

PAIN & SPAIN

DOLOR 2007;22:169-73

LLUÏSA CASANOVAS
JOSEP-ELADI BAÑOS

Esta sección incluye la relación alfabética de los artículos publicados por investigadores españoles residentes en nuestro país en revistas de difusión internacional. Para ello, se analizó la base de datos MEDLINE (PubMed-NLM) (fecha de publicación de 2007/01/15 a 2007/04/13), en continuidad a la búsqueda anterior (Dolor 2007;22[1]53-8). La estrategia de búsqueda fue: (Pain OR Analg*) AND (Spain

OR Spanish); (Pain OR Analg*) AND Spanish (LA) y (Pain OR Analg*) AND (Spain OR Espana).

La dirección de los autores corresponde generalmente a la del primer autor, o la que MEDLINE recoge en primer lugar. Los trabajos marcados con un asterisco se comentan brevemente al final del listado.

*ABÁSULO L¹, CARMONA L². ¹Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. Revisión sistemática: ¿son eficaces los opiáceos mayores en el tratamiento del dolor osteomuscular? Med Clin (Barc) 2007;128:291-301.

ABÁSULO L, CARMONA L, HERNÁNDEZ-GARCÍA C, et al. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Musculoskeletal work disability for clinicians: time course and effectiveness of a specialized intervention program by diagnosis. Arthritis Rheum 2007; 57:335-42.

ABEJÓN D, DEL POZO C, DEL SAZ J, ROMERO A, SANMARTÍN A. Unidad de Dolor. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. Utilización de sistemas de estimulación recargables. A propósito de dos casos de síndrome de cola de caballo. Rev Esp Anestesiol Reanim 2007;54:120-4.

AIARZAGUENA JM, GRANDES G, GAMINDE I, SALAZAR A, SÁNCHEZ A, ARIÑO J. Centro de Salud San Inazio. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza). Bilbao. A randomized controlled clinical trial of a psychosocial and communication intervention carried out by GPs for patients with medically unexplained symptoms. Psychol Med 2007;37:283-94. Epub 2006 Dec 13.

BATLLE-GUALDA E, ROMÁN IVORRA J, MARTÍN-MOLA E, et al. Sección de Reumatología. Hospital General Universitario. Alicante. Aceclofenac vs. paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. En prensa 2007. doi:10.1016/j.joca.2007.02.008.

CANO JM, DE JUAN S. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Valoración del dolor como quinta constante vital. Med Clin (Barc) 2007;128:159.

CARULLA TORRENT J, JARA SÁNCHEZ C, SANZ ORTIZ J, et al., en nombre del grupo ALGOS. Servicio de Medicina Oncológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Oncologists' perceptions of cancer pain management in Spain: the real and the ideal. Eur J Pain 2007;11:352-9. Epub 2006 Jul 11.

*DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ R. Sección de Neurología. Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol (La Coruña). Placebo, efecto placebo y ensayos clínicos. Neurología 2007;22:69-71.

FALCÓ-MOLMENEU E, SORLI-CLEMENTE E, RAMOS-MARTÍ F, CABRERA-PESET A, ANDRÉS-CALVO G, PERRIS-MOLES M. Hospital General de Castellón. Anestesia en cirugía vitreoretiniana utilizando un catéter retrobulbar. Arch Soc Esp Oftalmol 2007;82:147-52.

GÁLVEZ R, MARSAL C, VIDAL J, RUIZ M, REJAS J. Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Cross-sectional evaluation of patient functioning and health-related quality of life in patients with neuropathic pain under standard care conditions. Eur J Pain 2007; 11:244-55. Epub 2006 Mar 24.

*GARCÍA-CAMPAYO J^{1,2}, PASCUAL A^{1,2}, ALDA M^{3,4}, GONZÁLEZ RAMÍREZ MT⁵. ¹Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Universidad de Zaragoza. ³Departamento de Psiquiatría. Hospital de Alcañiz. Alcañiz. Teruel. ⁴Grupo Aragónés de Investigación en Aten-

ción Primaria. Red de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (REDIAPP) (G03/170). Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. ⁵Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Nuevo León. México. Coping with fibromialgia: usefulness of the Chronic Pain Coping Inventory-42. Pain. En prensa 2007. doi:10.1016/j.pain.2007.02.013.

