

INVESTIGACIÓN

Acceso abierto

La acupuntura modula las respuestas neuronales temporales en amplias redes cerebrales: pruebas de un estudio de RMf

Lijun Bai¹, Jie Tian^{1,2*}, Chongguang Zhong¹, Ting Xue², Youbo you¹, Zhenyu Liu¹, Peng Chen³, Qiyong Gong⁴, Lin Ai⁵, Wei Qin², Jianping Dai⁵, Yijun Liu^{6,7*}

Resumen

Antecedentes: La acumulación de estudios de neuroimagen en humanos ha demostrado que la acupuntura puede modular una red cerebral ampliamente distribuida, grandes porciones de la cual se solapan con las áreas relacionadas con el dolor. Recientemente, se ha descubierto que una característica llamativa de la analgesia inducida por la acupuntura está asociada a su efecto de larga duración, que tiene un inicio retardado y alcanza gradualmente un pico incluso después de finalizar la aplicación de agujas de acupuntura. Por lo tanto, la identificación de las respuestas neuronales temporales en estas áreas que se producen en momento determinado - tanto los efectos agudos como los sostenidos durante los procesos de acupuntura - puede arrojar luz sobre cómo se conducen y median estas entradas periféricas a través del SNC. En el presente estudio, adoptamos un paradigma de RMNf no repetida relacionada con eventos (NRER) y un enfoque basado en la teoría del control, a saber, el análisis del punto de cambio, con el fin de captar el perfil temporal detallado de las respuestas neurales inducidas por la acupuntura.

Resultados: Nuestros hallazgos demostraron que las actividades neuronales en las diferentes etapas de la acupuntura presentaron patrones temporales distintos, en los que se encontraron respuestas neuronales consistentemente positivas durante el período de punción de acupuntura, mientras que se encontraron actividades mucho más complejas y dinámicas durante un período posterior a la acupuntura. Estas respuestas cerebrales tenían un efecto significativo dependiente del tiempo que mostraba diferentes tiempos de inicio y duración de las actividades neuronales. La amígdala y la corteza cingulada anterior perigenual (pACC) mostraron un aumento de la actividad durante la fase de punción, mientras que disminuyeron gradualmente hasta alcanzar un pico por debajo de la línea de base. El gris periacueductal (PAG) y el hipotálamo presentaron activaciones salientemente intermitentes a lo largo de toda la sesión de RMf. Aparte de las respuestas dependientes del tiempo, también se identificaron actividades relativamente persistentes en la ínsula anterior y las cortezas prefrontales. Los resultados generales indican que la acupuntura puede provocar respuestas neuronales temporales diferenciales en función del tiempo en una amplia gama de redes cerebrales.

Conclusiones: Nuestro estudio ha proporcionado pruebas que apoyan la opinión de que la intervención de la acupuntura implica modulaciones complejas de la respuesta neural temporal, y su efecto puede resolverse gradualmente en función del tiempo. La especificidad funcional de la acupuntura en ST36 puede implicar múltiples niveles de actividades diferenciales de una amplia gama de redes cerebrales, que se mejoran gradualmente incluso después de terminar la aguja de acupuntura.

Fondo

La acupuntura ha surgido como una modalidad común de intervención terapéutica alternativa y complementaria en la medicina occidental. A pesar de su pública, no se dispone de una explicación científica inequívoca sobre

Los mecanismos fisiológicos y biológicos que subyacen a la acupuntura aún no se han establecido y están pendientes de nuevas investigaciones. Una cuestión no resuelta pero fundamental es si la punción de acupuntura en determinados puntos de acupuntura puede producir efectos funcionalmente específicos en el cerebro en comparación con un procedimiento de control simulado o placebo.

Estudios previos de neuroimagen han revelado que la estimulación por acupresión puede provocar la activación de amplias regiones cerebrales [1-6], que se solapan en gran medida con las redes neuronales de transmisión y percepción del dolor [7]. Estas regiones procesan información en

* Correspondencia: yijunliu@ufl.edu

¹Grupo de Procesamiento de Imágenes Médicas, Instituto de Automatización, Academia China de Ciencias, Pekín 100190, China

⁶McKnight Brain Institute, Departamentos de Psiquiatría y Neurociencia, Universidad de Florida, Gainesville, FL 32610, EE.UU.

La lista completa de los autores figura al final del artículo.

En [8], general, se puede suponer que intervienen los circuitos afectivos (amígdala, hipocampo), sensoriales (tálamo, somatosensoriales primario (SI) y secundario (SII)), cognitivos (ACC, ínsula anterior) e inhibitorios (PAG, hipotálamo) durante la experiencia del dolor. Varios estudios sobre respuestas cerebrales a estímulos de acupuntura en pacientes con dolor crónico o afección dolorosa en comparación con los controles también han hallado atenuaciones prominentes de la señal en la amígdala y la SI, así como potenciaciones de la señal en el hipotálamo y las áreas relacionadas con la motricidad [9-11]. Además, un estudio muy reciente ha descubierto que la eficacia analgésica subyacente de la acupuntura implica principalmente las vías moleculares subyacentes, en particular mediante la activación del receptor A1 [12]. Estas pruebas han sacado a la luz el hecho de que la representación central de una señal de acupuntura periférica puede implicar una red de neuronas, que están ampliamente distribuidas en múltiples niveles de áreas cerebrales. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios de neuroimagen se han centrado principalmente en la distribución espacial de las respuestas neuronales a los efectos agudos de la acupuntura. Sin embargo, la punción de acupuntura en sí no es suficiente para producir sus efectos analgésicos [13]. Las pruebas obtenidas tanto en el humano como en los estudios con animales han indicado que una característica sorprendente de la analgesia de la acupuntura, tanto en los seres humanos como en los animales, es su longevidad: un inicio retardado, un pico gradual y un retorno gradual [14-16]. En una sesión típica de acupuntura de 30 minutos, el umbral del dolor tiende a aumentar lentamente, incluso más allá del tratamiento [13]. Deducimos que el procedimiento de acupuntura implica normalmente dos pasos de administración: (1) estimulación con agujas en el tejido profundo con perforación de la piel y reacción bioquímica al daño tisular, y (2) efectos prolongados tras la retirada de la estimulación con agujas de acupuntura [13,17-19]. También se ha demostrado que el estímulo físico de la aguja, así como el efecto retardado de la acupuntura, pueden activar simillarmente muchas áreas cerebrales [18,19]. Las interpretaciones cuidadosas de la intervención de la acupuntura dependen de caracterizar eficazmente la naturaleza de las variaciones temporales subyacentes a las actividades neuronales que dan lugar a las respuestas hemodinámicas, más que de cómo detectar simplemente el efecto retardado de la acupuntura.

que se produzcan dichos cambios.

