



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**CORRELATOS NEURONALES DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN
ESTADO DE REPOSO DE LA ANALGESIA INDUCIDA POR MÚSICA EN
PACIENTES CON FIBROMIALGIA**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
VÍCTOR MANUEL PANDO NAUDE

TUTOR PRINCIPAL:
DR. EDUARDO A. GARZA VILLARREAL
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

COMITÉ TUTOR
DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA – FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DR. FERNANDO BARRIOS ÁLVAREZ – INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

CD.MX. ENERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi hermosa familia:
Paty, Joaquín y Lorenzo, Maribel y Víctor, Paty y Álvaro, Eduardo y Gioconda, Álvaro y
Ximena.*

Resumen.

La Fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico, predominantemente en mujeres, de etiología desconocida, asociada a síntomas como alteraciones del sueño, rigidez, fatiga, ansiedad y depresión. La analgesia inducida por música (AIM) produce reducción del dolor, posiblemente secundariamente a mecanismos cognitivos y emocionales. Este estudio determina diferencias clínicas, conductuales y de conectividad funcional (CF) en la denominada red neuronal de dolor experimental (e-RND) entre pacientes con FM y controles sanos (CS), usando imágenes por resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI).

Participaron 40 mujeres que contestaron cuestionarios de dolor, ansiedad y depresión. Se midió intensidad del dolor (ID) y desagrado del dolor (DD), antes de cada condición experimental, que consistieron de dos fondos auditivos: música y ruido rosa (condición control). La música fue familiar, placentera y lenta. Se realizó un análisis de correlación basado en semillas (SCA) sobre la CF de la e-RND.

FM presentó mayor catastrofización del dolor, mayor auto-percepción del dolor, y más síntomas de ansiedad y depresión. FM mostró CF alterada, en comparación a los CS. FM mostró una disminución de la CF de la e-RND después de escuchar música, la cual se correlacionó con los reportes de dolor.

Escuchar música familiar, placentera y relajante, reduce el dolor en FM. La AIM en FM se correlacionó con disminución de CF de la e-RND. Las características de la música son elementos clave para producir un efecto analgésico significativo, a consecuencia de modulación del dolor descendente, originada por distracción, relajación, emociones positivas, o una combinación de estos mecanismos. En conclusión, la música parece ser útil en el tratamiento adyuvante del dolor crónico en pacientes con FM.

Palabras clave: fibromialgia, conectividad funcional, rs-fMRI, analgesia inducida por música, análisis de correlación basado en semillas.

Resumen en Inglés.

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain disorder, affects women predominantly, of unknown etiology, associated to symptoms such as sleep disorders, stiffness, fatigue, anxiety, and depression. Music-induced analgesia (MIA) reduces pain, possibly due to cognitive and emotional mechanisms. We aim to study clinical, behavioral and brain functional connectivity (FC) differences of the so-called experimental pain neural network (e-PNN) between FM patients and healthy controls (HC), using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI).

40 women participated, answering pain, anxiety, and depression questionnaires. Pain intensity (PI) and pain unpleasantness (PU) were measured before and after each experimental condition, which consisted of two auditory backgrounds: music and pink noise (control condition). Music was familiar, pleasurable, and slow. A seed-based correlation analysis (SCA) was performed on the FC of the e-PNN.

FM showed more pain catastrophizing, and more anxiety and depression symptoms. FM showed a disrupted FC when compared to HC. FM show a decrease of FC of the e-PNN after listening to music, which correlated with pain scores.

Listening to familiar, pleasurable and relaxing music reduces pain in FM. MIA in FM was correlated with a decrease of FC of the e-PNN. The characteristics of music are key elements for producing a significant analgesic effect, as consequence of top-down modulation of pain, originated by distraction, relaxation, positive emotions, or a combination of these mechanisms.

Key words: fibromyalgia, functional connectivity, rs-fMRI, music-induced analgesia, seed-based correlation analysis.

Agradecimientos

Este trabajo es el resultado del esfuerzo de muchas personas, algunas cercanas, otras incluso desconocidas.

En primer lugar, quiero agradecer a la gran institución a la que pertenezco, la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), por todo el apoyo proporcionado durante la maestría. Este apoyo me fue otorgado a través de sus instalaciones, programas y miembros. Es verdad que la ciencia en México continúa desarrollándose de manera exponencial, y de clase mundial.

Agradezco infinitamente al Instituto de Neurobiología (INB), por su excelencia en academia, logística y calidad. Felicito a todo el equipo directivo, de coordinación, y administrativo, por apostar a un desarrollo multidisciplinario en los estudiantes. Las herramientas que me llevo, sin duda, me servirán para toda la vida. Agradezco también, a todos los profesores por su constante búsqueda hacia el desarrollo del conocimiento. De igual manera, agradezco el apoyo de la Unidad de Videoconferencia tanto en el INB como en la Facultad de Psicología.

Agradezco también el apoyo imprescindible del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (becario no. 662307), el cual me permitió realizar la maestría, y dentro de esta, una estancia internacional.

Agradezco también (aunque siento que la palabra “gracias” se queda corta), a mi tutor principal, ya que su consejo, guía y paciencia, han tenido una marcada influencia en la persona que soy hoy. Cada interacción, haya sido banal o altamente educativa, ha sido de aprendizaje significativo. El trato personal, y un tanto informal, ha derribado muros personales que me impedían una interacción de confianza y de colaboración en el pasado. Asimismo, el amable trato del personal y resto de integrantes del grupo ha sido fundamental para generar un ambiente de compañerismo y amistad.

Agradezco a mi comité tutor el aporte tan significativo que han dado a este trabajo de tesis. Gracias a este apoyo, me siento orgulloso de haber realizado un trabajo de calidad,

moldeado y guiado con sus amables sugerencias y recomendaciones. Gracias al Dr. Fernando Barrios por su apoyo en momentos difíciles durante esta maestría. Su guía me ha permitido colaborar con grandes personas. Gracias a la Dra. Yolanda del Río por su tiempo, sus sugerencias, y por su interés constante en el proyecto.

Agradezco a todos mis compañeros de la maestría su amistad y apoyo, aunque mi caso y el de otra compañera es diferente al del resto de la generación por estudiar en sedes diferentes, tengo una sensación de pertenencia y compañerismo con todos ellos.

Agradezco a las secretarías académicas del área de posgrado del INB, ya que todos los trámites, dudas y demás, fueron amablemente resueltas, de manera más que efectiva.

Agradezco a todas las personas anónimas, que, de alguna manera u otra, han tenido un efecto en este trabajo. A los participantes en el estudio, gracias por brindar un poco de su tiempo a la investigación.

Por último, agradezco sobremanera a mi familia. A mi esposa, Patricia, por ser un faro, la estrella del norte, mi centro de gravedad. Su amor me urge a ser mejor, a no bajar la cabeza, a seguir hacia delante, hasta el infinito y más allá. A mis dos hijos, Joaquín y Lorenzo, quienes son mis motores, por quienes ya no es difícil seguir adelante. A mis padres, sus enseñanzas son las bases de mi conducta diaria. Gracias por la educación que me dieron, me siento sumamente afortunado de tener la familiar que tengo. Gracias a mi familia por ayudarme a superar obstáculos, a levantarme y seguir luchando, a disfrutar de la vida, ¡una maravilla!

Índice

Resumen en Español	iii
Resumen en Inglés	iv
Agradecimientos	v
Introducción	1
Antecedentes	2
Justificación	9
Pregunta de Investigación	10
Objetivos	10
Hipótesis	11
Material y Métodos	12
Resultados	19
Discusión	28
Conclusiones	33
Referencias	34
Lista de Figuras	46
Lista de Tablas	47
Apéndices	48

Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ACC	Corteza cingular anterior
AIM	Analgesia Inducida por Música
AMYG	Amígdala
AnG	Giro angular
BA41	Corteza auditiva primaria
BL	Condición basal
BOLD	Blood oxygen level dependent signal (Señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre)
CAU	Núcleo caudado
CESD	Center for Epidemiologic Studies in Depression (Centro de estudios epidemiológicos de depresión)
CF	Conectividad Funcional
Cpos	Después de la condición control
Cpre	Antes de la condición control
CRBL	Cerebelo
CS	Controles Sanos
DD	Desagrado del dolor
DMN	Default mode network (red de modo por defecto)
e-RND	Red neuronal de dolor experimental
EVD	Escala Visual de Dolor
FM	Fibromialgia
fMRI	Functional magnetic resonance imaging (imagenología por resonancia magnética funcional)
FP	Polo frontal
GP	Globo pálido
HIPP	Hipocampo
IASP	International association for the study of pain (asociación internacional para el estudio del dolor)
ICA	Independent component analysis (análisis de componentes independientes)
ID	Intensidad del dolor
IFG	Giro frontal inferior
INS	Ínsula
LG	Giro lingual
LOC	Corteza occipital lateral
M1	Corteza motora primaria
MidFG	Giro frontal medial

MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	Corteza prefrontal medial
Mpos	Después de la música
Mpre	Antes de la música
MRI	Magnetic resonance imaging (Imagenología por resonancia magnética)
MTG	Giro temporal medial
OP	Polo occipital
PaCiG	Giro paracingular
PAG	Sustancia gris periacueductal
PCC	Corteza cingular posterior
PCN	Precuneus
PCS	Pain Catastrophizing Scale (Escala de Catastrofización del Dolor)
PSP	Pain self-perception scale (escala de autopercepción del dolor)
PUT	Putamen
ROIs	Regions-of-interest (regiones de interés)
rs-fMRI	Resting-state functional magnetic resonance imaging (resonancia magnética funcional en estado de reposo)
SCA	Seed-based correlation analysis (análisis de correlación basado en semillas)
SFG	Giro frontal superior
SI	Corteza somatosensorial primaria
SII	Corteza somatosensorial secundaria
SMA	Area motora suplementaria
SMG	Giro supramarginal
SPL	Lóbulo parietal superior
STAI	State-Trait Anxiety Inventory (inventario de ansiedad estado-rasgo)
STG	Giro temporal superior
SubCalC	Corteza subcallosa
THA	Tálamo
TP	Polo temporal

1. Introducción.

Estudios de conectividad funcional (CF) cerebral durante la última década han incrementado el entendimiento de los correlatos neuronales de procesos sensoriales, afectivos, cognitivos y patológicos. El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular actual o potencial, y que también puede ser reportada en ausencia de daño tisular o por cualquier otra causa fisiopatológica; usualmente por razones psicológicas (<http://iasp-pain.org>). La mayoría de estudios de neuroimagen han asociado al dolor con diversas áreas cerebrales como la corteza cingular anterior, la corteza insular, la amígdala, las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria, y el tálamo (Apkarian et al., 2005; Greicius et al., 2007; Baliki et al., 2008; Cifre et al., 2012; Kurata, 2014; Taylor et al., 2015; Jiang et al., 2016; Sawaddiruk et al., 2017; Kumbhare et al., 2017).

La música reduce el dolor agudo y crónico (Guétin et al., 2012; Roy et al., 2012; Korhan et al., 2013; Hole et al., 2015; Garza-Villarreal et al., 2015; McConnel et al., 2016). La analgesia inducida por música (AIM) se define como la reducción subjetiva de la percepción de dolor después de escuchar música (Roy et al., 2008), aparentemente secundaria a mecanismos cognitivos y/o emocionales como distracción (Mitchell et al., 2006; Garza-Villarreal et al., 2012), familiaridad (Pererira et al., 2011; van der Bosch et al., 2013), emoción (Roy et al., 2012), relajación y recompensa (Rhudy et al., 2008; Salimpoor et al., 2013; Hsieh et al., 2014). La AIM puede ser catalogada como analgesia central, ya que el efecto parece emerger a partir de mecanismos cognitivos. Por lo tanto, el enfatizar las características y elementos de la música que producen un efecto analgésico, parece producir un mayor efecto en la reducción del dolor en síndromes de dolor crónico.

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico que afecta predominantemente a mujeres a razón 6:1 con hombres, de etiología desconocida, caracterizada por hipersensibilidad en piel y sistema musculoesquelético, y asociada con otros síntomas como alteraciones del sueño, rigidez, fatiga, ansiedad y depresión (Wolfe et al., 2010; Napadow et al., 2010; Jensen et al., 2010). Se cree que los pacientes con FM presentan

una disminución de la inhibición central, o facilitación, de la entrada del estímulo nociceptivo en la vía neuronal descendente del dolor (Petersel et al., 2010; de la Coba et al., 2017). En otras palabras, los pacientes con FM presentan hipersensibilidad al dolor y a otras entradas sensoriales. Escuchar música de manera regular, parece mejorar el control percibido sobre el dolor en pacientes con FM (Linnemann et al., 2015; Alparslan et al., 2016). Además, se ha observado una correlación entre los cambios en la CF cerebral después de escuchar música y la reducción de la percepción de dolor en pacientes con FM (Garza-Villarreal et al., 2015).

El presente proyecto tiene por objetivo investigar los correlatos neuronales de la AIM en pacientes con FM, por medio de un análisis conductual e imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI del inglés *resting-state functional magnetic resonance imaging*). Para esto, se realizó un análisis de correlación basado en semillas (SCA del inglés *seed-based correlation analysis*) sobre la CF de la denominada red neuronal de dolor experimental (e-RND) entre pacientes con FM y controles sanos (CS), y del efecto de la música en ambos grupos.

2. Antecedentes.

2.1. Conectividad Funcional en Resonancia Magnética Funcional en Estado de Reposo.

La imagenología por resonancia magnética (MRI del inglés imagenología por resonancia magnética) es una técnica que permite visualizar estructuras internas del cuerpo, utilizando principios físicos y técnicas no invasivas (Slichter, 1996). A diferencia de los Rayos X o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la MRI no utiliza radiación ionizante, la cual puede producir cambios en la conformación en el núcleo de los átomos contenidos en las moléculas que forman las células, específicamente, a nivel del ADN (Santivasi & Xia, 2014). Esto significa que la exposición continua a la radiación ionizante es capaz de producir mutaciones del ADN, lo que se traduce en la posible aparición de enfermedades autoinmunes y neoplásicas. Ya que la MRI únicamente manipula radiación no ionizante y campos magnéticos, hasta ahora parece ser una técnica de imagen inocua (Sammet, 2016). La técnica de MRI se utiliza principalmente en la práctica

clínica médica, para el diagnóstico de diferentes enfermedades, que van desde tumores cerebrales (Li & Padhani, 2012), hasta lesiones de columna vertebral (Simons et al., 2014).

Al introducir a una persona en un resonador, los protones, la partícula que forma los núcleos de los átomos de hidrógeno del cuerpo, se alinean con dicho campo magnético del resonador. Posteriormente, se aplica un pulso de radiofrecuencia (la radiación no ionizante) el cual va a perturbar el alineamiento de los protones por un ángulo predeterminado. Posterior al pulso de radiofrecuencia, los protones oscilan con una frecuencia predeterminada por la magnitud del campo magnético en el que se encuentran, regresando a alinearse con el campo magnético del resonador (estado inicial), en un fenómeno llamado relajación. Debido a que cada tejido del cuerpo tiene distinta concentración de protones, la relajación medida será diferente para el músculo, para el hueso y para la grasa, por ejemplo. Esta diferencia en el tiempo de relajación es codificada por pequeños campos magnéticos llamados gradientes que se prenden y apagan con el propósito de construir diferentes radiofrecuencias que emiten los protones de los tejidos al relajarse y dichas radiofrecuencias son detectadas por una antena que rodea el área de estudio, construyendo una “imagen” en el espacio de frecuencias que por medio de una transformada de Fourier, procesada por el sistema de cómputo del resonador, se construya una imagen bidimensional o tridimensional de los tejidos en estudio (Huettel et al., 2009).