GARCÍA-QUETGLAS E, AZANZA JR, SÁDABA B, MUÑOZ MJ, GIL I, CAMPANERO MA. Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. Pharmacol Res 2007;55:122-30. Epub 2006 Nov 23.

JIMÉNEZ-HOYUELA GARCÍA JM, ROBLEDO CARMONA J, MARTÍNEZ DEL VALLE TORRES MD, ORTEGA LOZANO S, DELGADO GARCÍA A, GÓMEZ DOBLAS JJ. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Utilidad de la gammagrafía de perfusión miocárdica para la evaluación de pacientes con dolor torácico en el servicio de urgencias. Rev Esp Med Nucl 2007;26:69-76.

MARTÍNEZ-SALIO A, VICENTE-FATELA L, ACEDOGUTIÉRREZ MS, et al. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. Síndrome de dolor regional complejo de tipo I: una enfermedad neurológica frecuente. A propósito de dos casos atípicos. Rev Neurol 2007;44:212-6.

MURIEL VILLORIA C, PÉREZ-CASTEJÓN GARROTE JM, SÁNCHEZ MAGRO I, NEIRA ÁLVAREZ M. Unidad de Dolor. Servicio de Anestesia. Hospital Clínico de Salamanca. Salamanca. Efectividad y seguridad de la buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor crónico en el anciano: estudio de postautorización observacional y prospectivo. Med Clin (Barc) 2007;128:204-10.

NÚÑEZ M, NÚÑEZ E, SEGUR JM, et al. Departamento de Reumatología. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. Health-related quality of life and costs in patients with osteoarthritis on waiting list for total knee replacement. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:258-65. Epub 2006 Sep 8.

OLARRA NUEL J, LONGARELA LÓPEZ AM. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital de Fuenlabrada. Fuenlabrada. Madrid. Dolor de miembro residual y sensación de miembro fantasma 50 años después de la amputación. Med Clin (Barc) 2007;128:155.

PENAS-PRADO M, MARTÍNEZ-SALIO A, PORTA-ETESAM J, et al. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Madrid. Neuralgia supraorbitaria postraumática: una entidad benigna. Rev Neurol 2007;44:89-91.

*RAMOS MJM. Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Granada. Efecto placebo y dolor: bases cerebrales. Neurología 2007;22:99-105.

REJAS J, RIBERA MV, RUIZ M, MASRRAMÓN X. Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía. Unidad Médica. Pfizer España. Madrid. Psychometric properties of the MOS (Medical Outcomes Study) Sleep Scale in patients with neuropathic pain. Eur J Pain 2007;11:329-40. Epub 2006 Jun 12.

RIVERO FERNÁNDEZ M, MOREIRA VICENTE V, RIESCO LÓPEZ JM, RODRÍGUEZ GANDÍA MA, GARRIDO GÓMEZ E, MILICUA SALAMERO JM. Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Dolor originado en la pared abdominal: una alternativa diagnóstica olvidada. Gastroenterol Hepatol 2007;30:244-50.

RUIZ FERNÁNDEZ JC, BELINCHÓN MOYA C, FERNÁNDEZ VALVERDE B. Servicio de Medicina Interna y Hematología. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca. Dolor en la venopunción. Eficacia del contacto físico. Rev Enferm 2007;30:109-12.

SIERRA REBOLLEDO A, DELGADO MOLINA E, BERINI AYTÉS L, GAY ESCODA C. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Barcelona. Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine vs. 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007;12:139-44.

TRUJILLO L, HERNÁNDEZ MC, LEO E. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. Dolor torácico por disfunción esofágica en pacientes con cardiopatía isquémica. Med Clin (Barc) 2007;128:76.