El análisis estadístico convencional de la RMf de la acupuntura ha adoptado típicamente el enfoque basado en hipótesis (modelo lineal general, MLG), y ha probado principalmente si la actividad en una región cerebral está sistemáticamente relacionada con alguna función de entrada conocida [3,5,6,20]. En otras palabras, este enfoque basado en modelos incorpora implícitamente suposiciones específicas o requiere un conocimiento a priori sobre la forma de los cursos temporales que se van a investigar. Dado que el perfil temporal de la respuesta asociada a la acupuntura es difícil de especificar de antemano, el enfoque GLM es limitado y puede ser susceptible de errores [17]. Sólo recientemente, el análisis de componentes independientes (ICA), utilizando

pocos supuestos a priori, se aplica para extraer patrones fiables subyacentes a la actividad psicológica de acupuntura [19,21]. Sin embargo, este método aún carece de precisión para hacer inferencias directas sobre si un componente (red cerebral) varía con el tiempo y cuándo se producen cambios en determinados puntos temporales. Por lo tanto, se ha puesto un gran énfasis en comprender las características temporales de estas regiones cerebrales definidas espacialmente, teniendo en cuenta cómo los múltiples niveles de sus actividades dinámicas en concierto provocan el procesamiento de la acupuntura.

Sobre la base de nuestros estudios anteriores [17,18,22,23], hemos formulado la hipótesis de que los distintos cambios dependientes del tiempo provocados por la acupuntura se reflejan en las respuestas temporales observadas en la amplia red cerebral, que se ha sugerido que participa en etapas del proceso de acupuntura. Para abordar esta cuestión, adoptamos un enfoque basado en la teoría del control, a saber, el análisis de puntos de cambio, en el que se utilizó una media móvil jerárquica ponderada exponencialmente (HEWMA) para hacer inferencias directas sobre las actividades relacionadas con la acupuntura [24,25]. Este método también puede tratar eficazmente las elevadas variabilidades individuales de las respuestas neuronales inducidas por la acupuntura [26].

Resultados

Resultados psicológicos

La prevalencia de las sensaciones subjetivas "deqi" se expresó como el porcentaje de individuos del grupo que informaron de las sensaciones en cuestión (Figura 1A). Sensación de entumecimiento (acupuntura en ST36: 43,4% de los sujetos, en punto no acupuntural: 22,1%, $P < 0,01$), plenitud (acupuntura en ST36: 58,9%, acupuntura en punto no acupuntural: 21,7%, $P < 0,005$) y dolor (acupuntura en ST36: 58,9%, acupuntura en punto no acupuntural: 21,7%, $P < 0,005$). 7%, $P < 0,005$), y dolor (acupuntura en ST36: 68,3%, acupuntura en nonacupoint: 23,8%, $P < 0,0005$) se encontraron mayores para la acupuntura en ST36 bajo la prueba exacta de Fisher. La intensidad de las sensaciones se expresó como la puntuación media $\pm$ SE (Figura 1B). Los niveles de las sensaciones se mantuvieron bajos (de leves a moderados), y las intensidades medias (media $\pm$ SE) fueron aproximadamente similares para la acupuntura en ST36 ($2,4 \pm 1,7$) y la no acupuntura ($2,2 \pm 1,9$) ($P > 0,05$). Estos resultados indicaron que la acupuntura en nonacupoint con la misma manipulación de punción podría reducir eficazmente el sesgo de los sujetos hacia la estimulación.

Respuestas fMRI temporales y específicas de la condición

Durante el periodo de manipulación con agujas, los resultados de grupo del MLG presentaron que la acupuntura en ST36 evocó un predominio notable de aumentos de señal en las regiones límbico-subcorticales amplias ($P < 0,005$, no corregido, tamaño de grupo > 5 vóxeles, Tabla 1). Esta red incluía la ínsula, las cortezas cinguladas, la corteza prefrontal (CPF), la SI/corteza parietal posterior (CPP), la SII y el tálamo,

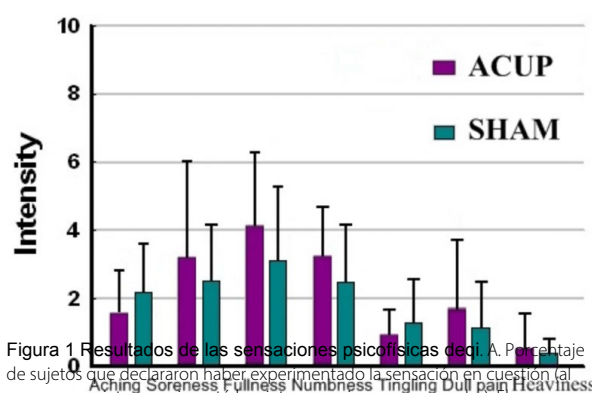
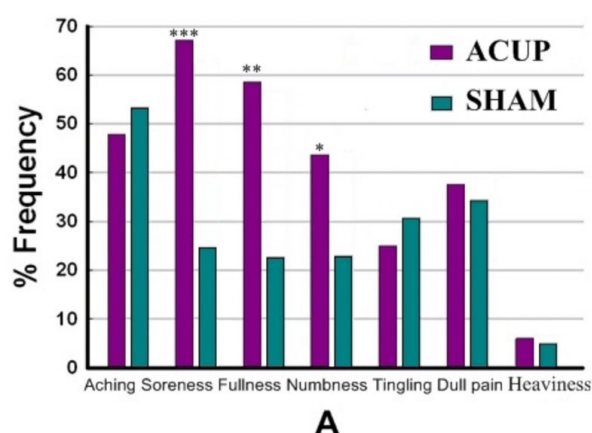


Figura 1 Resultados de las sensaciones psicofísicas de los sujetos que declararon haber experimentado la sensación en cuestión (al menos un sujeto experimentó las siete sensaciones enumeradas). El entumecimiento, la plenitud y el dolor fueron mayores en el caso de la acupuntura en ST36. B. La intensidad de las sensaciones notificadas, medida mediante una puntuación media (con barras de error estándar) en una escala de 0, que denota ausencia de sensación, a 10, que denota una sensación insoportable. Las intensidades medias de los estímulos (media $\pm$ SE) fueron aproximadamente similares durante la acupuntura en ST36 (2.4 ± 1.7) y no acupunto (2.2 ± 1.9).

amígdala, hipocampo, cerebelo y estructuras del tronco encefálico. Tras la acupuntura en un punto no acupuntural (NAP), también se produjeron marcadas respuestas positivas, pero con una distribución espacial relativamente reducida y cambios de señal menos intensos. Estas regiones sólo se localizaban en el tálamo, SI, SII, corteza motora primaria (M1), PFC, ínsula anterior y cerebelo (Tabla 2). Para ambas condiciones, el tiempo de inicio estimado a partir del análisis del punto de cambio osciló entre unos 25 TR y unos 91 TR, lo que indica que estas áreas pueden activarse de forma diferente inducidas por la necesidad de acupuntura periférica. No obstante, la mayoría de las regiones cerebrales respondieron alrededor del momento de inicio de la estimulación (alrededor de 43 TRs $\sim$ 63). En particular, algunas regiones, como el córtex parietal posterior CPP), el córtex cingulado medio (CCM), la ínsula

y la amígdala, se activaron incluso antes de la manipulación con . De hecho, estas áreas pueden ser críticas para la percepción de intrusión o amenaza, el juicio relacionado con la vigilancia y la toma de decisiones sobre estímulos externos [27].

