

Hiperalgia por expectativa pesimista. Bases neurobiológicas e importancia clínica del efecto nocebo

Dr. Horacio Vanegas

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

e-mail: horaciovan@gmail.com

La mente es una de las funciones del cerebro, y los diversos estados mentales son el resultado de la activación de un conjunto de estructuras neuronales más o menos específicas para cada uno de ellos. En el caso de la analgesia por placebo ("agradaré", en latín), la expectativa optimista de que una determinada manipulación terapéutica (p.Ej., una píldora, una inyección) va a producir una disminución del dolor, puede conducir a la activación de estructuras opioidérgicas corticales y subcorticales del cerebro, con la consiguiente disminución de la actividad de las neuronas responsables de generar la experiencia subjetiva del dolor, aunque dicha manipulación sea secretamente inerte (1). Por contraste, la expectativa pesimista de que una manipulación determinada va a producir un aumento del dolor, puede realmente tener dicho efecto, aunque dicha manipulación carezca intrínsecamente de tal actividad. A esto se le llama efecto nocebo ("haré daño", en latín). Existen además nocebos que, ante una determinada expectativa, pueden empeorar padecimientos motores, trastornos hormonales, etc. En todo caso, el efecto placebo y el efecto nocebo son evidencia de que la mente, como función del cerebro que es, puede a su vez influir sobre otras funciones cerebrales, para bien o para mal.

En el caso de la analgesia por placebo, investigaciones psicológicas, farmacológicas e imaginológicas recientes han contribuido a revelar sus bases neurobiológicas (1). En el caso de la hiperalgia por nocebo, tales investigaciones tienen todavía un desarrollo incipiente. El objetivo del presente artículo es relatar algunos de los hallazgos que están contribuyendo a dilucidar las bases neurobiológicas de la hiperalgia por nocebo.

Al igual que en el efecto placebo, la expectativa juega un papel fundamental. En un experimento de Benedetti y su grupo (2), a un conjunto de pacientes recién operados les fue administrada morfina durante 48 horas, y entonces les fue interrumpida la administración. A un grupo de estos pacientes, el médico les notificó personalmente que no iban a recibir más morfina, mientras que al otro grupo se les interrumpió la morfina sin que lo supieran. El aumento del dolor fue mucho mayor en los pacientes que sabían que no estaban recibiendo más morfina.

Mecanismos del efecto nocebo

La expectativa optimista y la analgesia por placebo que resulta de ella, se basan en la activación de la corteza prefrontal dorsolateral, la circunvolución del cíngulo, la sustancia gris del acueducto de Silvio (SGAS) y la región rostroventromedial del bulbo raquídeo (RVM). La SGAS y la RVM son estructuras fundamentales del sistema descendente de control nociceptivo (SDCN). El resultado de esta activación es una inhibición del dolor (1). En cambio, cuando se aplica un estímulo doloroso experimental a sujetos en quienes se ha inducido la expectativa de que ahora el dolor va a ser mayor que ante estímulos previos (aunque fuesen secretamente iguales), se activan el tálamo, la ínsula, la corteza somatosensorial y el núcleo cuneiforme, que tienen que ver con el dolor, y además estructuras responsables del miedo y otras emociones, como la amígdala y el estriado ventral (3).

Como ya se mencionó, la analgesia por placebo que se produce cuando el sujeto posee una expectativa optimista, se debe a una activación del sistema de

opioides endógenos cerebrales (1,4). Benedetti y col. (5) también investigaron cuáles mediadores neuroquímicos endógenos son responsables del efecto nocebo inducido por una expectativa pesimista. A un total de 49 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 muy fuerte, y el experimento se terminaba a los 10 minutos de haber inflado el manguito. Cada minuto durante ese lapso, los sujetos marcaron la intensidad de su dolor en una escala donde cero = ausencia de dolor y 10 = dolor intolerable. Además, se tomaron muestras de sangre para determinar hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol justo antes, a los 5 minutos, y al final de la prueba. Los niveles de ACTH y cortisol fueron los indicadores de los niveles de estrés y ansiedad. Los sujetos fueron divididos en cuatro grupos. Los del grupo 1 fueron sometidos a la prueba una primera vez y luego otra vez cuatro días más tarde, ambas sin manipulación nocebo ni fármacos (*vide infra*). En estos sujetos la intensidad del dolor y los niveles de ACTH y cortisol aumentaron en los 10 minutos, y fueron iguales en la primera y segunda pruebas.