ZAMORA J, KOVACS F, ABRAIRA V, FERNÁNDEZ C, LÁZARO P, Y EL GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN DEL DOLOR LUMBAR. Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal y el Grupo Español de Investigación EBM (G03/90). Madrid. The social tariff of EQ-5D is not adequate to assess quality of life in patients with low back pain. Qual Life Res 2007;16:523-31. Epub 2006 Nov 17.

ABÁSOLO L¹, CARMONA L²

¹Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid

Revisión sistemática: ¿son eficaces los opiáceos mayores en el tratamiento del dolor osteomuscular?

Med Clin (Barc) 2007;128:291-301

La utilización de opiáceos mayores está muy difundida entre los pacientes oncológicos, pues hay claras recomendaciones para su uso. Fuera de este campo, la utilización de opiáceos mayores en el tratamiento del dolor crónico está cada vez más extendida, pero son escasos y heterogéneos los estudios que lo respaldan. Los autores efectúan este trabajo con el propósito de evaluar de forma sistemática la eficacia del tratamiento con fármacos opiáceos mayores en el manejo del dolor en enfermedades osteomusculares. Se trata de una revisión sistemática con metaanálisis. Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante una estrategia sensible en MEDLINE y EMBASE desde 1990 hasta abril de 2005, y revisiones sistemáticas de la *Cochrane Library* hasta abril de 2005. Además, se realizaron búsquedas en los resúmenes de los congresos internacionales del *American College of Rheumatology* de los años 2003 y 2004, disponibles en internet. Se seleccionaron todos los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de fármacos opiáceos mayores en pacientes con dolor osteomuscular. Se efectuó una revisión analítica, se produjeron tablas de evidencia y se realizó un metaanálisis en las comparaciones homogéneas. De la búsqueda se obtuvieron 427 referencias de las bases de datos electrónicas, de los que se identificaron 27 duplicados, y cinco resúmenes del congreso de la *American College of Rheumatology*. Se identificaron, además, dos revisiones sistemáticas en la *Cochrane Library*, que finalmente fueron excluidas por no cumplir los criterios de inclusión. Tras el proceso de selección, se analizaron con detalle 68 artículos y un resumen de un congreso. Finalmente, se incluyeron 23 estudios para la revisión sistemática, que cumplían los criterios de inclusión. De ellos, 18 eran ensayos clínicos a doble ciego y aleatorizados, mientras que el resto eran ensayos clínicos abiertos y aleatorizados. Se obtuvieron 21 artículos que evaluaban el efecto en pacientes con dolor osteomuscular crónico. Los diagnósticos más frecuentes fueron lumbalgia crónica (n = 5), artrosis axial o periférica (n = 7), disfunción temporomandibular (n = 2), fibromialgia (n = 1) y cervicalgia con radiculopatía (n = 1). Las intervenciones utilizadas fueron múltiples en cuanto al tipo de fármaco y las vías de administración: a) oxidodona, morfina u oximorfona vía oral; b) morfina intraarticular; c) morfina o fentanilo endovenoso; d) fentanilo transdérmico; e) morfina intratecal o epidural; f) combinación de oxidodona y paracetamol vía oral, y g) combinación de morfina o hidromorfona intratecal con esteroides o bupivacaína. Dentro de las comparaciones de cada artículo, la mitad de ellos (48%) fueron con

placebo y tratamiento activo (el mismo opiáceo de la intervención pero en diferentes dosis o diferentes preparados), el 48% fue exclusivamente con tratamiento activo (antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, otros opiáceos, el mismo opiáceo de la intervención pero en diferentes dosis o diferentes preparados, otros tratamientos y combinaciones de tratamientos) y sólo un artículo fue una comparación exclusivamente con placebo. Referente al metaanálisis, no se pudieron combinar los resultados de todos los artículos incluidos por motivo de la variabilidad en las intervenciones y las medidas de resultado, y por la falta de estimadores en otros casos. En el análisis combinado frente a placebo, se observa que los opiáceos mayores por vía oral mejoran significativamente el dolor de los pacientes con artrosis. Los autores concluyen que esta revisión demuestra que los opiáceos mayores son capaces de reducir el dolor de los pacientes con enfermedades crónicas del aparato locomotor, dependiendo del opiáceo y la vía de aplicación, la población diana y la duración del tratamiento. También pone en evidencia la gran heterogeneidad en el diseño de los estudios de dolor. En resumen, con sus limitaciones, los autores consideran que hay un nivel de evidencia al menos moderado de que los opiáceos mayores por vía oral son más eficaces que el placebo en la reducción del dolor osteomuscular crónico, fundamentalmente en lumbalgia y artrosis. Por otra parte, indican que sería recomendable lograr un consenso en cuanto al diseño óptimo de los estudios para valorar el dolor crónico.

