

Una expectativa optimista disminuye el dolor: mecanismos cerebrales de la analgesia por placebo

Dr. Horacio Vanegas

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

Academia Nacional de Medicina

horaciov@gmail.com

RESUMEN

La mente es una de las funciones del cerebro, y estudios conductuales, farmacológicos e imaginológicos descubrieron las estructuras del cerebro encargadas de la analgesia por placebo, es decir, de la disminución del dolor que tiene lugar cuando la persona posee la expectativa de que eso va a ocurrir. La sensación de dolor cuando hay un daño en algún tejido del cuerpo, se basa en la activación de estructuras cerebrales como el tálamo, la ínsula, la corteza somatosensorial y la circunvolución del cíngulo. La expectativa de analgesia se basa en una activación de la corteza frontal dorsolateral. Esta activa entonces opioides endógenos en la circunvolución del cíngulo y el sistema descendente de control nociceptivo, es decir, la sustancia gris del acueducto de Silvio y la región rostroventromedial del bulbo raquídeo. De esta manera, un proceso mental (expectativa) se traduce en un beneficio para el paciente (analgesia).

Palabras clave: Dolor. Analgesia. Placebo. Opioides. Expectativa. Mente. Cerebro. Corteza cerebral. Sistema descendente de control nociceptivo.

Por solicitud del autor, se reproduce nuevamente este trabajo, previamente publicado en la Gac Méd Caracas 2014;122(2):93-97. La Comisión Redactora de la GMC ha decidido volverlos a publicar luego de una exhaustiva revisión a fin de garantizar su correcta comprensión. Ver Carta al Editor pág. 142.

SUMMARY

The mind is one of the functions of the brain, and behavioral, pharmacological and imaging studies have revealed the cerebral structures in charge of placebo analgesia, that is, of the attenuation of pain that takes place when a person expects this to happen. The pain that is felt when damage to some tissue occurs, is based on the activation of cerebral structures like the thalamus, the insula, the somatosensory cortex and the gyrus cinguli. The expectation of analgesia is based on the activation of the dorsolateral frontal cortex, which in turn activates endogenous opioids in the gyrus cinguli and the descending nociceptive control system, that is, the periaqueductal gray matter and the rostral ventromedial medulla. In this manner, a mental process (expectation) results in a benefit for the patient (analgesia).

Keywords: Pain. Analgesia. Placebo. Opioids. Expectation. Mind. Brain. Cerebral cortex. Descending nociceptive control system.

Analgesia por placebo (“agradaré”, en latín) es una disminución del dolor producida por una manipulación terapéutica o experimental que, aunque intrínsecamente carece de acción analgésica, es ingenuamente considerada por la persona como analgésica. Por ejemplo, si una persona tiene la expectativa de que una píldora de azúcar y talco,

o una inyección de suero fisiológico, le van a producir una disminución del dolor (porque ignora que estos no poseen un componente analgésico farmacológicamente activo) y, en efecto, le producen analgesia, estamos en presencia de un efecto placebo. De allí que, cuando se hacen pruebas clínicas para evaluar fármacos de posible acción analgésica, sea necesario incluir un grupo control para medir el efecto placebo de la prueba y así revelar si el fármaco en estudio tiene un efecto analgésico que le es propio. El efecto placebo depende de un condicionamiento plavloviano o de una expectativa optimista por parte del sujeto que lo siente. Se puede presentar en las más variadas circunstancias de la práctica médica, y también como resultado de manipulaciones extra-clínicas, sugestión, creencias en lo sobrenatural, etc.

Como todo fenómeno con un componente mental importante, el efecto placebo depende del cerebro. Las bases neurobiológicas de la analgesia por placebo comenzaron a dilucidarse en los años 70 del siglo XX a raíz del descubrimiento de los opioides endógenos y del sistema descendente de control nociceptivo (SDCN). El propósito del presente artículo es relatar algunos experimentos que han revelado las bases neuronales de la actividad mental que conduce a una activación del SDCN, con la consiguiente disminución del dolor.

