

**Artículo de revisión**

# Neurobiología de la respuesta placebo

**Aguilar Efraín<sup>1</sup>****RESUMEN**

**Introducción:** Los procesos neurales de la respuesta placebo han venido aclarándose gracias a los estudios de neurofarmacología, neurofisiología y neuroimagen, sobre todo en las áreas del dolor y la depresión. Algunas regiones cerebrales observadas en la respuesta placebo analgésica son: corteza del cíngulo anterior, corteza orbitofrontal, ínsula anterior, sustancia gris periacueductal, puente inferior y bulbo. Con estos datos se considera que, durante la analgesia placebo, es activado un circuito descendente modulador del dolor que va de corteza a tallo cerebral e involucra zonas ricas en receptores opioides. También se describe una fase de anticipación de la respuesta placebo en la cual se activan toda la corteza prefrontal y la sustancia gris periacueductal, a manera de una red cognitiva evaluativa, y en seguida disminuye la actividad metabólica en tálamo, cíngulo e ínsula anteriores. **Material y métodos:** Los estudios neurofarmacológicos apoyan la participación de los sistemas opioides en la analgesia placebo. Por otro lado, la respuesta placebo antidepresiva incluye activación del cíngulo posterior desde la primera semana de tratamiento y más adelante, al remitir los síntomas, se ve activación de cortezas prefrontal, premotora, cíngulos anterior y posterior, e ínsula posterior; al tiempo que disminuye la actividad en el cíngulo subgenual, hipotálamo, tálamo y parahipocampo. Asimismo, se considera la participación de una vía descendente que inicia en cortezas del cíngulo posterior y prefrontal, y ejerce su función a nivel de tallo cerebral a la manera de los fármacos antidepresivos. **Conclusión:** El proceso iniciador de la respuesta placebo sería la expectativa del beneficio clínico, de tal modo las vías descendentes mencionadas reciben el nombre de vías de la expectativa. La expectativa en este caso es considerada como una respuesta de origen sociocultural.

**Palabras clave:** respuesta placebo, cíngulo, corteza prefrontal, expectativa, vías de la expectativa.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(4): 300-307

**Neurobiology of the placebo effect****ABSTRACT**

**Introduction:** Recent progress in our understanding of the neurobiological mechanisms of the placebo effect originates from the fields of pain and depression. Brain imaging studies provide information about the regions that are involved in placebo analgesia. Placebo induces the activation of the anterior cingulate cortex, the orbitofrontal cortex, and the anterior insula; there is also activity in lower pons, in medulla, and in the periacueductal grey. Another study showed that placebo reduces nociceptive transmission along the pain pathways, particularly in the thalamus, anterior insula and anterior cingulate. During the anticipation phase of the placebo analgesic response, activation of the prefrontal cortex and the periacueductal grey was found, which indicates that a cognitive-evaluative network is activated just before the placebo response. **Material and methods:** The release of endogenous opioids might be activated in the anticipatory phase of the placebo response. The data indicate that a descending pain-modulating circuit is involved in placebo analgesia. Administration of placebo results also in a clinical response indistinguishable from that seen with active antidepressant treatment. Placebo response in depressives associates with regional metabolic increases involving the prefrontal cortex, anterior and posterior cingulate, posterior insula, and metabolic decreases in the subgenual cingulate, parahippocampus, and thalamus. The pattern of cortical activation and limbic-paralimbic deactivation in placebo responders suggests that facilitation of these changes may be necessary for depression remission. **Conclusion:** As placebo effect is induced by the psychosocial context in which the treatment is given and elicits expectations of therapeutic benefit, it is concluded that placebos activate top-down expectation pathways.

**Key words:** placebo effect, cingulate, prefrontal cortex, expectation, expectation pathways

Rev Mex Neuroci 2006; 7(4): 300-307

Deben saber que la esperanza es  
un ayudante poderoso de la medicina.

Paracelso

**INTRODUCCIÓN**

En años recientes la respuesta placebo se ha convertido en objeto de indagación científica. Los trabajos neurofarmacológicos, neurofisiológicos y de neuroimagen parecen aclarar paulatinamente los procesos neurales involucrados en este fenómeno. El estudio de la respuesta placebo, del resultado que sigue al tratamiento fingido, es el estudio del contexto psicosocial que rodea al paciente.<sup>1</sup> Un placebo puede ser cualquier maniobra terapéutica, incluyendo técnicas quirúrgicas y psicológicas, o medicación por cualquier vía.