La resonancia magnética funcional (fMRI) es una técnica desarrollada a partir de la MRI, en la que es posible observar, medir y evaluar la actividad metabólica del cerebro. Para esto, se estudia la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre; BOLD (de las siglas en inglés *Blood Oxygen Level Dependent*) (Ogawa et al., 1990). Para que una neurona realice su función, es necesario el reclutamiento de oxígeno y glucosa, al igual que todas las células del organismo. La sangre oxigenada que llega a la neurona tiene diferente propiedad magnética que la sangre desoxigenada que deja a la neurona. Este contraste BOLD inicia aproximadamente 2 segundos después de la activación de la neurona, y permite medir, de manera indirecta, la actividad neuronal. Esto significa que se mide el metabolismo de la neurona activada, infiriendo que esta actividad está relacionada a un

proceso mental, como por ejemplo aprendizaje (Chumbley et al., 2012), memoria (Amin & Malik, 2013), lenguaje (Price, 2012), emociones (Dores et al., 2013), conductas motoras (Menon et al., 2014), entre otros.

La mayoría del conocimiento obtenido sobre el funcionamiento del cerebro es resultado de estudios de lesiones y en los que se administra una tarea o un estímulo al participante dentro del resonador. En los estudios por fMRI por tarea se miden los cambios resultantes en la actividad neuronal (Bennett & Miller, 2013) y además se registran respuestas conductuales durante el proceso. Sin embargo, el cerebro siempre se encuentra activo incluso en ausencia de estímulos explícitos (Smith et al., 2009). La resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI), es un método de imagen funcional que se usa para evaluar el estado funcional cerebral que ocurre cuando el participante no está realizando una tarea específica y explícita (Fox & Raichle, 2007).

Una observación que surgió a partir de estudios de neuroimagen funcional por tarea mostrando el promedio de actividad cerebral durante dicha tarea, al comparar el promedio de la actividad cerebral en reposo, fue que existe un conjunto de regiones cerebrales que rutinariamente disminuyen su actividad durante el desempeño de una tarea (Binder, 2012). El hecho de que algunas regiones cerebrales están más activas en reposo que durante una tarea, llevó a la hipótesis de que el cerebro permanecía activo de manera organizada durante el estado de reposo. De esta manera se describieron diferentes redes organizadas (Fox et al., 2005).

La red de modo por defecto (DMN del inglés *Default Mode Network*), es una red de regiones cerebrales que están activas cuando el individuo está despierto y en reposo (Raichle, 2015). La DMN es un sistema anatómicamente interconectado bien definido que se activa preferentemente cuando el individuo se enfoca en la reflexión de sí mismo (Davey et al., 2016), reflexión sobre el futuro (Xu et al., 2016), recuperación de memorias (Sestieri et al., 2011), sueño despierto (Kucyi & Davis, 2014), juicio de otras perspectivas (Che et al., 2014), navegación espacial y teoría de la mente (Spreng & Grady, 2010). Las áreas cerebrales principales que se han propuesto como involucradas en esta red son:

la corteza cingular posterior, el precuneus, la corteza prefrontal medial y el giro angular (Andrews-Hanna et al., 2014).

Dependiendo del método de análisis utilizado en rs-fMRI, estudios de conectividad funcional han reportado redes neuronales que resultan estar funcionalmente conectadas durante el reposo. Las redes clave, también llamadas componentes, que han sido más reportadas son: la DMN, el componente sensorimotor, el componente de control ejecutivo, hasta tres diferentes componentes visuales, dos componentes frontoparietales, el componente auditivo y el componente temporoparietal (Fox et al., 2005). Estas redes en reposo están anatómicamente separadas, pero funcionalmente conectadas. Estos componentes en estado de reposo representan redes funcionales ya conocidas, esto es, regiones que se sabe comparten y soportan funciones cognitivas.

La conectividad funcional (CF) se refiere a la sincronía inter-regional de las fluctuaciones de baja frecuencia en la señal BOLD. Existen dos métodos usados ampliamente para evaluar la CF en datos de rs-fMRI: correlación temporal con semillas o regiones de interés (ROIs) específicas (SCA del inglés *seed-based correlation analysis*); y análisis de componentes independientes (ICA del inglés *independent component analysis*) (Joel et al., 2011). Al usar SCA durante una tarea (o estado) que co-activa dos redes cerebrales, los voxeles de ambas redes estarán conectados. Por lo tanto, SCA no revela información sobre redes intrínsecamente conectadas y sus interacciones, sino que revela la CF de una región cerebral para el estado experimental cerebral específico, denominado también análisis ROI-a-voxel. Por el otro lado, ICA identifica cada red distintiva y consistentemente, y revela medidas de conectividad entre redes, denominado también análisis voxel-a-voxel.

Estudios de CF durante la última década han incrementado el entendimiento sobre los correlatos neuronales de procesos sensoriales, afectivos, cognitivos y patológicos. El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular activo o potencial, así como en trastornos psicológicos sin daño tisular (<http://iasp-pain.org>). Estos estudios han asociado diversas áreas a la percepción del dolor como la corteza cingular anterior, la corteza insular, amígdala, cortezas somatosensoriales

primaria y secundaria, y tálamo (Apkarian et al., 2005; Greicius et al., 2007; Baliki et al., 2008; Cifre et al., 2012; Kurata, 2014; Taylor et al., 2015; Jiang et al., 2016; Sawaddiruk et al., 2017; Kumbhare et al., 2017); la denominada Red Neuronal del Dolor (e-RND).

2.2. Fibromialgia.

La Fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico que afecta de manera predominante a mujeres, de etiología desconocida, caracterizada por un incremento de la sensibilidad en piel y sistema musculoesquelético, y asociada a otros síntomas como alteraciones del sueño, fatiga, ansiedad y depresión (Wolfe et al., 2010; Napadow et al., 2010; Jensen et al., 2010). Los pacientes con FM también tienen limitaciones significativas en cuanto a movilidad funcional, sobre todo, tienen dificultad para realizar movimientos dirigidos debido al dolor musculoesquelético generalizado (e.g., restricciones en tareas como levantarse de una silla y caminar), la cual a su vez incrementa el riesgo de discapacidad (Jones et al., 2010; Björnsdóttir et al., 2013).

La asociación internacional para el estudio del dolor (IASP del inglés international association for the study of pain; <http://iasp-pain.org>) clasifica a la FM como un síndrome relativamente generalizado junto con otras patologías de dolor crónico como la neuropatía diabética, osteoartritis, síndrome del miembro fantasma, síndrome de colon irritable, entre otras.

El dolor en FM es complicado de estudiar y todavía no se entiende por completo. Estos pacientes parecen sufrir de una disminución de la inhibición central, o facilitación, de la entrada del estímulo nociceptivo, en la vía neuronal descendente que modula el dolor (Petersel et al., 2010). Por lo tanto, los pacientes con FM son más sensibles al dolor y a otras entradas sensoriales. La sensibilización central parece ser un problema clave en el dolor crónico, resultando en una función aumentada de las vías de dolor, y una excitabilidad de membrana y eficacia sináptica incrementada, así como una inhibición disminuida de las neuronas (Iatromolieri & Woolf, 2009). La facilitación del dolor puede ser detectada en muchas condiciones de dolor crónico como la FM, en la que la inhibición

endógena de dolor depende de la activación de la corteza prefrontal, sustancia gris periacueductal y medula rostroventral (Staud, 2012).

Cognitivamente, los pacientes con FM tienden a catastrofizar (pensar que algo es peor de lo que realmente es) más sobre el dolor en comparación a otros pacientes con dolor crónico (Schrieber et al., 2017). Por lo tanto, muestran un alto grado de ansiedad y depresión (Hassett et al., 2000; Gracely et al., 2004; Thieme et al., 2004). Los pacientes con FM tienden a magnificar su percepción del dolor (Rodero et al., 2010), frecuentemente sienten impotencia (Blom et al., 2012), y se encuentran rumiando constantemente (Ricci et al., 2016). Además, los pacientes con FM experimentan una capacidad auto-regulatoria disminuida (Rost et al., 2017), lo que conlleva a puntajes altos en la escala de dolor, ansiedad y depresión.

Los pacientes con FM han mostrado cambios en morfología, actividad y conectividad medida por MRI, fMRI y otras técnicas de neuroimagen (Sawaddiruk et al., 2016). Estudios de rs-fMRI recientes han encontrado alteraciones en la función cerebral y CF en pacientes con FM (Gracely et al., 2002; Williams & Gracely, 2006; Napadow et al., 2014; Ichesco et al., 2014; Flodin et al., 2015; Cumminford et al., 2016). Además, se han encontrado diversas áreas cerebrales involucradas en la vía neuronal descendente del dolor (Tracey et al., 2007; Henderson & Keay, 2017; Bannister & Dickenson, 2017), tales como la sustancia gris periacueductal, corteza insular, polo frontal, amígdala, hipotálamo y médula rostral ventromedial. Una alteración en la modulación de la denominada “teoría de la compuerta”, prevalece como mecanismo fisiopatológico asociado a la hipersensibilidad mostrada en pacientes con FM (Truini et al., 2016).

2.3. Analgesia Inducida por Música.

La analgesia inducida por música (AIM) se define como la reducción subjetiva de la percepción del dolor después de escuchar música (Roy et al., 2008), posiblemente secundaria a mecanismos cognitivos y emocionales como la distracción (Mitchell et al., 2006; Garza-Villarreal et al., 2012), familiaridad (Pererira et al., 2011; van der Bosch et

al., 2013), emoción (Roy et al., 2012), relajación y recompensa (Rhudy et al., 2008; Salimpoor et al., 2013; Hsieh et al., 2014).

La realización de una actividad compleja como escuchar música, puede establecer una construcción de la realidad que reemplaza de forma efectiva al dolor (Bradshaw et al., 2012). Además, escuchar música tiene efectos beneficiosos sobre los procesos cognitivos tanto en el funcionamiento cerebral normal, como en el patológico (Castro et al., 2015).

La distracción activa provoca una mayor disminución del dolor en comparación con la música no familiar, la cual, a su vez, provoca mayor disminución del dolor en comparación con una condición control (ej. aritmética) (Garza-Villarreal et al., 2012). La música familiar tiene un efecto analgésico superior a la distracción activa, como la aritmética mental (Mitchell et al., 2006). Por lo tanto, la preferencia y familiaridad individual pueden resaltar la tendencia a escuchar atentamente a la música y actuar como distractor del dolor.

Escuchar música se ha relacionado con liberación de dopamina por parte del caudado y núcleo accumbens (Salimpoor et al., 2011), y se sabe que la dopamina por sí sola tiene un papel en la analgesia central (Wood, 2008), probablemente asociada al placer (Kringelbach & Berridge, 2010).

Las emociones positivas inducidas por música placentera reducen significativamente la intensidad y desagrado del dolor (Roy et al., 2008). Por lo tanto, la valencia emocional positiva contribuye a la AIM. La excitación es otro factor emocional que ha sido relacionado al dolor y la música, la cual interactúa con la valencia para reducir el dolor (Rhudy et al., 2008). La relajación producida por la música también influye al efecto analgésico (Kenntner-Mabiala et al., 2007; Kenntner-Mabiala et al., 2008).

Diversos estudios han descrito el efecto que tiene la música para aliviar el dolor, algunos de estos, se relacionan a su uso en pacientes durante y después de ser operados (Hole et al., 2015; van der Heijden et al., 2015), en pacientes hospitalizados (Henry, 1995), o con cuidados paliativos en enfermedades terminales (McConnell et al., 2016), para

enfermedades crónico-degenerativas (Boehm et al., 2014), desórdenes psicológicos y neurológicos (Guétin et al., 2009), para mujeres en trabajo de parto y labor (Hollins-Martin, 2014), y para pacientes con dolor crónico en general (Hillecke & Bolay, 2000).

Experimentalmente, estudios han determinado los mecanismos neuronales de la AIM, aplicando estímulos dolorosos bien definidos a participantes sanos mientras escuchaban música (Dobek et al., 2014). La percepción del dolor fue menor mientras los participantes escuchaban música, en comparación a no escuchar música. Las áreas cerebrales asociadas a escuchar música agradable incluyeron a regiones límbicas, frontales y auditivas. También mostraron actividad indicativa de modulación descendente del dolor. Estas regiones incluyeron la corteza prefrontal dorsolateral, la sustancia gris periacueductal, la médula rostral ventromedia, y la sustancia gris dorsal de la médula espinal.

Las áreas cerebrales activadas difieren al escuchar música placentera contra música no placentera (Flores-Gutiérrez et al., 2007). Se ha sugerido una red cortical izquierda con emociones placenteras incluyendo el área auditiva primaria izquierda, temporal posterior, parietal inferior y regiones prefrontales. En contraste, emociones no placenteras parecen involucrar la activación de las áreas frontopolar derecha y paralímbica.

La evidencia científica sugiere que la AIM puede catalogarse como una analgesia de tipo “central”, ya que el efecto parece ocurrir en el tallo cerebral, secundario a procesos cerebrales cognitivos y emocionales, y por medio de neurotransmisores centrales como la dopamina (Salimpoor et al., 2001), y no por los receptores periféricos nociceptivos. Por lo tanto, acentuar las características y elementos de la música que producen efecto analgésico, debe reducir el dolor en desórdenes con dolor crónico como la FM, catalogado como dolor de tipo “central”.

2.4. Analgesia Inducida por Música en Fibromialgia.

La terapia convencional para pacientes con FM es compleja y frecuentemente se asocia a medicación múltiple o poli-farmacía (Menzies et al., 2016). Por lo tanto, tratamientos no convencionales como adyuvantes podrían mejorar el manejo del dolor en los pacientes

con FM. Escuchar música regularmente parece mejorar el control sobre el dolor percibido en los pacientes con FM (Onieva-Zafra et al., 2013; Garza-Villarreal et al., 2014; Linnemann et al., 2015; Mercadé et al., 2015; Weber et al., 2015; Alparslan et al., 2016). Además, se ha observado una correlación entre los cambios en CF después de escuchar música y la reducción de la percepción del dolor en pacientes con FM (Garza-Villarreal et al., 2015).

3. Justificación.

La evidencia científica indica que la analgesia inducida por música en pacientes con dolor crónico parece originarse de mecanismos cognitivos y emocionales provocados al escuchar música, como distracción, familiaridad, emociones evocadas por la memoria, relajación y recompensa. Sin embargo, el consenso en los trabajos de neuroimagen no es tan amplio como en los estudios de neuropsicología o de las funciones cognitivas, ya que los estudios de conectividad funcional varían, desde la adquisición de imágenes, hasta el método de análisis estadístico. El presente estudio busca investigar los correlatos neuronales de la analgesia inducida por música en pacientes con fibromialgia utilizando un análisis de conectividad funcional basado en semillas, a partir de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo.

