipulations with analgesics may become conditioned to later respond with placebo analgesia upon similar manipulations even if these contain no analgesics. In addition to pioneer experiments on this topic, previous experiments that support them are herein analysed, including contributions by the author to an understanding of the descending nociceptive control system.

Key words: Placebo. Endogenous opioids. Endocannabinoids. Mind. Brain. Descending pain control system.

La experiencia subjetiva, mental, que llamamos dolor se produce cuando impulsos nerviosos provenientes del tálamo activan a las neuronas de ciertas regiones de la corteza cerebral. Hoy se sabe que estas neuronas se encuentran en regiones como la corteza somatosensorial primaria y secundaria, la corteza del cíngulo (área 24 de Brodmann) y la ínsula, que junto con el tálamo constituyen la llamada matriz del dolor (1-3). Hasta mediados del siglo XX se consideraba que la experiencia del dolor era el resultado de la activación de estructuras neurales puramente aferentes que, a partir de un tejido lesionado, conducían y relevaban impulsos nerviosos hasta la corteza cerebral. Se sabía que la mente era capaz de modificar el dolor, pero se pensaba que esto se producía solo a nivel cerebral y por mecanismos difíciles de conocer. A partir de los años 60s y 70s tres líneas de investigación en neurociencias fueron fertilizándose recíprocamente y convergiendo hasta ofrecernos una visión muy compleja de los mecanismos del dolor (4,5). Así se descubrió 1) que la morfina y sus congéneres alivian el dolor porque activan moléculas, los llamados receptores a opioides, ubicadas en las membranas de las neuronas de ciertas estructuras neurales; 2) que el propio organismo produce las sustancias, los llamados opioides endógenos, encargadas

naturalmente de activar a los receptores a opioides; y 3) que unas estructuras neurales específicas están encargadas de modificar nuestra sensibilidad al dolor.

En efecto, existen estructuras en el tallo cerebral, tales como la sustancia gris del acueducto de Silvio (SGAS) y la región rostroventromedial (RVM) del bulbo raquídeo, que son componentes muy importantes del llamado “sistema descendente de control nociceptivo” (SDCN) (5-7). Las neuronas de la SGAS proyectan sus axones hasta la RVM, y las neuronas llamadas “células-*on*” y “células-*off*” de la RVM envían sus axones hasta la médula espinal (8). Aquí, las células-*on* aumentan, y las células-*off* disminuyen, la transmisión de impulsos desde las neuronas espinales hacia el cerebro. De esta manera, mecanismos típicamente “cerebrales”, como la cognición, la atención, las emociones, las expectativas, etc. pueden regular el ascenso de impulsos dolorosos desde la médula hacia el cerebro y, por tanto, pueden regular el dolor. El SDCN es además uno de los sitios donde actúan los opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) y exógenos (la morfina y sus congéneres). Cuando los opioides, endógenos o exógenos, actúan sobre la SGAS se activan las células-*off* de la RVM, y así se inhibe la transmisión de impulsos dolorosos que ascienden desde la médula espinal (6,9-19).

La mente y el SDCN

Desde tiempos milenarios se sabe que cuando una persona abriga la expectativa optimista de que una determinada manipulación (p. Ej. una bebida, un rezo o, más recientemente, una inyección, una píldora, etc.) le va a disminuir el dolor, hay una alta probabilidad de que, en efecto, sienta menos dolor, aunque dicha manipulación carezca de efecto analgésico en ausencia de dicha expectativa. Es lo que se llama analgesia por placebo (20-23). La expectativa optimista que subyace una analgesia por placebo es producto de la activación de las neuronas de la corteza prefrontal del cerebro, inducida por el anuncio, la convicción o la esperanza de que el placebo (inyección, píldora, bebida, rezos, etc.) tiene efectos analgésicos. Esta activación causa a su vez una activación del sistema de opioides endógenos, principalmente en la circunvolución del cíngulo, la SGAS y la

RVM. Las neuronas de la RVM, probablemente las células-*off*, bloquean entonces en la médula espinal el relevo de mensajes dolorosos que se originan en algún tejido lesionado y que de lo contrario alcanzarían el cerebro y generarían la sensación de dolor.