1. Psiquiatra con estudios en Neurofisiología experimental.

Correspondencia:  
Dr. Efraín Aguilar

La respuesta placebo es un complejo fenómeno psicobiológico que podría deberse a diferentes procesos tales como la expectativa del beneficio clínico<sup>2-6</sup> y, según algunos, al condicionamiento pavloviano.<sup>5-9</sup> Para otros autores<sup>10</sup> 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 placebo,<sup>3-5</sup> algunos de ellos han buscado el nexo entre la expectación y el dolor, lo que deviene un modelo con el cual estudiar las interacciones mente-cuerpo.

Así, nuestro conocimiento de los procesos neurobiológicos de la respuesta placebo ha progresado mucho y en su mayoría se debe al campo del dolor y la analgesia. Por otro lado, también el área psiquiátrica de la depresión ha generado avances que contribuyen a conocer más acerca del fenómeno.

Esta revisión sólo abordará la respuesta placebo asociada con el ensayo clínico de fármacos analgésicos y antidepresivos.

## EL CASO DE LOS FÁRMACOS

Cualquier tratamiento farmacológico tiene dos componentes: el específico farmacodinámico y el placebo. Este último es inducido por el contexto psicosocial en que se da el tratamiento<sup>11-13</sup> y produce expectativas de beneficio terapéutico. El analgésico, por ejemplo, tiene un efecto farmacodinámico sobre las vías ascendentes (bottom-up) del dolor, pero también actúa sobre los mecanismos descendentes (top-down) del control doloroso, las vías de la expectación. Algo similar sucede con los antidepresivos.

Para estudiar los efectos del contexto psicosocial sobre el paciente se necesita eliminar el efecto específico de la terapia y reproducir un contexto parecido en todo al de la administración del fármaco. Para esto se da un tratamiento fingido (placebo), que el paciente considera una terapia efectiva y por lo tanto espera una reducción de sus síntomas. No es un proceso totalmente pasivo. En el estudio controlado los pacientes participan de una relación formal con inicio y final bien definidos, con la esperanza y expectativa de que sus síntomas disminuirán.<sup>14</sup> La administración de placebo no es ausencia de tratamiento, sino la falta de medicamento activo. Es una respuesta al acto de ser tratado, no al tratamiento mismo.

Los procesos mentales inducidos por la administración del placebo parecen activar un mecanismo parecido al de los fármacos, lo que indica similitud entre los efectos psicosociales y los farmacodinámicos. Sin embargo, hay dudas; por ejemplo, cómo y cuándo los mecanismos opioides y no-opioides participan

de la analgesia placebo, o cuánto tiempo un placebo puede sostener su efecto antidepresivo.

## NEUROBIOQUÍMICA DE LA ANALGESIA PLACEBO

La administración del placebo combinada 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 opioide naloxona,<sup>15-17</sup> mientras que en el segundo caso no.<sup>3,18</sup> El uso de uno u otro mecanismo depende del procedimiento aplicado para inducir la respuesta placebo.<sup>3</sup> En el dolor isquémico experimental del brazo, la respuesta placebo pudo ser bloqueada por naloxona sólo si era inducida por signos claros de expectación; si esto no se daba, la respuesta placebo no era sensible a naloxona. Además, si la respuesta placebo se obtenía luego de administrar opioides, podía ser bloqueada por naloxona; pero si la respuesta sucedía luego de administrar fármacos no opioides, ésta ya no era sensible a naloxona. Pero este último procedimiento ya implica un evento condicionado.

Sin embargo, estos datos indican que los mecanismos opioides y no opioides participan bajo diferentes circunstancias. Los sistemas opioides endógenos activados por placebo tienen una organización precisa y somatotópica. Se puede obtener respuestas placebo en zonas muy específicas del cuerpo<sup>19,20</sup> y ser bloqueadas por naloxona.<sup>19</sup>

Otro dato experimental que apoya el papel de los opioides endógenos en la analgesia placebo viene de la prueba con antagonistas a colecistokinina (CCK). Dado el efecto antiopioide de la CCK, su antagonista proglumida es capaz de aumentar el efecto analgésico a través de potenciar los sistemas opioides activados por el placebo.<sup>21,22</sup> 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 endorfinas en LCR que los no respondedores.<sup>23</sup>

## Dónde ocurren los eventos neurobioquímicos

Estudios recientes con tomografía por emisión de positrones muestran imágenes de zonas cerebrales que participan en la analgesia placebo y también apoyan la hipótesis opioide. Se vio que las regiones cerebrales alteradas por el placebo y por el agonista opioide remifentanil son las mismas,<sup>24,25</sup> lo cual señala un solo mecanismo relacionado con la analgesia inducida por placebo (efecto psicosocial) y por un opioide (efecto farmacodinámico). La administración del placebo activó la corteza del cí-

gulo anterior rostral (CCAr), la corteza orbitofrontal (OrbF) y la ínsula anterior (INSA); también hubo una significativa covariación de actividad entre la CCAr y el puente inferior más bulbo, y una covariación subsignificativa entre CCAr y sustancia gris periacueductal (GPA).