4. Pregunta de Investigación.

¿Cuáles son los correlatos neuronales de resonancia magnética funcional en estado de reposo de la analgesia inducida por música en pacientes con fibromialgia? y ¿Cómo se compara el efecto de la música sobre la conectividad funcional entre pacientes con fibromialgia y controles sanos?

5. Objetivos.

5.1. Objetivo General.

- Determinar los correlatos neurales de conectividad funcional después de escuchar música en pacientes con fibromialgia y controles sanos, y su relación al efecto analgésico.

5.2. Objetivos Particulares.

- Establecer diferencias clínicas y conductuales entre pacientes con fibromialgia y controles sanos utilizando cuestionarios de percepción de dolor, ansiedad y depresión.
- Determinar si los pacientes con fibromialgia experimentan un efecto analgésico después de escuchar música, midiendo la intensidad del dolor y el desagrado del dolor.
- Comparar la conectividad funcional cerebral basal de la red neuronal de dolor entre pacientes con fibromialgia y controles sanos utilizando imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo.
- Determinar los cambios en la conectividad funcional cerebral de la red neuronal de dolor en los pacientes con fibromialgia, después de escuchar música.
- Determinar los cambios en la conectividad funcional cerebral de la red neuronal de dolor en los controles sanos, después de escuchar música.
- Determinar la correlación entre los cambios en la conectividad funcional cerebral de la red neuronal y el efecto analgésico reportado en los pacientes con fibromialgia.

6. Hipótesis.

H₁. Existen diferencias clínicas y conductuales entre pacientes con fibromialgia y controles sanos, específicamente, los pacientes con fibromialgia presentan mayor autopercepción de dolor, catastrofización al dolor, y más síntomas de ansiedad y depresión.

H₂. Escuchar música placentera y lenta produce un efecto analgésico en los pacientes con fibromialgia.

H₃. La conectividad funcional de la red neuronal de dolor está alterada en los pacientes con fibromialgia cuando se compara con los controles sanos.

H₄. La conectividad funcional de la red neuronal de dolor en los pacientes con fibromialgia disminuye después de escuchar música.

H₅. La conectividad funcional de la red neuronal de dolor en los controles sanos permanece sin cambios después de escuchar música.

H₆. La disminución de la conectividad funcional de la red neuronal de dolor se correlaciona con el efecto analgésico de la música en los pacientes con fibromialgia.

7. Materiales y Métodos.

7.1. Participantes.

Participaron 40 mujeres (**Figura 1**) con rango de edad de 21 a 70 años (mediana = 46), divididas en 2 grupos: un grupo experimental (mediana edad = 49; rango de edad = 22 a 70) y un grupo control (mediana de edad = 42; rango de edad = 21 a 70). En el presente estudio se utilizaron mujeres únicamente ya que la fibromialgia afecta al sexo femenino predominantemente a razón de 6:1 de acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (<http://iasp-pain.org>).

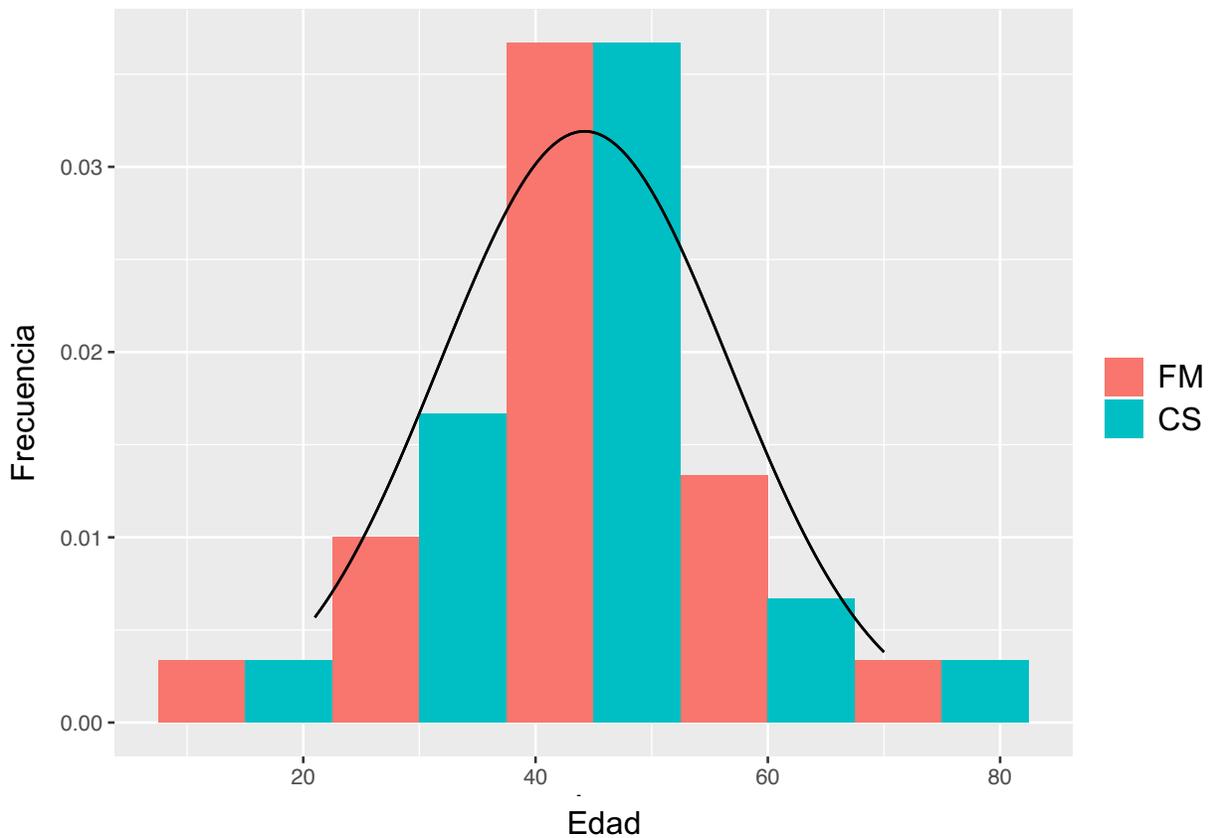


Figura 1. Histograma de Frecuencia de Edad de Participantes. FM, pacientes con fibromialgia; CS, controles sanos.

El grupo experimental (FM) fue reclutado del Hospital General de la Secretaría de Salud y de un grupo de apoyo de FM, ambos en la ciudad de Querétaro, México. Los pacientes con FM asistieron al experimento en dos partes: conductual y fMRI. El grupo de controles sanos (CS) fue reclutado a partir de anuncios colocados en el Instituto de Neurobiología, y gracias a los trabajadores del instituto y sus familiares. Los controles sanos fueron pareados por sexo y edad de acuerdo al grupo experimental. De igual manera, asistieron al experimento en dos partes: conductual y fMRI. Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los participantes para participar en el estudio están descritos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios de Selección de Participantes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA PARTICIPANTES CON FIBROMIALGIA.

- Cumplir con los criterios de Fibromialgia de 1990 y 2010 (Wolfe et al., 1990, 2010).
- Diagnóstico de Fibromialgia por Reumatólogo Certificado.
- Dolor espontáneo, continuo e intenso en la vida diaria (EVD >5 promediado por mes).
- Diestros.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA CONTROLES SANOS.

- Adulto Sano diagnosticado por Médico General Certificado.
- Diestros.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CONTROLES SANOS.

- Imposibilidad para moverse o caminar.
- Problemas endócrinos no controlados.
- Problemas de Audición.
- Contraindicaciones para MRI (i.e., prótesis metálicas).
- Embarazo y/o lactancia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN PARA PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y CONTROLES SANOS.

- Artefactos excesivos en MRI.
- Posibles hallazgos patológicos en MRI.

EVD, escala verbal de clasificación del dolor; MRI, imagen por resonancia magnética.

7.2. Diseño y Paradigma.

En este estudio, todos los participantes contestaron las siguientes escalas conductuales: la escala de catastrofización del dolor (PCS del inglés pain catastrophizing scale), el inventario de ansiedad estado-rasgo (STAI del inglés state-trait anxiety inventory), la prueba de auto-percepción del dolor (PSP del inglés pain self-perception scale) y la escala del centro para estudios epidemiológicos de depresión (CES-D del inglés center for epidemiologic studies depression scale). Los cuestionarios fueron contestados antes del experimento de MRI (Sullivan et al., 1995; Ortega et al., 2003). Para evaluar el dolor durante el escaneo de MRI, se midió la intensidad del dolor (ID) y el desagrado del dolor (DD) usando la escala verbal de clasificación del dolor (EVD) (0 = sin dolor, 10 = peor

dolor posible) (Cork et al., 2004). ID se refiere a la dimensión física del dolor, mientras que DD se refiere a la dimensión emocional del dolor. Estas dos dimensiones del dolor fueron incluidas en el análisis debido al impacto físico y psicológico del dolor en los pacientes con FM. Tanto la ID como el DD, fueron medidos inmediatamente antes y después de cada condición experimental.

Las condiciones experimentales consistieron de dos fondos auditivos diferentes que los participantes escucharon por 5 minutos mientras que el escáner de MRI no adquiría imágenes: música y ruido rosa (condición control). Antes del estudio, los participantes eligieron a los artistas o canciones que desearon escuchar, y las piezas musicales debían ser placenteras y de ritmo lento. El ritmo lento se definió con un tempo < 120 beats por minuto (bpm), determinado por el investigador principal mediante un metrónomo. El agrado o nivel de placer fue reportado por el participante usando una escala verbal de 10 puntos (0 = desagradable, 10 = muy agradable), y para que la pieza musical fuera incluida en el estudio, debió tener una calificación en la escala de 9 o 10. Cuando el participante únicamente dio el nombre del artista, el investigador escogió las canciones de ese artista basándose en dos criterios acústicos: consonancia (agrado o placentero), reportado por el paciente, y tempo, medido por el investigador. El ruido rosa fue seleccionado en un estudio piloto anterior, en el cual, diversos tipos de ruido blanco fueron presentados a participantes sanos (Garza-Villarreal et al., 2012). El ruido rosa resultó ser el más neutro en comparación con otros tipos de ruido (ej., ruido blanco).

Los participantes escucharon los estímulos auditivos dentro del escáner de MRI, periodo en el cual no se obtuvieron secuencias para minimizar el ruido no deseado (**Figura 2**). El orden de presentación de los estímulos auditivos fue contrabalanceado entre participantes para evitar un efecto de orden. Los estímulos auditivos fueron presentados utilizando los audífonos NordicNeuroLab AS (Bergen, Norway) MRI-safe. Para cada sesión, hubo cuatro adquisiciones de rs-fMRI en total (rs-fMRI 1, rs-fMRI 2, rs-fMRI 3, rs-fMRI 4) que duraron 5 minutos cada una. La ID y el DD fueron medidos en los pacientes con FM únicamente, inmediatamente antes y después de la presentación de cada estímulo auditivo. Los estímulos visuales (fijación y condición *wash-out*) fueron presentados en una pantalla proyectada a través de un espejo montado en la bobina

principal del escáner de MRI. La condición *wash-out* consistió en mirar un video documental (ej., biografía de Bill Gates) con sonido, periodo en el cual las imágenes cerebrales estructurales fueron adquiridas. El propósito de la condición *wash-out* fue evitar efectos cruzados analgésico y/o cognitivos. Los estímulos visuales fueron presentados usando el software VLC Media Player (<http://videolan.org>). Un total de cinco condiciones fueron definidas para el análisis estadístico de rs-fMRI: basal (BL), pre-control (Cpre), post-control (Cpos), pre-música (Mpre), y post-música (Mpos). La condición BL fue definida como la primera secuencia de rs-fMRI adquirida de cada participante, y fue utilizada para analizar diferencias en CF entre grupos experimentales (FM y CS) antes de la intervención musical.



Figura 2. Paradigma Experimental de rs-fMRI. Las condiciones experimentales fueron ruido rosa y música. La adquisición de imágenes fue realizada antes y después de cada condición experimental. El dolor (ID y DD) fue reportado por los pacientes con FM únicamente, antes y después de cada condición experimental. La condición *wash-out* fue ejecutada durante el periodo de escaneo estructural. RUIDO ROSA, condición control; EVD, escala verbal de clasificación de dolor; rs-fMRI, imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo; * fijación de la mirada

7.3. Procedimiento.

Los pacientes con FM fueron reclutados a través de un grupo de ayuda de FM y del Hospital General de la Secretaría de Salud, ambos ubicados en la ciudad de Querétaro, México. Los CS fueron reclutados usando volantes colocados en el Instituto de Neurobiología (UNAM), y con la ayuda de estudiantes y trabajadores del mismo instituto. Los potenciales participantes fueron informados y entrevistados por teléfono para asegurar que cumplieran con los criterios de inclusión. Después de que los participantes

fueron confirmados como elegibles, y aceptaron a participar en el estudio, se les solicitó las piezas musicales o artistas que quisieran escuchar durante el experimento, las cuales debían cumplir con las características descritas en la sección anterior. Durante el escaneo de MRI, los pacientes con FM calificaron su dolor espontáneo antes y después de cada condición auditiva. Los CS no experimentaron dolor, por lo tanto, el dolor no fue valorado.

7.4. Adquisición de Datos de MRI.

La adquisición de imágenes se realizó en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, ubicado en Juriquilla, Querétaro, México, usando un escáner GE Discovery MR750 de 3.0 Teslas (HD, General Electric Healthcare, Waukesha, WI, EUA) y una antena comercial de 32 canales. Se obtuvieron imágenes anatómicas T1 de alta resolución utilizando la secuencia de pulso FSPGR BRAVO: plano de orientación = sagital, tiempo de repetición = 7.7 ms, tiempo eco = 3.2 ms, matriz = 256 x 256, campo de visión = 256 mm², grosor de rebanada = 1 mm, tamaño de voxel = 1 mm³, espacio entre rebanadas = 0 mm, orden de rebanadas = intercalado, orden de vista = ascendente, número de rebanadas = 168. Además, se utilizó una secuencia de gradiente eco para recolectar datos de rs-fMRI usando los siguientes parámetros: plano de orientación = axial, tiempo de repetición = 3000 ms, tiempo de eco = 40ms, matriz = 128 x 128, campo de visión = 256 mm², grosor de rebanada = 3 mm, tamaño de voxel = 2 x 2 x 3 mm, espacio entre rebanadas = 0 mm, orden de rebanadas = intercalado, orden de vista = ascendente, número de rebanadas = 43. El tiempo total de escaneo para cada sesión de rs-fMRI fue de cinco minutos, con un total de 100 volúmenes cerebrales adquiridos. Durante la adquisición de rs-fMRI, los participantes no realizaron ninguna tarea, pero se les indicó que se mantuvieran alerta, con los ojos abiertos y la mirada fija en una cruz blanca en el centro de un fondo negro presentado en la pantalla. Todas las imágenes se obtuvieron en formato DICOM, y fueron anonimizadas y convertidas a formato NIFTI utilizando el software *dcm2nii* de MRICron (Rorden & Brett, 2000).