El sistema descendente de control del dolor

En los años 70 del pasado siglo convergieron tres líneas de investigación para revolucionar nuestros conocimientos sobre el dolor y la analgesia. Por una parte, se descubrió que ciertas neuronas producen "algo así como morfina", es decir, opioides endógenos, entre los cuales destacan las endorfinas y las encefalinas. En segundo lugar, se demostró que las neuronas de ciertas estructuras del sistema nervioso central poseen en sus membranas receptores cuya activación por los opioides, tanto endógenos como exógenos, constituye el mecanismo fundamental de la analgesia. Por último, fueron caracterizadas estructuras del sistema nervioso central donde abundan los opioides endógenos y las neuronas con receptores a opioides (Fig. 1). Una de esas estructuras es la sustancia gris que rodea al acueducto de Silvio (SGAS), en el mesencéfalo. La SGAS recibe influencias de variadas estructuras del prosencéfalo, entre ellas el hipotálamo, el tálamo, la amígdala y muchas áreas de la corteza cerebral. A su vez, las neuronas de la SGAS envían sus axones a la región rostroventromedial (RVM) del bulbo raquídeo,

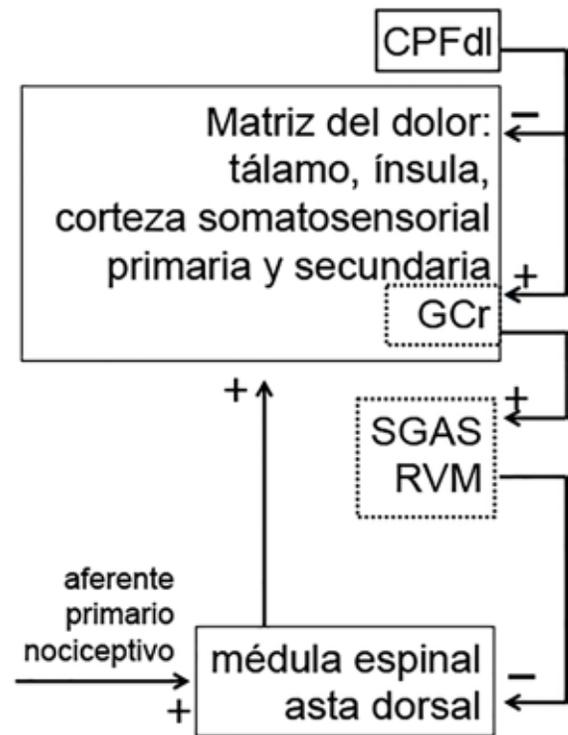


Figura 1. Diagrama simplificado de las interacciones que existen entre los componentes ascendentes, cerebrales y descendentes del sistema nociceptivo. CPFdl, corteza prefrontal dorsolateral. GCr, gyrus cinguli rostral. RVM, región rostroventromedial del bulbo raquídeo. SGAS, sustancia gris del acueducto de Silvio. Las estructuras encerradas en líneas punteadas son las que poseen una alta actividad opioidérgica. Los signos positivos (+) indican activación, y los signos negativos (-) indican inhibición.

en la frontera con la protuberancia anular. Los axones de las neuronas de la RVM descienden entonces hasta el asta dorsal de la médula espinal [Vanegas y Col., 1984 (1)] y allí inhiben a las neuronas que, cuando se produce un daño en algún tejido del cuerpo, se encargan de enviar impulsos nociceptivos al cerebro y generar allí la experiencia subjetiva del dolor. La SGAS, la RVM y sus conexiones neurales por lo tanto constituyen el SDCN.