Los datos indican que un circuito descendente CCAr-GPA-puente-bulbo, modulador del dolor, está involucrado en la analgesia placebo; esto sugiere que el circuito modulador GPA-puente-bulbo está relacionado con las funciones cognitivas complejas como la analgesia placebo.<sup>26</sup> Una red opioide neuronal 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.<sup>26-28</sup> En particular, la CCAr y la OrbF proyectan hacia la GPA que, a su vez, modula la actividad del bulbo rostral ventromedial. Todas esas regiones son ricas en receptores opioides,<sup>29,30</sup> de modo que este circuito modulador del dolor es quizás el mismo activado por la analgesia placebo.

Otro estudio usó resonancia magnética para el análisis de las regiones cerebrales involucradas en la analgesia placebo. Éste 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.<sup>31</sup> Es más, durante la fase de anticipación de la respuesta placebo analgésica, se halló activación de las cortezas prefrontal dorsolateral, OrbF, prefrontal medial y anterior, parietal superior y de la GPA, lo cual sugiere que se activa una red cognitiva evaluativa justo antes de la respuesta placebo.<sup>31,32</sup> La elevada actividad de la GPA parece indicar que una liberación de opioides endógenos es activada en la fase anticipatoria de la respuesta placebo.<sup>33</sup>

## RESPUESTA PLACEBO Y DEPRESIÓN

Un estudio con tomografía por emisión de positrones midió los cambios metabólicos de glucosa en sujetos con depresión mayor unipolar, a quienes se les dio placebo como parte de una prueba doble ciego con fluoxetina.<sup>34</sup> Después de seis semanas de tratamiento hubo remisión de síntomas en ocho de 15 pacientes. Cuatro de los respondedores habían sido tratados con placebo y los demás con fármaco activo. Se vio cambios metabólicos regionales en ambas condiciones.

La respuesta placebo se asoció con aumentos y disminuciones del metabolismo de glucosa en regiones neocorticales y límbico-paralímbicas. Las áreas de aumento significativo fueron vistas en cortezas prefrontal, premotora, parietal inferior, cíngulos posterior y anterior, e ínsula posterior. Las

disminuciones del metabolismo fueron localizadas en el cíngulo subgenual, hipotálamo, tálamo, área sensorial suplementaria y parahipocampo.

A su vez, la respuesta a fluoxetina mostró cambios metabólicos de glucosa en las mismas regiones que la respuesta placebo. Sin embargo, los respondedores al fármaco tuvieron cambios adicionales en regiones subcorticales y límbicas. Específicamente, la respuesta a fluoxetina se asoció con aumento del metabolismo en tallo cerebral y disminución metabólica en estriado, hipocampo e ínsula anterior, sitios originarios de vías eferentes hacia las regiones de respuesta identificadas con ambos agentes.

Aunque la ubicación de los cambios regionales mostró concordancia entre los dos grupos, la magnitud de los cambios fue mayor con fluoxetina. A las seis semanas no hubo diferencias regionales que fueran específicas del placebo.<sup>34</sup>

## Curso de los cambios regionales

Sin embargo se vio que los respondedores al placebo, a diferencia de los respondedores al fármaco, mostraron elevación metabólica del cíngulo posterior como respuesta común desde la primera semana. Este cambio temprano es notable, pues con fluoxetina el metabolismo de esa región disminuye a la primera semana y después aumenta en las siguientes semanas de tratamiento. Esa elevación metabólica falta en los no respondedores al fármaco.<sup>35</sup> Tal cambio, específico en los respondedores a placebo, sugiere un temprano e importante efecto crítico para facilitar los cambios más amplios observados con la administración a largo plazo.

