



Sección de Biología
Universidad de La Laguna

Mecanismos neurológicos subyacentes al efecto placebo y nocebo

Mechanisms underlying the placebo and nocebo effects

Trabajo de Fin de Grado

ALEJANDRO MATÍAS ABRANTE MARTÍNEZ-AEDO

Tutorizado por Margarita Prunell Tudurí

Grado en Biología. Septiembre 2020

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	1
Introducción	2
Objetivo.....	3
Material y Métodos	3
Resultados y discusión	3
Dolor.....	4
Neurofisiología del dolor.....	7
.....	17
Placebo y efecto placebo	18
Nocebo y efecto nocebo	20
Conclusiones:	24
Conclusions:	24
Bibliografía.....	25

Resumen

Las respuestas ante estímulos nociceptivos presentan unas manifestaciones determinadas en el Sistema Nervioso Central. Es el sistema encargado de asumir esta información es por tanto el responsable de localizar y procesar toda la información dolorosa del individuo. No obstante, junto con ellos y modificándolos aparecen el efecto placebo y el efecto nocebo, totalmente opuestos entre sí. En el presente trabajo, se hace una revisión bibliográfica de los mecanismos neurofisiológicos de la nocicepción y cómo se ven modificados y en qué lugares dando lugar al efecto placebo y nocebo

Abstract

Responses to nociceptive stimuli present certain manifestations in the Central Nervous System. It is the system in charge of assuming this information and therefore is in charge of locating and processing all the painful information of the individual. However, together with them and modifying them, the placebo effect and the nocebo effect appear, totally opposite to each other. In the present work, a bibliographic review of the neurophysiological mechanisms of nociception and how they are modified and in which places they give rise to the placebo and nocebo effect is made.

Introducción

En investigación clínica los placebos se utilizan deliberadamente para discriminar los efectos farmacológicos de la droga en estudio, de aquellos que no lo son, de ésta forma se pueden separar objetivamente los efectos de la droga estudiada de aquellos que pueden ser de la enfermedad, de su propia evolución, o de otros factores en juego (Vrhovac B.1977). Papakostas YG, y Daras MD. en 2001 destacan que en la medicina actual el uso de estudios doble ciego, en los cuales un grupo de pacientes reciben tratamiento con la droga en evaluación y el otro sólo recibe placebo, es el diseño de elección para el estudio de nuevos fármacos.

Lilienfeld en su trabajo de 1986 comenta que el primer ensayo controlado con placebo del que se tiene conocimiento, fue probablemente realizado en el año 1931, cuando una droga conocida como sanocrycina se comparó con agua destilada en el tratamiento de la tuberculosis. Desde entonces el placebo se ha vinculado al tratamiento de algunas dolencias como asma, dolor y ansiedad, también se le ha vinculado con la medicina alternativa. El placebo es el tratamiento patrón ("*gold estándar*") contra el cual se comparan los tratamientos de los ensayos clínicos. El objetivo es discriminar acciones farmacológicas de las drogas de otros factores psicológicos o físicos que puedan modificar los resultados observados. Vrhovac comenta que aun hoy en día los placebos siguen siendo una herramienta a tener en cuenta a pesar de la existencia de medicamentos específicos, y agrega que a veces en forma inadvertida los medicamentos son utilizados como placebos.

En contraposición al efecto placebo existe el llamado efecto nocebo. El término nocebo ('haré daño') se introdujo en contraposición al término placebo ('complaceré') por algunos autores para distinguir lo agradable del efecto placebo frente al nocivo del efecto nocebo (Kenndy,1961; Hahn,1997)

En términos coloquiales podemos decir que el efecto placebo es aquél en que sin la existencia de un producto o tratamiento de una sintomatología da el mismo resultado que si lo tuviese, por el contrario, el término nocebo hace referencia a la manifestación de unos síntomas sin que haya una causa real.

Objetivo

En base a lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente trabajo es determinar la manera en el que el efecto placebo y nocebo influyen en la percepción y respuesta a los estímulos dolorosos.

Material y Métodos

En relación de la fuentes bibliográficas utilizadas han sido principalmente PubMed, Science Direct, MedLine, Google Scholar, y diferentes asociaciones médicas del dolor, cómo SED (Sociedad Española del Dolor), IASP (International Association for the study of Pain)

Resultados y discusión

En este apartado se expone lo más relevante del sistema nociceptivo, efecto placebo y efecto nocebo.

El sistema nociceptivo es el encargado de detectar y procesar la sensación dolorosa. La percepción del dolor y los mecanismos que ésta pone en marcha deben ser entendidos dentro del sistema general de defensa del individuo frente a las agresiones del medio. Una adecuada

respuesta por parte del sistema nociceptivo a un estímulo potencialmente lesivo permite evitar graves daños sobre al individuo y por tanto es positivo cara a la supervivencia. Ejemplos en este sentido lo encontramos en el reflejo de retirada cuando tocamos un objeto quemante, ya que gracias a ello evitamos la progresión de la quemadura, o el conjunto de respuestas que un individuo desarrolla cuando percibe un dolor abdominal que en última instancia lo conducirán hacía un médico en busca de curación. Cuando la nocicepción cumple estas funciones, el dolor que percibimos, debemos entenderlo como una señal de alerta beneficiosa que permitirá poner en marcha respuestas protectoras.

Cuando el sistema nociceptivo produce sensaciones dolorosas “anómalas” tales como el mantenimiento de un dolor más allá del periodo de tiempo para que el individuo ponga en marcha mecanismos beneficiosos de defensa, o que la respuesta dolorosa sea desproporcionada al estímulo que se está aplicando (sensación de dolor por el roce de una sábana sobre una cicatriz meses después de su curación), entonces este pierde su función defensiva o protectora, y la sensación dolorosa debe ser entendida como una enfermedad que debe ser tratada específicamente. Estas últimas circunstancias son las que suelen concurrir en lo que los expertos denominan dolor crónico. El dolor crónico debe entenderse como una enfermedad, ya que su función protectora se ha perdido, y debe ser tratado de forma específica (terapéutica del dolor).

Dolor

Pero ahora bien el dolor se puede clasificar atendiendo a diversos criterios

Según su duración

-Dolor agudo: fenómeno de corta duración que suele asociarse a daños tisular y desaparece con la curación.

-Dolor crónico: Tiene una duración de más de 3 o 6 meses, como comentamos antes ya perdió la función protectora del dolor.