7.5. Análisis Estadístico de Cuestionarios y Mediciones de Dolor.

La estadística descriptiva e inferencial de los datos y gráficos se realizó utilizando el software R Statistics (Team, 2014) y el paquete “ggplot2” de R (Wickham, 2009). Para establecer diferencias conductuales entre grupos experimentales (FM y CS), se realizó una prueba *t-student* no pareada de dos colas en los resultados de los cuestionarios de PSP, PCS, STAI y CES-D. Los resultados de las mediciones de ID y DD no presentaron una distribución normal. Por lo tanto, se realizó un análisis no paramétrico pareado de dos colas en estos resultados, utilizando la prueba *Mann-Whitney Rank Test*. Este análisis se realizó en la diferencia de las variables ΔID (pre – post ID) y ΔDD (pre – post DD) entre las dos condiciones experimentales (música y ruido rosa). Tres pacientes fueron excluidos de este análisis debido a falta de datos de medición de dolor (n = 17).

7.6. Análisis de Conectividad Funcional.

Los datos de rs-fMRI fueron preprocesados y analizados utilizando el software CONN para Matlab (Functional Connectivity Toolbox, Gabrieli Lab., 2015). Las imágenes estructurales y funcionales fueron importadas a CONN y el pre-procesamiento incluyó los siguientes pasos: realineación, corrección de tiempo de corte, segmentación y normalización estructural (segmentación de sustancia gris / sustancia blanca / líquido cefalorraquídeo y normalización al espacio MNI de manera simultánea), normalización al espacio MNI de los datos funcionales, detección de *outliers* (identificación de escaneos *outliers* basado en ART = 2.5 mm; umbral de señal global en valor Z = 3), y suavizado (circunvolución con kernel Gaussiano = 5 mm). Para las variables de ruido se utilizó una regresión con un filtro de 0.008 – 0-09 Hz. Para evaluar la CF se realizó un SCA. Se definió la e-RND pre-hoc usando las siguientes áreas cerebrales o ROIs en ambos hemisferios: corteza cingular anterior (ACC), giro angular (AnG), amígdala (AMYG), corteza auditiva primaria (BA41), caudado (CAU), globo pálido (GP), putamen (PUT), ínsula (INS), corteza pre-frontal medial (mPFC), sustancia gris periacueductal (PAG), corteza cingular posterior (PCC), corteza motora primaria (M1), corteza somatosensorial primaria (SI), corteza somatosensorial secundaria (SII), corteza motora suplementaria (SMA), surco temporal superior (STS), y tálamo (THA) (Figura 3, Tabla Suplementaria 1). Las semillas de la e-RND fueron definidas de acuerdo a diversos estudios de dolor (Gracely et al., 2002; Zaki et al., 2007; Baliki et al., 2008; Burgmer et al., 2009; Cifre et

al., 2012; Garza-Villarreal et al., 2015), así como atlas de neuroimagen (Harvard-Oxford atlas FSLview; Juelich Histological Atlas FSLview), y Neurosynth (Yarkoni et al., 2011) usando “dolor” y “dolor crónico” como términos de búsqueda. Las 34 semillas fueron construidas usando el comando *fsmaths* (FMRIB Software Library v5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK), con una esfera kernel de 5 mm cada una. Posteriormente, se realizó un análisis de correlación ROI-a-voxel para cada semilla de manera independiente. Primero, se comparó la condición BL entre grupos experimentales (FM vs CS) (intra-sujetos). Segundo, se realizó un contraste entre-sujetos de las diferentes condiciones: Cpre vs Cpos, y Mpre vs Mpos. Todos los contrastes analizados se realizaron utilizando *t-tests* corregidos por múltiples comparaciones usando la tasa de falsos positivos (FDR del inglés *false discovery rate*) con $q = 0.05$ para cada prueba y para cada clúster. Para determinar si el efecto analgésico de la música se correlaciona con los resultados de CF en los pacientes con FM, los valores resultantes de ΔID y ΔDD , junto con el resultado del análisis de CF (Mpre < Mpos) fueron transformados a valores Z, y se realizó una correlación de Pearson de dos colas con $\alpha = 0.05$.

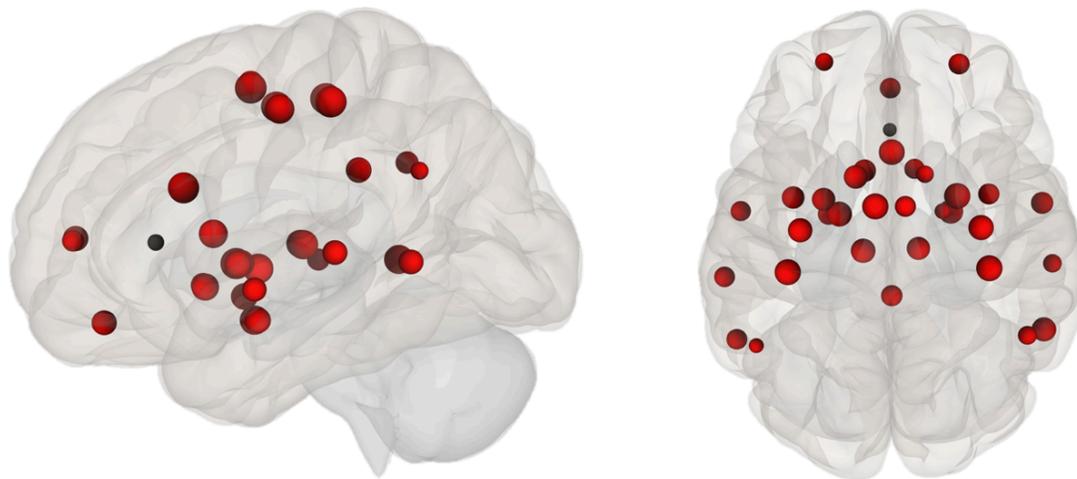


Figura 3. Red Neuronal de Dolor (imagen en 3D). Análisis de correlación basado en semillas de datos de rs-fMRI. Corteza cingular anterior (ACC), giro angular (AnG), amígdala (AMYG), caudado (CAU), globo pálido (GP), putamen (PUT), ínsula (INS), corteza pre-frontal medial (mPFC), sustancia gris periacueductal (PAG), corteza cingular posterior (PCC), corteza motora primaria (M1), corteza somatosensorial primaria (SI), corteza somatosensorial secundaria (SII), corteza motora suplementaria (SMA), surco temporal superior (STS), y tálamo (THA).

8. Resultados.

8.1. Cuestionarios Conductuales y de Dolor.

Como era de esperarse, y en acuerdo a estudios conductuales previos de FM, la auto-percepción del dolor, la catastrofización del dolor, ansiedad y depresión fueron significativamente diferentes entre pacientes con FM y CS (**Tabla 2**). Los pacientes con FM presentan mayor auto-percepción del dolor ($p < 0.001$), mayor catastrofización del dolor ($p < 0.001$), y más síntomas de ansiedad ($p < 0.001$) y depresión ($p < 0.001$), en comparación con CS (**Figura 4**).

Tabla 2. Estadística Descriptiva e Inferencial de los Participantes.

Grupo	CS (n=20) Media (DE)	FM (n=20) Media (DE)	p
Edad (mediana/rango)	42 (21-70)	49 (22-70)	0.28
PCS	12 (± 10.9)	27.6 (± 12.5)	< 0.001
• Impotencia	4.9 (± 4.9)	13.3 (± 5.7)	< 0.001
• Magnificación	2.6 (± 2.6)	5.3 (± 3.8)	0.012
• Rumia	4.5 (± 4.2)	9.3 (± 4.6)	0.001
PSP	17.6 (± 23.7)	56.1 (± 28.7)	< 0.001
STAI	26.1 (± 10.7)	52.8 (± 20.1)	< 0.001
• Estado	11.8 (± 7.1)	19.5 (± 10.6)	0.01
• Rasgo	14.3 (± 5.8)	33.3 (± 12.8)	< 0.001
CES-D	11 (± 8.6)	31 (± 13.7)	< 0.001

CS, controles sanos; FM, pacientes con fibromialgia, PCS, Escala de Catastrofización del Dolor; PSP, Escala de auto-percepción del dolor; STAI, Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo; CESD, Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos.

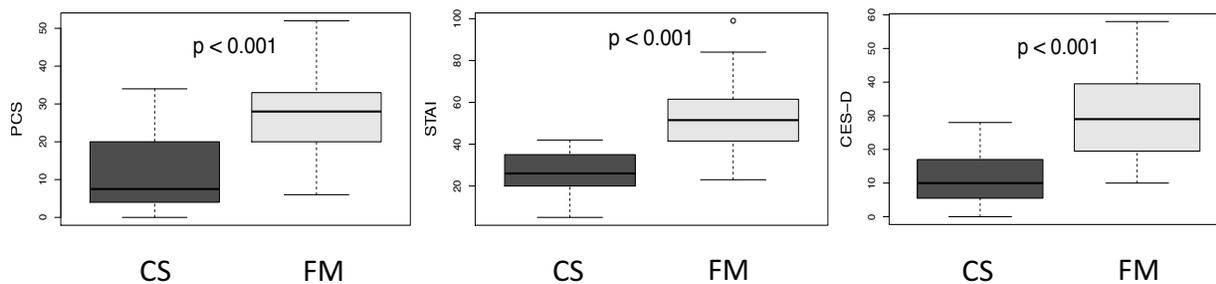


Figura 4. Diferencias conductuales entre CS y FM. FM, pacientes con fibromialgia; CS, controles sanos; PCS, Escala de Catastrofización del Dolor; STAI, Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo; CES-D, Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos.

La música y el ruido rosa resultaron significativamente diferentes tanto en ΔID ($W = 60$, $p = 0.002$) como en ΔDD ($W = 65.5$, $p = 0.004$). Estos resultados sugieren que los pacientes con FM reportaron menor nivel de dolor después de escuchar música, pero no después de escuchar el ruido rosa (**Figura 5**).

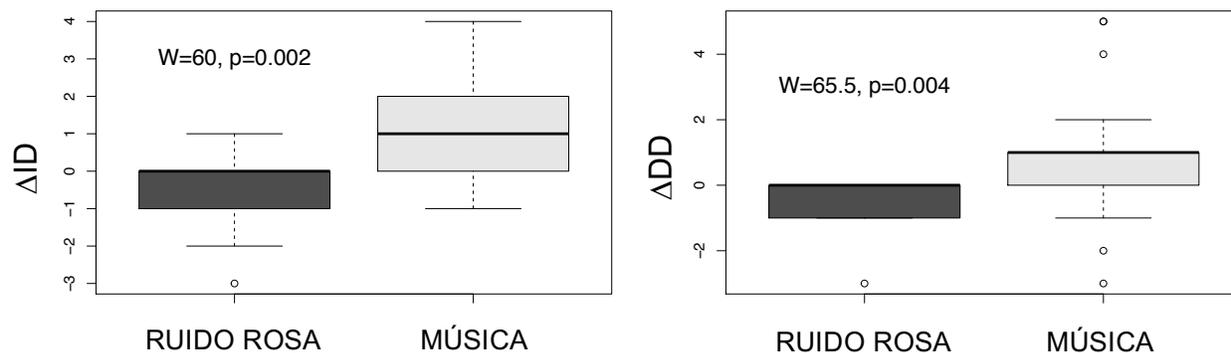


Figura 5. Mediciones de Intensidad de Dolor y Desagrado de Dolor. Música vs Ruido Rosa. ΔID , diferencia en intensidad de dolor; ΔDD , diferencia en desagrado de dolor.

8.2. Conectividad Funcional.

Condición Basal.

El análisis del contraste FM > CS en la condición BL, reveló que los pacientes con FM muestran CF incrementada del AnG izquierdo con precuneus derecho (PCN), giro paracingular izquierdo (PaCiG), polo temporal derecho (TP), giro temporal medial anterior izquierdo (MTG), corteza subcallosa (SubCalC), polo frontal izquierdo (FP), y cerebelo derecho (CRBL); del GP derecho con el giro frontal inferior (IFG); del GP izquierdo con giro supramarginal anterior izquierdo (SMG), SMA derecha, y lobo parietal superior derecho (SPL); de la mPFC izquierda con AnG izquierdo y FP derecho; de la PCC derecha con el PaCiG derecho, PCC, FP derecho, y AnG izquierdo; de la PCC izquierda con PCN derecho, corteza occipital lateral superior izquierda (LOC), LOC superior derecha, y PaCiG derecho; y del THA izquierdo con el PaCiG izquierdo y con PAG. Los pacientes con FM también mostraron CF disminuida de la ACC derecha con SI derecha; de la AMYG izquierda con CRBL izquierdo; del AnG izquierdo con INS izquierda, INS derecha, SMG anterior derecho, y giro frontal medial izquierdo (MidFG); del GP izquierdo con FP izquierdo y PCN izquierdo; de la INS izquierda con PCN izquierdo; y de la SMA derecha con SMA izquierdo, TP derecho, M1 derecha, y TP izquierdo (**Figura 6, Tabla 3**). Estos resultados evidencian una CF alterada de la e-RND en los pacientes con FM, cuando se compara con CS.