Así, el aumento del metabolismo en el cíngulo posterior puede ser una señal de la capacidad compensadora del cerebro. Esto se basa en un trabajo reciente<sup>36</sup> que demuestra cambios metabólicos parecidos en el cíngulo posterior a la mitad de una psicoterapia interpersonal de 12 semanas. Un posible mecanismo de tales efectos sería mediante las conexiones anatómicas del cíngulo posterior con las regiones corticales, límbicas y del tallo cerebral necesarias para la respuesta clínica.<sup>37,38</sup> Los aumentos metabólicos del cíngulo posterior también podrían ser un marcador de la responsividad a fármacos, identificable durante la fase de lavado del placebo en el ensayo clínico.<sup>39,40</sup> Que los no respondedores a placebo carezcan del cambio temprano en el cíngulo posterior apoya mucho esta hipótesis.

Otro estudio realizado con electroencefalografía cuantitativa<sup>41</sup> señala que los pacientes deprimidos, respondedores a placebo, muestran aumento significativo de la concordancia prefrontal de inicio temprano, contrario a los respondedores al antidepresivo quienes mostraron concordancia disminuida. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento placebo

"efectivo" produce cambios en la función cerebral diferentes de los asociados con la medicación antidepresiva.

### Los procesos de la respuesta

Dado que son conocidas las conexiones recíprocas córtico-límbicas, límbico-paralímbicas y cíngulo-cingulares, así como las vías córtico-estriado-talámicas, Mayberg y colaboradores<sup>34</sup> proponen que la remisión de la depresión ocurre cuando hay inhibición de las regiones paralímbicas y subcorticales, y activación de las áreas neocorticales previamente hipofuncionales, efecto facilitado por las acciones ascendentes (bottom-up) de fluoxetina en tallo cerebral e hipocampo, y por los efectos descendentes (top-down) del placebo en cíngulo y neocorteza cerebral.

En suma, la combinación de aumentos corticales y disminuciones límbico-paralímbicas del metabolismo a glucosa, como respuesta al fármaco y al placebo, sugiere que la terapia antidepresiva localizada en sitios subcorticales (tallos cerebrales) o corticales (corteza prefrontal-cíngulo posterior) deberá ser igualmente efectiva si hay una capacidad compensadora preservada en ese circuito como un todo. Los tratamientos agresivos, necesarios para disminuir los síntomas de algunos pacientes, podrían reflejar la pobre capacidad adaptativa del circuito. Por lo tanto, la facilitación de cambios recíprocos adaptativos límbico-corticales resulta necesaria para la remisión de la depresión, independiente del tipo de tratamiento.<sup>34,42</sup>

Los estudios farmacológicos de los antidepresivos han postulado un efecto por vías neurales ascendentes (bottom-up) con sitios de acción primarios en tallo cerebral, regiones límbicas y subcorticales,<sup>43,44</sup> visualizando los cambios corticales como efectos secundarios al tratamiento a largo plazo.<sup>45-47</sup>

Los cambios adicionales en tallo cerebral, hipocampo, estriado e ínsula vistos en los respondedores al fármaco, podrían facilitar o mantener las respuestas clínicas a largo plazo. Quizá la modulación de esas regiones resulta de los cambios de mayor magnitud observados en regiones corticales y paralímbicas específicas de la respuesta, reforzando así el equilibrio reestablecido a lo largo del tiempo.<sup>45-48</sup> Y la ausencia de tales cambios en respondedores a placebo podría colocar a este grupo en riesgo de recaída y recurrencia. Los estudios de continuidad<sup>49,50</sup> han demostrado la ventaja de sostener la medicación y no el placebo para prevenir estos problemas.

### EXPECTATIVA Y RECOMPENSA

Entender el proceso de la respuesta placebo es fundamental para identificar similitudes y diferen-

cias que nos permitirán apreciar su complejidad. Relevantes para la respuesta son la expectativa, la sugestión, la recompensa y, en cierto modo, el condicionamiento.

La mayoría de los estudios de la respuesta placebo analgésica ha usado la sugerencia verbal. Las expectativas inducidas verbalmente sobre la reducción del dolor juegan un papel crucial en la analgesia placebo, todo ello a la primera experiencia y sin el condicionamiento previo.<sup>5</sup> De hecho, la asociación del contexto en el que un paciente es tratado (estímulo condicionado) con el analgésico (estímulo no condicionado), puede ser aprendida por la expectación que da el estímulo condicionado sobre la eficacia o no del estímulo no condicionado.<sup>5,51</sup> Algunos autores piensan que la diferencia entre condicionamiento y expectativa supera el entendimiento del efecto placebo, ya que se relaciona con el problema general de si el condicionamiento en humanos puede ocurrir de modo inconsciente.<sup>52</sup> Luego veremos que ésta es una falsa disyuntiva, pues la respuesta placebo es fruto de un proceso psicocultural adquirido de manera consciente, esto es, el ritual curativo.