DE LA FUENTE-FERNÁNDEZ R

Sección de Neurología. Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol (La Coruña)

Placebo, efecto placebo y ensayos clínicos

Neurología 2007;22:69-71

Estudios recientes han comenzado a revelar algunas de las bases bioquímicas y neurobiológicas del efecto placebo. Utilizando modernas técnicas de neuroimagen funcional, se ha demostrado que los placebos mejoran la función motora de los pacientes con Parkinson al inducir la liberación de dopamina, y que activan áreas cerebrales implicadas en la modulación del dolor y del estado de ánimo. Igualmente, se sabe que los placebos inducen analgesia a través de la liberación de opioides endógenos. Además, múltiples evidencias sugieren que el efecto placebo está determinado por la expectativa del beneficio. Por lo tanto, el efecto placebo se puede producir sin la necesidad de administrar placebo alguno. Todo depende, en definitiva, de que el paciente esté convencido de que va a mejorar con el tratamiento en

cuestión (sea un placebo o un tratamiento activo). Una teoría propone que el efecto placebo está relacionado con la activación de los circuitos cerebrales encargados de codificar los mecanismos de recompensa. En este caso la recompensa sería «el beneficio clínico» esperado tras la administración del tratamiento. Es bien conocido que la dopamina es el neurotransmisor por excelencia implicado en la codificación de recompensas y, por lo tanto, se sugiere que la liberación de dopamina debería desempeñar un papel fundamental en cualquier tipo de respuesta placebo en cualquier condición médica. Es probable que el sistema encargado de modular la liberación de opioides endógenos participe en todas estas situaciones, ya que la conexión dopamina-opioides es especialmente estrecha en los circuitos de recompensa. Estos descubrimientos obligan a replantearse muchas de las consideraciones éticas sobre la utilización de placebos. El autor comenta y resume dos interesantes trabajos publicados en la misma revista *Neurología* que abordan diferentes aspectos relacionados con el uso de placebos. Por una parte, J.M.J. Ramos hace una revisión de la analgesia inducida por placebos y muestra que los placebos son capaces de modular la actividad de determinadas regiones cerebrales directamente implicadas en el procesamiento del dolor, y producir la liberación de opioides endógenos. Por lo tanto, todas las observaciones son compatibles con la teoría mencionada anteriormente, según la cual cualquier tipo de respuesta placebo estaría de alguna manera relacionada con la activación de los mecanismos de recompensa. Por otra, J. Lahuerta, et al. realizan una excelente revisión de las controversias éticas más importantes sobre la utilización de placebos en ensayos clínicos. Estos autores comentan los aspectos potencialmente más problemáticos desde el punto de vista ético, y también ofrecen argumentos y sugerencias razonadas en un campo difícil donde escasean respuestas. Aclaran que un placebo es un tratamiento, que puede ser eficaz o no, y que cuando en un estudio se encuentra que el tratamiento activo no es superior al placebo, esto no quiere decir necesariamente que el tratamiento activo carezca de eficacia alguna. En resumen, existen múltiples evidencias que avalan el poder del efecto placebo en un buen número de condiciones médicas, sobre todo dolor, depresión y enfermedad de Parkinson. Algunas de las bases bioquímicas del efecto placebo ya se conocen, pero aún quedan muchas incógnitas que probablemente se irán despejando a lo largo de los próximos años. Parece aconsejable minimizar el efecto placebo en los ensayos clínicos con el fin de estimar el efecto puro del tratamiento activo en investigación. Sin embargo, en la práctica clínica habitual probablemente es deseable maximizar el efecto placebo con el fin de proporcionar al paciente el mayor beneficio posible.