El dolor es una experiencia compleja, usualmente referida a algún daño somático o visceral, en la cual se integran componentes psicofísicos (ubicación del daño, intensidad, carácter quemante, pulsátil, etc.) y emocionales (normalmente negativos). Un determinado estímulo doloroso no siempre produce

un dolor idéntico, porque los elementos que integran la experiencia del dolor pueden variar según diversas influencias tanto internas (estado de ánimo, hormonas, atención, etc.) como externas (por ejemplo, fármacos) que modifican la actividad del SDCN.

El efecto placebo

Uno de los fenómenos que puede modificar el dolor es, como ya se mencionó, el efecto placebo. Las bases neurobiológicas del placebo, i.e., la vinculación entre una expectativa optimista y el SDCN comenzaron a ser investigadas formalmente en 1978. Concretamente, en pacientes que presentaban dolor debido a la extracción de un tercer molar, Fields y su grupo (2) administraron una inyección de suero fisiológico después de haberles dicho que se trataba de un potente analgésico. Al disminuir el dolor (efecto placebo) les inyectaron naloxona, que es un antagonista de los receptores neuronales a opioides, y esto hizo que reapareciera el dolor, lo cual demostró que una expectativa optimista (disminución del dolor por la inyección) activaba el sistema de opioides endógenos y éstos generaban analgesia. La elevación de los opioides endógenos fue luego confirmada bioquímicamente por Lipman y Col. (3).

Un estudio más amplio fue publicado en 1996 por Benedetti (4). En 340 sujetos humanos sanos se instaló un catéter intravenoso cuyo extremo distal terminaba detrás de un tabique, de manera que Benedetti, allí escondido, podía realizar infusiones intravenosas sin conocimiento del sujeto. En el otro brazo se drenó la circulación venosa mediante un vendaje y se ocluyó la circulación arterial mediante un manguito de tensiómetro inflado a 250 mmHg. Con esa mano, el sujeto tenía entonces que apretar un resorte de ejercicios cada 2 segundos, y con la mano libre ir marcando el aumento del dolor del músculo isquémico en una escala analógica visual de cero (ausencia total de dolor) a 10 (dolor máximo imaginable). En el grupo de sujetos control, el dolor aumentaba hasta llegar a intensidad=10. En otro grupo, cuando el dolor llegaba a intensidad=7 venía Benedetti, vestido de médico y por delante del sujeto, y le decía que le iba a inyectar en el catéter un potente analgésico, pero le inyectaba suero fisiológico. El 30% de los sujetos así tratados experimentó una disminución del dolor (analgesia por placebo). A estos sujetos entonces Benedetti, escondido detrás del tabique, les inyectó naloxona en el catéter, lo cual eliminó el efecto placebo y el dolor comenzó a incrementarse de nuevo.

Esta demostración categórica e irrefutable consagró a la expectativa optimista como el origen, y a los opioides endógenos como el mecanismo, de la analgesia por placebo. Además sugirió que la expectativa optimista, la confianza, la esperanza y la fe, no solamente en las acciones de un médico tratante, sino también en los rezos religiosos, las manipulaciones de un brujo o la inserción de agujas en la piel, podrían ser una fuente real de analgesia gracias a los opioides endógenos.

El placebo y el cerebro

El trabajo de Benedetti (4) desató una verdadera avalancha de estudios sobre los mecanismos de la analgesia por placebo, no solamente por parte de los fisiólogos sino además de los imaginólogos. Desde los años 90 del siglo XX habían comenzado a publicarse estudios imaginológicos que fueron definiendo las regiones del cerebro que se activan cuando se aplica un estímulo doloroso a alguna parte del cuerpo y cuya actividad neuronal genera la experiencia subjetiva, i.e., mental, del dolor (5-7). Este conjunto de regiones (Fig. 1), conocido como “la matriz del dolor”, incluye al tálamo, la corteza somatosensorial primaria y secundaria, y la ínsula posterior, que estarían encargadas principalmente de los aspectos psicofísicos del dolor, y la porción rostral de la circunvolución del cíngulo o gyrus cinguli (GCr, área 24 de Brodmann) que estaría encargada de los aspectos emocionales (8).