Según su origen

El dolor nociceptivo es el causado por la activación de los receptores del dolor (nociceptores) en respuesta a un estímulo (lesión, inflamación, infección, enfermedad). Figura 1

El dolor neuropático se origina por un estímulo directo del sistema nervioso central (SNC) o una lesión de los nervios periféricos. El dolor neuropático a su vez se podría clasificar en cómo se siente si quemante punzante, eléctrico, como un hormigueo, palpitante (Figura 1)

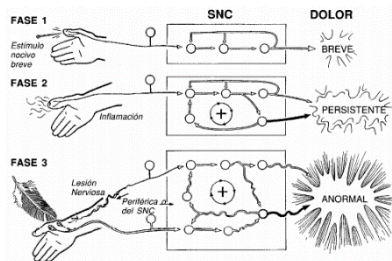


Figura 1. Mecanismo implicado en la transmisión de dolor según el estímulo nociceptivo

El dolor psicógeno no se debe a una estimulación nociceptiva ni a una alteración neuronal, sino que tiene una causa psíquica (depresión, hipocondría)

Según su localización

El dolor nociceptivo se divide en:

-Dolor somático, cuando se estimulan los receptores de la piel, el sistema musculoesquelético o vascular. Se caracteriza por estar bien localizado y aunque con frecuencia es punzante, su tipología varía de unos pacientes a otros.

-Dolor visceral, que se debe a lesiones o disfunciones de los órganos internos, aunque hay vísceras que no duelen, como el hígado o el pulmón. Es profundo, continuo y mal localizado e

irradia incluso a zonas alejadas del punto de origen. Suele acompañarse de síntomas vegetativos (náuseas, vómitos, sudoración).

En la siguiente tabla (Figura 2), se recogen las diferencias entre ambos tipos de dolores atendiendo a varios aspectos tales como, los nociceptores implicados, el carácter del dolor, la respuesta analgésica...entre otros.

Diferencias	Dolor somático	Dolor visceral
Nociceptores	Periféricos	Inespecíficos
Estructuras lesionadas	Piel, músculos, ligamentos, huesos	Vísceras
Transmisión del dolor	Sistema nervioso periférico	Sistema nervioso autónomo
Estímulos generadores del dolor	Térmicos, barométricos, químicos y mecánicos	Isquemia e hipoxia, inflamación o distensión
Carácter del dolor	Superficial, localizado	Profundo, interno, mal localizado
Reacción vegetativa	Escaso	Intenso
Componente emocional	Escaso	Intenso
Clínica acompañante	No suele existir	Dolor referido, hiperestesia local, espasmos musculatura estriada
Respuesta analgésica	AINE: ++/+++ Opioides: +/++	AINE: +/++ Opioides: ++/+++

Figura 2. Tabla que resume las principales diferencias entre los dos tipos básicos de dolor nociceptivo (somático y visceral)

Neurofisiología del dolor

En este apartado haremos una revisión de la neurofisiología del dolor explicando los elementos encargados de señalar y procesar la información nociceptiva. Entre el lugar donde se ha producido el estímulo doloroso y la percepción del dolor se producen toda una serie de procesos neurofisiológicos que incluyen la estimulación del receptor, la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción.

1. Estimulación del receptor

En el caso del sistema nociceptivo el receptor se denomina nociceptor y se puede clasificar de acuerdo con el tipo de fibra que lo constituye, distinguiéndose las fibras A δ y C, las fibras C son no mielinizadas y el impulso nervioso se transmite de manera continua a lo largo del axón, mientras que las fibras A δ son mielinizadas y transmite el impulso nervioso a “saltos” lo que explica su mayor velocidad de conducción (12-30 m/s comparado con 0,3-1,5 m/s en las fibras A δ). Aunque existen varios tipos de nociceptores, los más conocidos son:

- A δ mecanorreceptores de alto umbral: se activan por estímulos mecánicos aversivos. Solo se localizan en la piel.
- Nociceptores polimodales C: se activan por estímulos mecánicos, térmicos y químicos aversivos. Representan la mayor parte de los nociceptores en la piel con vello en la especie humana. Poseen campos receptores amplios (Figura 3).
- Receptores II-III y IV:: se encuentran en los músculos, semejantes a los receptores A δ y C respectivamente.

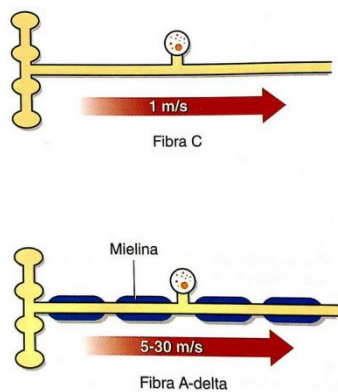


Figura 3. Fibras A-Delta y C

- Los receptores dolorosos (nociceptores)
- Los nervios periféricos
- La primera neurona sensorial (ganglio de la raíz dorsal)

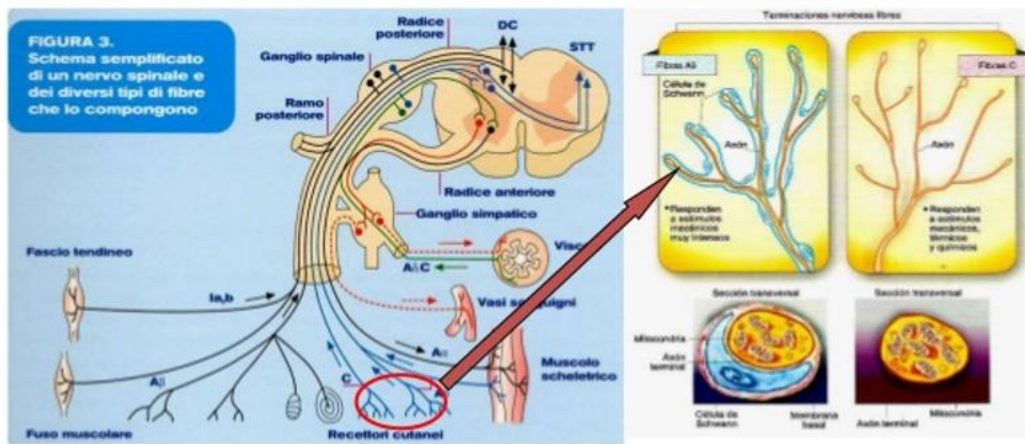


Figura 4. Esquema de un nervio espinal y de las fibras sensitivas

2. Transducción

La conversión de un estímulo nociceptivo dado (calor, presión, sustancia química) en una señal bioeléctrica que se transmite de una neurona a otra, se denomina transducción (Figura 5).