GARCÍA-CAMPAYO J^{1,2}, PASCUAL A^{1,2}, ALDA M^{3,4}, GONZÁLEZ RAMÍREZ MT⁵

¹Departamento de Psiquiatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Universidad de Zaragoza. ³Departamento de Psiquiatría. Hospital de Alcañiz. Alcañiz. Teruel. ⁴Grupo Aragonés de Investigación en Atención Primaria. Red de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (REDIAPP) (G03/170). Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. ⁵Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Nuevo León. México

Coping with fibromialgia: usefulness of the Chronic Pain Coping Inventory-42

Pain. En prensa 2007. doi:10.1016/j.pain.2007.02.013

Las estrategias utilizadas por el paciente para hacer frente a su dolor pueden definirse como los pensamientos y acciones que los individuos realizan en sus esfuerzos para manejarlo y su repercusión sobre su calidad de vida. Se han desarrollado algunas medidas dirigidas a la valoración de las estrategias de afrontamiento, como el *Chronic Pain Coping Inventory* (CPCI) (Inventario de Estrategias de Afrontamiento del Dolor Crónico con 65 ítems) publicado en 1995, que valora las estrategias cognitivas y de comportamiento para el afrontamiento del dolor crónico. En 2003 se desarrolló una versión abreviada de 42 ítems (CPCI-42) que presenta ciertas ventajas sobre el original, tales como una mayor aceptación profesional y facilidad en la repetición de los procesos de afrontamiento sobre el tiempo, sin sacrificar las propiedades psicométricas. La fibromialgia (FM) es una enfermedad que se caracteriza por dolor crónico musculoesquelético, rigidez y sensibilidad exagerada en puntos característicos. Hay pocos estudios sobre cómo enfrentarse a la fibromialgia (FM). Los autores llevan a cabo el presente estudio con el objetivo de evaluar por primera vez la utilidad de una versión española del CPCI-42 en una muestra de pacientes con FM, un subtipo específico de pacientes con dolor crónico, mediante la medición de sus propiedades psicométricas. A través de la Asociación de Fibromialgia de Aragón, se obtuvo una muestra de pacientes al azar, que estaban siendo evaluados en la Unidad de Fibromialgia del Hospital Universitario Miguel Servet, de Zaragoza, en 2005. La muestra final para el estudio fue de 402 pacientes (361 mujeres y 41 hombres), de edad comprendida entre 22-64 años, que cumplían los criterios de inclusión de la *American College of Rheumatology* para la FM. De promedio todos ellos presentaban FM de 8,7 años de duración, y el 46% recibía una pensión de invalidez. Se obtuvo la versión española del CPCI-42, que fue considerada equivalente a la versión inglesa original. Los pacientes del estudio fueron evaluados mediante la obtención del CPCI-42 y

otros cuestionarios tales como: la versión española del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) (Cuestionario de Impacto de Fibromialgia), con 10 ítems, que mide el estado de salud de los pacientes con FM; la Escala de Fibrofatiga (FFS), que mide el estado de salud y resultados en pacientes con FM y síndrome de fatiga crónico (SFC), con 12 ítems; la HADS (Escala de Ansiedad y Depresión del Hospital), que mide la presencia de depresión o ansiedad en pacientes con alteraciones orgánicas, con 14 ítems, y el EuroQol-5D (EQ-5D), que es un instrumento estandarizado para medir resultados de salud en amplias condiciones y tratamientos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes. Las estrategias de afrontamiento enfocadas a la enfermedad (p. ej. tutela, descanso y petición para la ayuda) estuvieron fuertemente correlacionadas unas con las otras, positivamente correlacionadas con la incapacidad y la depresión, y negativamente correlacionadas con la calidad de vida, indicando la validez de la construcción. La busca del apoyo social fue débilmente correlacionada con cualquier otra escala o resultado, confirmando que pertenece a un grupo diferente de estrategias de afrontamiento. El grupo con estrategias de afrontamiento enfocadas al bienestar fue el grupo más incoherente. La persistencia de tareas fue positiva y estuvo significativamente correlacionada con las estrategias enfocadas a la enfermedad y resultados negativos, indicando que debería ser incluida en el grupo enfocado a la enfermedad. Sin embargo, otras estrategias enfocadas al bienestar, que incluían relajación, ejercicio y autodeclaraciones adaptativas, fueron positivas y significativamente correlacionadas unas con otras, negativamente correlacionadas con la depresión, y positivamente correlacionadas con la calidad de vida. En el trabajo se comentan futuras direcciones de investigación e implicaciones clínicas. En resumen, el presente estudio confirma la estructura factorial de ocho factores y las propiedades psicométricas de la versión española del CPI-42 en pacientes con FM con dolor crónico.