La mejor evidencia de que la expectación participa en el resultado terapéutico es la efectividad disminuida de las terapias ocultas. Para obstruir el contexto psicosocial del proceso, el paciente no debe percatarse de que está dándosele un fármaco.<sup>15,18,53-55</sup> En el dolor postoperatorio, se vio que una inyección oculta de 6-8 mg de morfina fue similar a una inyección de solución salina a la vista del paciente (placebo);<sup>15</sup> advertirle al paciente que se le estaba inyectando un analgésico (solución salina) fue tan potente como 6-8 mg de morfina. Sólo se obtuvo efecto analgésico mayor al placebo cuando la dosis oculta de morfina fue de 12 mg. Así, una inyección de morfina a la vista es más efectiva que una oculta, pues en esta última la expectación está ausente.

En otro estudio<sup>54</sup> la inyección abierta fue dada por un médico quien dijo al paciente que se trataba de un poderoso analgésico y su dolor se calmaría en unos minutos. Al contrario, la inyección oculta de la misma dosis analgésica fue dada mediante infusión automática sin la presencia de una enfermera o un médico, de modo que los pacientes no se percataron del inicio de una terapia analgésica. La dosis requerida para reducir el dolor fue mucho mayor para las infusiones ocultas que para las abiertas. La diferencia entre administración abierta y oculta pudo ser eliminada con naloxona, lo cual señala que una inyección abierta activa los sistemas opioides endógenos quizás mediante las vías de la expectación. Así, los mecanismos opioides antes descritos pueden ser activados durante la interacción terapeuta-paciente.

El efecto reducido de las terapias ocultas no sólo se observa en el caso del dolor, también se presenta en la enfermedad de Parkinson y durante la ansiedad.<sup>56</sup>

La fuerza de la expectativa puede influir en los cambios neurobiológicos subsecuentes. Un estudio doble ciego, dirigido a la percepción del grupo de tratamiento al que serían asignados para trasplante fetal mesencefálico en Parkinson, mostró en los pacientes que la percepción al grupo asignado (tratamiento activo o placebo) tenía un impacto más poderoso, tanto en la calidad de vida como en la función motora, que el tratamiento real.<sup>57</sup> Es decir, el grupo al que los participantes creían pertenecer fue más importante que el grupo al que realmente fueron asignados (activo o placebo). Estos datos fueron repetidos en un estudio sobre dolor. Se vio que la asignación percibida durante una prueba de acupuntura tenía mayor impacto en el pronóstico analgésico que el verdadero tratamiento.<sup>58</sup> Ambos estudios resaltan el poder de la expectativa del paciente sobre la asignación percibida más que la verdadera asignación.<sup>59</sup>

Asimismo, la expectación de mejoría motora inducida por el placebo activa la dopamina endógena del estriado en pacientes con Parkinson<sup>60</sup> y cambia la actividad neuronal del núcleo subtalámico.<sup>61</sup> Se ha propuesto que la liberación de dopamina por el placebo representa un mecanismo de recompensa. De acuerdo con esto la liberación de dopamina, como respuesta a la expectación de la recompensa o del beneficio clínico, puede representar el sustrato bioquímico de muchas condiciones, incluidos el dolor y la depresión. Hay una interacción importante entre dopamina y sistemas opioides, y los opioides endógenos también participan en los mecanismos de recompensa.<sup>62-64</sup>

Los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical parecen reforzar los procesos de recompensa de las farmacodependencias y se relacionan con la expectativa. En fecha reciente,<sup>65</sup> fue analizado el efecto del metilfenidato sobre el metabolismo cerebral de glucosa en dos condiciones diferentes: cuando los abusadores de cocaína esperaban recibir la droga y cuando no la esperaban. El efecto farmacológico en los primeros fue mayor que en los últimos, lo cual demuestra que la expectación aumentó el efecto de la droga.

Quizá todos los fármacos actúan sobre la neurotransmisión de las vías de la expectación, ya que algunas sustancias pueden bloquear los opioides endógenos activados por placebo, podemos considerar la posibilidad de que una droga nueva podría no tener propiedades analgésicas, pero sí aumentar los opioides endógenos activados por el placebo.<sup>66</sup>

## COMENTARIOS

Las imágenes cerebrales de la respuesta placebo analgésica y antidepresiva muestran algunos rasgos comunes, tales como los aumentos de actividad en la corteza prefrontal y en el cíngulo. Aquí podríamos ubicar los procesos mentales que inician el fenómeno de la expectativa. En cambio, las diferencias observadas parecen relacionarse con el tipo de padecimiento explorado y se dan más a nivel subcortical.