El examen de los cursos temporales de estas regiones activadas (ROI) reveló firmas temporales distintivas. Las duraciones de activación variaron de actividades transitorias (alrededor de 29 TRs o 51 TRs) a actividades sostenidas (alrededor de 241 TRs o 332 TRs), sugiriendo una compleja dinámica temporal subyacente a la acupuntura en ST36 más que una simple variación bajo la amplitud controlada experimentalmente. En concreto, surgieron cuatro tipos de respuestas neurales temporales en función del tiempo. La actividad transitoria se localizó principalmente en el MCC, el PPC y el tálamo, cuya actividad aparente alcanzó su máximo poco después del inicio de la estimulación y terminó inmediatamente después de la compensación de la estimulación (Figura 2A). Por el contrario, el GAP y el hipotálamo también mostraron actividad transitoria, pero presentaron patrones más intermitentes a lo largo de la exploración (Figura 2B). Además, la actividad sostenida se produjo especialmente en la ínsula anterior y el CPF (Figura 2D), lo que sugiere su papel en el ejercicio de un control continuo y una influencia coordinada durante todo el proceso. Aunque otras regiones también mostraron actividades relativamente duraderas, las respuestas de señal mostraron patrones dependientes del tiempo más prominentes: la señal aumentó durante el período de estimulación (alrededor de 40 TRs $\sim$ 100 TRs), y disminuyó constantemente para alcanzar la significación estadística que excede un límite de control opuesto. Estas regiones se localizaban principalmente en la amígdala, el hipocampo, el pACC, la ínsula posterior, el putamen y el cerebelo (Tabla 1 y Figura 2C). Esta respuesta bidireccional puede reflejar una modulación significativa de las amplitudes de actividad durante distintas fases de la acupuntura (la administración de agujas y el periodo posterior al estímulo).

En comparación con la acupuntura en ST36, hubo generalmente tres tipos de respuestas neurales temporales tras la acupuntura en nonacupoint, que tienen un rango muy limitado de distribuciones espaciales (mostradas en la Figura 3). Hubo actividades transitorias en el PPC y el tálamo, tendencia decreciente (bimodal) en las áreas M1 y cerebelosa, y respuesta sostenida en la corteza orbitofrontal (OFC) y la PFC dorsolateral (DLPFC). Aparte de estas implicaciones neuronales específicas de cada condición, incluso en las mismas áreas, el perfil temporal también mostraba patrones totalmente distintos entre las diferentes condiciones. De particular interés fueron las modulaciones notablemente diferentes entre el SI y el SII. El SII presentó cambios de señal sostenidos y positivos tras la acupuntura en ST36, pero actividades transitorias limitadas al periodo de manipulación de la aguja en el grupo de acupuntura en nonacupoint.

Tabla 1 Cuatro tipos de respuestas neurales temporales con inicios y duraciones diferenciales tras la acupuntura en ST36 (coordenada y puntuación *t* del voxel pico, *P* < 0,005, sin corregir; TR = 2s).

Respuesta variable en el tiempo		ACUP					
		Talairach			valor <i>t</i>	Inicio TRs	Duración TRs
Respuesta transitoria	Hem/BA	x	y	z			
Corteza Cingulada Media	R/32	3	19	35	7.62	29	40
Corteza cingulada posterior	R/29	6	-46	16	4.58	51	35
VMpo	R	15	-20	7	4.71	31	37
Tálamo MDvc	R	6	-20	4	11.31	27	48
VPL	L	-15	-17	6	9.31	33	29
Corteza parietal posterior	R/7	22	-49	63	5.88	32	36
SI	R/2	65	-22	23	9.03	34	41
Respuesta bimodal							
ACC Perigenual	R/32	3	44	9	5.15	43	216
Amígdala	L	-21	-4	-17	4.30	38	250
Hipocampo	R	27	-15	-12	5.15	54	243
Ínsula posterior	L	-56	-34	18	8.90	38	243
Putamen/Clastrum	L	-21	-5	-9	10.45	49	175
Corteza parietal inferior	R/40	62	-34	24	12.23	91	239
Cerebelo	L	-12	-80	-21	11.52	63	232
Actividad intermitente							
Núcleo rojo/SN	L	-6	-18	-2	8.76	47	122
Gris periacueductal	R	3	-30	-12	5.83	75	162
RVM	R	6	-26	-38	5.23	77	156
Hipotálamo	R	3	-3	-7	5.36	57	148
SMA	R/6	4	-16	54	4.68	45	131
Actividad sostenida							
Ínsula anterior	R/13	39	20	2	8.50	34	332
SII	L/40	-65	-25	21	8.63	37	241

Abreviaturas: BA-área de Brodmann; Hemisferio; VMpo-complejo nuclear posterior ventromedial; MDvc-núcleo mediodorsal ventrocaudal; VPL-lateral ventroposterior; SI-corteza somatosensorial primaria; ACC-corteza cingulada anterior; SN-substancia negra; RVM-médula ventromedial rostral; SMA-corteza motora suplementaria; SII-corteza somatosensorial secundaria; PFC-corteza prefrontal; L-izquierda; R-derecha.

durante la acupuntura en ST36, se produjo una inhibición saliente pri- marily después de la acupuntura en nonacupoint.