Es importante enfatizar 1) que la expectativa de analgesia, un fenómeno obviamente mental, tiene su base en la activación de neuronas en áreas corticales; 2) que esta activación pone en funcionamiento estructuras opioidérgicas que incluyen a la SGAS y la RVM, es decir, al SDCN; 3) que esto disminuye el ascenso de impulsos capaces de activar las estructuras cerebrales que constituyen la matriz del dolor; y 4) que al disminuir la activación de la matriz del dolor, que es un fenómeno neuronal, disminuye el dolor, que es un fenómeno obviamente mental.

Sin embargo, hay manipulaciones que no implican la inducción de expectativas optimistas y que, no obstante, pueden producir una disminución del dolor. Es el caso del efecto placebo inducido después de un condicionamiento pavloviano. El principal objetivo del presente artículo es analizar este tipo de analgesia, la cual depende de mecanismos neurobiológicos que, a diferencia de la expectativa, no llegan a alcanzar nivel consciente.

Analgesia sin analgésicos y sin expectativa

Un estudio realizado por Amanzio y Benedetti en 1999 (24) demuestra claramente las bases neurobiológicas de la analgesia por placebo inducida por condicionamiento. A un total de 229 sujetos humanos sanos se les aplicó en un brazo un vendaje para drenar la circulación venosa y luego se les bloqueó la circulación arterial mediante un manguito de tensiómetro inflado hasta 300 mmHg. El sujeto debía entonces apretar con esa mano un resorte de ejercicios por 2 segundos cada 4 segundos por 12 veces. Esto produce normalmente un dolor por isquemia muscular muy fuerte. Cuando el sujeto ya no toleraba más el dolor, se terminaba el experimento y se anotaba cuántos minutos lo había tolerado a partir de la última (12a.) vez que había apretado el resorte (Cuadro 1). Este experimento se repitió en cada sujeto diariamente por un máximo de 5 días; en el día 1, los sujetos toleraron el dolor en

CONDICIONAMIENTO Y ANALGESIA POR PLACEBO

Cuadro 1

Resumen de resultados obtenidos en el trabajo (Ref. 24) intitulado Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems, de M. Amanzio y F. Benedetti

| Tolerancia promedio al dolor (minutos) | | | | |
|--|----------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Grupo todos | Día 1 13-14 | Día 2 | Día 3 | Día 4 |
| Placebo por expectativa | | | | |
| 3 | | NaCl "analgésico" 17 | | |
| 4 | | naloxona "analgésico" 12 | | |
| Placebo por condicionamiento con morfina | | | | |
| 7 | | morfina "analgésico" 29 | morfina "analgésico" 29 | NaCl "antibiótico" 17 |
| 8 | | morfina "analgésico" 29 | morfina "analgésico" 29 | naloxona "antibiótico" 13,5 |
| Placebo por condicionamiento con ketorolac | | | | |
| 11 | | ketorolac "analgésico" 25 | ketorolac "analgésico" 25 | NaCl "antibiótico" 17 |
| 12 | | ketorolac "analgésico" 23 | ketorolac "analgésico" 23 | naloxona "antibiótico" 17 |

Para cada grupo, se muestra en cada cuadro: a) el verdadero contenido de la inyección que recibió, b) la información verbal que recibieron con respecto a dicho contenido (entre comillas), y c) la tolerancia promedio al dolor (en minutos).

promedio 13-14 minutos. Todos los sujetos tenían además un catéter intravenoso en el antebrazo contralateral. Los sujetos fueron entonces divididos en varios grupos; seguidamente describiremos solamente los resultados obtenidos en los grupos más relevantes. En primer lugar, en un grupo se verificó que estos sujetos eran capaces de presentar analgesia por placebo inducido por expectativa. Así, al grupo 3, antes de comenzar el experimento del día 2 se les inyectó suero fisiológico (placebo) por el catéter intravenoso a plena vista y, a fin de inducirles una expectativa de analgesia, se les dijo que se trataba de un analgésico muy potente. En promedio, estos sujetos toleraron el dolor hasta 17 minutos, es decir, presentaron analgesia por placebo. Con el grupo 4 se hizo exactamente lo mismo que con el grupo 3 excepto porque,