La respuesta placebo es un fenómeno específico del ser humano. Factores copartícipes de la respuesta como las expectativas, la sugestión, la recompensa, las creencias, los conocimientos, etcétera, son proporcionados por el medio ambiente sociocultural. Sólo después vendría el condicionamiento, pues éste requiere la exposición previa y repetida de la experiencia.

La reactología, la reflejología y el conductismo han buscado explicar las funciones psicológicas a través de una concepción estímulo-respuesta. Ello es válido para los procesos elementales, pero es inadecuado para explicar las funciones psicológicas complejas o superiores.<sup>67</sup> Y la respuesta placebo implica la participación de procesos cognitivo-afectivos altamente complejos, característicos del ser humano.

La actividad mental humana resulta de la interiorización de signos sociales, de la cultura; es el resultado de un proceso socio-genético. La cultura se interioriza en forma de sistemas neuropsicológicos con base en la fisiología cerebral. Nuestro cerebro así construye y desarrolla procesos psicológicos superiores, exclusivos del *Homo sapiens*. Pero tal actividad neurofisiológica no es mera función cerebral superior; es una función que ha interiorizado significados sociales.<sup>68</sup>

La interiorización de actividades con significado no supone, de acuerdo con Vygotski,<sup>69</sup> el desarrollo de un sistema sobrepuerto a los sistemas elementales que permiten la formación de reflejos condicionados, sino que implica una reorganización completa de las funciones complejas del sistema nervioso. El ser humano, capaz de registrar y reflejar la realidad mediante los significados colectivos, generalizados, analíticos, convencionales y abstractos del lenguaje; no requiere del proceso lento, gradual, de la formación de asociaciones temporales a través del condicionamiento y el refuerzo. En el hombre se dan los procesos de condicionamiento, pero de otro modo: son transformados y regulados por los significados.

La respuesta placebo sería el equivalente occidental de la respuesta obtenida por la medicina tradicional sin herbolaria.<sup>70</sup> Su eficacia radicaría en los procesos simbólicos del ritual curativo, y la resolu-

ción del padecimiento se daría mediante las vías neurales descendentes de la expectación, originadas en los sistemas funcionales cognitivo-afectivos de la corteza prefrontal y del cíngulo.

Falta conocer las imágenes de las regiones cerebrales involucradas en la cura tradicional, en la acupuntura, la homeopatía, etcétera. Ello irá despejando las dudas y contradicciones de todo inicio, y nos aclarará más los procesos neurales participantes en la relación cuerpo-mente. Sin embargo, la sola acumulación de imágenes y de otros datos empíricos no brindará una explicación adecuada; es preciso apoyarse en teorías que no soslayen la importancia del medio ambiente sociocultural.

Es gratificante hallar cada vez más resultados objetivos de lo que, hace un siglo, los clásicos llaman "la fisiología del espíritu". Fenómenos tales como la expectativa, la sugestión, la anticipación, van tomando cuerpo en forma de cambios bioquímicos, farmacológicos, fisiológicos y de imágenes cerebrales que revalidan las tesis monistas tanto tiempo defendidas por unos y negadas por otros. Se confirma paso a paso que la mente no es algo incorpóreo; es una función del cerebro; de un cerebro que a través de su historia llegó a ser capaz de crear signos y asimilar significados.

Por ahora, el interés y el éxito de las indagaciones acerca de la respuesta placebo radican en su significado multifacético, en cuestiones claves para la neurobiología, la filosofía, la ética, la psicología social, el ensayo clínico y la práctica médica.

Es preciso explorar más el efecto social de la investigación placebo para identificar los aspectos positivos y negativos de la sugerencia. La respuesta placebo subraya la inestabilidad (o meta-estabilidad) de la mente y su peligrosa tendencia a ser manipulada, particularmente por la sugerencia verbal.<sup>10</sup> Decir que los placebos, las terapias simuladas y las pastillas azucaradas afectan positivamente la bioquímica cerebral en el contexto psicosocial apropiado, podría justificar la mentira, el engaño y la charlatanería.<sup>71</sup> Además, la percepción dolorosa puede ser cambiada en dirección opuesta por sugerencias verbales negativas, lo que produce un efecto nocebo.<sup>72-74</sup> Y en el caso de la ansiedad, un efecto ansiebo.<sup>75</sup>