Debate

En el presente estudio, se observó que la acupuntura podía inducir respuestas dinámicas en amplias zonas cerebrales en las que había una variedad de tiempos de inicio y diferentes duraciones de las actividades neuronales inducidas. La identificación de estos cambios que se producen en un período de tiempo determinado, así su perfil temporal, puede arrojar luz sobre cómo estas entradas periféricas de la acupuntura son conducidas y mediadas a través de un sistema neurofisiológico del proceso del dolor. Los resultados mostraron que las respuestas neurales evocadas por las agujas de acupuntura presentaban cambios de señal positivos constantes, pero respuestas temporales más complejas durante el periodo de acción posterior a la acupuntura. Dichas respuestas neuronales dependientes del tiempo derivadas del análisis de los puntos de cambio indicaban diferentes compromisos de las señales neuronales.

mecanismos, como una tendencia a la disminución en la amígdala y el hipocampo, un aumento intermitente de las actividades en el hipotálamo y el GAP, y respuestas sostenidas en la ínsula y el CPF. Además, las respuestas neurales implicadas en la acupuntura en ST36 y no acupunto fueron heterogéneas: cuanto más se prolongaba el tiempo, más diferencias se encontraban en las actividades neurales correspondientes. La investigación actual de las respuestas cerebrales dependientes del tiempo a la acupuntura genuina puede proporcionar nueva sobre su base neurobiológica.

Patrones diferenciales durante las distintas fases de la acupuntura

Los estudios previos de neuroimagen, que utilizan el paradigma de diseño en bloque, aportan escasos conocimientos para evaluar las respuestas neurales durante las diferentes etapas de la acción de la acupuntura -aislando la actividad cerebral concurrente relacionada con la estimulación sen- soria de la actividad cerebral asociada con la

Tabla 2 Existen tipos de respuestas neurales temporales con inicios y duraciones diferenciales tras la acupuntura en el nonacupoint (coordinada y puntuación *t* del vóxel pico, $P < 0,005$, sin corregir; TR = 2s).

Respuesta variable en el tiempo		SHAM					
		Talairach			valor t	Inicio TRs	Duración TRs
Respuesta transitoria	Hem/BA	x	y	z			
Putamen	L	-24	-3	-5	3.15	34	42
Tálamo-VPL	R	20	-20	5	3.64	37	78
SII	R/40	56	-14	17	3.59	25	62
Corteza parietal posterior	R/7	18	-46	63	3.13	27	27
Respuesta bimodal							
SI	L/2	-56	-24	40	4.15	21	370
Corteza premotora	L/4	-59	-10	33	3.43	68	202
Corteza parietal inferior	R/40	65	-30	32	3.95	57	133
Cerebelo -Pirámide	L	-12	-69	-32	4.62	44	112
Actividad sostenida							
Ínsula anterior	R/13	34	22	5	3.76	37	270
Corteza prefrontal	L/9	-30	34	35	4.51	43	245
Corteza orbitofrontal	L/11	-6	65	-3	4.27	33	261

Abreviaturas: BA=área de Brodmann; Hem=hemisferio; VPL=núcleo lateral posterior ventral; SI=somatosensorial primaria; SII=corteza somatosensorial secundaria; L=Izquierda; R=Derecha

Abreviaturas: BA=área de Brodmann; Hem=hemisferio; VPL=núcleo lateral posterior ventral; SI=somatosensorial primaria; SII=corteza somatosensorial secundaria; L=Izquierda; R=Derecha

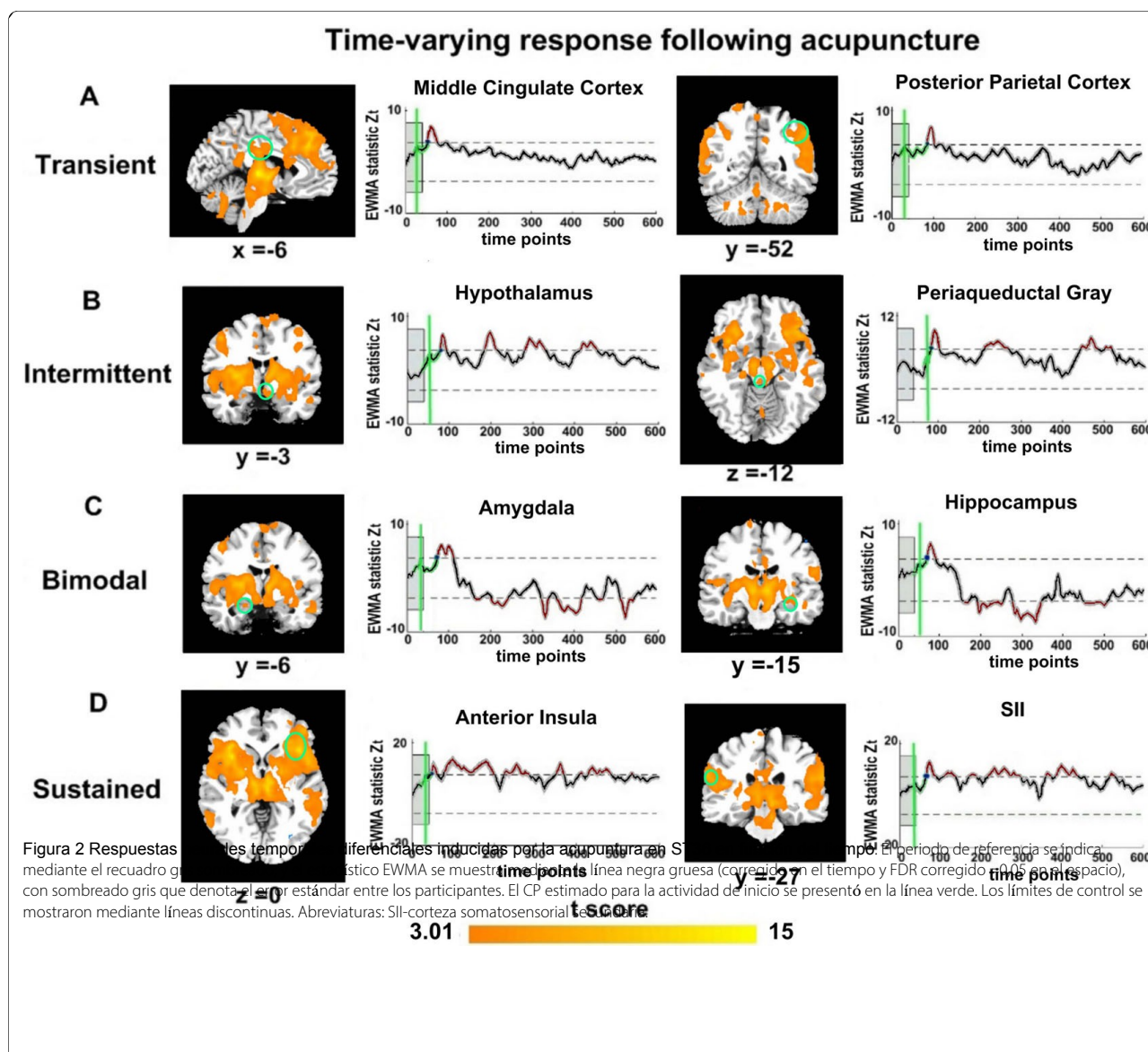
el efecto prolongado resultante de la misma estimulación. Por la debilidad antes mencionada, la presente investigación adoptó un paradigma de diseño NRER con el fin de disociar las respuestas neuronales en diferentes etapas de la acupuntura. Nuestros hallazgos presentaron que la simple punción de acupuntura puede evocar cambios de señal consistentemente aumentados en las amplias redes cerebrales, pero respuestas neuronales más complejas y profundas en el tiempo durante la fase post-estímulo. Una posible explicación es que la punción de acupuntura, como tipo de estímulo doloroso, generalmente implica una estimulación de punción en el tejido profundo con perforación de la piel y reacciones bioquímicas al daño tisular; esta experiencia predominante puede estar asociada principalmente con respuestas excitatorias en áreas relacionadas con el dolor. Dado que el efecto de la acupuntura puede requerir un periodo de tiempo para desarrollarse, su compleja acción sobre el sistema neural desensamblado puede producirse a medida que se prolonga el tiempo.