En 2002 Ingvar y su grupo (9) publicaron un estudio con imágenes obtenidas por tomografía por emisión de positrones (PET, por sus iniciales en inglés). En sujetos humanos sanos, se aplicaba un estímulo calórico doloroso en el dorso de una mano y se veía cómo se activaba la matriz del dolor. Luego se aplicaba el mismo estímulo doloroso pero previamente se inyectaba remifentanil (opiáceo de acción rápida) para ver cuáles estructuras cerebrales se activaban. Y en una tercera prueba se aplicaba el mismo estímulo doloroso pero previamente se administraba una inyección de suero fisiológico y se anunciaba que era un potente analgésico (placebo). Se encontró que tanto el remifentanil como el placebo producían una activación del GCr junto con una activación de la SGAS y la RVM, es decir, del SDCN. Más aún, como ya se mencionó, Benedetti (4) había demostrado que el 30% de las personas son susceptibles a presentar analgesia por placebo mientras que el 70% no lo son. Ahora Ingvar y su grupo hallaron que la diferencia

entre los susceptibles y los no-susceptibles es que, sólo en los susceptibles, los opiáceos producen una marcada activación del GCr, regiones adyacentes del lóbulo frontal, la SGAS y la RVM. De esta manera, el estudio de Ingvar y su grupo estableció una clara relación anatómica entre la analgesia por placebo (un fenómeno mental caracterizado por una expectativa optimista), el sitio de acción de los opiáceos (un fenómeno molecular) y el eje descendente SGAS-RVM (que frena el ascenso de impulsos dolorosos desde la médula espinal).

Estos hallazgos fueron confirmados y ampliados por Wager y Col. (10) mediante imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, por sus iniciales en inglés), que posee mayor precisión anatómica que la PET. El estímulo doloroso experimental consistió en pulsos eléctricos aplicados a una mano en sujetos humanos sanos. Este estímulo produjo una activación de la matriz del dolor. Entonces se aplicó al sitio de estimulación una crema totalmente inactiva (placebo) y, después de decirle al sujeto que se trataba de un potente analgésico, se repitió la estimulación eléctrica. Las nuevas imágenes mostraron que la disminución tanto del dolor (subjetivo) como de la activación de la matriz del dolor (neuronal) se correlacionaba particularmente con una activación de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) y de la SGAS. Este estudio demuestra que la expectativa optimista de analgesia (proceso mental) tiene su base anatomofuncional en las neuronas de la CPFdl, cuya activación genera a su vez una activación del SDCN y una inhibición de las estructuras responsables de la experiencia subjetiva del dolor (la matriz) y, por lo tanto, una disminución del dolor (Fig.1).

Poco después Eippert y Col. (11), también trabajando con fMRI, completaron el círculo que Fields y Benedetti habían iniciado. Aplicaron estímulos calóricos dolorosos en el antebrazo de sujetos humanos sanos y, para inducir la expectativa de analgesia, aplicaron una pomada, falsamente anunciada como analgésica, en el sitio de estimulación. Esta expectativa coincidió con una activación de la CPFdl, el GCr, la SGAS y la RVM, con un aumento de la conectividad funcional entre la CPFdl y la SGAS, con una disminución de la activación de la matriz del dolor, y con una disminución de la experiencia subjetiva de dolor. Entonces los sujetos recibieron una inyección i.v. de naloxona, lo cual produjo una pérdida de la activación de la CPFdl, el GCr, la SGAS y la RVM, y de la conectividad del GCr con la SGAS, y además eliminó la analgesia por placebo.

Posiblemente (Fig. 1) la activación de la CPFdl y el GCr vinculada con la expectativa optimista ejerce un efecto inhibitorio directo sobre las estructuras cerebrales (la matriz) encargadas de la experiencia subjetiva de dolor. Es posible también que la CPFdl y el GCr se encarguen de activar el eje SGAS-RVM (i.e., el SDCN) y así frenar el ascenso de impulsos dolorosos desde la médula espinal hacia la matriz del dolor. A favor de esta idea está el hecho de que la analgesia por placebo coincide con un aumento de la conectividad entre la CPFdl y la SGAS. En todo caso, es innegable el importantísimo papel que juegan los opiáceos endógenos en estos mecanismos.