Los del grupo 2 fueron tratados idénticamente la primera vez, pero en la segunda vez se les dio antes de la prueba una tableta oral de talco (nocebo), completamente inerte, pero, a fin de generar una expectativa pesimista, se les dijo que se trataba de un vasoconstrictor que aumentaría la isquemia del brazo y por lo tanto aumentaría considerablemente el dolor de la prueba. En estos sujetos la intensidad del dolor y los niveles de ACTH y cortisol en la primera prueba fueron iguales a los del grupo 1, pero en la prueba con nocebo fueron mucho más altos, lo cual demostró que este tipo de experimento es adecuado para estudiar el efecto nocebo. ¿Sería que la ansiedad despertada por la expectativa pesimista generaba hiperalgesia? Si así hubiera sido, ¿cuál podría ser el mecanismo neurobiológico, es decir, el vínculo entre la mente y el cerebro en este caso?

A fin de comenzar a responder estas preguntas, Benedetti y su equipo (5) realizaron el siguiente experimento con el grupo 3 de sujetos. Para la segunda prueba se dio a los sujetos una tableta oral de talco junto con la mentira de su efecto vasoconstrictor (nocebo), pero media hora antes se les había administrado

una inyección intravenosa del conocido ansiolítico diazepam (Valium). Esto impidió que en la segunda prueba presentaran tanto el alza en los niveles de ACTH y cortisol como la hiperalgesia. Obviamente la ansiedad, un estado mental despertado por la expectativa de que el dolor de la prueba sería mayor, era el responsable por el aumento del dolor, es decir, la hiperalgesia por nocebo. Pero todavía no se había dilucidado el mecanismo de este vínculo.

Benedetti y su grupo entonces echaron mano a un descubrimiento previo. Benedetti había demostrado (4) que la analgesia por placebo es mayor si se administra al sujeto un antagonista de los receptores para colecistokinina (CCK). La CCK es un péptido que se descubrió hace muchas décadas; secretado por el duodeno, su función es activar la motilidad de la vesícula biliar, como lo indica su nombre. Curiosamente, luego se descubrió que la CCK también se origina en muchas estructuras del sistema nervioso central y tiene receptores específicos en las neuronas de esas estructuras. Más aún, la CCK convive en esas estructuras con los opioides endógenos, y su acción contrarresta la acción analgésica de estos. Por esa razón, la analgesia por placebo, que se debe a una actividad de los opioides endógenos, se hace mayor si uno bloquea la acción de la CCK, que es su contrincante (4).

Entonces, para la segunda prueba se dio a los sujetos del grupo 4 una tableta oral de talco junto con la mentira de su efecto vasoconstrictor (nocebo), pero media hora antes se les había administrado una inyección intravenosa de proglumide, que es un antagonista de los receptores para CCK. En esta prueba se elevaron los niveles de ACTH y cortisol, pero no se produjo hiperalgesia. La conclusión de estos experimentos es que el nocebo induce ansiedad, esta activa el eje hipotálamo-hipofisario y, además, el sistema cerebral de CCK, y, aunque el estímulo doloroso sea el mismo, la CCK aumenta la sensibilidad de las estructuras del sistema nervioso central encargadas de generar la experiencia consciente del dolor, o sea, el sistema nociceptivo (Figura 1). Esto obviamente es trabajo de la CCK y no de la ACTH y el cortisol, ya que el proglumide impidió la hiperalgesia sin afectar los niveles de estas hormonas.

La CCK y el sistema descendente de control nociceptivo

Cómo hace la CCK para aumentar la actividad del sistema nociceptivo en el efecto nocebo, es una pregunta para la cual por ahora existen solo hipótesis