Respuestas neurales temporales tras la acupuntura en ST36

En comparación con la acupuntura en nonacupoint, la acupuntura en ST36 puede inducir patrones de respuesta más complejos con una mayor extensión de distribuciones espaciales y magnitudes relativamente más robustas (mostradas en la Tabla 1 y la Tabla 2), como la actividad intermitente en las estructuras del tronco encefálico (PAG, RVM) y el hipotálamo. Las activaciones de estos núcleos concuerdan con los resultados de experimentos con animales, que apoyan la idea de que las vías aferentes de la acupuntura afectan a las estructuras del sistema antinociceptivo descendente [28-30]. Además, especulamos que la acupuntura puede inhibir la actividad neuronal en la codificación de la intensidad del dolor.

regiones a medida que se prolongaba el tiempo, incluyendo la ínsula posterior, el putamen/caustrum y el cerebelo. Este hallazgo concuerda en gran medida con la conclusión principal de Kong et al, según la cual la acupuntura verum puede inhibir significativamente la respuesta cerebral a estímulos de dolor calibrados, como indica la disminución de la señal fMRI en las mismas estructuras [31]. Por lo tanto, la inhibición de estas áreas puede estar relacionada con el efecto de la acupuntura en la modulación del dolor crónico.

Aparte de la facilitación y supresión de estas actividades cerebrales, la acupuntura verum también puede inducir patrones de respuesta bidireccionales complejos en la amígdala, el hipocampo y el pACC: las respuestas excitatorias a la punción de acupuntura disminuyeron por debajo de la línea de base durante el periodo posterior al estímulo (como se muestra en la Tabla 1). En particular, los cambios de señal por encima del umbral en la amígdala mostraron un inicio temprano (inicio = 38 TR) incluso antes del inicio de la manipulación de acupuntura, lo que refleja la respuesta emocional (ansiedad) asociada con un evento de estímulo inminente. Al finalizar la manipulación con agujas, la respuesta neural se invirtió en dirección opuesta con una duración prolongada. Esta plasticidad de regulación de la amígdala, coherente con la relación recíproca entre el dolor y el afecto negativo, no sólo contribuye a la generación y potenciación de las respuestas de dolor, sino que también modula el procesamiento del dolor a través del sistema de control inhibitorio descendente [32]. Nuestros resultados, con una respuesta BOLD principalmente negativa en estas áreas relacionadas con el sistema límbico, también están respaldados por estudios de neuroimagen de acupuntura [2,6,19], y un estudio indica además que esta atenuación de la señal en la amígdala está correlacionada con la elevación de la sensibilidad al dolor en la amígdala.



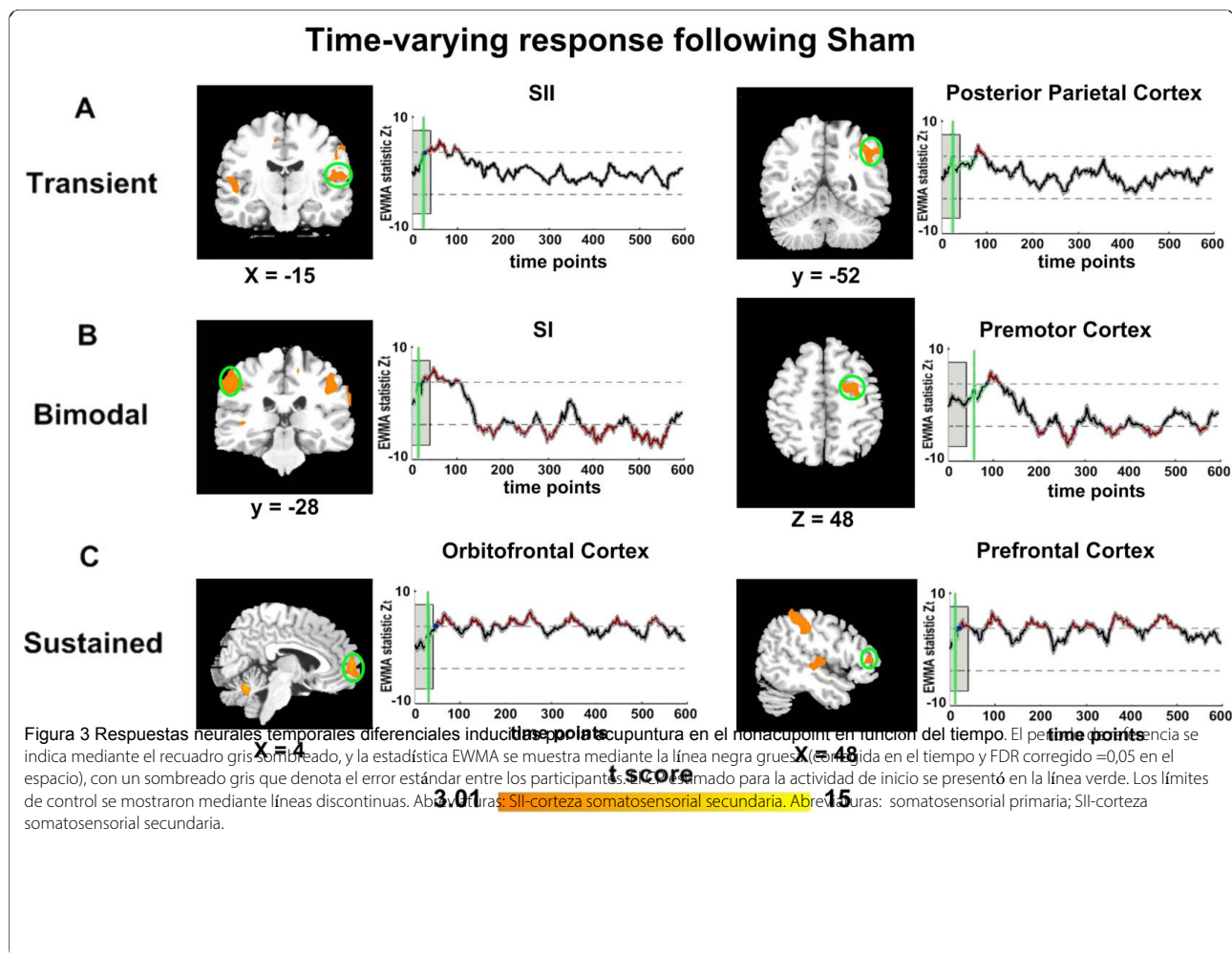
umbral del dolor en los sujetos [10]. Teniendo en cuenta que la reducción de las emociones negativas puede ser importante para el efecto analgésico [33], la amígdala, con su papel bien documentado en los estados afectivos y trastornos relacionados, parece bien posicionada para desempeñar un papel importante en la analgesia de la acupuntura mediante la modulación de las emociones.