Ese mismo año, Eippert y Col. (12) publicaron un estudio con fMRI donde demuestran que el efecto placebo reduce la excitación que un estímulo doloroso produce en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Esto demuestra que la analgesia por placebo se debe en parte a que el SDCN inhibe, en su propio origen, a los impulsos ascendentes que activan la matriz del dolor.

La CPFdl tiene entre sus funciones la generación, el mantenimiento y la manipulación de representaciones cognitivas, tales como las expectativas, y también se le ha implicado en procesos de atención. A fin de definir su función ejecutiva en la analgesia por placebo, Krummenacher y Col. (13) aplicaron estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus iniciales en inglés) sobre la CPFdl (lo cual se ha demostrado que produce una inactivación de dicha región) en sujetos sanos a quienes se les aplicaba un estímulo calórico doloroso en el antebrazo. A los sujetos se les dijo que la TMS les disminuiría el dolor (placebo), pero sólo la mitad de ellos recibió TMS mientras que para la otra mitad el aparato permaneció apagado. Estos últimos (sin TMS) presentaron analgesia por placebo, tal como se esperaba, pero en la otra mitad de los sujetos la TMS bloqueó completamente la analgesia por placebo. Este estudio demuestra el crítico papel que tiene la CPFdl en la analgesia inducida por una expectativa optimista.

El circuito mayor

Los estudios que han sido reseñados aquí (y muchos otros que sería demasiado largo comentar) permiten ir armando una especie de gran circuito del dolor y la analgesia, a fin de mostrar allí las estructuras neurales responsables de esa forma de analgesia, inducida por vía mental, no farmacológica, que llamamos analgesia por placebo (Fig. 1).

Los impulsos nerviosos provenientes de algún tejido lesionado, llegan por vía de las neuronas aferentes primarias nociceptivas al asta dorsal de la médula espinal (y los núcleos sensitivos del trigémino). Allí son relevados por neuronas cuyos axones ascienden y excitan estructuras supraespinales, principalmente (pero no exclusivamente) el tálamo, desde donde son también excitadas las demás estructuras de la matriz del dolor. Esta excitación genera la experiencia subjetiva del dolor, con sus componentes psicofísicos y emocionales.

En la analgesia por placebo, al igual que en la analgesia por opioides exógenos, hay una activación coordinada de regiones cerebrales que poseen una alta actividad de opioides endógenos y receptores a opioides. Una de estas es el GCr junto con regiones adyacentes de la corteza frontal interna. Las otras dos regiones son la SGAS, que recibe influencias de la matriz del dolor, y la RVM, que recibe influencias de la SGAS y constituye el brazo eferente del SDCN. [La activación de estas regiones opioidérgicas ante la expectativa optimista (igual que por opioides exógenos) es, lógicamente, anulada por la naloxona.] Finalmente, los axones descendentes de la RVM disminuyen, a nivel de la médula espinal, la generación de impulsos nociceptivos ascendentes, con lo cual disminuye la activación de la matriz del dolor y por lo tanto la experiencia subjetiva del dolor.

La actividad de la CPFdl, que no es parte de la matriz del dolor, es necesaria para que se produzca analgesia por placebo, y parece ser el substrato anatomofuncional de la expectativa optimista que se induce en el sujeto cuando se le anuncia que un determinado procedimiento le va a producir un alivio del dolor. Posiblemente la CPFdl comanda al GCr y este comanda al eje SGAS-RVM-médula espinal. Es también posible que haya una inhibición directa a nivel de la matriz del dolor.