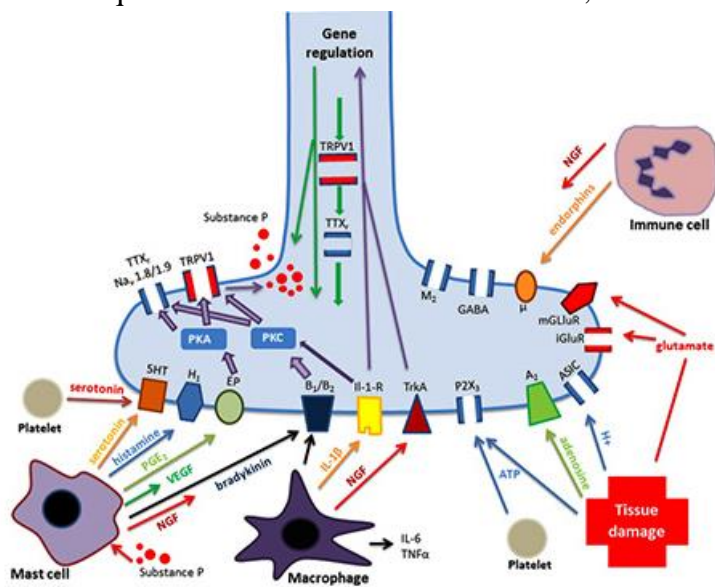


Figura 5. Estímulos desencadenantes de la nocicepción

La intensidad del estímulo (variaciones en el calor, presión o concentración de la sustancia química) está directamente relacionada con la intensidad del potencial receptor y con la frecuencia de los potenciales de acción. De esa manera si aumentamos dicha intensidad, se generará un potencial de receptor mayor y un mayor número de potenciales de acción. Esta señal bioeléctrica que va desde la periferia hasta la médula espinal, va a estar condicionada (favorecida o inhibida) por el equilibrio entre agentes favorecedores (sustancias inflamatorias, algógenas) y la presencia de sustancias inhibitorias (opioides, sustancias antiinflamatorias).

Una vez este estímulo ha sido codificado en un potencial de acción, viajará por una neurona transmitiéndose hasta la médula donde sinaptará con la segunda neurona. Por lo tanto, la primera neurona de las vías de transmisión del dolor tiene una terminación en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y la terminación central en el asta posterior de la medula espinal (APME).

La sustancia gris de la médula espinal se puede dividir en una serie de capas o láminas (Figura 6). Las astas grises medulares están compuestas por diez capas con características citoarquitectónicas e implicaciones fisiológicas propias. Las astas posteriores estarían conformadas por las capas I- VI y las anteriores por las VII-IX (Figura 6.). La lamina X es la pericanalar. Los terminales centrales de las aferentes primarias ocupan una localización espacial altamente ordenada en el APME. Las fibras A δ terminan en las láminas I y V y las fibras C terminan en las láminas I, II y V. En general las aferencias nociceptivo terminan en las láminas I y II, con alguna contribución a la lámina V. Con esto podríamos concluir que las terminaciones centrales de las neuronas sensoriales presentan un distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o músculo articular) y del tipo de fibra (A δ y C) que trasmite o vehiculiza el estímulo.

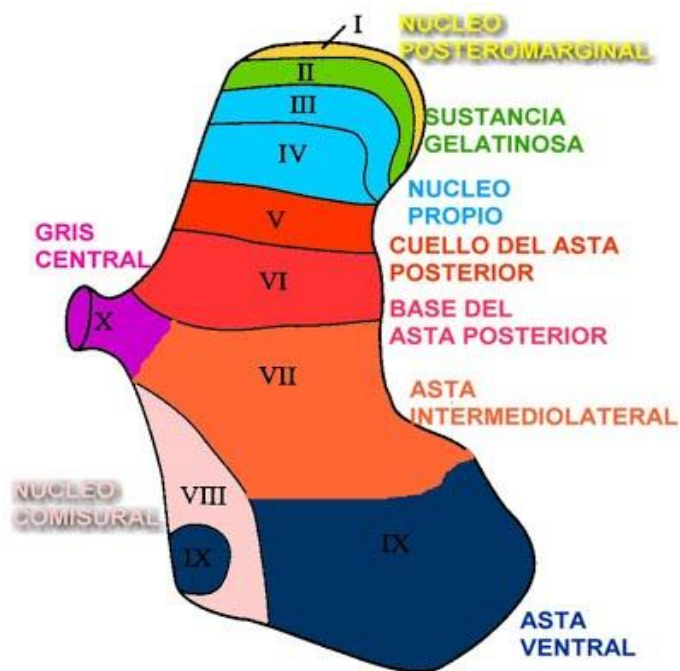


Figura 6. Láminas de la médula espinal

El APME tiene una extraordinaria importancia porque es un centro fundamental de integración de la información nociceptiva. En él se distinguen 3 clases de neuronas: las neuronas de proyección, las propio-espinales y las interneuronas locales. La gran mayoría de las neuronas del APME son interneuronas cuyos axones se extienden a corta distancia dentro de la médula espinal. Las neuronas propioespinales transfieren su información de un segmento modular a otro. Las neuronas de proyección son las que están involucradas en la nocicepción transfiriendo la información sensitiva desde la médula espinal a los centros cerebrales superiores, y se dividen en dos grandes grupos: las neuronas nociceptivas específicas (NE) o nociceptoras y las neuronas de rango dinámico amplio (RDA). Las neuronas NE se encuentran básicamente en la lámina I y reciben la mayor parte de sus impulsos de las fibras C nociceptivas y A δ , siendo los estímulos cutáneos nociceptivo y térmicos los que provocan su activación. Las neuronas RDA (También conocidas como neuronas de convergencia) se encuentran concentradas básicamente en la lámina V. Responden a estímulos nociceptivo-múltiples (fibras A δ o C) y a los mecánicos de baja intensidad (fibras A α y A β). La transferencia sináptica de la información es comandada por la naturaleza y la cantidad de los neurotransmisores (Nt) liberado por los aferentes primarios y por la densidad e identidad de los receptores post-sinápticos (ionotrópicos y metabotrópicos).

El principal neurotransmisor presente en todos los tipos de aferentes primarios es el glutamato y la mayor parte de la transmisión entre los aferentes primarios y las neuronas del AMPE ocurre principalmente a través del receptor ionotrópico post-sináptico AMPA y en menor grado con el receptor NMDA. La eficacia sináptica puede ser modulada por la activación de señales de regreso desde las neuronas del APME a terminales aferentes primarias vía un mensaje retrógrado. Ejemplo de ello es el óxido nítrico (ON), el cual es formado en la neurona post-sináptica, difunde retrógradamente, modulando la liberación de Nt a nivel del botón pre-sináptico (Raja et al.,1999).

3.Transmisión

En este punto la información nociceptiva ha llegado a la médula en forma de impulsos nerviosos, los cuales van a ser vehiculizados por los tractos ascendentes a las estructuras supraespinales relevantes en la nocicepción (tálamo, formación reticular, mesencéfalo). Existen principalmente 4 vías/tractos que comunican la médula con las estructuras supraespinales. Vía espinotalámica, vía espinoreticular, espino mesencefálica y ascendente trigeminal.

- Vías ascendentes

La vía espinotalámica une las astas posteriores de la médula con el tálamo, y es posiblemente el tracto con mayor participación en la transmisión de la nocicepción. Transmite sensaciones termalgésicas y también de presión táctil y propiocepción (Figura 7).