Otro hallazgo interesante fue que la ínsula anterior presentó activaciones neurales sostenidas durante toda la exploración. Estudios anteriores también han que la ínsula anterior es la región en la que se observan y notifican hallazgos de forma más consistente, independientemente de la ubicación del acupunto o del modo de acupuntura [3,5,6,17,18,26]. Las pruebas convergentes de muchas literaturas implican a la ínsula como la región más fiable en los estudios de imágenes cerebrales sobre el dolor [34], y la consideran una corteza de integración límbica.

para información sensorial compleja y preprocesada con asociación directa con la SI, SII, áreas prefrontales y amígdala, que son fuentes importantes de aferentes del hipocampo y ACC [35-38]. Estos resultados disponibles la proposición de que la ínsula anterior puede estar implicada en la acción de la acupuntura como modulador clave para controlar las interacciones en curso entre regiones cerebrales clave de procesamiento nociceptivo.

Respuestas sensoriales heterogéneas a la acupuntura en ST36 y no acupunto

Investigaciones anteriores, centradas en la distribución espacial de las respuestas neurales a los efectos agudos de la acupuntura en un lapso relativamente corto, han argumentado que las posibles diferencias neurales entre dos condiciones son



demasiado sutiles para su detección en fMRI [1,5,26]. Dado que los efectos de la acupuntura pueden requerir un periodo de tiempo para desarrollarse especulamos que las diferencias sólo podrían surgir con el tiempo cuando se estudiara su efecto retardado. Como se observó en nuestros resultados, la acupuntura en ST36 y no acupoint compartieron un patrón de activación similar en las áreas somatosensoriales (SI y SII) durante el periodo de manipulación con agujas. Sin embargo, durante el periodo de reposo posterior a la acupuntura surgieron respuestas neuronales más dinámicas y desconectadas: activación sostenida del SII tras la acupuntura verum en contraste con la inhibición saliente del SI tras la SHAM. A partir de esta observación, inferimos que el papel de las áreas somatosensoriales puede ser heterogéneo a estas dos intervenciones de estímulo. Se ha demostrado que la inhibición de la actividad neural en la SI puede deberse a la estimulación mecánica intensa o repetitiva de un nervio periférico [39-41]. Por otro lado, el SII, además de codificar los aspectos sensitivo-discriminativos del dolor como el SI, está más implicado en los niveles más altos de los componentes cognitivo-evaluativos del dolor, como el reconocimiento,

aprendizaje y memoria de acontecimientos dolorosos [42,43]. Algunas pruebas también indican que el nivel medio de activación por IRMf del SII, en lugar del SI, se correlaciona positivamente con el efecto analgésico inducido por la acupuntura en todos los sujetos [10]. Por lo tanto, el SII, con su respuesta neural de larga duración, puede revelar su papel de pivote en la caracterización de la expresión central de los efectos de la acupuntura, no sólo los aspectos sensoriales, pero más funciones de modulación de alto nivel. Las diferentes respuestas neurales en las áreas somatosensoriales pueden iluminarnos una nueva forma de comprender los diferentes efectos sensoriales inducidos por la misma estimulación de acupuntura en diferentes sitios anatómicos, posiblemente debido a la distribución de distintos receptores sensoriales periféricos y fibras nerviosas.

Con nuestras designaciones, la diferencia entre la acupuntura en ST36 y la no acupuntura se limitó a los puntos de punción. Por lo tanto, se esperaba que la comparación de estas dos condiciones revelara la respuesta específica del acupunto en el cerebro humano [44]. Aunque hubo un notable solapamiento de las regiones cerebrales en las que se realizó la acupuntura tanto en el ST36 como en el no acupunto cercano, la

Las redes cerebrales eran más heterogéneas intrínsecamente y estaban formadas por subsistemas neuronales a medida que se prolongaba el tiempo. Inferimos que una mayor proporción de los impulsos generados por la SHAM puede llegar al córtex somatosensorial y frontal para ejercer su efecto activador, lo que puede apoyar los hechos clínicos de que la acupuntura en puntos simulados también puede proporcionar analgesia parcial en el dolor crónico [45]. Por el contrario, las redes cerebrales subyacentes a la acupuntura en ST36 parecían ser más extensas, y especulamos que estos múltiples circuitos neuronales estaban a su vez bajo controles dinámicos suprimiendo la acción tanto en las áreas dolor-afectivas como en la información nociva entrante, así como movilizándolo la acción antinociceptiva en el sistema inhibitorio.

Conclusiones

En conclusión, el presente estudio de IRMf utilizando un enfoque basado en la teoría del control, a saber, el análisis del punto de cambio, ha llevado a la posibilidad de comprender los complejos mecanismos por los que los estímulos de acupuntura periféricos y la dinámica neural se interrelacionan en función del tiempo. Nuestros resultados han aportado pruebas de que las redes cerebrales subyacentes a las distintas intervenciones de acupuntura (punción en un acupunto real frente a punción en un no acupunto) eran heterogéneas, especialmente en una fase prolongada tras la acupuntura. Postulamos que la punción de acupuntura en el ST36 puede desencadenar el procesamiento de la información nociceptiva periférica y que el efecto de la acupuntura puede implicar múltiples vías ascendentes dolor distribuidas en los sustratos límbico y del tronco encefálico. Por otro lado, la acupuntura en un punto no-acupunto activa principalmente las cortezas somatosensorial y de asociación frontal. En resumen, la acupuntura en ST36 puede tener modulaciones temporales específicas en las respuestas neuronales de las amplias redes cerebrales implicadas en el dolor.