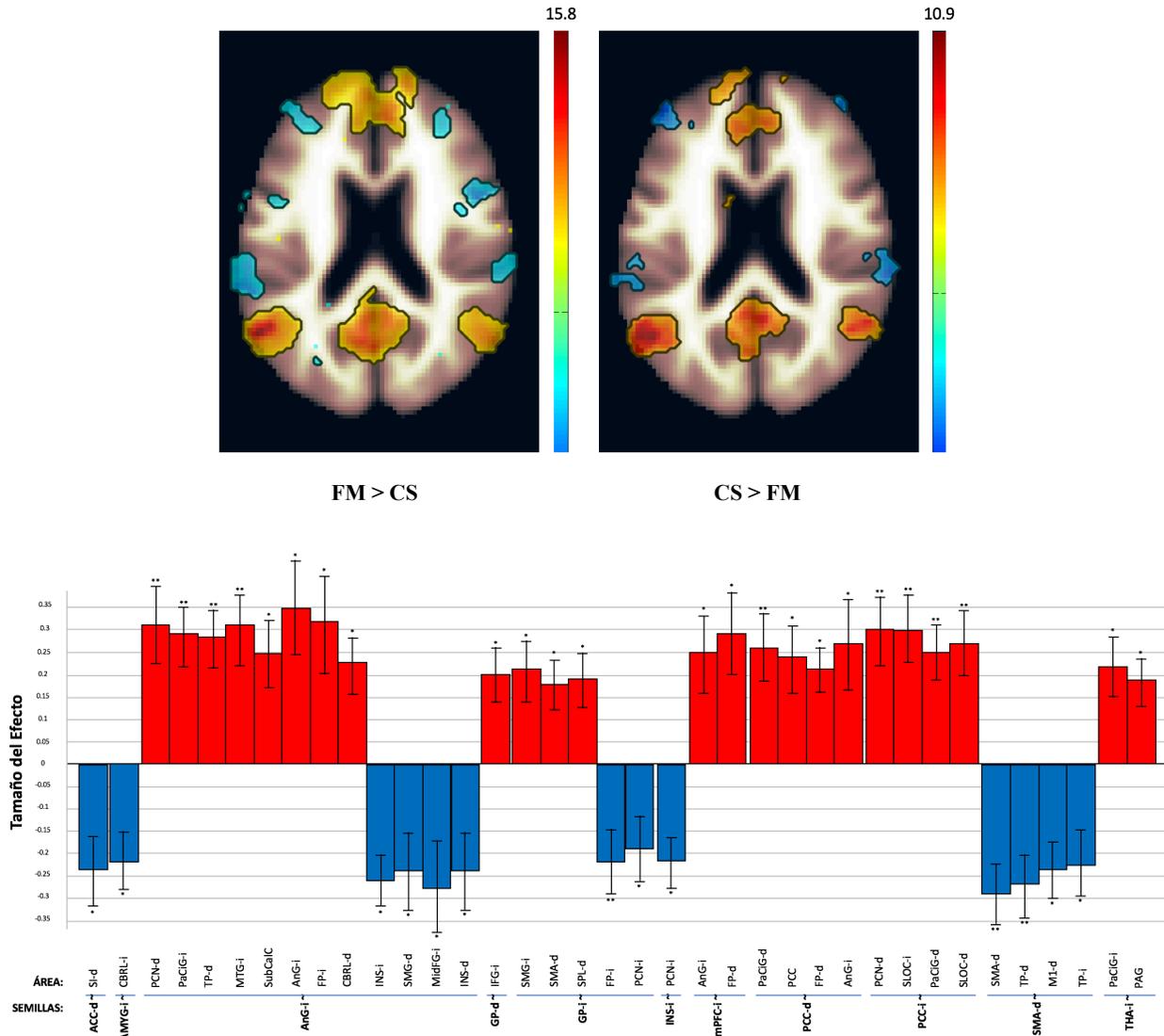


Figura 6. Condición Basal. FM vs CS. (arriba) Mapas de conectividad de la e-RND en reposo para FM (izquierda) y CS (derecha), respectivamente. Los colores muestran correlaciones positivas (rojo-amarillo) o negativas (azul-azul claro) con la e-RND. **(abajo)** Correlación basada en CF semilla-a-voxel de la e-RND (efectos positivos indican conectividad aumentada; efectos negativos indican conectividad disminuida). CF, conectividad funcional; e-RND, red neuronal de dolor; FM, fibromialgia; CS, controles sanos; d, derecha; i, izquierda. Semillas: ACC, corteza cingular anterior; AnG, giro angular; AMYG, amígdala; CAU, caudado; GP, globo pálido; PUT, putamen; INS, ínsula; mPFC, corteza pre-frontal medial; PAG, sustancia gris periacueductal; PCC, corteza cingular posterior; M1, corteza motora primaria; SI, corteza somatosensorial primaria; SII, corteza somatosensorial secundaria; SMA, corteza motora suplementaria; STS, surco temporal superior; THA, tálamo. Áreas correlacionadas: AnG, giro angular; CRBL, cerebelo; FP, polo frontal; IFG, polo frontal inferior; INS, corteza insular; LOC, corteza occipital lateral superior; MTG, giro temporal medial anterior; MidFG, giro frontal medial; PaCiG, giro paracingular; PAG, sustancia gris periacueductal; M1, giro precentral (corteza motora primaria); SI, giro postcentral (corteza somatosensorial primaria); PCN, precuneus; PCC, corteza cingular posterior; SubCalC, corteza subcallosa; SMG, giro supramarginal anterior; SPL, lobo parietal superior; SMA, corteza motora suplementaria; TP, polo temporal. *p < 0.05, **p < 0.001. Todos los contrastes analizados fueron corregidos por múltiples comparaciones utilizando la tasa de falsos positivos (FDR del inglés *false discovery rate*) con $q = 0.05$.

Tabla 3. Resultados de t-tests pareados: análisis del contraste FM vs CS en la condición BL.

Semilla	Área	Correlación	Coordenadas MNI	β	T	p	Conectividad
ACC-d	SI-d		60, -04, 36	-0.24	-5.19	0.006	disminuida
AMYG-i	CRBL-i		-26, -76, -30	-0.22	-5.72	0.04	disminuida
AnG-i	PCN-d		06, -64, 40	0.31	6.17	<0.001	incrementada
	PaCiG-i		-04, 54, 18	0.29	7.45	<0.001	incrementada
	TP-d		58, -02, -26	0.28	7.37	<0.001	incrementada
	MTG-i		-56, -04, -26	0.31	6.41	<0.001	incrementada
	SubCalC		-06, 16, -20	0.25	6.4	<0.001	incrementada
	FP-i		-12, 40, 44	0.32	4.98	0.02	incrementada
	CRBL-d		10, -44, -48	0.23	6.12	0.02	incrementada
	INS-i		-30, 20, 10	-0.26	-7.56	0.02	disminuida
	SMG-d		64, -28, 26	-0.24	-4.64	0.02	disminuida
	MidFG-i		-46, 32, 26	-0.28	-4.66	0.02	disminuida
	INS-d		34, 20, 04	-0.24	-4.61	0.05	disminuida
GP-d	IFG-i		-52, 16, 24	0.2	5.56	0.03	incrementada
GP-i	SMG-i		-58, -40, 52	0.21	5.4	0.005	incrementada
	SMA-d		00, 02, 46	0.18	5.55	0.05	incrementada
	SPL-d		28, -46, 54	0.19	5.27	0.05	incrementada
	FP-i		-10, 44, 02	-0.22	-5.14	<0.001	disminuida
	PCN-i		-12, -60, 16	-0.19	-4.39	0.05	disminuida
INS-i	PCN-i		-18, -58, 16	-0.22	-6.08	0.01	disminuida
mPFC-i	AnG-i		-44, -58, 52	0.25	4.94	0.004	incrementada
	FP-d		20, 56, -06	0.29	5.4	0.01	incrementada
PCC-d	PaCiG-d		02, 42, 26	0.26	5.91	<0.001	incrementada
	PCC-i		00, -38, 44	0.24	5.37	0.005	incrementada
	FP-d		42, 56, 14	0.22	7.05	0.02	incrementada
	AnG-i		-50, -60, 28	0.27	4.48	0.05	incrementada
PCC-i	PCN-d		10, -56, 28	0.3	6.7	<0.001	incrementada
	LOC-i		-40, -72, 32	0.3	6.79	<0.001	incrementada
	PaCiG-d		02, 44, 26	0.25	6.91	<0.001	incrementada
	SLOC-d		44, -54, 28	0.27	6.3	<0.001	incrementada
SMA-d	SMA-i		-04, -16, 64	-0.29	-7.47	<0.001	disminuida
	TP-d		56, 16, -06	-0.27	-6.48	<0.001	disminuida
	M1-d		54, 00, 44	-0.24	-6.26	0.002	disminuida
	TP-i		-54, 18, -10	-0.23	-5.35	0.02	disminuida
THA-i	PaCiG-i		-08, 34, 26	0.22	5.58	0.01	incrementada
	PAG		00, -38, -48	0.19	6.02	0.02	incrementada

β , tamaño del efecto; T, valor-T; p-FDR, p, valor-p; d, derecha; i, izquierda. Semillas: ACC, corteza cingular anterior; AnG, giro angular; AMYG, amígdala; CAU, caudado; GP, globo pálido; PUT, putamen; INS, ínsula; mPFC, corteza pre-frontal medial; PAG, sustancia gris periacueductal; PCC, corteza cingular posterior; M1, corteza motora primaria; SI, corteza somatosensorial primaria; SII, corteza somatosensorial secundaria; SMA, corteza motora suplementaria; STS, surco temporal superior; THA, tálamo. Áreas correlacionadas: AnG, giro angular; CRBL, cerebelo; FP, polo frontal; IFG, polo frontal inferior; INS, corteza insular; LOC, corteza occipital lateral superior; MTG, giro temporal medial anterior; MidFG, giro frontal medial; PaCiG, giro paracingular; PAG, sustancia gris periacueductal; M1, giro precentral (corteza motora primaria); SI, giro postcentral (corteza somatosensorial primaria); PCN, precuneus; PCC, corteza cingular posterior; SubCalC, corteza subcallosa; SMG, giro supramarginal anterior; SPL, lobo parietal superior; SMA, corteza motora suplementaria; TP, polo temporal. Todos los contrastes analizados fueron corregidos por múltiples comparaciones utilizando la tasa de falsos positivos (FDR del inglés *false discovery rate*) con $q = 0.05$.

Pacientes con Fibromialgia.

El análisis del contraste Cpre vs Cpos en los pacientes con FM no resultó significativo, por lo tanto, la condición control (ruido rosa), se comportó como era esperado. El análisis del contraste Mpre vs Mpos reveló que, después de escuchar música, los pacientes con FM mostraron una disminución de la CF de la ACC izquierda con el giro temporal superior derecho (STG) y SPL derecho; del AnG izquierdo con PCN, giro frontal superior izquierdo (SFG), SFG derecho, PCC izquierda, y MTG derecha; de la INS izquierda con M1 izquierda; de la M1 izquierda con PaCiG izquierdo; de la SI izquierda con el polo occipital derecho (OP). Únicamente existió un incremento de la CF, de la AMYG izquierda con el MidFG derecho (**Figura 7, Tabla 4**).

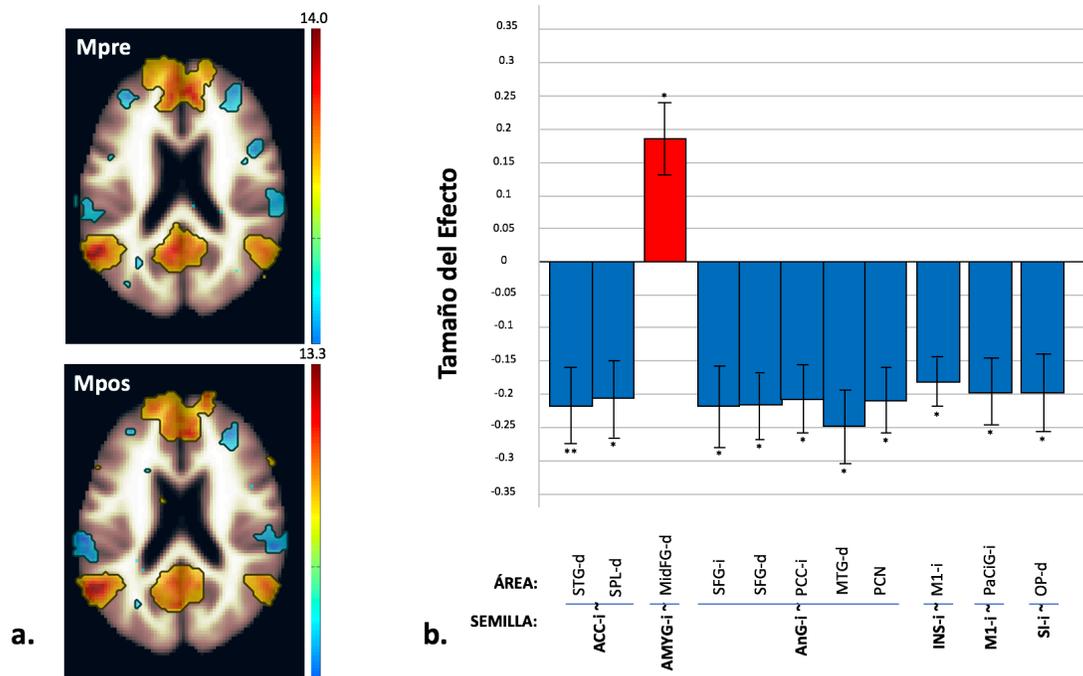


Figura 7. Pacientes con Fibromialgia. Contraste Mpre vs Mpos. **a.** Mapas de conectividad de la e-RND en reposo para las condiciones Mpre (arriba) y Mpos (abajo), respectivamente. Los colores muestran correlaciones positivas (rojo-amarillo) o negativas (azul-azul claro) con la e-RND. **b.** Correlación basada en CF semilla-a-voxel de la e-RND (efectos positivos indican aumento de la conectividad; efectos negativos indican disminución de la conectividad). CF, conectividad funcional; e-RND, red neuronal de dolor; d, derecha; i, izquierda. Semillas: ACC, corteza cingular anterior; AMYG, amígdala; AnG, giro angular; INS, ínsula; M1, corteza motora primaria; SI, corteza somatosensorial primaria. Áreas correlacionadas: MidFG, giro frontal medial; MTG, giro temporal medial; OP, polo occipital; PaCiG, giro paracingular; M1, giro precentral (corteza motora primaria); PCN, precuneus; PCC, corteza cingular posterior; SFG, giro frontal superior; STG, giro temporal superior; SPL, lóbulo parietal superior. * $p < 0.5$, ** $p < 0.001$. Todos los contrastes analizados fueron corregidos por múltiples comparaciones utilizando la tasa de falsos positivos (FDR del inglés *false discovery rate*) con $q = 0.05$.

Tabla 4. Resultados de los t-tests pareados: análisis del contraste Mpre vs Mpos en FM.

Semilla	Área Correlacionada	Coordenadas MNI	β	T	p	Conectividad
ACC-i	STG-d	68, -16, 04	-0.22	-7.09	<0.001	disminución
	SPL-d	18, -52, 72	-0.21	-6.22	0.04	disminución
AMYG-i	MidFG-d	28, 30, 36	0.18	5.97	0.02	incremento
AnG-i	SFG-d	10, 16, 64	-0.22	-6.22	0.01	disminución
	SFG-i	-08, 18, 60	-0.22	-7.64	0.03	disminución
	PCC-d	02, -16, 48	-0.21	-7.05	0.05	disminución
	MTG-d	70, -16, -08	-0.25	-7.97	0.05	disminución
	PCN-d	10, -56, 28	-0.21	-6.99	0.05	disminución
INS-i	M1-i	-18, -26, 56	-0.18	-8.72	0.03	disminución
M1-i	PaCiG-i	-04, 36, 26	-0.2	-6.86	0.02	disminución
SI-i	OP-d	18, -92, 06	-0.2	-5.99	0.001	disminución

β , tamaño del efecto; T, valor-T; p, valor-p; d, derecha; i, izquierda. Semillas: ACC, corteza cingular anterior; AMYG, amígdala; AnG, giro angular; INS, ínsula; M1, corteza motora primaria; SI, corteza somatosensorial primaria. Áreas correlacionadas: MidFG, giro frontal medial; MTG, giro temporal medial; OP, polo occipital; PaCiG, giro paracingular; M1, giro precentral (corteza motora primaria); PCN, precuneus; PCC, corteza cingular posterior; SFG, giro frontal superior; STG, giro temporal superior; SPL, lóbulo parietal superior. Todos los contrastes analizados fueron corregidos por múltiples comparaciones utilizando la tasa de falsos positivos (FDR del inglés *false discovery rate*) con $q = 0.05$.

Controles Sanos.