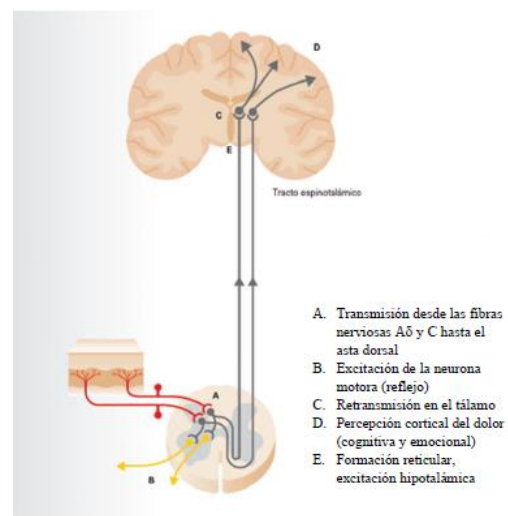


Figura 7. Vía espinotalámica y reflejo medular

La vía espinoreticular sus principales proyecciones se realizan sobre la formación reticular (FR) bulbar. La FR se cree que está involucrado en el componente afectivo y emotivo del dolor y en la generación de respuestas reflejas

La vía espino mesencefálica se cree que sus funciones primordiales están en relación con funciones discriminativas, afectivas y reflejas del dolor. Su proyección a la SGP podría relacionarse con los sistemas analgésicos inhibitorios descendentes supraespinales.

La vía trigeminal tiene funciones discriminativas sobre el dolor y la temperatura. Algunas fibras del sistema trigeminal proyectan sobre FR, SGPA, hipotálamo, núcleos mediales e intralaminares del tálamo y la formación límbica

- Estructuras supraespinales

Existen múltiples estructuras supraespinales que participan en la transmisión y modulación de la experiencia nociceptiva (Loeser and Melzack, 1999) como son la formación reticular, hipotálamo, tálamo y corteza

→ Formación reticular . Dentro de este complejo entramado neuronal, cabe destacar la participación de ciertos núcleos en la transmisión y modulación de la nocicepción.

En la región bulbar destacan:

- Núcleo gigantocelular (NGC): este núcleo puede intervenir en la nocicepción mediante sus proyecciones hacia el núcleo magno del rafe (NRM), formando parte de esta forma de los controles inhibitorios bulboespinales.
- Subnúcleo reticularis dorsalis (SRD): este núcleo bulbar parece tener una relación específica con el dolor. Recibe aferencias nociceptivas de las fibras A δ y C. Las neuronas de este núcleo proyectan de forma preponderante hacia el tálamo medio. En el también se originan axones con proyección medular que forman parte de los controles descendentes del dolor.

En la región mesencefálica de la FR mencionaremos:

- Área parabraquial lateral (APL): recibe aferencias de las NE de la lámina I y mediante sus proyecciones a la amígdala e hipotálamo, parece involucrarse en el componente afectivo, endocrino y vegetativo del dolor.
- Sustancia gris periacuaductal (SGP): es una estructura de especial relevancia en la modulación de la señal nociceptiva por su implicación en los sistemas descendentes inhibitorios del dolor. Existen evidencias de analgesia inducida por estimulación

eléctrica de esta estructura. Muchos autores postulan que es un núcleo importante en la analgesia inducida por los opioides.

- Hipotálamo: media las respuestas adaptativas neuroendocrinas desencadenadas por el dolor. Se cree que el hipotálamo envía aferencias hacia la sustancia gris periacuaductal
- Tálamo: Recibe sus aferencias nociceptivas desde la médula y región trigeminal, para actuar como una especie de filtro y sistema de conexión y coordinación entre la corteza, el hipotálamo y el sistema límbico. (Figura 8)

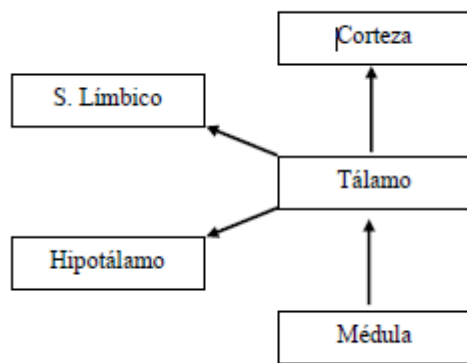


Figura 8. Relaciones del tálamo con la corteza, S. límbico, médula e

- Corteza: Las principales zonas de las cortezas receptoras de los impulsos nociceptivos son la corteza somestésica parietal primaria y secundaria (S1 y S2), ambas áreas reciben información del tálamo y reenvía fibras de proyección al tálamo. Se cree también que parte del mecanismo de percepción del dolor se encuentra en el sistema límbico, éste le aporta el componente afectivo al dolor, anatómicamente está constituido por: cortezas del cíngulo e ínsula, septum, amígdala, la circunvolución temporohipocámpica, el cuerpo calloso y la corteza fronto-orbitaria.

4. Modulación

La relación entre un estímulo nocivo y la manifestación del dolor depende de muchos factores como la excitación, la atención y la expectativa. Estos factores psicológicos a su turno son influenciados por señales que establecen el significado del estímulo y ayuda a determinar una apropiada respuesta al estímulo nocivo.

Ejemplo de ello son las lesiones traumáticas durante las competiciones atléticas o durante una guerra, a menudo se citan como no dolorosas, y esas mismas lesiones son extremadamente dolorosas en otras circunstancias (Beecher,1946). Estas diferencias pueden deberse a la acción de un sistema que module los mensajes nociceptivos en el SNC. Este sistema a diferencia del sistema de transmisión nociceptiva (que es centrípeto y ascendente) es descendente y centrífugo (Figura 9).

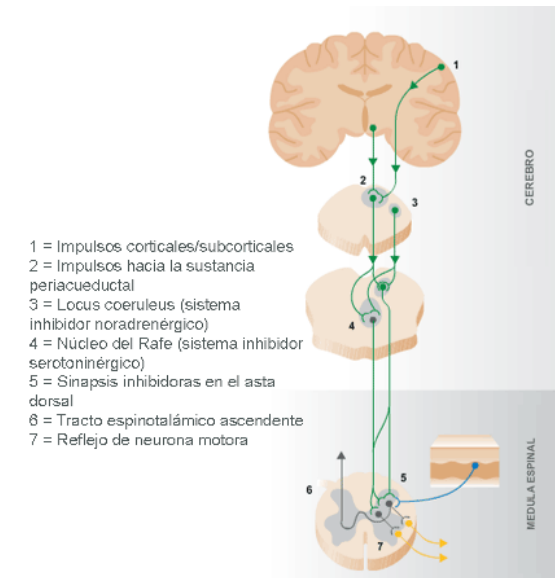


Figura 9. Vías descendentes

La analgesia no es sólo la interrupción de la transmisión del dolor, sino que regula controla y limita dicha transmisión para prevenir el caos y la inestabilidad que pueda producirse si sólo existiera mecanismos excitatorios.