Métodos

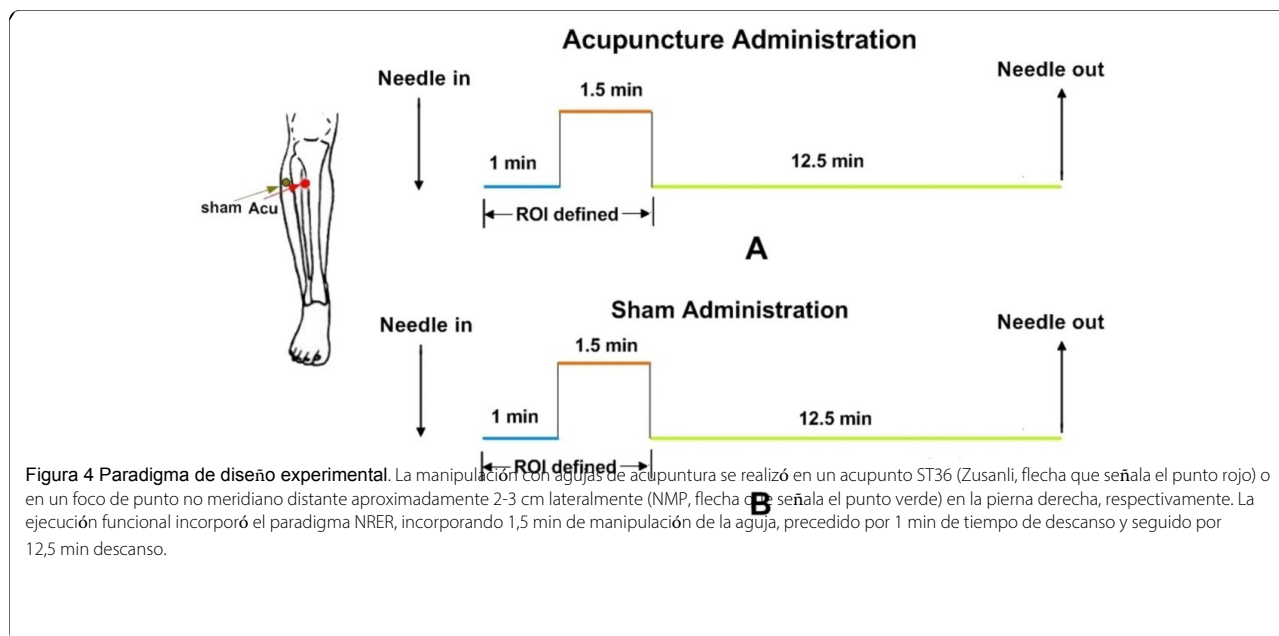
Paradigma experimental

Con el fin de reducir las variabilidades entre sujetos, todos los sujetos fueron reclutados de un grupo homogéneo de 16 estudiantes universitarios (8 varones, edades de $22,5 \pm 1,8$, media $\pm$ DE). Todos los sujetos no conocían la acupuntura y eran según el Edinburgh Handedness Inventory [46]. Se examinó a los sujetos y se excluyeron enfermedades médicas graves, traumatismos craneoencefálicos, trastornos neuropsiquiátricos, ingesta de medicamentos recetados en el último mes y cualquier contraindicación para la exposición a un campo magnético elevado. Tras proporcionar a todos los sujetos una descripción completa del estudio, se obtuvo su consentimiento informado por escrito; el protocolo de investigación fue aprobado por el Subcomité de Estudios Humanos del Hospital West China. El experimento también se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

En este estudio se realizaron dos pruebas de IRMf: (1) acupuntura antes, durante y después de la administración de acupuntura en un acupunto ST36; y (2) SHAM para un no acupunto cercano (a 2-3 cm del ST36). No se informó a los sujetos del orden en que se realizarían estas dos pruebas y se les pidió que mantuvieran los ojos cerrados para evitar que observaran los . Durante la exploración, también se pidió a los sujetos que permanecieran relajados sin realizar ninguna tarea mental. Según los informes de los sujetos después de la exploración, afirmaron mantenerse despiertos durante toda la exploración. La secuencia de presentación de estos dos protocolos se corrió a lo largo de las series de RMf y el orden de se contrabalanceó entre los sujetos. A cada sujeto se le expuso a una sola sesión de IRMf al día para mitigar cualquier efecto potencial de larga duración tras la administración de acupuntura [18].

Se realizó acupuntura en un acupunto ST 36 de la pierna derecha (Zusanli, situado a cuatro dedos de ancho por debajo del margen inferior de la rótula y a un dedo de ancho lateralmente desde la cresta anterior de la tibia). Es uno de los puntos acupunturales más utilizados para la analgesia del dolor y los trastornos multisistémicos [45]. La estimulación acupuntural se realizó con una aguja de acupuntura estéril desechable de acero inoxidable de calibre 38, 0,2 mm de diámetro y 40 mm de longitud. La aguja se introdujo verticalmente a una profundidad de 2-3 cm, y la administración se realizó mediante una técnica equilibrada de "tonificación y reducción" [17]. La estimulación consistió en girar la aguja en el sentido de las agujas del reloj y en sentido contrario durante 1 minuto a un ritmo de 60 veces por minuto. Hasta ahora, la mayoría de los estudios de RMf sobre los correlatos cerebrales de la acupuntura han adoptado diseños en bloque con estímulos repetidos, que obviamente son menos adecuados para estudiar las características temporales de las respuestas cerebrales. Además, en los diseños de bloque es difícil separar la actividad cerebral concurrente relacionada con la manipulación de la aguja de la actividad cerebral asociada con su efecto retardado resultante de la misma estimulación. En este caso, se empleó un nuevo paradigma experimental, a saber, el diseño de IRMf NRER. La exploración NRER-fMRI duró 15 minutos por serie, incluyendo manipulaciones con agujas de 1,5 minutos, precedidas de un descanso de 1 minuto y seguidas de otra exploración de descanso de 12,5 minutos (véase la Figura 4). El procedimiento fue realizado por el mismo acupuntor experimentado y autorizado en todos los sujetos.

Recientemente se han desarrollado y probado varios controles simulados no invasivos [3,47,48]. Aunque son prometedores en algunos aspectos, también tienen limitaciones en cuanto a su , por lo que sólo deben utilizarse cuando esté claro que su uso coincide con la pregunta para la que se selecciona el modelo de tratamiento simulado [17,49]. La acupuntura simulada ha demostrado ser un control placebo razonable en muchos contextos de RMf con acupuntura, y puede reducir eficazmente el sesgo de los sujetos hacia la acupuntura.



la estimulación [6,50]. En el presente estudio, también empleamos la acupuntura simulada como modelo de control. La acupuntura simulada fue ideada inicialmente por un acu-punturista experimentado, que la realizó en un punto no meridiano (a 2-3 cm de distancia del ST36) con una profundidad de aguja, una intensidad de estimulación y un método de manipulación idénticos a los utilizados en el ST36.