en vez de suero fisiológico, en el catéter se les inyectó naloxona, que es un antagonista de los receptores a opioides. A pesar de que se les había inducido la misma expectativa, estos sujetos no presentaron analgesia alguna (toleraron el dolor solamente 12 minutos). Este experimento sirvió para confirmar lo que Benedetti había demostrado anteriormente (25), es decir, (a) que una expectativa de analgesia puede inducir una disminución del dolor; y (b) que esta analgesia por placebo se debe a la activación de los opioides endógenos, y por eso se bloquea con naloxona (Figura 1). Luego vinieron los experimentos de condicionamiento pavloviano.

El día 2 y el día 3, justo antes de inducirles el dolor por isquemia del brazo, los sujetos del grupo 7 recibieron por el catéter y a plena vista

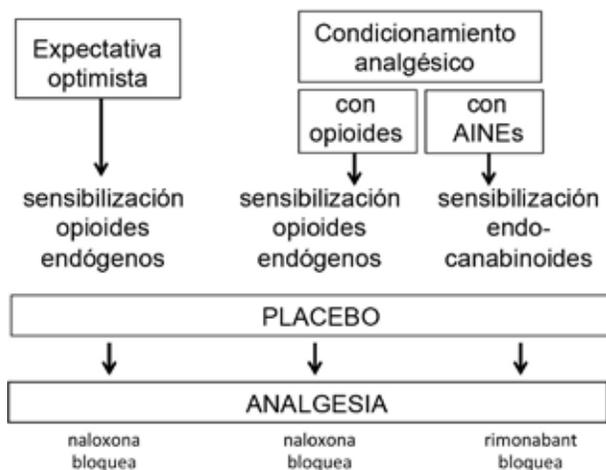


Figura 1. Comparación del mecanismo de analgesia por placebo debida a expectativa optimista (izq.) y la debida a condicionamiento pavloviano (der.). También es comparada la analgesia por placebo debida a condicionamiento con opioides con la debida a condicionamiento con AINEs (ketorolac). En todos los casos, una vez desarrollado el proceso de sensibilización, la presencia de un placebo apropiado genera la analgesia. Los mecanismos responsables de esta analgesia han sido descubiertos mediante el uso de bloqueadores selectivos.

una inyección de morfina, y se les dijo que se trataba de un analgésico muy potente (Cuadro 1). Estas inyecciones hicieron que los sujetos toleraran el dolor hasta 29 minutos en ambos días (analgesia por morfina) y que, además, desarrollaran un condicionamiento a que, cada vez que les aplicaran una inyección en el catéter, tendrían analgesia (como los perros de Pavlov, que, una vez condicionados, salivaban cada vez que les tocaban una campana). Efectivamente, en el día 4 se repitió todo igual excepto porque, en vez de morfina, se les inyectó suero fisiológico (placebo) en el catéter y, a fin de no inducir expectativas de analgesia, se les dijo que se trataba de un antibiótico. Estos sujetos no toleraron el dolor hasta 29 minutos como antes, porque ahora no tenían el efecto de la morfina, pero resistieron hasta 17 minutos, es decir, de todos modos presentaron analgesia por placebo porque, aunque no tenían la expectativa consciente de analgesia, estaban bajo condicionamiento pavloviano (Figura 1). Con el grupo 8 se hizo lo mismo que con el grupo 7 pero el día 4, en

vez de suero fisiológico, se les inyectó naloxona en el catéter, y esto impidió completamente la analgesia.

La conclusión que se deriva de estos experimentos es que la analgesia por placebo, sea inducida por la simple expectativa optimista (un fenómeno consciente), o sea inducida por condicionamiento con morfina (un fenómeno inconsciente), depende de la activación de los sistemas de opioides endógenos.

En todo caso, la posibilidad de utilizar una solución (placebo) sin efecto farmacológico a fin de inducir una disminución de la sensibilidad dolorosa podría ser aprovechada para favorecer de manera indetectable a algún deportista que vaya a participar en una competencia de resistencia. Veamos un experimento que lo demuestra.