En la actualidad podemos admitir la existencia de un sistema regulador del dolor, que tendría dos niveles básicos de actuación: un nivel más local o segmentario y otro más general o suprasegmentario.

El nivel segmentario hace referencia a neuromodulación de la nocicepción que se produce en un determinado nivel medular y que, por tanto, tendría un alcance más localizado.

Esto se explicaría por la inhibición realizada por las fibras A β sobre las fibras transmisoras de la señal nociceptiva a nivel de las astas posteriores de la médula, concretamente sobre las neuronas de amplio rango dinámico, también conocidas como de convergencia. La existencia de receptores opioides a nivel medular también permite explicar la eficacia de la analgesia que se obtiene al administrar morfina o alguno de sus derivados tanto por vía epidural como intratecal (Costigan and Wolf, 2000)

En el caso del nivel suprasegmentario tiene su origen en estructuras nerviosas que se encuentran por encima de la médula: tronco del encéfalo (SGP "Sustancia gris periacuaductal" de la FR mesencefálica), la región bulbar ventromedial (RBVM), que incluye los núcleos del rafe magno (NRM), el paragiantocelular y el gigantocelular. Otros posibles lugares de inicio de sistemas moduladores podrían encontrarse en: tálamo, hipotálamo y corteza

El sistema suprasegmentario mejor documentado en la actualidad es el que tiene su origen en la SGP del mesencéfalo y en la RBVM del bulbo (Figura 10). Este se integra de la siguiente forma:

La SGP es una estructura mesencefálica, que al ser estimulada eléctricamente de forma experimental produce una acción analgésica selectiva. Su acción parece realizarse por intermedio del NRM en la RBVM. Su acción es mediada por opioides, de forma más concreta por la encefalina

En el bulbo, el NRM de la RBVM recibe proyecciones excitatorias de la SGP y a su vez envía conexiones serotoninérgicas, adrenérgicas y opioides a las astas medulares posteriores. Las acciones adrenérgicas parecen estar mediadas por los receptores α_2 . Estos hechos permiten explicar la capacidad analgésica del agonista α_2 clonidina al ser administrada por vía espinal o de los antidepresivos con capacidad de inhibición de la recaptación de serotonina y adrenalina. Es importante destacar que la RBVM recibe proyecciones serotoninérgicas desde el mesencéfalo. (Julius and Basbaum, 2001)

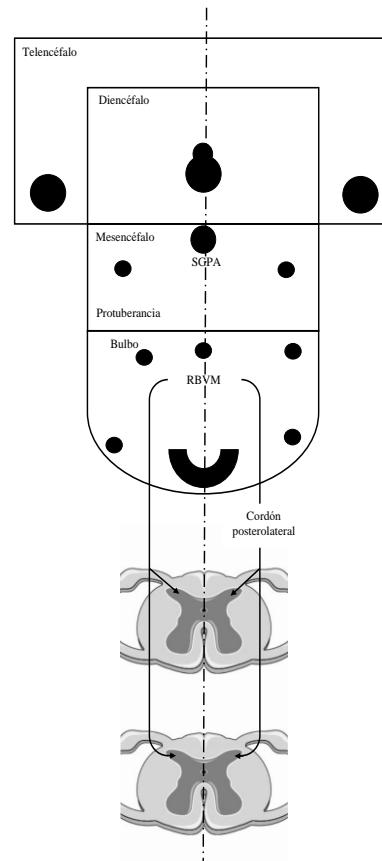


Figura 10. Esquema de nivel suprasegmentario SGPA, RVMB

Las proyecciones de la RBVM hacia las astas posteriores contienen dos tipos básicos de neuronas:

- Células on: Aumentan la actividad después de un estímulo nociceptivo. Favorecen la transmisión del dolor. Son inhibidas por estímulos encefalinérgicos
- Células off: Son inhibidas por las células on activadas. Inhiben la transmisión del dolor. Son activadas por opioides. Algunas de ellas son de carácter serotoninérgico

Como hemos mencionado anteriormente queda demostrado que una gran parte del sistema analgésico es puesto en marcha por el sistema opioide endógeno. Esto se sabe ya que la administración de morfina produce depresión de los reflejos medulares.

Se conoce también que deprime en mayor medida las respuestas de las fibras relacionadas con la nocicepción, ya que las aferencias sensitivas periféricas quedan intactas. Se postula que el mecanismo de acción de esta sustancia es presináptico (Figura 11) , estando mediado por receptores opioides presentes en las terminaciones sinápticas de los aferentes primarios.

Como en cualquier otra vía sensitiva hay más de un tipo de receptor, en este caso nociceptor entre los que destacan:

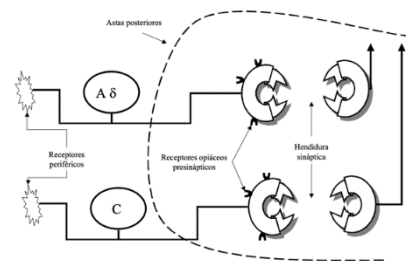


Figura 11. Localización de los receptores opioides en el botón presináptico

El receptor μ : Muestra una gran afinidad por la morfina y por el antagonista opiáceo naloxona. Su ligando endógeno natural es la β -endorfina y las endomorfina. Su estimulación por un agonista produce miosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia indiferencia hacia el dolor y disminuye el reflejo flexor nociceptivo. Estos efectos son revertidos por la naloxona. Se encuentran distribuidos por todo el SNC pero existe mayor densidad de ellos en la SGP del tronco, en la médula espinal y en zonas del sistema límbico. El receptor μ tiene dos poblaciones: la μ_1 de predominio supraespinal y la μ_2 de predominio espinal.

El receptor κ : Su ligando natural endógeno es la dimorfina.(pro encefalina A). La naloxona muestra una sensibilidad intermedia por este receptor. Su estimulación produce miosis, sedación, disforia, reacciones psicomiméticas y disminución del reflejo flexor nociceptivo.

El receptor κ se encuentra distribuido por las mismas zonas que el μ y en las capas profundas de la corteza cerebral.

El receptor σ : Su estimulación produce midriasis, incremento de la frecuencia respiratoria, taquicardia, delirio y discreta disminución del reflejo nociceptor flexor. La naloxona no revierte los efectos opiáceos mediados por este receptor. El tramadol se une débilmente a este receptor.

El receptor δ : Su ligando endógeno natural es la encefalina (pro encefalina A). La naloxona presenta una débil afinidad por este receptor. Su estimulación produce depresión respiratoria . Su acción analgésica está básicamente mediada a nivel espinal.

El receptor ϵ : Su ligando natural endógeno es la β -endorfina (proopiomelanocortina). La naloxona presenta una débil afinidad por este receptor.

Las sustancias opioides que hemos ido mencionando se pueden agrupar en 5 familias dependiendo del tipo de receptores a los que estén dirigidos y dónde produzca la analgesia (Figura 12).