Relevancia clínica

Existe una gran riqueza de estudios que demuestran el impacto de la analgesia por placebo en situaciones clínicas. Dado el carácter más neurobiológico que clínico del presente artículo, se presentará solamente como ejemplo un estudio realizado por Benedetti y su grupo (14). En 38 pacientes que habían sido sometidos a toracotomía por cáncer de pulmón, se instaló inmediatamente una infusión intravenosa continua. Al grupo 1 de pacientes se le dijo falsamente que la infusión era de un potente analgésico. Al grupo

2 se le dijo que podría ser, o bien un analgésico (buprenorfina) o bien solamente suero fisiológico, lo cual era absolutamente cierto pero ni el paciente ni el médico conocían la composición de la infusión (“doble ciego”). Al grupo 3 no se le dio información alguna sobre el contenido de la infusión. Todos los pacientes podían recibir dosis adicionales de buprenorfina (0,15 mg) si lo solicitaban para calmar el dolor. El estudio duró 72 horas. Durante este lapso, todos los pacientes solicitaron buprenorfina y lograron bajar su dolor hasta un nivel idéntico para todos (según una escala analógica visual del 0 al 10), pero (y aquí está lo interesante del estudio) para lograr ese nivel, los pacientes del grupo 1 (expectativa optimista) necesitaron menos buprenorfina que los del grupo 2 (expectativa dubitativa), y estos necesitaron menos que los del grupo 3 (sin expectativa placebo).

Este tipo de estudio demuestra categóricamente que la expectativa que se induzca en un paciente puede contribuir de manera real y concreta con el procedimiento terapéutico. Como ya se ha narrado aquí, en el caso de la analgesia por placebo se conocen ahora muchos de los mecanismos cerebrales que hacen ésto posible.

Consideraciones finales

Es indudable que la mente es una de las funciones del cerebro, y los mecanismos mediante los cuales la mente interactúa con otras funciones del sistema nervioso central son objeto de investigaciones cada vez más exitosas en la medida en que se hacen disponibles nuevas técnicas de análisis. En el caso particular de la analgesia por placebo se ha avanzado mucho en los últimos 30 años. Pero este no es el único caso en que una expectativa, es decir, un fenómeno mental con indudables bases cerebrales, moviliza otros mecanismos cerebrales que tienen un efecto somático o neurovegetativo (o igualmente mental) favorable. También se han estudiado, por ejemplo, las bases cerebrales de mejoramientos motores en la enfermedad de Parkinson inducidos por placebo (15). Mecanismos cerebrales susceptibles de estudios científicos podrían además ser el fundamento de posibles mejorías por expectativas optimistas inducidas, por ejemplo, por un ambiente hospitalario atractivo, un trato estimulante, un manejo terapéutico ordenado y efectivo, y también por acupuntura, homeopatía, rezos religiosos, curanderismo, etc., así como de daños o empeoramientos producto de expectativas pesimistas inducidas, por ejemplo, por

ambientes hospitalarios desagradables, brujería, etc.

REFERENCIAS

1. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res.* 1984;321:135-141.
2. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet.* 1978;2:654-657.
3. Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology.* 1990;102:112-116.
4. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain.* 1996;64:535-543.
5. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J. Neurophysiol.* 1994;71:802-807.
6. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci.* 1994;14:4095-4108.
7. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science.* 1991;251:1355-1358.
8. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science.* 1997;277:968-971.
9. Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia -Imaging a shared neuronal network. *Science.* 2002;295:1737-1740.
10. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science.* 2004;303:1162-1167.
11. Eippert F, Bingel U, Schoell ED, Yacubian J, Klinger R, Lorenz J, Büchel C. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron.* 2009;63:533-43.
12. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science.* 2009;326:404.
13. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schonbachler G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain.* 2010;148:368-374.
14. Pollo A, Amanzio M, Arslanian A, Casadio C, Maggi G, Benedetti F. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain.* 2001;93:77-84.
15. de la Fuente-Fernandez 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;293:1164-1166.