Deportes de resistencia

En un grupo de sujetos humanos, Benedetti y col. (26) realizaron, solamente un día por semana, una prueba de tolerancia al dolor en un brazo isquémico, idéntica a las descritas hasta ahora. En la semana 1, los sujetos toleraron el dolor 14 minutos en promedio. Seguidamente describiremos solamente los resultados obtenidos en el grupo más relevante. En las semanas 2 y 3 los sujetos del grupo C recibieron una inyección intramuscular de morfina antes de la prueba, y se les informó verázmente que se trataba de morfina; esto aumentó su tolerancia hasta 23 minutos. En la semana 4 recibieron una inyección i.m. de suero fisiológico pero se les dijo que era de morfina, y resistieron 21 minutos. Esto es claramente una analgesia por placebo debida al condicionamiento con morfina las semanas 2 y 3 más la expectativa inducida el día 4.

Este estudio plantea la siguiente reflexión: Si un deportista va a participar en una competencia de alta demanda muscular, en la cual corre el riesgo de fallar debido a dolor en los músculos, ¿será posible, una vez por semana, condicionarlo con morfina (o tal vez otro analgésico, ver más abajo) y administrarle suero fisiológico (o cualquier otro placebo apropiado pero igualmente indetectable por pruebas de laboratorio) justo antes de la competencia con miras a que tolere mejor el dolor y resulte ganador? ¿Sería esto un “dopage” indetectable?

Condicionamiento con analgésicos no opioides

La posibilidad de inducir una analgesia por placebo basada en un condicionamiento pavloviano ¿se puede generalizar a todos los analgésicos? De ser así ¿entran en juego los mismos mecanismos cerebrales? La respuesta a estas dos preguntas comenzó a definirse en un experimento con ketorolac, realizado como parte del referido estudio de Amanzio y Benedetti en 1999 (24). El ketorolac es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE), y los AINEs no actúan por activación de los receptores a opioides.

Los AINEs producen analgesia porque inhiben a las ciclooxigenasas, que son las enzimas sintetizadoras de las prostaglandinas, las cuales a su vez estimulan a los mecanismos del dolor (27,28). Tal como en muchos otros tejidos, la ciclooxigenasa-1 se expresa constitutivamente en la SGAS, y la ciclooxigenasa-2 se expresa constitutivamente en varias estructuras del sistema nervioso central (29-31), incluida la SGAS (32). Los AINEs actúan a nivel de los tejidos periféricos, p. Ej. tejidos inflamados (27) y también a nivel del sistema nervioso central en estructuras como la médula espinal (30) y la SGAS (33,34). Esto es particularmente importante en situaciones de daño persistente (30,35). Estudios recientes han demostrado que las ciclooxigenasas y las prostaglandinas parecen estar tóxicamente activas en la SGAS, manteniendo de esta manera una sensibilidad nociceptiva relativamente elevada. Debido a esto, la inhibición de las ciclooxigenasas (36) o el bloqueo de receptores a prostaglandinas (37) en la SGAS induce antinocicepción en la médula espinal.

Seguidamente describiremos solamente los resultados obtenidos en otros grupos relevantes del ya referido estudio de Amanzio y Benedetti en 1999 sobre la analgesia por placebo basado en condicionamiento pavloviano (24). A los sujetos del grupo 11 se les inyectó ketorolac (en lugar de morfina) en el catéter intravenoso antes de producir la isquemia del brazo en los días 2 y 3, y se anunció que se estaba inyectando un analgésico muy potente (Cuadro 1). En ambos días, los sujetos toleraron el dolor por 25 minutos. El día 4 se repitió todo igual excepto porque se les inyectó suero fisiológico (placebo) y, a fin

de no inducir expectativas de analgesia, se les dijo que se trataba de un antibiótico. Los sujetos de todos modos tuvieron analgesia por placebo (toleraron el dolor hasta 17 minutos), gracias al condicionamiento previo con ketorolac. La sorpresa vino con el grupo 12, que fue sometido al mismo experimento que el grupo 11 excepto porque, en vez de suero fisiológico, el día 4 recibió naloxona, y la naloxona no impidió el efecto placebo! Es decir, la analgesia por placebo que se obtiene por condicionamiento con un analgésico no opioide (AINE) no se debe a la activación de opioides endógenos. Deben existir, por tanto, otros mediadores dentro del cerebro capaces de activar el SDCN por condicionamiento pavloviano. Por lo menos uno de ellos ya ha sido descubierto.