El análisis del contraste Cpre vs Cpos en CS no resultó significativo. El análisis del contraste Mpre vs Mpos, reveló que, después de escuchar música, los CS mostraron un incremento de la CF de la AMYG derecha con SI derecha, SLOC izquierda y SLOC derecha; del AnG derecho con el giro lingual (LG); de la SI derecha con SLOC derecha e hipocampo derecho (HIP); de la SII derecha con la M1 derecha. Además, disminución de la CF de la INS derecha con el CRBL izquierdo; de la PAG izquierda con M1 izquierda y SPL izquierdo (**Figura 8, Tabla 5**).

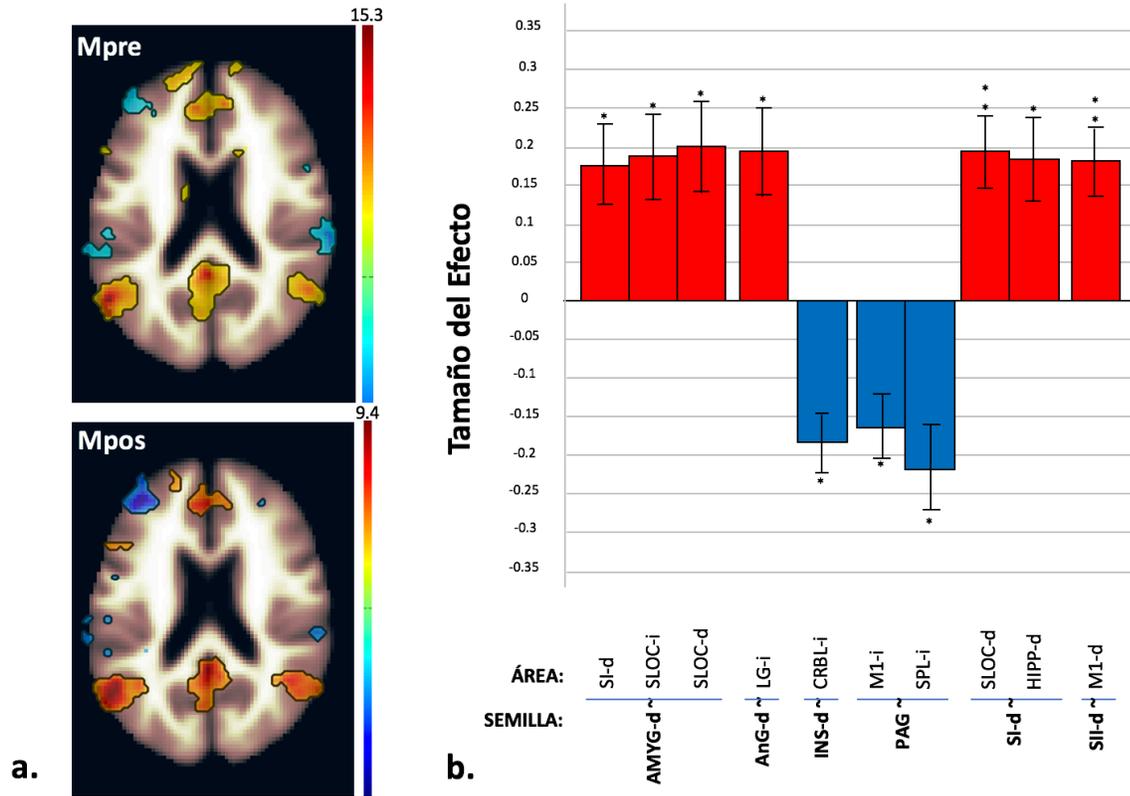


Figura 8. Controles Sanos. Contraste Mpre vs Mpos. **a.** Mapas de conectividad de la e-RND en reposo para las condiciones Mpre (arriba) y Mpos (abajo), respectivamente. Los colores muestran correlaciones positivas (rojo-amarillo) o negativas (azul-azul claro) con la e-RND. **b.** Correlación basada en semilla-a-voxel de CF de la e-RND (efectos positivos indican aumento de la conectividad; efectos negativos indican disminución de la conectividad). CF, conectividad funcional; e-RND, red neuronal de dolor; d, derecha; i, izquierda. Semillas: AMYG, amígdala; AnG, giro angular; INS, corteza insular; PAG, sustancia gris periacueductal; SI, corteza somatosensorial primaria; SII, corteza somatosensorial secundaria. Áreas: CRBL, cerebelo; HIPP, hipocampo; SLOC, corteza occipital lateral superior; LG, giro lingual; PAG, sustancia gris periacueductal; M1, corteza motora primaria; SI, corteza somatosensorial primaria; SPL, lóbulo parietal superior. * $p < 0.5$, ** $p < 0.001$. Todos los contrastes analizados fueron corregidos por múltiples comparaciones utilizando la tasa de falsos positivos (FDR del inglés *false discovery rate*) con $q = 0.05$.

Tabla 5. Resultados de los t-tests pareados: análisis del contraste Mpre vs Mpos en CS.

Semilla	Área	Correlación	Coordenadas MNI	β	T	p	Conectividad
	SI-d		56, -14, 32	0.17	5.42	0.02	incremento
AMYG-d	SLOC-i		-20, -74, 34	0.18	7.08	0.03	incremento
	SLOC-d		16, -80, 44	0.2	4.99	0.04	incremento
AnG-d	LG-i		-14, -56, -02	0.19	5.87	0.03	incremento
INS-d	CRBL-i		-38, -86, -24	-0.18	-6.42	0.03	disminución
PAG	M1-i		-16, -18, 54	-0.17	-8.7	0.003	disminución
	SPL-i		-14, -56, 68	-0.22	-6.17	0.02	disminución
SI-d	SLOC-d		32, -68, 44	0.19	6.86	<0.001	incremento
	HIPP-d		30, -12, -22	0.18	9.41	0.007	incremento
SII-d	M1-d		12, -12, 70	0.18	8.23	<0.001	incremento

β , tamaño del efecto; T, valor-T; p, valor-p; d, derecha; i, izquierda. Semillas: AMYG, amígdala; AnG, giro angular; INS, corteza insular; PAG, sustancia gris periacueductal; SI, corteza somatosensorial primaria; SII, corteza somatosensorial secundaria. Áreas: CRBL, cerebelo; HIPP, hipocampo; SLOC, corteza occipital lateral superior; LG, giro lingual; PAG, sustancia gris periacueductal; M1, corteza motora primaria; SI, corteza somatosensorial primaria; SPL, lóbulo parietal superior. Todos los contrastes analizados fueron corregidos por múltiples comparaciones utilizando la tasa de falsos positivos (FDR del inglés *false discovery rate*) con $q = 0.05$.

Correlatos Neuronales de la Analgesia Inducida por Música en Pacientes con Fibromialgia.

Se encontraron correlaciones significativas entre el cambio en los reportes de dolor (Δ ID y Δ DD) y el cambio de CF en pacientes con FM (Mpre < Mpos). Δ ID se correlacionó negativamente con la disminución de CF entre AnG izquierdo y PCC derecha ($r = -0.28$, $p = 0.04$), negativamente con la disminución de CF entre AnG izquierdo y PCN derecho ($r = -0.49$, $p = 0.04$), y positivamente con el incremento de CF entre AMYG izquierda y MidFG derecho ($r = 0.56$, $p = 0.02$), después de escuchar música. Δ DD no mostró ninguna correlación significativa con los cambios de CF de la e-RND después de escuchar música (**Figura 9**).

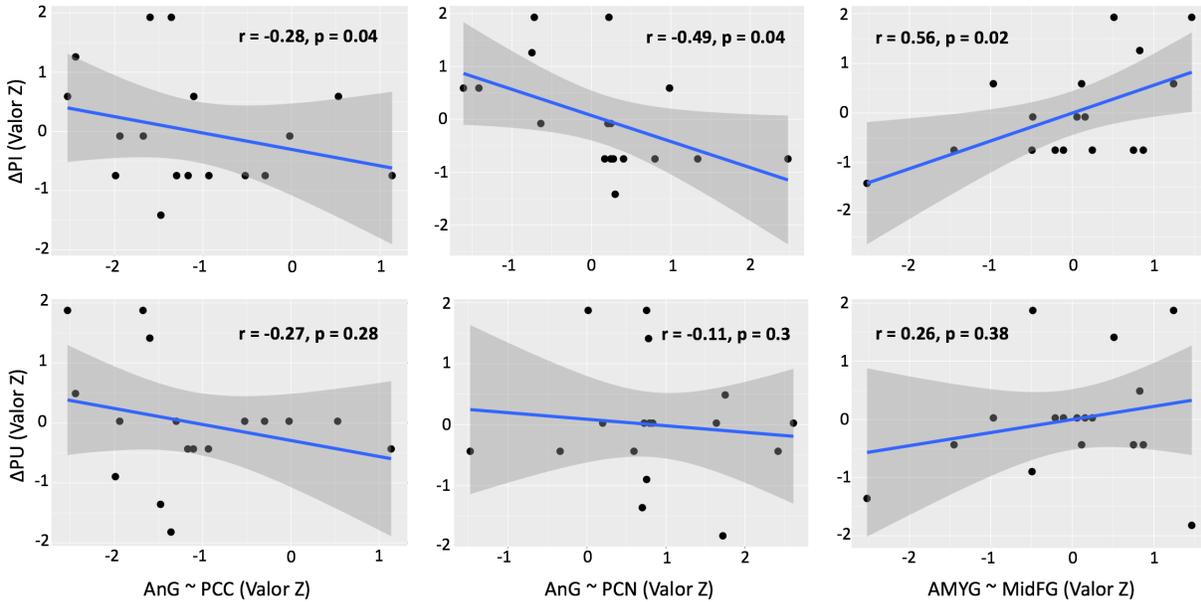


Figura 9. Gráfica de dispersión y línea de regresión. Correlación entre Mpre<Mpos y Δ ID/ Δ DD en pacientes con Fibromialgia. Δ ID, diferencia de intensidad de dolor; Δ DD, diferencia de desagrado de dolor; AMYG, amígdala; AnG, giro angular; PCC, corteza cingular posterior; PCN, precuneus; MidFG, giro frontal medial; r, coeficiente de correlación de Pearson.

9. Discusión.

En el presente proyecto investigamos los correlatos neuronales de la AIM en pacientes con FM, usando cuestionarios conductuales y rs-fMRI, y comparamos estos resultados con los de un grupo de CS pareados por edad. Conductualmente, los pacientes con FM exhibieron más síntomas de ansiedad y depresión, así como mayor percepción y catastrofización del dolor. Las diferencias en la señal BOLD fueron medidas por medio de un SCA sobre la CF de la denominada e-RND, entre pacientes con FM y CS, así como del efecto de la música y la condición control (ruido rosa). En la condición BL, encontramos una CF alterada de la e-RND en los pacientes con FM. Encontramos que escuchar música reduce el dolor percibido en los pacientes con FM, y que este efecto analgésico se correlacionó negativamente con la disminución de la CF del AnG izquierdo con PCC derecha y PCN derecho, y positivamente con el aumento de la CF de la AMYG con el MidFG derecho. Los CS mostraron un efecto significativo de la música en la CF de áreas relacionadas con dolor, y otras funciones cerebrales, tales como AMYG, AnG, INS, HIPP, y cortezas primarias motora y somatosensorial. Para ambos grupos (FM y

CS), el ruido rosa no mostró ningún efecto significativo en la CF de la e-RND. Por lo tanto, la condición control se comportó como era de esperarse.

Conducta Alterada en Pacientes con Fibromialgia.

Los pacientes con FM se comportan de manera diferente a los CS. La FM está asociada a una alta incidencia de ansiedad y depresión (Uçar et al., 2015; Garcia-Fontanals et al., 2017; Costa et al., 2017). La catastrofización es una condición común en los pacientes con FM (Schreiber et al., 2017). Estos pacientes tienden a magnificar su percepción de dolor (Rodero et al., 2010), a menudo tienen un sentimiento de impotencia (Blom et al., 2012), y están constantemente rumiando (Ricci et al., 2016). Además, los pacientes con FM experimentan una capacidad auto-regulatoria disminuida (Rost et al., 2017), lo que conlleva altos puntajes en cuestionarios dolor, ansiedad y depresión. La disminución de la inhibición central, o facilitación, de la percepción de dolor, sumado a la atención enfocada en su propia condición patológica, puede aumentar el dolor crónico en FM, una condición difícil de estudiar, diagnosticar y tratar.

Análisis de Correlación Basada en Semillas sobre la Conectividad Funcional.

Nuestros resultados de rs-fMRI mostraron diferencias en la CF de las semillas seleccionadas, entre grupos experimentales (FM y CS), y entre condiciones experimentales (música y ruido rosa). El análisis de CF consiste en medir correlaciones voxel-a-voxel (ICA), ROI-a-ROI (teoría de grafos), ROI-a-voxel (SCA), y circuitos dinámicos, entre otros. Estos abordajes al análisis de CF han ayudado a desarrollar nuevos conceptos y teorías sobre la función cerebral en reposo, conduciendo a un mejor entendimiento de los correlatos neuronales de procesos sensitivos, afectivos, cognitivos, y patológicos (Fox & Raichle, 2007; Smith et al., 2009). Las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD durante el reposo puede ser correlacionado entre regiones de interés y el cerebro completo (ROI-a-voxel). Por lo tanto, analizamos las correlaciones entre áreas relacionadas al dolor. El concepto de la e-RND puede ser un sesgo en cierto grado, ya que las áreas cerebrales seleccionadas no son exclusivas de dolor. Esto podría explicar los efectos resultantes de la música en los CS. Sin embargo, la evidencia

científica relaciona a las ROIs seleccionadas con la percepción de dolor (Gracely et al., 2002; Zaki et al., 2007; Baliki et al., 2008; Burgmer et al., 2009).

Encontramos que la CF en reposo de AnG, PCC, GP, mPFC y THA está aumentada en los pacientes con FM, cuando se comparan con CS, sugiriendo que estas semillas pudieran representar nodos o ejes dentro de la e-RND en reposo. La CF incrementada de AnG, PCC y mPFC con áreas tales como PCN y SLOC, pudieran evidenciar un acoplamiento dinámico de la CF de la DMN durante la percepción de dolor. Los pacientes con FM parecen realizar procesos autobiográficos y de auto-percepción de manera continua y persistente, comúnmente producidos durante la ruminación (Kucyi et al., 2014; Lin et al., 2017). Estos resultados parecen estar de acuerdo con estudios de neuroimagen previos que evidencian la activación de estas áreas durante la percepción de dolor (Apkarian et al., 2005; Taylor et al., 2009). El incremento de la CF de THA con PAG puede explicar la facilitación neuronal de la entrada de dolor al sistema nervioso central. Estudios previos han encontrado diversas áreas cerebrales tales como PAG, INS, FP, AMYG, hipotálamo y medula rostral ventro medial, como involucradas en la vía descendente del dolor (Tracey et al., 2007; Henderson & Keay 2017; Chen et al., 2017; Bannister & Dickenson, 2017). El incremento de la CF en los ganglios basales (GP) con SMG y SMA puede jugar un papel importante en la integración de aspectos motores, emocionales, autonómico y cognitivos del dolor en FM (Cifre et al., 2012).

