

Placebo, nocebo y Parkinson

Dr. Horacio Vanegas

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Academia Nacional de Medicina

horaciovan@gmail.com

RESUMEN

La información que una persona interioriza, o sus propios deseos, creencias o esperanzas, pueden originar expectativas que, como fenómenos mentales que son, se deben a la activación de ciertas áreas cerebrales. Cuando se tiene la expectativa de que va a disminuir el dolor, puede activarse un conjunto de estructuras cerebrales que, en efecto, inducen analgesia. Lo contrario ocurre cuando se tiene una expectativa de que el dolor va a aumentar. Estos dos tipos de efecto se denominan placebo y nocebo, respectivamente. La enfermedad de Parkinson se debe fundamentalmente a una deficiencia en las sinapsis dopaminérgicas que conectan a la substantia nigra con el cuerpo estriado. Esta deficiencia sináptica y las alteraciones que ella induce en las neuronas del núcleo subtalámico, como también el tratamiento de la enfermedad mediante electrodos implantados en este núcleo, son susceptibles de efectos tipo placebo/nocebo.

Palabras clave: Placebo. Nocebo. Expectativa. Parkinson. Dopamina. Núcleo subtalámico. Neurona. Sinapsis. Mente. Cerebro.

SUMMARY

The information that a person internalizes, or the wishes, beliefs or hopes a person has, may generate expectations which, being mental phenomena, are due to the activation of certain brain areas. The expectation that pain will become milder may lead to the activation of a set of cerebral structures which, in fact, induce analgesia. The opposite may occur upon the expectation that pain will become stronger. These effects are called placebo and nocebo, respectively. The Parkinson disease is basically due to a deficiency in the dopaminergic synapses that connect the substantia nigra with the striatum. This synaptic deficiency plus the alterations that it induces in the neurons of the subthalamic nucleus, as well as the effects of treatment by means of electrodes implanted in this nucleus, are susceptible to placebo/nocebo effects.

Key words: Placebo. Nocebo. Expectation. Parkinson. Dopamine. Subthalamic nucleus. Neuron. Synapse. Mind. Brain.

INTRODUCCIÓN

Se habla de efecto *placebo* (“agradaré”, en latín) cuando la administración de una sustancia tiene una acción beneficiosa que no depende de sus propiedades moleculares sino del *significado* que dicha administración tenga para quien la recibe. Así, una píldora, una inyección o una pomada, aunque sean completamente inertes desde el punto de vista

Por solicitud del autor, se reproduce nuevamente este trabajo, previamente publicado en la Gac Méd Caracas 2014;122(2):105-107. 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.

farmacológico, pueden aliviar el dolor si la persona que las recibe tiene la expectativa de que ese va a ser su efecto. Precisamente, la analgesia es el tipo de efecto placebo cuyas bases neurobiológicas han sido mejor estudiadas (1). En efecto, ahora se sabe que la expectativa optimista de que una determinada manipulación terapéutica va a producir disminución del dolor, induce una activación del sistema cerebral de opioides endógenos y por consiguiente un freno en la activación de las estructuras del sistema nervioso central responsables de generar la sensación del dolor. Como todo fenómeno mental, la expectativa con significado optimista depende de la actividad neuronal de ciertas estructuras cerebrales, y esta actividad es la responsable de disparar el resto de los fenómenos neurobiológicos que dan lugar a la analgesia.

El estudio del efecto placebo también podría abarcar manipulaciones terapéuticas que no implican la administración de sustancias pero que conllevan de todos modos una expectativa optimista, como es el caso de la acupuntura (2), o el uso de objetos tales como imágenes o fetiches, acciones como bailes, fumadas de tabaco o imposición de manos, rezos por fe religiosa, etc. Más aún, se puede obtener un efecto placebo sin necesidad de una expectativa consciente. Es el caso, por ejemplo, en que la administración eficaz y repetida de un fármaco analgésico induce un condicionamiento pavloviano, y entonces la sola manipulación (píldora, inyección, pomada, etc.) es suficiente para causar analgesia aunque, sin que el paciente lo sepa, ahora carezca de todo fármaco (3). En estos casos, si el fármaco condicionante es un opiáceo, el efecto placebo se deberá a la activación de los opioides endógenos, pero, si el analgésico condicionante es un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), el efecto se deberá a una activación del sistema de cannabinoides endógenos.

Finalmente, entre los estados mentales cuyas bases neurobiológicas están siendo investigadas activamente, está el efecto *nocebo* (“haré daño”, en latín). En este caso, la expectativa es pesimista, es decir, el significado que la persona asigna a la manipulación terapéutica es el de empeoramiento. Así, la expectativa de que una píldora, una inyección, una pomada, etc., cause un aumento del dolor, puede, aunque sea completamente inerte, efectivamente producir hiperalgia (4).

El estudio de placebos y nocebos, sin embargo, no se limita a la sensibilidad dolorosa. Trastornos motores como la enfermedad de Parkinson son también susceptibles de investigaciones científicas

sobre estos fenómenos (5). El presente artículo tiene como objetivo presentar un par de ejemplos.