Familia	Transmisores	Receptores	Analgesia
ENCEFALINAS	Met, leu-encefalinas	$\delta > \mu$	Espinal, supraespinal, periférica
ENDORFINAS	β -endorfinas	$\mu, \delta >> \kappa$	Supraespinal, ¿periférica?
DINORFINAS	Dinorfina A, B	$\kappa >> \mu$	Espinal, supraespinal
ENDOMORFINAS	Endomorfina 1, 2	$\mu >> \kappa$	Espinal, supraespinal
ORFANINA FQ	Nociceptina	ORL 1	Espinal: analgesia Supraespinal: hiperalgesia

Figura 12. Cuadro que muestra las principales familias de opioides con sus respectivos receptores y sus efectos analgésicos

Placebo y efecto placebo

Queda lo suficientemente claro por lo que hemos estado citado hasta ahora que los opioides intervienen directamente en la modulación del dolor, causando sobre todo analgesia. Estos pueden actuar bien por el sistema opioide endógeno (cuando el sistema nervioso central detecta y cree necesario la liberación de estos) o administrados de forma exógena (para aliviar algún tipo de dolor, de manera consciente). Atendiendo a esto último podemos decir que cualquier tratamiento farmacológico tiene dos componentes: el específico farmacodinámico y el placebo. Este último es inducido por el contexto psicosocial en el que se da el tratamiento y produce expectativas de beneficio terapéutico. El analgésico por ejemplo tiene un efecto farmacodinámico sobre las vías ascendentes (vías ascendentes) del dolor, pero también actúa sobre los mecanismos descendentes (vías descendentes) del control doloroso, las vías de la expectación. Sería interesante demostrar el efecto que tendría por sí sólo el contexto psicosocial en un paciente. Para ello habría que eliminar por completo el farmacológico. En este caso se daría un tratamiento fingido (placebo) que el paciente considera como una terapia efectiva y por lo tanto espera una reducción de sus síntomas. La administración de placebo no es ausencia de tratamiento, sino ausencia de medicamento activo. Los efectos que se obtienen a nivel de procesos mentales cuando se administra un placebo parecen activar un mecanismo parecido al de los fármacos. Pero hay dudas; por ejemplo, cómo y cuando los mecanismos opioides y no opioides participan en la analgesia placebo o cuánto tiempo un placebo puede sostener su efecto.

Por lo mencionado anteriormente se podría definir según la Real Academia Española de la Lengua, se define el placebo como aquella sustancia que careciendo por sí misma de efecto terapéutico produce algún efecto curativo en el enfermo, si este la recibe convencido de que dicha sustancia posee realmente tal acción. Con lo cual, en esta definición ya va involucrado el matiz de que el efecto terapéutico que se consigue está vinculado a la creencias y/o expectativas del paciente en su eficacia.

La respuesta placebo es un complejo fenómeno psicobiológico que podría deberse a diferentes procesos tales como la expectativa del beneficio clínico (Gracely et al,1985-Pollo et al,2001) y según algunos, al condicionamiento pavloviano (Benedetti et al 2003-Ader,2003). Para otros autores(Colloca and Benedetti, 2005) no hay un efecto placebo, hay muchos, de donde sería necesario buscar diferentes mecanismos en diversas condiciones. Y como hay datos

experimentales de que la expectativa juega un papel fundamental en la analgesia producida por el placebo (Amanzio and Benedetti, 1999-Benedetti 2003), algunos de ellos han buscado el anexo entre la expectativa y el dolor, lo que deviene un modelo con el cual estudiar las interacciones mente-cuerpo.

Neurobioquímica de la analgesia placebo

La administración del placebo combina con la sugestión de que es un analgésico (contexto verbal) puede reducir el dolor tanto por mecanismos opioides como no opioides. En el primer caso la analgesia-placebo es típicamente bloqueada por el antagonista opiode naloxona, mientras en el segundo no.

Otro dato experimental que apoya el papel de los opioides endógenos en la analgesia placebo viene de la prueba con antagonistas colecistokinina(CCK). Dado el efecto antiopiode de la CCK, su antagonista proglumida es capaz de aumentar el efecto analgésico a través de potenciar los sistemas opioides por el placebo. Así la respuesta placebo analgésica parece resultar de un balance entre opioides endógenos y CCK endógena. Otro estudio sobre dolor crónico halló que los respondedores a placebo mostraban mayor concentración de las endorfinas en LCR que los no respondedores

Dónde ocurren los eventos neurobioquímicos

Actualmente, una de las técnicas más utilizadas para localizar donde ocurren los eventos neurobioquímicos es la tomografía por emisión de positrones, así se pudo demostrar que la administración del placebo activó la corteza del cíngulo anterior rostral (CCAr), la corteza orbitofrontal (OrbF) y la ínsula anterior (INSa), Los datos indican que un circuito descendente, modulador del dolor, está involucrado en la analgesia placebo; esto sugiere que el circuito modulador SGPA-bulbo está relacionado con las funciones cognitivas complejas como la analgesia placebo (Fields and Price,1997). Una red opiode neural en corteza y tallo cerebral ha sido descrita como vía descendente moduladora del dolor que conecta la corteza cerebral directa o indirectamente con el tallo cerebral (Fields and Price,1997; Vogt,Sikes and Vogt,1993). En particular (CCAr) y(OrbF) proyectan hacia la SGPA que, a su vez modula la actividad de RBVM.

Todas esas regiones son ricas en receptores opioides (Zubieta et al,2003; Willoch et al 2004), de modo que este circuito modulador del dolor es quizá el mismo activado por la analgesia sin placebo.

En otro estudio, utilizando la técnica de resonancia magnética para el análisis de las regiones involucradas en la analgesia placebo, mostró que la actividad de las regiones del dolor, particularmente tálamo, INSa y CCAr disminuye con el tratamiento placebo, lo cual señala que los placebos reducen la transmisión nociceptiva a lo largo de las vías del dolor (Wager et al ,2004)

El efecto placebo se ha estudiado ampliamente y en tiempos recientes, la investigación con placebo se ha centrado en sus mecanismos. Se ha descubierto que los placebos son poderosos afectando al cerebro en diferentes condiciones patológicas, como dolor, trastornos motores y depresión, y en diferentes sistemas, como los sistemas inmunológico y endocrino Se ha demostrado que esto puede ocurrir a través de mecanismos tanto de expectativa como de condicionamiento, pero la expectativa de beneficio terapéutico parece jugar un papel clave papel, al menos en el dolor y la enfermedad de Parkinson mientras que las respuestas al placebo inmunes y hormonales son probablemente mecanismos de condicionamiento . Se ha encontrado que las expectativas activan opioides endógenos (Levine, Gordon and Fields,1978; Zubieta et al, 2005) y redes moduladoras del dolor (Petrovic et al, 2002), para reducir la transmisión del dolor en regiones específicas del cerebro, para activar la dopamina en el cuerpo estriado (De la Fuente-Fernández et al ,2001) y para afectar la actividad de neuronas individuales en el núcleo subtalámico.