Adicionalmente, encontramos que la CF de ACC, AMYG, AnG, INS y SMA está disminuida en los pacientes con FM, cuando se comparan con CS. La CF disminuida de SMA con M1, SMA contralateral y TP bilateral, podría explicar una conectividad alterada de áreas motoras con regiones límbicas y paralímbicas (Olson et al., 2007). Los pacientes con FM parecen procesar emociones y dolor de una manera particular. Además, la CF disminuida entre otras regiones relacionadas a emociones tales como AMY e INS pueden apoyar esta hipótesis (Lazaridou et al., 2017). Finalmente, la CF disminuida de ACC y AnG con INS y SI evidencian un procesamiento somatosensorial alterado con áreas límbicas y áreas relacionadas a dolor en pacientes con FM (Kim et al., 2014; Kim et al., 2015; Loggia et al., 2015; Schreiber et al., 2017).

La Música Cambia la Conectividad Funcional de la Red Neuronal de Dolor.

Nuestros resultados en pacientes con FM mostraron cambios de CF de diversas áreas relacionadas al dolor, tales como ACC, AMYG, AnG, INS, M1 y SI, después de escuchar música. Estas semillas presentaron una lateralización a la izquierda, y todas menos AMYG mostraron una disminución de la CF. La disminución de la CF de ACC con STG (corteza auditiva primaria) podría sugerir un papel importante del procesamiento del sonido en la modulación de la actividad de una región relacionada con dolor, o viceversa, generadores corticales modulando entradas sensoriales (Harriot & Schwedt, 2014; Schwedt et al., 2015). La disminución de CF de ACC con SPL (asociación somatosensorial) podría sugerir una conexión significativa y esperada entre un área relacionada al dolor y un área de sensación (Orenius et al., 2017), apoyando el efecto de la AIM. La disminución de la CF entre INS, PaCiG, M1 y SI puede estar relacionada a una disminución de procesos límbicos y paralímbicos asociados con procesos somatomotores que están más activos durante el dolor (Orenius et al., 2017). Estos procesos parecen presentar una superposición del elemento distractorio de la música (Mitchell et al., 2006; Garza-Villarreal et al., 2012). La disminución de la CF entre AnG y SFG (premotor y SMA) podría sugerir una desunión de áreas relacionadas a dolor y atención, después de escuchar música (Seghier, 2012; Greicius et al., 2003). La disminución de CF entre AnG, PCC y PCN, puede sugerir una disminución de la actividad de áreas relacionadas a la DMN después de escuchar música, la cual podría estar incrementada durante la percepción de dolor y otros procesos relacionados a la teoría de la mente (Fox et al., 2005). Finalmente, el incremento de la CF entre AMYG y MidFG después de escuchar música podría ser secundaria a la asociación entre la atención auditiva y la emociones (Nakai et al., 2005), recuperación de memoria (Ranganath et al., 2003), y emociones positivas (Kerestes et al., 2012), todas características de la música seleccionada para este estudio.

Escuchar música produce cambios en la CF de CS (Karmonik et al., 2016; Brodal et al., 2017; Alluri et al., 2017). Nuestros resultados mostraron tanto incremento como disminución de la CF de las semillas seleccionadas para la e-RND después de escuchar música, tales como AMYG, AnG, INS, PAG, SI y SII. Como se mencionó en la

introducción de la discusión, las áreas seleccionadas para construir la e-RND no son exclusivas de dolor, y pueden estar activas durante otros procesos cognitivos. La valencia emocional de la música podría jugar un papel clave en conectar áreas de procesamiento límbico, somatomotor, de memoria y de imagen visual (Koelsch, 2014). AMYG mostró un aumento en la CF con SI y SLOC en ambos hemisferios después de escuchar música, áreas parietales con funciones somatosensoriales y áreas occipitales involucradas en imagen visual mental (Platel et al., 1997). Encontramos incremento de la CF de AnG con LG, posiblemente secundaria a procesos de memoria visual y visuo-límbicos, realizados después de escuchar música (Rogenmoser et al., 2016). El incremento de CF de cortezas somatosensoriales (SI y SII) y cortezas occipitales de asociación con la corteza motora e hipocampo apoya esta hipótesis (Groussard et al., 2014; Frühholz et al., 2016). También encontramos disminución de CF entre INS y PAG con áreas motoras como M1 (corteza motora primaria), CRBL, y SPL, que puede ser causada por una atención enfocada en la música, y un probable estado de relajación en adultos sanos (Brattico et al., 2017).

Nuestros resultados mostraron que los pacientes con FM experimentan un efecto analgésico después de escuchar música, y este efecto se correlaciona con cambios de CF de la e-RND. Un mayor efecto analgésico (ΔID) se correlacionó con menor CF de AnG con PCC y PCN, y con mayor CF de AMYG con MidFG. En otras palabras, la AIM se correlacionó con una disminución de la CF entre áreas importantes de la DMN (Garza-Villarreal et al., 2015), y aumento de la CF para procesos de emoción, recuperación de memoria, y atención auditiva. Estos cambios en CF después de escuchar música, y su correlación con una reducción en la percepción de dolor en pacientes con FM, podría ser secundaria mecanismos cognitivos que se superponen a las condiciones basales durante el dolor, como la distracción, familiaridad, placer, relajación, y emociones evocadas por la memoria.

Limitaciones

Los pacientes con FM que participaron en este estudio se encontraban bajo diferentes tipos de medicación, y tenían varias comorbilidades por las cuales no fue posible

controlar. Sin embargo, nuestros resultados mostraron un efecto analgésico de música familiar y escogida por los pacientes, a pesar de la administración de medicamentos analgésicos. Sería de interés clínico examinar la reducción potencial en la toma de medicamentos después de la intervención musical. Debe notarse que la dosis de música en este estudio pudiese ser limitada (5 min), y la duración precisa del efecto analgésico puede ser muy variable. Una revisión sistemática y meta-análisis de la intervención musical para condiciones de dolor crónico realizado por nuestro grupo (Garza-Villarreal et al., 2017), mostró que la música reduce el dolor en condiciones de dolor crónico (cáncer, síndrome de colon irritable, cuidados paliativos, osteoartritis, fibromialgia, esclerosis múltiple, dolor crónico no-maligno), y que una intervención musical de 25 a 30 minutos parece ser suficiente para producir un efecto analgésico significativo de la música. Adicionalmente, dada la naturaleza de la música, el método de ciego simple debe ser evaluado con cautela. Sin embargo, nuestros resultados muestran que la condición control (ruido rosa), se comportó como era de esperarse, ya que no encontramos ningún efecto significativo en la percepción de dolor o en el análisis de CF. Finalmente, debe notarse que nuestro grupo de CS no experimentaron dolor, y, por lo tanto, la percepción de dolor no fue medida. Además, las regiones de interés seleccionadas para este estudio fueron áreas relacionadas con dolor. Sin embargo, estas áreas cerebrales no son específicas de dolor, y pueden estar relacionadas con otras funciones cerebrales, y, por lo tanto, influenciadas al escuchar música.

10. Conclusiones.

En este estudio obtuvimos, en primer lugar, un panorama general sobre la CF de la e-RND en reposo de los pacientes con FM. Cuando se compararon con los controles sanos, los pacientes con FM evidenciaron una CF alterada de la e-RND, con una CF incrementada de AnG, PCC, GP, mPFC y THA, y CF disminuida de ACC, AMYG, AnG, INS y SMA. Con esto podríamos concluir que existe un aparente acoplamiento dinámico de la CF de la DMN durante la percepción de dolor. Estos resultados muestran congruencia con la literatura previa y, además los complementan al asociar áreas motoras, somatosensoriales y límbicas alteradas en el reposo del paciente con FM.

También, el incremento de la CF de THA con PAG concluye en la probable facilitación neuronal de la entrada de dolor al sistema nervioso central presente en la FM.

En segundo lugar, un resultado relevante fue el efecto analgésico de la música en los pacientes con FM, el cual, se correlacionó con cambios en la CF de la e-RND. Las características de la música (familiar, placentera y ritmo lento), provocaron mecanismos cognitivos y emocionales que, al sumarlos, incrementan el tamaño del efecto analgésico. Este procesamiento parece estar relacionado con un cambio en la dinámica cerebral al escuchar música, la cual provoca distracción, placer, emociones evocadas por la memoria y relajación.

Finalmente, encontramos que la música también afecta la CF de las áreas seleccionadas para la e-RND en los CS. Dado que estas áreas no son específicas para dolor, es prudente concluir que el cambio de CF después de escuchar música se debe al procesamiento de áreas límbicas y paralímbicas asociadas al elemento emocional de la música, recuperación de memoria y navegación espacial.

La música parece ser una alternativa, o adyuvante, a la terapia convencional de dolor crónico en los pacientes con FM, siendo fácil de administrar, de bajo costo y con alta disponibilidad. Nuestros hallazgos soportan esta teoría al encontrar un efecto analgésico en los pacientes, y cambios correlacionados en la CF cerebral en reposo, evidenciando así, nuevos correlatos de las bases neurobiológicas de la AIM.

11. Referencias.

Alluri, V., Toiviainen, P., Burunat, I., Kliuchko, M., Vuust, P., Brattico, E. (2017). Connectivity patterns during music listening: Evidence for action-based processing in musicians. *Hum Brain Mapp*, 38(6):2955-2970.

Alparslan, G.B., Badadaq, B., Özkaraman, A., Yildiz, P., Musmul, A., Korkmaz, C. (2016). Effects of music on pain in patients with fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*, 35(5): 1317-21. doi: 10.1007/s10067-015-3046-3.

- Amin, H., Malik, A.S. (2013). Human memory retention and recall processes. A review of EEG and fMRI studies. *Neurosciences (Riyadh)*, 18(4):330-44
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. Annals of the New York Academy of Sciences, 1316 (1): 29–52. doi:10.1111/nyas.12360*
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4):463-84
- Baliki M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V., Chialvo, D.R. (2008). Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*, 28(6): 1398-403.
- Bannister, K. & Dickenson, A.H. (2017). The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol*, doi: 10.1113/JP274165.
- Bennett, C.M. & Miller, M.B. (2013). fMRI reliability: influences of task and experimental design. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 13(4):690-702.
- Binder, J.R. (2012). Task-induced deactivation and the “resting” state. *Neuroimage*, 62(2):1086-91.
- Björnsdóttir, S. V., Jónsson, S. H., Valdimarsdóttir, U. A. (2013). Functional limitations and physical symptoms of individuals with chronic pain. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 42, 59–70. doi: 10.3109/03009742.2012.697916.
- Blom, D., Thomaes, S., Kool, M.B., van Middendorp H., Lumley, M.A., Bijlsma, J.W., Geenen, R. (2012). A combination of illness invalidation from the work environment and helplessness is associated with embitterment in patients with FM. *Rheumatology (Oxford)*, 51(2):347-53

- Boehm, K., Cramer, H., Staroszynski, T., Ostermann, T. (2014). Arts therapies for anxiety, depression, and quality of life in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine (eCAM)*, 103297. doi: 10.1155/2014/103297.
- Bradshaw, D.H., Chapman, C.R., Jacobson, R.C., Donaldson, G.W. (2012). Effects of music engagement on responses to painful stimulation. *The Clinical Journal of Pain*, 28(5), 418-27. doi: 10.1097/AJP.0b013e318236c8ca.
- Brattico, P., Brattico, E., Vuust, P. (2017). Global Sensory Qualities and Aesthetic Experience in Music. *Front Neurosci*, 11:159.
- Brodal, H.P., Osnes, B., Specht, K. (2017). Listening to Rhythmic Music reduces connectivity within the basal ganglia and the reward system. *Front Neurosci* 11:153
- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn ,E., Gaubitz, M., Wessoleck, E., Heuft, G., Pfeleiderer, B. (2009). Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*, 44(2):502-8
- Castro, M., Tillmann, B., Luauté, J., Corneyllie, A., Dailler, F., André-Obadia, N., Perrin, F. (2015). Boosting Cognition with music in patients with disorders of consciousness. *Neurorehabil Neural Repair*, 29(8):734-42
- Che, X., Zhang, Q., Zhao, J., Wei, D., Li, B., Guo, Y., Qui, J., Liu, Y. (2014). Synchronous activation within the default mode network correlates with perceived social support. *Neuropsychologia*, 63:26-33
- Chumbley, J.R., Flnadin, G., Back, D.R., Daunizeau, J., Fehr, E., Dolan, R.J., Friston, K.J. (2012). Learning and generalization under ambiguity: an fMRI study. *PLoS Comput Biol*, 8(1):e1002346
- Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Muñoz, M.Á., Balenzuela, P., González-Roldán, A., Martínez-Jauand, M., Birbaumer, N., Chialvo, D.R., Montoya, P. (2012).

Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med*, 74(1):55-62. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182408f04.

Cork, R., Isaac, I., Elsharydah, A., Saleemi, S., Zavisca, F., Alexander, L. (2004). A comparison of the verbal rating scale and the visual analog scale for pain assessment. *Internet Journal of Anesthesiology*, 8. doi: 10.5580/1a73

Costa, I.D., Gamundí, A., Miranda, J.G., França, J.G., de Santana, C.N., Montoya, P. (2017). Altered functional performance in patients with fibromyalgia. *Front Hum Neurosci*, 11:14

Cummiford, C.M., Nascimento, T.D., Foerster, B.R., Clauw, D.J., Zubieta, J.K., Harris, R.E., DaSilva, A.F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther*, 18:40

Davey, C.G., Pujol, J., Harrison B.J. (2016). Mapping the self in the brain's default mode network. *Neuroimage*, 132:390-7.

De la Coba, P., Bruehl, S., Moreno-Padilla, M., Reyes del Paso, G.A. (2017). Responses to slowly repeated evoked pain stimuli in fibromyalgia patients: evidence of enhanced pain sensitization. *Pain Med*, doi: 10.1093/pm/pnw361

Dobek, C.E., Beynon, M.E., Bosma, R.L., Stroman, P.W. (2014). Music modulation of pain perception and pain-related activity in the brain, brain stem, and spinal cord: a functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Pain*, 15(10), 1957-68. doi: 10.1016/j.jpain.2014.07.006.