También las respuestas emocionales subjetivas ante la estimulación cerebral profunda del sistema límbico pueden ser modificadas en diferentes direcciones, ya que dependen de los rasgos psicológicos e intereses del participante, y del contexto psicosocial en curso.<sup>76,77</sup> Si la futura investigación logra develar los mecanismos de la sugerencia, se requerirá entonces una exhaustiva discusión ética, dirigida a evitar el mal uso de los placebos.<sup>78,79</sup>

## REFERENCIAS

1. Benedetti F, Colloca L. Placebo-induced analgesia: methodology, neurobiology, clinical use, and ethics. *Rev Analgesia* 2004; 7: 129-43.
2. Gracely RH, et al. Clinician's expectations influence placebo analgesia. *Lancet* 1985; 1: 43.
3. Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific sub-systems. *J Neurosci* 1999; 19: 484-94.
4. Pollo A, et al. Response expectancies in placebo analgesia and their clinical relevance. *Pain* 2001; 93: 77-84.
5. Benedetti F, et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci* 2003; 23: 4315-23.
6. Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull* 2004; 130: 324-40.
7. Voudouris NJ, Connie LP, Coleman G. Conditioned response models of placebo phenomena: further support. *Pain* 1989; 38: 109-16.
8. Giang DW, et al. Conditioning of cyclophosphamide-induced leukopenia in humans. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 194-201.
9. Ader R. Conditioned immunomodulation: research needs and directions. *Brain Behav Immun* 2003; 17: S51-S57.
10. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6: 545-52.
11. Stewart MA, McWhinney IR, Buck CW. The doctor-patient relationship and its effect upon outcome. *JR Coll Gen Pract* 1979; 29: 77-82.
12. Brody H. The symbolic power of the modern personal physician: the placebo response under challenge. *J Drug Issues* 1988; 29: 149-61.
13. Di Blasi Z, et al. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001; 357: 757-62.
14. Jensen MP, Karoly P. Motivation and expectancy factors in symptoms perception: a laboratory study of the placebo effect. *Psychosom Med* 1991; 53: 144-52.
15. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanisms of placebo analgesia. *Lancet* 1978; 2: 654-7.
16. Grevert P, Albert LH, Goldstein A. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain* 1983; 16: 129-43.
17. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996; 64: 535-43.
18. Gracely RH, et al. Placebo and naloxone can alter postsurgical pain by separate mechanisms. *Nature* 1983; 306: 264-5.
19. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci* 1999; 19: 3639-48.
20. Price DD, et al. An analysis of factors that contribute to the magnitude of the placebo analgesia in an experimental paradigm. *Pain* 1999; 83: 147-56.
21. Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet* 1995; 346: 1231.