Nocebo y efecto nocebo

En lo que respecta al efecto nocebo, nuestro entendimiento de sus mecanismos neurobiológicos es limitado, principalmente debido a limitaciones éticas. De hecho, mientras que la inducción de las respuestas al placebo es ético en muchas situaciones la inducción de respuestas nocebo representa un procedimiento estresante y muchas veces ansiogénico, porque inducir verbalmente expectativas negativas de un empeoramiento de los síntomas pueden llevara un empeoramiento real. El término nocebo ('haré daño') se introdujo en contraposición al término placebo ('complaceré') por algunos autores para distinguir lo agradable de lo nocivo efectos del placebo (Kennedy,1961; Hahn,1997).

Por tanto, el estudio del efecto nocebo es el estudio del contexto psicosocial negativo en torno al paciente y el tratamiento, y su investigación neurobiológica es el análisis de los efectos de este contexto negativo en el cerebro y el cuerpo del paciente.

Los efectos nocebo y / o similares al nocebo están presentes en la vida diaria y en la práctica clínica habitual (Benedetti et al, 2007). Por ejemplo, los diagnósticos negativos pueden llevar a un empeoramiento de los síntomas debido a expectativas negativas sobre el curso de la enfermedad. Asimismo, los efectos nocebo y / o relacionados con el nocebo pueden ocurrir cuando hay desconfianza hacia el personal médico y las terapias. En este último caso, pueden producirse efectos no deseados y efectos secundarios como resultado de expectativas negativas (Flaten et al.,1999; Barsky et al.,2002) y pueden reducir, o incluso ocultar, la eficacia de algunos tratamientos. Otro ejemplo está representado por las advertencias sanitarias en las sociedades occidentales, en las que las advertencias negativas de los medios de comunicación pueden tener un impacto importante en los síntomas percibidos de muchas personas. En un estudio reciente sobre el dolor de cabeza por teléfono móvil, no se encontró evidencia de dolor de cabeza inducido por radiofrecuencia y los autores concluyeron que es probable que el aumento del dolor se deba a un efecto nocebo (Oftedal et al., 2007). Las enfermedades con un componente psicológico importante, como el síndrome del intestino irritable, también se ven afectadas por los efectos nocebo (Price et al., 2007), y se ha descubierto que los sedantes y opioides en el tratamiento del dolor posoperatorio también se ven influidos por los efectos nocebo (Manchicanti, Pampati and Damron, 2005; Svedman, Ingvar and Gordh, 2005). Del mismo modo, algunos procedimientos que inducen expectativas negativas, como la magia vudú, pueden provocar un empeoramiento de los síntomas (Hanh,1985, 1997). Por último, el modelo del dolor que evita el miedo puede verse como una especie de efecto similar al nocebo, en el que el miedo al dolor puede llevar a un empeoramiento del dolor (Vlaeyen and Linton, 2000; Leeuw, Goossens and Linton, 2007).

Mecanismos neuroquímicos de la hiperalgesia nocebo

Para inducir hiperalgesia nocebo, se administra un tratamiento inerte junto con sugerencias verbales de empeoramiento del dolor. En un estudio (Benedetti and Amanzio,1997) los pacientes posoperatorios recibieron proglumida, un antagonista inespecífico de la colecistoquinina (CCK) durante la hiperalgesia nocebo inducida por una manipulación postquirúrgica. En ese estudio, se encontró que la proglumida previene la hiperalgesia nocebo

de una manera dependiente de la dosis, lo que sugiere que este efecto está mediado por CCK. Mientras que una dosis tan baja como 0,05 mg fue ineficaz, un aumento de dosis de hasta 0,5 y 5 mg demostró ser eficaz. Dado que la CCK también participa en los mecanismos de ansiedad, se planteó la hipótesis de que la proglumida afectaba la ansiedad anticipatoria del dolor inminente (Benedetti and Amanzio,1997; Benedetti et al, 1997). Este efecto no fue antagonizado por la naloxona, lo que indica que no está mediado por opioides.

Las técnicas de imagen cerebral han sido fundamentales para comprender los efectos de las expectativas negativas sobre la percepción del dolor. Es importante enfatizar que en estos estudios no se proporciona ninguna sustancia inerte, ya que el experimentador solo usa sugerencias verbales. Por tanto, en este caso es mejor hablar de efectos relacionados con el nocebo. Mediante el uso de este enfoque experimental, se ha demostrado que las expectativas negativas pueden resultar en la amplificación del dolor y se ha descubierto que varias regiones del cerebro, como la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal y la ínsula, se activan durante la anticipación del dolor.

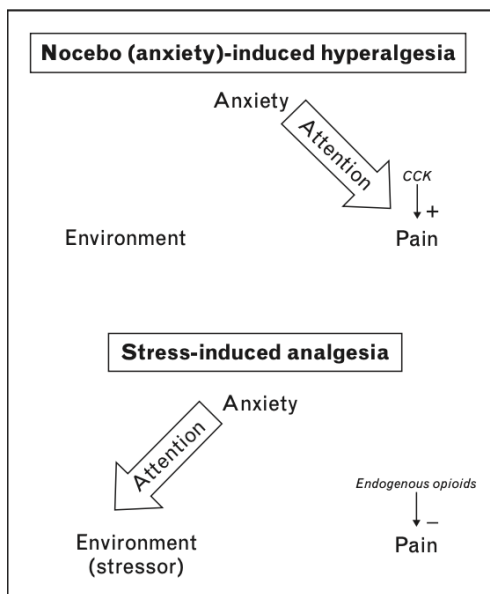


Figura 13. Diferencias entre la hiperalgesia producida por la ansiedad y la analgesia producida por el estrés

La discrepancia entre la hiperalgesia inducida por la ansiedad y la analgesia inducida por el estrés puede ser solo aparente, ya que es probable que la naturaleza del factor estresante juegue un papel central (Fig. 13). De hecho, mientras que la hiperalgesia puede ocurrir cuando la ansiedad anticipatoria es sobre el dolor en sí mismo (Benedetti et al,2014; Sawamoto et al., 2000; Kollama et al., 2005; Keltner et al., 2006), la analgesia puede ocurrir cuando la ansiedad es sobre un factor estresante que desvía la atención del dolor (Willer,Albe-Fessard,1980; Flor and Grusser,1999). Por tanto, deberíamos utilizar estas dos definiciones de dos formas diferentes. En el caso de la hiperalgesia inducida por ansiedad, estamos hablando de anticipación del dolor, en la que la atención se centra en el dolor inminente. Se ha visto que el vínculo bioquímico entre esta ansiedad anticipatoria y el aumento del dolor está representado por los sistemas CCKérgicos. Por el contrario, deberíamos referirnos a la analgesia inducida por estrés siempre que un estado general de excitación provenga de una situación estresante en el entorno, de modo que la atención ahora se centre en el factor estresante ambiental. En este caso, existe evidencia experimental de que la analgesia resulta de la activación de los sistemas opioides endógenos (Willer and Albe-Fessard, 1980; Terman,Morgan and Liebeskind,1986).