Dores, A.R., Almeida, I., Barbosa, F., Castelo-Branco, M., Monteiro, L., Reis, M., de Sousa, L., Caldas, A.C. (2013). Effects of emotional valence and three-dimensionality of visual stimuli on brain activation: an fMRI study. *NeuroRehabilitation*, 33(4):505-12

- Flodin, P., Martinsen, S., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E., Fransson, P. (2014). Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain and sensorimotor brain areas. *Brain Connectivity*, 4(8):587-94. doi: 10.1089/brain.2014.0274.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., van Essen, D.C., Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(27):9673-8
- Fox, M.D., Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8(9):700-11
- Frühholz, S., Trost, W., Kotz, S.A. (2016). The sound of emotions-Towards a unifying neural network perspective of affective sound processing. *Neurosci Biobehav Rev*. 68:96-110
- Functional Connectivity Toolbox (2015). Gabrieli Lab. McGovern Institute for Brain Research Massachusetts Institute of Technology <http://www.nitrc.org/projects/conn>
- Garcia-Fontanals, A., García-Blanco, S., Portell, M., Pujo, J., Poca-Dias, V., García-Fructuoso, F., López-Ruiz, M., Gutiérrez-Rosado, T., Gomà-i-Freixanet, M., Deus, J. (2016). Coninger's psychobiological model of personality and psychological distress in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*, 19(9):852-63
- Garza-Villarreal, E. A., Brattico, E., Vase, L., Ostergaard, L., Vuust, P. (2012). Superior analgesic effect of an active distraction versus pleasant unfamiliar sounds and music: the influence of emotion and cognitive style. *PLoS ONE* 7: e29397. doi: 10.1371/journal.pone. 0029397.t00.
- Garza-Villarreal, E.A., Wilson, A.D., Vase, L., Brattico, E., Barrios, F.A., Jensen, T.S., Romero-Romo, J.I., Vuust, P. (2014). Music reduces pain and increases functional mobility in fibromyalgia. *Front Psychol*, 5:90

- Garza-Villarreal, E. A., Jiang, Z., Vuust, P., Alcauter, S., Vase, L., Pasaye, E., Cavazos-Rodríguez, R., Brattico, E., Jensen, T.S., Barrios, F.A. (2015). Music reduces pain and increases resting state fMRI BOLD signal amplitude in the left angular gyrus in fibromyalgia patients. *Frontiers in Psychology*. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01051.
- Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A. B., Petzke, F., Williams, D. A. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 127, 835–843. doi: 10.1093/brain/awh098.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100 (1): 253–258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schatzberg, A.F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 62(5):429-37
- Groussard, M., Viader, F., Landeau, B., Desgranges, B., Esutache, F., Platel, H. (2014). The effects of musical practice on structural plasticity: the dynamics of grey matter changes. *Brain Cogn*, 90:174-80
- Guétin, S., Portet, F., Picot, M.C., Defez, C., Pose, C., Blayac, J.P. Touchon, J. (2009). Impact of music therapy on anxiety and depression for patients with Alzheimers's disease on the burden felt by the main caregiver. *L'Encéphale*, 35(1): 57-65. doi: 10.1016/j.encep.2007.10.009
- Guétin, S., Giniès, P., Siou, D. K. A., Picot, M.-C., Pommié, C., Guldner, E. (2012). The effects of music intervention in the management of chronic pain: a single-blind, randomized, controlled trial. *The Clinical Journal of Pain*, 28, 329–337. doi: 10.1097/AJP.0b013e31822be973.

- Harriot, A.M. & Schwedt, T.J. (2014). Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr Pain Headache Rep*, 18(11):458
- Hassett, A. L., Cone, J. D., Patella, S. J., Sigal, L. H. (2000). The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 43, 2493–2500. doi: 10.1002/15290131(200011)43:11<2493::AID-ANR17>3.0.CO;2-W.
- Henderson, L.A., Keay, K.A. (2017). Imaging acute and chronic pain in the human brainstem and spinal cord. *Neuroscientist*, 1:1073858417703911
- Henry, L.L. (1995). Music therapy: a nursing intervention for the control of pain and anxiety in the ICU: a review of the research literature. *Dimensions of critical care nursing: DCCN*, 14(6), 295-304.
- Hillecke, T., Bolay, H. V. (2000). Music therapy in chronic pain – theoretical basis – the Heidelberg model. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 35(6): 394-400.
- Hole, J., Hirsch, M., Ball, E., Meads, C. (2015). Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review. *Lancet*, 386, 1659-71. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60169-6.
- Hollins-Martin, C.J. (2014). A narrative literature review of the therapeutic effects of music upon childbearing women and neonates. *Complementary therapies in clinical practice*, 20(4): 22-7. doi: 10.1016/j.ctcp.2014.07.011.
- Hong, J.-Y., Kilpatrick, L. A., Labus, J., Gupta, A., Jiang, Z., Ashe-McNalley, C., et al. (2013). Patients with chronic visceral pain show sex-related alterations in intrinsic oscillations of the resting brain. *J. Neurosci.* 33, 11994–12002. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5733-12.2013

- Horn, A., Ostwald, D., Reisert, M., Blankenburg, F. (2013). *The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. NeuroImage, 102: 142–151. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.09.069*
- Hsieh, C., Kong, J., Kirsch, I., Edwards, R. R., Jensen, K. B., Kaptchuk, T. J. (2014). Well-loved music robustly relieves pain: a randomized, controlled trial. *PLoS ONE, 9: e107390. doi: 10.1371/journal.pone.0107390.s003.*
- Jones, C. J., Rutledge, D. N., Aquino, J. (2010). Predictors of physical performance and functional ability in people 50+ with and without fibromyalgia. *J. Aging Phys. Act. 18, 353–368.*
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (2013) Pain. In A.I. Basbaum & T.M. Jessel (Eds). *Principles of Neural Science, 5th Ed.* pp: 541-544. New York: McGraw Hill.
- Kashikar-Zuck, S., King, C., Ting, T.V., Arnold, L.M. (2016). Juvenile Fibromyalgia: Different from the Adult Chronic Pain Syndrome? *Current Rheumatology Reports, 19. doi: 10.1007/s11926-016-0569-9.*
- Kenntner-Mabiala, R., Gorges, S., Alpers, G.W., Lehmann, A.C., Pauli, P. (2007). Musically induced arousal affects pain perception in females but not in males: a psychophysiological examination. *Biol Psychol, 75: 19–23. 31.*
- Kenntner-Mabiala, R., Andreatta, M., Wieser, M.J., Muhlberger, A., Pauli, P. (2008). Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. *Biol Psychol, 78: 114–122.*
- Korhan, E. A., Uyar, M., Eyigör, C., Yönt, G. H., Çelik, S., Khorshid, L. (2013). The effects of music therapy on pain in patients with neuropathic pain. *Pain Manag. Nurs. doi: 10.1016/j.pmn.2012.10.006.*
- Kreutz, G., Schubert, E., Mitchell, L.A. (2008). Cognitive Styles of Music Listening. *Music Perception, 26: 57–73.*

Kringelbach ML, Berridge KC. (2010). The neuroscience of happiness and pleasure. *Soc Res (New York)*, 77(2):659-678.

Kucyi, A., Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M. B., Freeman, B. V., Tenenbaum, H. C., Davis, K. D. (2014). Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *Journal of Neuroscience*, 34 (11): 3969–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.5055-13.2014

Lanius, R. (2010). Brain Mapping conference, London, November 2010

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10:895–926.

Lavine, R., Buchsbaum, M.S., Poncy, M. (1976). Auditory analgesia: somatosensory evoked response and subjective pain rating. *Psychophysiology*, 13(2), 140-8.

Linnemann, A., Kappert, M.B., Fischer, S., Doerr, J.M., Strahler, J., Nater, U.M. (2015). The effects of music listening on pain and stress in the daily life of patients with fibromyalgia syndrome. *Frontiers of Human Neurosciencie*, 9:434. doi: 10.3389/fnhum.2015.00434

McConnell, T., Scott, D., Porter, S. (2016). Music therapy for end-of-life care: An updated systematic review. *Palliative Medicine*, pii: 0269216316635387.

McKenna, B.S., Eyler, L.T., (2012). Overlapping prefrontal systems involved in cognitive and emotional processing in euthymic bipolar disorder and following sleep deprivation: A review of functional neuroimaging studies. *Clinical Psychology Review*, 32 (7): 650–663. doi:10.1016/j.cpr.2012.07.003

Mercad e, L., Mic, G., Guétin, S., Bigand, E. (2015). Effects of listening music versus environmental sounds in passive and active situations on levels of pain and fatigue in fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*. 16(5):664-71.

- Mitchell, L., Macdonald, R., Brodie, E. (2006). A comparison of the effects of preferred music, arithmetic and humour on cold pressor pain. *Eur. J. Pain*, 10, 343–351. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.03.005
- NIH Launches the Human Connectome Project to Unravel the Brain's Connections, National Institutes of Health, 2009-07-15, retrieved 2013-02-16
- Onieva-Zafra, M. D., Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Moreno-Lorenzo, C. (2013). Effect of music as nursing intervention for people diagnosed with fibromyalgia. *Pain Manag. Nurs.* 14, e39–e46. doi: 10.1016/j.pmn.2010.09.004.
- Ortega, M. R., Hernández, A. L. S., Kegel, J. G. M. (2003). Actualización de la escala de depresión del dentro de estudios epidemiológicos (CES-D). Estudio piloto en una muestra geriátrica mexicana. *Salud Ment.* 26, 59–68.
- Pereira, C. S., Teixeira, J., Figueiredo, P., Xavier, J., Castro, S. L., Brattico, E. (2011). Music and emotions in the brain: familiarity matters. *PLoS ONE* 6:e27241. doi: 10.1371/journal.pone.0027241
- Petersel, D. L., Dror, V., Cheung, R. (2010). Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J. Neurosci. Res.* 89, 29–34. doi: 10.1002/jnr.22512.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., Shulman, G. L. (2001). Inaugural Article: A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98 (2): 676–82. doi:10.1073/pnas.98.2.676
- Rhudy, J.L., Williams, A.E., McCabe, K.M., Russell, J.L., Maynard, L.J. (2008). Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain*, 136: 250–261. 30.
- Rorden, C., Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behav. Neurol.* 12, 191–200. doi: 10.1155/2000/421719

- Roy, M., Peretz, I., Rainville, P. (2008). Emotional valence contributes to music-induced analgesia. *Pain*, 134, 140–147. doi: 10.1016/j.pain.2007.04.003
- Roy, M., Lebuis, A., Hugueville, L., Peretz, I., Rainville, P. (2012). Spinal modulation of nociception by music. *Eur. J. Pain*, 16, 870–877. doi: 10.1002/j.15322149.2011.00030.
- Salimpoor, V. N., Benovoy, M., Larcher, K., Dagher, A., Zatorre, R. J. (2011). Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat. Neurosci.* 14, 257–262. doi: 10.1038/nn.2726.
- Salimpoor, V. N., van den Bosch, I., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., Dagher, A., Zatorre, R. J. (2013). Interactions between the nucleus accumbens and auditory cortices predict music reward value. *Science*, 340, 216–219. doi: 10.1126/science.1231059.
- Staud, R. (2011). Brain imaging in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatolog*, 29:109-17
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol. Assess.* 7, 524–532.
- Team, R. C. (2014). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available online at: <http://www.R-project.org>. Term-based meta-analyses. Retrieved from <http://www.neurosynth.org>
- Thieme, K., Turk, D. C., Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom. Med.* 66, 837–844. doi: 10.1097/01.psy.0000146329.63158.40.
- Tracey, I. (2008). Imaging pain. *BJA*, 101 (1): 32-39
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat. Med.* 16, 1277–1283. doi: 10.1038/nm.2229.

- van den Bosch, I., Salimpoor, V. N., Zatorre, R. J. (2013). Familiarity mediates the relationship between emotional arousal and pleasure during music listening. *Front. Hum. Neurosci.* 7:534. doi: 10.3389/fnhum.2013.00534
- van der Heijden, M.M., Oliai-Araghi, S., van Dijk, M., Jeekel, J., Hunink, M.G. (2015). The effects of perioperative music interventions in pediatric surgery: A systematic Review and Meta-analysis of randomized controlled trial. *Public Library of Science*, 10(8), doi: 10.1371/journal.pone.0133608.
- van Dijk, K.R.A., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K.C., Lazar, S.W., Buckner, R.L. (2010). Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: Theory, Properties, and Optimization. *Journal of Neurophysiology*. 103: 297-321.
- Weber, A., Werneck, L., Paiva, E., Gans, P. (2015). Effects of music in combination with vibration in acupuncture points on the treatment of fibromyalgia. *J Altern Complement Med.* 21(2):77-82. doi: 10.1089/acm.2014.0199.
- Wickham, H. (2009). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. New York, NY: Springer Science & Business Media.
- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 33, 160–172. doi: 10.1002/art.1780330203.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P. (2010). The American College of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 62, 600–610. doi: 10.1002/acr.20140.
- Yarkoni, T., Poldrack, R.A., Nichols, T.E., Van Essen, D.C., Wager, T.D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nat Methods*, 8(8):665-70

Lista de Figuras

Figura 1. Histograma de Frecuencia de Edad de Participantes.	12
Figura 2. Paradigma Experimental de rs-fMRI.	15
Figura 3. Red Neuronal de Dolor.	19
Figura 4. Diferencias conductuales entre CS y FM.	20
Figura 5. Mediciones de Intensidad de Dolor y Desagrado de Dolor.	21
Figura 6. Condición Basal. FM vs CS.	22
Figura 7. Pacientes con Fibromialgia. Contraste Mpre vs Mpos.	24
Figura 8. Controles Sanos. Contraste Mpre vs Mpos.	26
Figura 9. Gráfica de dispersión y línea de regresión. Correlación entre Mpre<Mpos y $\Delta ID/\Delta DD$ en pacientes con Fibromialgia.	28

Lista de Tablas

Tabla 1. Criterios de Selección de Participantes.	13
Tabla 2. Estadística Descriptiva e Inferencial de los Participantes.	20
Tabla 3. Resultados de <i>t</i> -tests pareados: análisis del contraste FM vs CS en la condición BL.	23
Tabla 4. Resultados de los <i>t</i> -tests pareados: análisis del contraste Mpre vs Mpos en FM.	25
Tabla 5. Resultados de los <i>t</i> -tests pareados: análisis del contraste Mpre vs Mpos en CS.	27

Apéndice

Tabla Suplementaria 1. Centro de Coordenadas MNI de las semillas seleccionadas para la e-PNN.

Semilla	Coordenadas Derechas			Coordenadas Izquierdas		
	x	y	z	x	y	z
ACC ^{ab}	1	8	30	-2	8	30
AMYG ^b	26	0	-22	-24	-2	-22
AnG ^b	54	-57	33	33	-48	-60
BA41 ^b	50	-21	7	-52	-19	7
CAU ^{ab}	14	4	20	-12	14	8
GP ^{ba}	18	-2	-4	-12	0	2
INS ^a	36	6	6	-48	12	-2
M1 ^c	10	-30	70	-10	-26	68
mPFC ^{bd}	2	46	-16	-2	46	-16
PAG ^{eb}	6	-32	-10	-6	-32	-10
PCC ^{ab}	12	-56	6	-12	-56	6
PUT ^{ab}	28	6	-2	-22	8	-4
SI ^a	52	-16	44	-48	-24	52
SII ^a	52	-20	16	-58	-24	14
SMA ^{ab}	12	2	68	-12	2	68
STS ^{eb}	60	-46	-4	-60	-48	-4
THA ^{fb}	20	-18	12	-10	-22	6

MNI, Montreal Neurological Institute; e-RND, red neuronal experimental de dolor; ACC, corteza cingular anterior; AMYG, amígdala; AnG, giro angular; BA41, corteza auditiva primaria; CAU, caudado; GP, globus pallidus; INS, corteza insular; M1, corteza motora primaria; mPFC, corteza prefrontal medial; PAG, sustancia gris periacueductal; PCC, corteza cingular posterior; PUT, putamen; SI, corteza somatosensorial primaria; SII, corteza somatosensorial secundaria; SMA, área motora suplementaria; STS, surco temporal superior; THA, tálamo. a, Gracely et al., 2002; b, Harvard-Oxford atlas FSLview; c, Juelich Histological atlas FSLview; d, Baliki et al., 2008; e, Zaki et al., 2007; f, Burgmer et al., 2009.