La marihuana endógena

Hace poco se descubrió que, así como tenemos opioides endógenos y receptores a opioides, nuestras neuronas poseen receptores para algunos de los componentes de la marihuana (*Cannabis sativa*) y además producen sustancias que normalmente activan a dichos receptores, llamadas por lo tanto endocannabinoides.

En términos generales, los cannabinoides son moléculas lipídicas que activan receptores de tipo metabotrópico, es decir, ligados a proteínas G. Los receptores a cannabinoides más conocidos son el CB1 y el CB2, y ambos tipos inducen inhibición de procesos celulares (38, 39). Los ligandos endógenos (*i.e.*, endocannabinoides) del CB1 y el CB2 más abundantes son la anandamida (araquidonoil etanolamida o AEA) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG). Las principales enzimas responsables de eliminar la acción de los endocannabinoides son la hidrolasa de las amidas de ácidos grasos (FAAH), para la anandamida, y la lipasa de monoacilglicerol (MAGL), para la 2-AG. Sin embargo, y muy importante, las ciclooxigenasas también pueden eliminar la acción de los endocannabinoides, y de allí las posibles relaciones entre estos y los AINEs (38,39).

Experimentos en animales han demostrado que, tal como ocurre con los opioides, los endocannabinoides tienen efectos analgésicos mediados por el CB1 y el CB2. En efecto, la

inyección de sus agonistas en los ventrículos cerebrales (40) o la SGAS (41) induce analgesia en ratas. En la RVM los cannabinoides, tanto exógenos como endógenos, inducen analgesia porque activan a las células-*off* e inhiben a las células-*on*, y la RVM es crítica para el efecto analgésico de los cannabinoides exógenos (18). Obviamente, los cannabinoides son fundamentales para las funciones analgésicas del SDCN.

Más aún, se ha demostrado que las ciclooxigenasas están relacionadas con la FAAH (42), y que existen relaciones entre los AINEs y los endocannabinoides. Por ejemplo, en tejidos periféricos hay interacción entre la anandamida y el ibuprofeno (43,44). También se ha demostrado que el efecto analgésico de los AINEs en la médula espinal puede ser prevenido (45) o revertido (46) por un antagonista del receptor CB1. Por otra parte, una inflamación en la pata de una rata causa un aumento de las respuestas de neuronas espinales ante la estimulación de dicha pata (“hyperalgesia”), y esta hyperalgesia puede ser atenuada si se inyecta metamizol (dipirona) en la SGAS (35); sin embargo, el efecto del metamizol desaparece si luego se inyecta un antagonista del receptor CB1 en el mismo sitio de la SGAS. Esta relación entre AINEs y endocannabinoides se explica porque los AINEs inhiben no solamente a las ciclooxigenasas, sino también a la FAAH, con lo cual impiden la eliminación de los endocannabinoides y así permiten que estos sigan ejerciendo su acción analgésica (47).

Precisamente, Benedetti y col. (48) acaban de descubrir que la analgesia por placebo que se logra mediante condicionamiento pavloviano con ketorolac y que, como ya se mencionó, no depende de los opioides endógenos, depende justamente de los endocannabinoides (Figura 1).

En efecto, un grupo de sujetos humanos sanos fue condicionado con ketorolac los días 2 y 3 en un experimento idéntico al que ya comentamos (24). El día 4 se les reemplazó el ketorolac por suero fisiológico (placebo) y los sujetos presentaron analgesia, como era de esperarse. En otro grupo se hizo lo mismo excepto porque, en vez de suero fisiológico, en el día 4 se les inyectó rimonabant, que es un bloqueador de receptores tipo CB1 a cannabinoides, y esto impidió la inducción de analgesia.