RAMOS JMJ

Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Granada

Efecto placebo y dolor: bases cerebrales

Neurología 2007;22:99-105

El autor efectúa una revisión sobre el efecto placebo, la percepción del dolor y las bases neuroquímicas de la analgesia inducida por placebo. Cualquier tratamiento farmacológico está rodeado por un contexto psicosocial que podría afectar al resultado terapéutico. Para analizar el efecto específico del contexto que rodea al

tratamiento se hace necesario eliminar la acción producida por la terapia (p. ej. la administración de un fármaco determinado) y reproducir en todos los aspectos el contexto psicosocial concreto. Lo anterior se lleva a cabo aplicando un tratamiento simulado (es decir, un placebo). El paciente cree que el tratamiento que está recibiendo es «farmacológicamente» efectivo y espera una mejora clínica. El efecto placebo es la mejora que se observa tras un tratamiento simulado en el que, sin saberlo el sujeto, éste se ve expuesto exclusivamente al contexto psicosocial que rodea el tratamiento sin beneficiarse del efecto «farmacodinámico» puro del fármaco. La presente revisión estudia solamente el efecto placebo en la percepción del dolor. El objetivo de la misma es revisar qué regiones cerebrales y qué mecanismos neuroquímicos son responsables de la analgesia inducida por placebo. Estudios muy recientes, empleando técnicas de neuroimagen funcional, han sugerido que cuando se desarrollan expectativas de analgesia por un tratamiento simulado (placebo) se produce un aumento de la actividad de la corteza prefrontal, principalmente en la corteza prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann; PDL) y en la corteza orbitofrontal (área 11 de Brodmann; POB), y también de regiones cercanas a la sustancia gris periacueductal (SGP), que contiene una elevada concentración de receptores opioides y es origen de eferencias hacia la médula espinal. Estos incrementos se detectan anticipatoriamente antes de la experiencia de dolor, lo que sugiere que dichas estructuras podrían formar parte de un sistema comprometido en el control cognitivo del dolor. Una vez el sujeto experimenta el estímulo nociceptivo, diversos estudios han observado que el placebo produce una reducción de actividad importante en regiones corticales clásicamente asociadas al procesamiento nociceptivo dentro del propio encéfalo (corteza cingulada anterior e ínsula anterior, principalmente). En estas regiones la atenuación del procesamiento del dolor parece estar mediada por la liberación de opioides. Diversas pruebas implican al sistema opioide endógeno y sus receptores μ -opioides como mediadores del efecto placebo cuando el sujeto genera expectativas de analgesia. En conclusión, el autor indica que la analgesia por placebo es un efecto real y fácilmente cuantificable en términos neurales y no una simple apreciación subjetiva de alivio. En la analgesia por placebo se coordinan, al menos, dos sistemas cerebrales anatómicamente diferenciados. El mecanismo inductor parece localizarse prefrontalmente activándose en primer lugar. Este sistema ejercería influencia sobre otras regiones corticales (cíngulo e ínsula), atenuando en estos niveles superiores el procesamiento de información nociceptiva. El placebo produce analgesia en estos niveles superiores debido a la liberación de opioides endógenos y a la activación de receptores μ -opioides.