Conclusiones:

1. De esta revisión bibliográfica podemos concluir que está clara la participación del sistema opioide endógeno en el dolor así como la influencia de varios neurotransmisores en su modulación con el sistema descendente que controla al ascendente.
2. El efecto placebo en la analgesia está mediado por los opiáceos endógenos ya que la mayoría son antagonizados por la naloxona.
3. El efecto nocebo sin embargo no está mediado por los opiáceos sino por la CCK ya que la proglumida lo antagoniza y no la naloxona.
4. El componente ambiental y personal de cada individuo influye en los efectos placebo y nocebo provocando la modulación de la percepción nociceptiva.

Conclusions:

1. From this bibliographic review we can conclude that the participation of the endogenous opioid system in pain is clear, as well as the influence of various neurotransmitters in its modulation with the descending system that controls the ascending one.
2. The placebo effect in analgesia is mediated by endogenous opioids since most are antagonized by naloxone.
3. However, the nocebo effect is not mediated by opiates but by CCK since proglumide antagonizes it and not naloxone.
4. The environmental and personal component of each individual influences the placebo and nocebo effects, causing the modulation of nociceptive perception.

Bibliografía

- Ader R.** 2003. Conditioned immunomodulation: research needs and directions. *Brain Behav Immun*; 17: S51-S57
- Amanzio M, Benedetti F.** 1999 Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific sub-systems. *J Neurosci* ; 19: 484-94.
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF.** 2002 Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 287:622–627.
- Beecher HK.** 1946.Pain in men wounded in battle. *Ann Surg.*;123(1):96–105.
- Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, et al.** 1997.Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* ; 71:135–140.
- Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G.** 2006.The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* ; 26:12014 – 12022.
- Benedetti F, Amanzio M.** 1997.The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol* ; 52:109–125.
- Benedetti F, et al.** 2003.Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/ nocebo responses. *J Neurosci* ; 23: 4315-23
- Benedetti F, Lanotte M, Lopiano L, Colloca L.** 2007. When words are painful: unraveling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* ; 147:260 – 271
- Colloca L, Benedetti F.** 2005.Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience* ; 6: 545- 52
- Costigan M, Wolf CJ.** 2000.Pain: molecular mechanism. *J Pain* ; 1:35-44
- De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, et al.** 2001 Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*; 293:1164–1166.
- Fields HL, Price DD.** 1997.In: Harrington A (Ed.). *The placebo Effect: an Interdisciplinary Exploration.* Cambridge, Massachusetts: Harvard Univ Press; p. 93-116
- Flaten MA, Simonsen T, Olsen H.** 1999.Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med* ; 61:250–255.
- Flor H, Grusser SM.** 1999. Conditioned stress-induced analgesia in humans. *Eur J Pain* 3:317 – 324.
- Gracely RH, et al.** 1985. Clinician's expectations influence placebo analgesia 1: 43
- Hahn RA.** 1997.The nocebo phenomenon: concept, evidence, and implications for public health. *Prev Med* ; 26 (5Pt1):607–611.
- Hahn RA.** 1985. A sociocultural model of illness and healing. In: White L, Tursky B, Schwartz GE, editors. *Placebo: theory, research, and mechanisms.* New York: Guilford; pp. 332–350.
- Julius D, Basbaum AI.** 2001 Molecular mechanism of nociception. *Nature* 1;413:203-10

- Keltner JR, Furst A, Fan C, et al.** 2006. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26:4437–4443.
- Kennedy WP.** 1961. The nocebo reaction. *Med World* 95:203–205
- Koyama T, McHaffie JG, Laurienti PJ, Coghill RC.** 2005. The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 102:12950 – 12955.
- Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, et al.** 2007 The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* ; 30:77 – 94.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL.** 1978 The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* ; ii:654–657.
- Lilienfeld AM The Fielding H.** 1982. Garrison Lecture: Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med.* Spring; 56 (1): 1-18.
- Loeser JD, Melzack R.** 1999. Pain: an overview. *Lancet*;353:1607-9.
- Manchikanti L, Pampati V, Damron K.** 2005. The role of placebo and nocebo effects of perioperative administration of sedatives and opioids in interventional pain management. *Pain Physician* ; 8:349–355.
- Noble F, Wank SA, Crawley JN, et al.** 1999. International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol Rev* ; 51:745–781.
- Oftedal G, Straume A, Johnsson A, Stovner LJ.** 2007 Mobile phone headache: a double blind, sham-controlled provocation study. *Cephalalgia* ; 27: 447 – 455.
- Papakostas YG, Daras MD.** 2001. Placebos, placebo effect, and the response to the healing situation: The evolution of a concept. *Epilepsia.* 2001 Dec; 42 (12): 1614-25.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M.** 2002. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* ; 295:1737–1740.
- Price DD, Craggs J, Nicholas Verne G, et al.** 2007. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain* ; 127:63–72
- Raja SN, Dougherty PM.** 1999. Pain and the neurophysiology of somatosensory processing. In: Benzon HT, et al, eds. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia.* New York, Ny:Churchill Livingstone;;2-6.
- Sawamoto N, Honda M, Okada T, et al.** 2002. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2000; 20:7438–7445.
- Stewart-Williams S, Podd J.** 2004. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull* ; 130: 324-40
- Svedman P, Ingvar M, Gordh T.** 2005. ‘Anxiebo’, placebo, and postoperative pain. *BMC Anesthesiol* 2005; 5:9.
- Terman GW, Morgan MJ, Liebeskind JC.** 1968. Opioid and nonopioid stress analgesia from cold water swim: importance of stress severity. *Brain Res* 1986; 372:167–171.
- Vlaeyen JW, Linton SJ.** 2000. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 2000; 85:317–332
- Vogt BA, Sikes RW, Vogt LJ.** 1993. In: Vogt BA, Gabriel M (Eds.). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus.* Boston, Massachusetts: Birkhäuser; 1993, p. 313-44
- Vrhovac B.** 1977. Placebo and its importance in medicine. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* Apr; 15 (4): 161-5.

Wager TD, et al. 2004. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162-7

Willer JC, Albe-Fessard D. 1980. Electrophysiological evidence for a release of endogenous opiates in stress-induced analgesia in man. *Brain Res* ; 198:419 – 426.

Willoch F, et al. 2004. Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [¹¹C]dinorphine PET study. *Pain* ; 108: 213-20

Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, et al. 2005. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on m-opioid receptors. *J Neurosci* ; 25:7754 – 7762.

Zubieta JK, et al. 2003. COMT val158met genotype affects μ opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* ; 299: 1240-3