22. Benedetti F. Cholecystokinin type A and type B receptors and their modulation of opioid analgesia. *News Physiol Sci* 1997; 12: 263-8.
23. Lipman JJ, et al. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology* 1990; 102: 112-16.
24. Petrovic P, et al. Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network. *Science* 2002; 295: 1737-40.
25. Petrovic P. Opioid and placebo analgesia share the same network. *Sem Pain Med* 2005; 3: 31-6.
26. Fields HL, Price DD. In: Harrington A (Ed.). *The placebo Effect: an Interdisciplinary Exploration*. Cambridge, Massachusetts: Harvard Univ Press; 1997, p. 93-116.
27. Fields HL, Basbaum AI. In: Wall PD, Melzack R (Eds.). *Textbook of Pain*. Edinburgh UK: Churchill Livingstone; 1999, p. 309-29.
28. Vogt BA, Sikes RW, Vogt LJ. In: Vogt BA, Gabriel M (Eds.). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*. Boston, Massachusetts: Birkhäuser; 1993, p. 313-44.
29. Zubieta JK, et al. COMT val158met genotype affects  $\mu$ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-3.
30. Willoch F, et al. Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [ $^{11}C$ ]diphenidine PET study. *Pain* 2004; 108: 213-20.
31. Wager TD, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162-7.
32. Lieberman MD, et al. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage* 2004; 22: 447-55.
33. Wager TD. The neural basis of placebo effects in anticipation and pain. *Sem Pain Med* 2005; 3: 22-30.
34. Mayberg HS, et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-37.
35. Mayberg HS, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 830-43.
36. Martin SD, et al. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 641-64.
37. Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey, II: cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987; 262: 271-89.
38. Maddock RJ. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci* 1999; 22: 310-6.
39. Reimherr FW, Ward MF, Byerley WF. The introductory placebo washout: a retrospective evaluation. *Psychiatry Res* 1989; 30: 191-9.
40. Senn S. Are placebo run ins justified? *Br Med J* 1997; 314: 1191-3.
41. Leuchter AF, et al. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 122-9.
42. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 471-81.
43. Gurevich EV, Joyce JN. Comparison of [ $^3$ H]paroxetine and [ $^3$ H]cycloimipramine for quantitative measurement of serotonin transporter sites in human brain. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 309-23.
44. Bergstrom KA, et al. In vitro and in vivo characterization of nor-beta-CIT: a potential radioligand for visualization of the serotonin transporter in the brain. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 596-601.
45. Haddjeri N, Blieer P, de Montigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *J Neurosci* 1998; 18: 10150-6.
46. Frechilla D, Otano A, Del Río J. Effect of chronic antidepressant treatment on transcription factor binding activity in rat hippocampus and frontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 787-802.
47. Freo U, et al. Effects of acute and chronic treatment with fluoxetine on regional glucose cerebral metabolism in rats: implications for clinical therapies. *Brain Res* 2000; 854: 35-41.
48. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1181-91.
49. Stewart JW, Wuitkin FM, McGrath PJ, et al. Use of pattern analysis to predict differential relapse on fluoxetine and placebo during continuation/maintenance treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 334-43.
50. McGrath PJ, Stewart JW, Petkova E, et al. Predictors of relapse during fluoxetine continuation or maintenance treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 518-24.
51. Reiss S. Pavlovian conditioning and human fear: an expectancy model. *Behav Ther* 1980; 11: 380-96.
52. Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol* 1985; 40: 1189-1202.
53. Colloca L, et al. The placebo response in conditions other than pain. *Sem Pain Med* 2005; 3: 43-7.
54. Amanzio M, et al. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain* 2001; 90: 205-15.
55. Benedetti F, et al. Open versus hidden medical treatments: the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome. *Prev Treatment* 2003; 6. Available at: <http://journals.apa.org/prevention/volume6/toc-jun-03.html>
56. Colloca L, et al. Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 679-84.
57. McRae C, et al. Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 412-20.
58. Bausell RB, et al. Is acupuncture analgesia an expectancy effect? Preliminary evidence based upon participants' perceived assignments in two placebo controlled trials. *Eval Health Prof* 2005; 28: 9-26.
59. Benedetti F. The importance of considering the effects of perceived group assignment in placebo-controlled trials. *Eval Health Prof* 2005; 28: 5-6.

60. De la Fuente-Fernández R, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001; 293: 1164-6.
61. Benedetti F, et al. Placebo-responsive Parkinson patients' show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neurosci* 2004; 7: 587-8.
62. De la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The biochemical bases for reward. *Eval Health Prof* 2002; 25: 387-98.
63. De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 67-71.
64. Lidstone S, de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The placebo response as a reward mechanism. *Sem Pain Med* 2005; 3: 37-42.
65. Volkow ND, et al. Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 2003; 23: 11461-8.
66. Finniss DG, Benedetti F. Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain* 2005; 114: 3-6.
67. Vygotski LS. Historia del desarrollo de las funciones psíquicas superiores. En: *Obras Escogidas, tomo III*. Madrid: Visor, 2000.
68. Vygotski LS. Internalización de las funciones psicológicas superiores. En: Cole M, John-Steiner V, Scribner S, Souberman E, eds. *El desarrollo de los procesos psicológicos superiores*. México: Grijalbo; 1988, p. 87-94.
69. Rivière A. *La psicología de Vygotski*. Madrid: Visor, 1988: 77.
70. Aguilar E. Un bosquejo vygotskiano de la cura tradicional, o la nostalgia por el culturalismo. *Elementos (BUAP)* 2003; 10(51): 11-17. Se puede localizar en: <http://www.elementos.buap.mx/num51/htm/elem51.htm>
71. Bok S. The ethics of giving placebos. *Sci Am* 1974; 231: 17-23.
72. Benedetti F, et al. Blockade of nocebo hyperalgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Pain* 1997; 70: 135-40.
73. Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med* 1999; 61: 250-5.
74. Barsky AJ, et al. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287: 622-7.
75. Svedman P, Ingvar M, Gorth T. "Anxiebo", placebo and postoperative pain. *BMC Anesthesiology* 2005; 5: 9. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/5/9>
76. Halgren E. Mental phenomena induced by stimulation in the limbic system. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 251-60.
77. Benedetti F, et al. Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull* 2004; 63: 203-11.
78. Price DD. New facts and improved ethical guidelines for placebo analgesia. *J Pain* 2005; 6: 213-14.
79. Sullivan M, et al. APS position statement on the use of placebos in pain management. *J Pain* 2005; 6: 215-17.