HIPERALGESIA POR EXPECTATIVA PESIMISTA

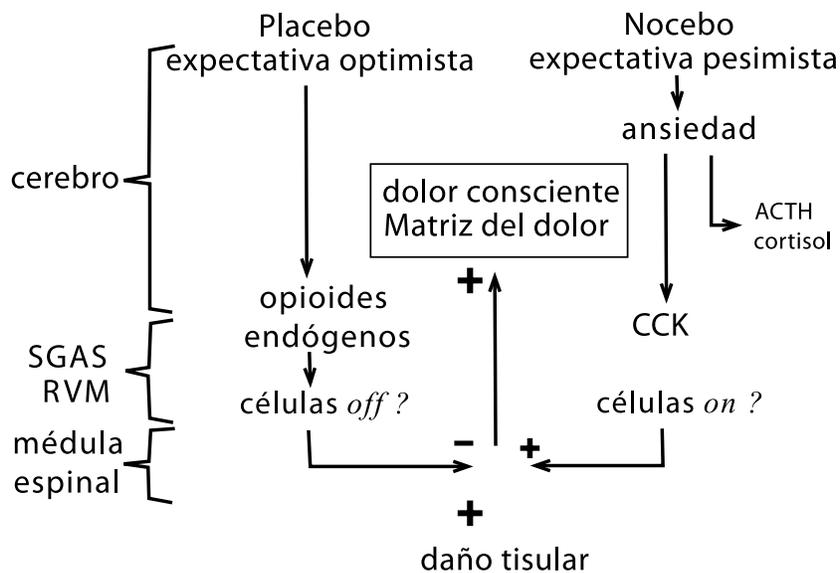


Figura 1. Diagrama para comparar el mecanismo de la analgesia por placebo con el de la hiperalgesia por nocebo. No se incluye la analgesia por placebo inducida por condicionamiento (Vanegas H. Placebo sin expectativa, el deporte y la marihuana endógena. Trabajo por publicar). Los impulsos nerviosos generados por daño en un tejido son relevados en la médula espinal y generan la experiencia subjetiva del dolor cuando activan las estructuras cerebrales que conforman la matriz del dolor. El relevo espinal puede ser inhibido (-) o facilitado (+) por impulsos del sistema descendente de control nociceptivo, es decir, la sustancia gris del acueducto de Silvio (SGAS) y la región rostroventromedial del bulbo raquídeo (RVM). CCK, colecistokinina.

(Figura 1). La CCK juega un papel muy importante en las funciones del SDCN, es decir, de la SGAS y la RVM (6,7). Como ya se mencionó, estas son estructuras con alta actividad opioidérgica, y allí la CCK funciona como un antiopioide. En la RVM hay unas neuronas llamadas células off, cuyos axones descienden hasta la médula espinal (8) e inhiben allí el relevo hacia el cerebro de mensajes dolorosos que se originan en los tejidos (p.Ej., los músculos del antebrazo) cuando sufren algún daño (p.Ej., isquemia). Los opioides de la SGAS y la RVM activan a las células off (9,10) y así disminuyen la llegada al cerebro de mensajes dolorosos y, por consiguiente, la activación del conjunto de estructuras (la llamada “matriz del dolor”) responsables de la experiencia consciente del dolor (Figura 1). La analgesia por placebo se debe, al menos en parte, a una activación opioidérgica de la SGAS y probablemente de las células off de la RVM.

En la RVM hay otras neuronas, llamadas células on, cuyos axones también descienden hasta la médula espinal (8) pero allí aumentan el relevo hacia el cerebro de mensajes dolorosos y, por lo tanto, la activación de la matriz del dolor (10). Las células on son excitadas

por la CCK (11), y no tendría nada de raro que esta excitación fuera al menos uno de los mecanismos de la hiperalgesia por nocebo.

Consideraciones finales

Estos y otros experimentos demuestran que la expectativa es el resultado de una activación cerebral que puede dar lugar a fenómenos neuroquímicos capaces de modificar el grado en que nuestro sistema nociceptivo se excita cuando hay daño real o potencial en algún tejido visceral o somático. Desde una perspectiva general, estos hallazgos contribuyen a enfatizar la unidad que existe entre el cerebro y la mente, que es una de sus funciones más avanzadas. Desde un punto de vista médico, los mecanismos así revelados dan credibilidad a la posibilidad de que factores psicológicos negativos actúen contra el bienestar del paciente. En efecto, un ambiente hospitalario poco atractivo o inclusive intimidante, un trato indiferente o inclusive despectivo u hostil, un manejo terapéutico ausente, insuficiente o errático, pueden inducir expectativas pesimistas con respecto al alivio del dolor, lo cual no solamente aumenta

el sufrimiento del paciente, sino además genera un mayor requerimiento de analgésicos. Lo mismo puede ocurrir cuando la expectativa pesimista es producto de estados depresivos, creencias y prejuicios, o ha sido inducida por manipulaciones como la sugestión, la brujería, el vudú, el mal de ojo, etc.

REFERENCIAS

1. Vanegas H. Una expectativa optimista disminuye el dolor: mecanismos cerebrales de la analgesia por placebo. *Gac Méd Caracas*. 2014;122:93-97.
2. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3:679-684.
3. Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2006;26:4437-4443.
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. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006;26:12014-12022.
6. Tortorici V, Nogueira L, Salas R, Vanegas H. Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Pain*. 2003;102:9-16.
7. Tortorici V, Nogueira L, Aponte Y, Vanegas H. Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain*. 2004;112:113-120.
8. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res*. 1984;321:135-141.
9. Fields HL, Vanegas H, Hentall ID, Zorman G. Evidence that disinhibition of brain stem neurones contributes to morphine analgesia. *Nature (Lond.)*. 1983;306:684-686.
10. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:565-575.
11. Heinricher MM, Neubert MJ. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol*. 2004;92:1982-1989.

Gac Méd Caracas 2014;122(2):101-104

Contribución de la neuroglía a los mecanismos del dolor

Dr. Horacio Vanegas

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

e-mail: horaciovan@gmail.com