En resumen

Primero, la analgesia por placebo que se produce como consecuencia de una expectativa de alivio del dolor, se basa en una activación de estructuras opioidérgicas corticales y subcorticales, entre las cuales se encuentran la corteza prefrontal dorsolateral, la circunvolución del cíngulo y el SDCN, es decir, la SGAS y la RVM. Es importante enfatizar el origen mental, consciente, y el substrato neuronal de este proceso que, al final, tiene una consecuencia también mental, que es la analgesia. Este es uno de los ejemplos mejor estudiados de la unidad entre cerebro y mente. Segundo, cuando se hace un condicionamiento pavloviano en el cual son activados los receptores a opioides, no hace falta que haya una expectativa de analgesia; basta con que se repitan las mismas manipulaciones y se administre algún placebo para que se vuelvan a activar los opioides endógenos y se produzca analgesia. En este caso todavía se desconocen las estructuras cerebrales responsables de este tipo de analgesia por placebo, pero casi seguramente entre ellas están las estructuras opioidérgicas ya mencionadas. Probablemente el condicionamiento genera una facilitación de la liberación de opioides endógenos, una sensibilización de los receptores a opioides, o ambos mecanismos. Tercero, la analgesia por placebo que se produce como consecuencia del condicionamiento con AINEs obviamente depende de estructuras cannabinoidérgicas, que todavía falta identificar. Una estructura que posee alta actividad cannabinoidérgica es la SGAS, y Vanegas y su grupo (49) han demostrado (a) que los AINEs producen analgesia en parte porque actúan sobre la SGAS; y (b) que esta analgesia está parcialmente mediada por los endocannabinoides de la SGAS. En estas relaciones podría estar la clave neuronal de los experimentos de Benedetti y col. (24,48).

En todo caso, estos estudios no son más que la revelación de los mecanismos cerebrales que hacen posible que una actitud positiva por parte del médico y sus ayudantes, una inducción de expectativas optimistas, y una rutina clínica ordenada y confiable, contribuyan a aliviar el dolor del paciente y a disminuir la necesidad de analgésicos.

Declaración

El autor declara que no tiene conflicto de interés y no está subvencionado.

REFERENCIAS

1. Treede R-D, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*. 2000;87:113-119.
2. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007;55:377-391.
3. Rainville P, Carrier B, Hofbauer RK, Bushnell MC, Duncan GH. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*. 1999;82:159-171.
4. Fields HL, Pain. New York: McGraw-Hill. 1987.
5. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci*. 1984;7:309-338.
6. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:565-575.
7. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66:355-474.
8. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res*. 1984;321:135-141.
9. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2008;60:214-225.
10. Heinricher MM, Morgan MM, Tortorici V, Fields HL. Disinhibition of off-cells and antinociception produced by an opioid action within the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience*. 1994;63:279-288.
11. Morgan MM, Heinricher MM, Fields HL. Circuitry linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord with rostral ventromedial medulla. *Neuroscience*. 1992;47:863-871.
12. Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain*. 1994;57:197-205.
13. Tortorici V, Vanegas H. Antinociception induced by systemic or PAG-microinjected lysine-acetylsalicylate in rats. Effects on tail-flick related activity of medullary off- and on-cells. *Eur J Neurosci*. 1995;7:1857-1865.
14. Tortorici V, Morgan MM, Vanegas H. Tolerance to repeated microinjection of morphine into the periaqueductal gray is associated with changes in the behavior of off- and on-cells in the rostral ventromedial medulla. *Pain*. 2001;89:237-244.
15. Barbaro NM, Heinricher MM, Fields HL. Putative pain modulating neurons in the rostral ventral medulla: Reflex-related activity predicts effects of morphine. *Brain Res*. 1986;366:203-210.
16. Harasawa I, Fields HL, Meng ID. Delta opioid receptor mediated actions in the rostral ventromedial medulla on tail flick latency and nociceptive modulatory neurons. *Pain*. 2000;85:255-262.
17. Heinricher MM, Morgan MM, Fields HL. Direct and indirect actions of morphine on medullary neurons that modulate nociception. *Neuroscience*. 1992;48:533-543.
18. Meng IA, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature (Lond.)* 1998;395:381-383.
19. Pan ZZ, Fields HL. Endogenous opioid-mediated inhibition of putative pain-modulating neurons in rat rostral ventromedial medulla. *Neuroscience*. 1996;74:855-862.
20. Vanegas H. Una expectativa optimista disminuye el dolor: mecanismos cerebrales de la analgesia por placebo. *Gac Méd Caracas*. 2015;123:114-119.
21. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta J-K. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*. 2005;25:10390-10402.
22. Fields HL, Levine JD. Placebo analgesia: a role for endorphins? *Trends Neurosci*. 1984;7:271-273.
23. Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res*. 2000;122:245-253.
24. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: Expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci*. 1999;19:484-494.
25. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996;64:535-543.
26. Benedetti F, Pollo A, Colloca L. Opioid-mediated placebo responses boost pain endurance and physical performance: Is it doping in sport competitions? *J Neurosci*. 2007;27:11934-11939.
27. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ª edición. New York: McGraw-Hill; 2006.
28. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol*. 1971;231:232-235.
29. Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley

- PF. Cyclooxygenases and the central nervous system. Prostaglandins. 1997;54:601-624.
30. Vanegas H, Schaible H-G. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol.* 2001;64:327-363.
 31. Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, Barnes CA, Worley PF. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: Regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron.* 1993;11:371-386.
 32. Breder CD, Smith WL, Raz A, Masferrer J, Seibert K, Needleman P, Saper CB. Distribution and characterization of cyclooxygenase immunoreactivity in the ovine brain. *J Comp Neurol.* 1992;322:409-438.
 33. Vanegas H, Tortorici V. Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2002;22:655-661.
 34. Vanegas H, Tortorici V. The periaqueductal gray as critical site for antinociception and tolerance induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. En: Maione S, Di Marzo V, editores. *Trivandrum: Research Signpost; 2007.p.69-80.*
 35. Vazquez E, Escobar W, Ramirez K, Vanegas H. A nonopioid analgesic acts upon the PAG-RVM axis to reverse inflammatory hyperalgesia. *Eur J Neurosci.* 2007;25:471-479.
 36. Leith JL, Wilson AW, Donaldson LF, Lumb BM. Cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the periaqueductal gray differentially control C- versus A-fiber-evoked spinal nociception. *J Neurosci.* 2007;27:11296-11305.
 37. Oliva P, Berrino L, de Novellis V, Palazzo E, Marabese I, Siniscalco D, et al. Role of periaqueductal grey prostaglandin receptors in formalin-induced hyperalgesia. *Eur J Pharmacol.* 2006;530:40-47.
 38. Fowler CJ, Holt SC, Nilsson O, Jonsson KO, Tiger G, Jacobsson SOP. The endocannabinoid signaling system: Pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:248-262.
 39. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:873-884.
 40. Lichtman AH, Martin BR. Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991;258:517-523.
 41. Lichtman AH, Cook SA, Martin BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: Evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:585-593.
 42. Naidu PS, Booker L, Cravatt BF, Lichtman AH. Synergy between enzyme inhibitors of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase in visceral nociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329:48-56.
 43. Guindon J, De Lean A, Beaulieu P. Local interaction between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute inflammatory pain. *Pain.* 2006;121:85-93.
 44. Guindon J, LoVerme J, De Lean A, Piomelli D, Beaulieu P. Synergistic antinociceptive effects of anandamide, an endocannabinoid, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peripheral tissue: A role for endogenous fatty-acid ethanolamides? *Eur J Pharmacol.* 2006;550:68-77.
 45. Gühring H, Hamza M, Sergejeva M, Ates M, Kotalla CE, Ledent K, Brune K. A role for endocannabinoids in indomethacin-induced spinal antinociception. *Eur J Pharmacol.* 2002;454:153-163.
 46. Telleria-Diaz A, Schmidt M, Kreusch S, Neubert AK, Schache F, Vazquez E, Vanegas H, Schaible HG, Ebersberger A. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain.* 2009;148:26-35.
 47. Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol.* 2009;9:1-14.
 48. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2011;17:1228-1230.
 49. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain.* 2011;16:676-689.