Sinapsis y neuronas en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson se debe fundamentalmente a una deficiencia en las sinapsis dopaminérgicas que conectan a la substantia nigra con el cuerpo estriado en los núcleos basales del cerebro. Su tratamiento farmacológico consiste en aumentar la disponibilidad de dopamina en las sinapsis nigro-estriales mediante la administración de levodopa. Ahora se sabe que la liberación de dopamina en estas sinapsis puede también ser aumentada mediante un placebo, como lo demostró un experimento realizado por Stoessl y su grupo (6) en pacientes parkinsonianos y utilizando tomografía por emisión de positrones (PET, por sus iniciales en inglés). Los pacientes habían estado recibiendo exitosamente su tratamiento habitual, pero éste fue descontinuado el día antes del experimento. El experimento consistió en la administración de una inyección subcutánea de suero fisiológico (placebo) acompañada de la falsa información de que se trataba de una sustancia que mejora la enfermedad de Parkinson. El análisis cerebral por PET demostró que la expectativa optimista así inducida produjo un aumento de la liberación de dopamina endógena en las sinapsis nigro-estriales, y un análisis conductual demostró que, al mismo tiempo, hubo una disminución de las manifestaciones motoras de la enfermedad.

Un tratamiento más complicado de la enfermedad de Parkinson consiste en la implantación de electrodos en el núcleo subtalámico (NST) que, junto con la substantia nigra, el cuerpo estriado y el globus pallidus, conforma el grupo de los núcleos basales del cerebro. Estos electrodos son fijados al cráneo de manera permanente, y a través de ellos se puede administrar trenes de pulsos eléctricos al NST y así disminuir las manifestaciones de la enfermedad. Durante operaciones para implantar los electrodos, Benedetti y su grupo (7) lograron registrar los impulsos nerviosos de neuronas del NST en pacientes parkinsonianos. Antes de la operación, estos pacientes habían sido tratados con apomorfina, una poderosa droga antiparkinsoniana, y conocían por lo tanto sus efectos beneficiosos. Durante la operación, en 11 pacientes se registró la actividad de un total de 100 neuronas del NST en condiciones basales. Luego se les administró una inyección subcutánea de suero fisiológico (placebo) pero se les dijo que se trataba

de una droga que les iba a producir un mejoramiento de su desempeño motor. Seguidamente se registró la actividad de un total de 110 neuronas del NST. La expectativa optimista inducida por el placebo produjo en las neuronas del NST una disminución de la frecuencia de disparo y una desaparición de los disparos en ráfagas, acompañadas de una disminución de la rigidez muscular medida en el brazo y de un mejoramiento del bienestar subjetivo de los pacientes.

Más aún, Benedetti y su grupo demostraron (8) que el efecto de la estimulación eléctrica del NST puede ser modulado por expectativas tipo placebo/nocebo. En pacientes parkinsonianos midieron la velocidad con que son capaces de mover una mano desde un punto inicial en una tablilla horizontal hasta un punto de la tablilla donde de pronto se prende una luz roja. La intensidad de los estímulos eléctricos fue entonces aumentada o disminuida en forma escalonada según un estricto protocolo, y cada escalón fue precedido por el anuncio al paciente de que su desempeño motor iba a mejorar o empeorar, según el caso. Pero para un grupo de pacientes se exageró el anuncio de mejoramiento (placebo) mientras que para el otro grupo se exageró el anuncio de empeoramiento (nocebo). El resultado fue que, aunque los escalones de intensidad de la estimulación eléctrica recibida fueron idénticos, la velocidad de movimiento en el grupo placebo siempre fue mucho mayor que en el grupo nocebo.

Comentarios finales

Los núcleos basales del cerebro poseen un complejo sistema de interacciones que contribuyen continuamente al control motor del organismo. Obviamente, tanto la liberación de dopamina en las sinapsis nigro-estriales como las variaciones en la actividad del NST representan sólo parte de este gran sistema. Quizás el primer efecto de la expectativa sea una modificación de la liberación sináptica de dopamina, y este efecto condicione el funcionamiento del resto de las estructuras, incluido el NST. Estos son mecanismos susceptibles de futuras investigaciones. Lo verdaderamente asombroso es que la actividad neuronal responsable de la expectativa sea capaz de modificar fenómenos cerebrales tan diversos. En el caso del efecto placebo/nocebo sobre la sensibilidad dolorosa, la actividad del cerebro (fenómeno neuronal) genera una expectativa (fenómeno mental) y una predisposición a desencadenar una serie de mecanismos neuronales y neuroquímicos cuyo resultado final es una modificación del dolor (otra vez

un fenómeno mental). En el caso de la enfermedad de Parkinson, el resultado final de la expectativa es una modificación del movimiento (un fenómeno físico). En todo caso, la capacidad que tienen las expectativas para inducir otros fenómenos neurobiológicos enfatiza la unidad que existe entre el cerebro y la mente, una de sus funciones más evolucionadas.

REFERENCIAS

1. Vanegas H. Una expectativa optimista disminuye el dolor: mecanismos cerebrales de la analgesia por placebo. *Gac Méd Caracas*. 2015;123:114-119.
2. Vanegas H. Acupuntura: ¿Yin y Yang? ¿O los dos rostros de Janus? *Gac Méd Caracas*. 2015;123:131-134.
3. Vanegas H. Placebo sin expectativa, el deporte y la marihuana endógena. *Gac Méd Caracas*. 2014, de próxima aparición.
4. Vanegas H. Hiperalgnesia por expectativa pesimista. Bases neuroquímicas e importancia clínica del efecto nocebo. *Gac Méd Caracas*. 2015;123:120-123.
5. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology*. 2000;54:710-714.
6. 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.
7. Benedetti F, Colloca L, Torre E, Lanotte M, Melcarne A, Pesare M, Bergamasco B, Lopiano L. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci*. 2004;7:587-588.
8. Pollo A, Torre E, Lopiano L, Rizzone M, Lanotte M, Cavanna A, Bergamasco B, Benedetti F. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *NeuroReport*. 2002;13:1383-1386.