Al final de cada exploración de IRMf, los sujetos rellenaron un cuestionario que utilizaba una escala analógica visual (EAV) de 10 puntos para valorar su experiencia (o "deqi") de dolor, presión, dolor, pesadez, plenitud, calor, frío, entumecimiento, hormigueo, dolor sordo o agudo que sintieron durante la exploración. La escala de la EAV era de 0= ninguna sensación, 1-3= leve, 4-6= moderada, 7-8= fuerte, 9 = grave y 10 = sensación insoportable [3]. El cuestionario también tenía una fila en blanco para que los sujetos añadieran sus propias palabras si los descriptores anteriores no reflejaban las sensaciones que experimentaban durante la estimulación. Dado que el dolor agudo se consideró una estimulación nociva inadvertida, excluimos del análisis a los sujetos que experimentaron dolor agudo (superior a la media en más de dos desviaciones estándar). Ninguno de los dieciséis participantes experimentó dolor agudo.

Adquisición y análisis de datos

Las imágenes se adquirieron en un escáner GE Signa de 3T. Se utilizó un soporte de cabeza hecho a medida para evitar los movimientos de la cabeza. Se obtuvieron 32 cortes axiales (FOV= 240 mm × 240 mm, matriz= 64× 64, grosor= 5 mm), paralelos al plano AC-PC y que abarcaban todo el cerebro, utilizando un disparo único ponderado en T2*, gradiente-

(TR = 1500 ms, TE = 30 ms, flip angle = 90°). Antes de la ejecución funcional, también se adquirió información estructural de alta resolución de cada subtema mediante secuencias de RM 3D con un tamaño de vóxel de 1 mm³ para la localización anatómica (=

2,7 s, TE= 3,39 ms, matriz= 256× 256, FOV= 256

mm× 256 mm, flip angle= 7°, grosor de corte= 1 mm). Todos los pasos de preprocesamiento se llevaron a cabo mediante mapeo paramétrico estadístico (SPM5, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). En primer lugar, las imágenes se ajustaron al tiempo de corte y, a continuación, se realinearon para corregir los movimientos de la cabeza (ninguno de los sujetos presentaba movimientos de la cabeza superiores a 1 mm en ningún eje ni una rotación de la cabeza superior a un grado). Los datos de imagen se procesaron posteriormente con normalización espacial basada en el espacio MNI y se volvieron a muestrear a 2 mm× 2 mm× 2 mm. Por último, las imágenes funcionales se suavizaron con un kernel gaussiano de anchura máxima a la mitad (FWHM) de 6 mm. Las estadísticas se codificaron por colores y se mapearon en el espacio de Talairach [51].

Análisis jerárquico de medias móviles ponderadas exponencialmente (HEWMA)

Los estudios previos de neuroimagen han adoptado generalmente el enfoque GLM voxel-wise para detectar las respuestas neurales inducidas por la acupuntura. Este modelo es muy adecuado para comprobar si la variabilidad en el curso temporal de un vóxel puede explicarse mediante un conjunto de regresores definidos a priori que modelan las respuestas previstas a los acontecimientos psicológicos de interés; sin embargo, deja de ser válido cuando los estados psicológicos tienen tiempos de inicio, perfiles de intensidad temporal y duraciones inciertos. En la medida en que la característica temporal real de la acupuntura no puede ser

especificado a priori, dicho análisis basado en modelos puede ser susceptible de errores de estimación [17]. El presente trabajo pretendía investigar los perfiles temporales de las neurales subyacentes a la acupuntura y, al mismo tiempo, abordar las limitaciones metodológicas descritas anteriormente adoptando el enfoque HEWMA. Este enfoque requiere poca especificación de restricciones a priori en la inferencia dinámica y se presta a descifrar diferentes áreas relacionadas con el dolor a su papel específico en la intervención de la acupuntura. Además, se ha demostrado que este enfoque basado en los datos es más apropiado para los datos de RMf de grupo, sobre todo cuando no se pueden replicar las manipulaciones experimentales dentro de los sujetos.

El análisis EWMA modela el curso temporal de la fMRI como una mezcla de dos distribuciones normales, como $X_0 \sim N(\theta_0, s^2)$ para el estado base (en control), y $X_1 \sim N(\theta_1, s^2)$ para el estado activado (fuera de control, OOC). Mediante la comprobación del cambio en la de los datos (curso temporal fMRI) (como la hipótesis nula $\theta_0 = \theta_1$), se puede determinar si el estado de un evento psicológico varía con respecto a la línea base. El estadístico EWMA Z_t se define como una media ponderada de la observación actual y todas las pasadas, $z_t = \lambda x_t + (1 - \lambda)z_{t-1}$ ($t = 1, \dots, n$). Las inferencias sobre las desviaciones de este estadístico con respecto a la línea de base son las siguientes

$T_t = |Z_t - \vartheta_0| / \sqrt{\text{Var}(Z_t)}$ y el correspondiente con-
Los límites de control (intervalos de confianza) pueden calcularse como

$\vartheta_0 \pm t^* \sqrt{\text{Var}(Z_t)}$. Si el estadístico EWMA Z_t supera el límites de control, se produce el cambio de estado (es decir, el estado de activación ha cambiado). El siguiente paso es estimar cuándo se produjo exactamente dicho cambio, es decir, estimar el parámetro desconocido τ (el punto de cambio, CP). Presumiblemente hay comúnmente varios cambios de estado en la serie de tiempo fMRI, se puede adoptar un modelo de mezcla gaussiana para determinar cada observación como perteneciente a la línea de base o a la distribución activada (OOC) para detectar los múltiples CPs. A través de este procedimiento, se puede estimar el tiempo de permanencia en el estado activado, como el número de puntos OOC (información detallada presentada en la referencia [24]). Obviamente, el procedimiento descrito anteriormente sólo puede utilizarse a nivel individual. Para realizar un análisis de efectos mixtos en datos de grupos de RMf, la regresión ponderada (jerárquica) se define como los pesos inversamente proporcionales a la varianza total para cada sujeto (EWMA jerárquico, HEWMA). En este trabajo, también se pueden obtener valores P corregidos realizando la simulación Monte-Carlo [24]. El esquema detallado del análisis HEWMA se muestra en la Figura 5.

Perfil temporal de las actividades relacionadas con la acupuntura estimado mediante un algoritmo de puntos de cambio

En el presente estudio, se utilizó un enfoque analítico de múltiples pasos para identificar las regiones cerebrales asociadas con diferentes características temporales provocadas por la acupuntura.

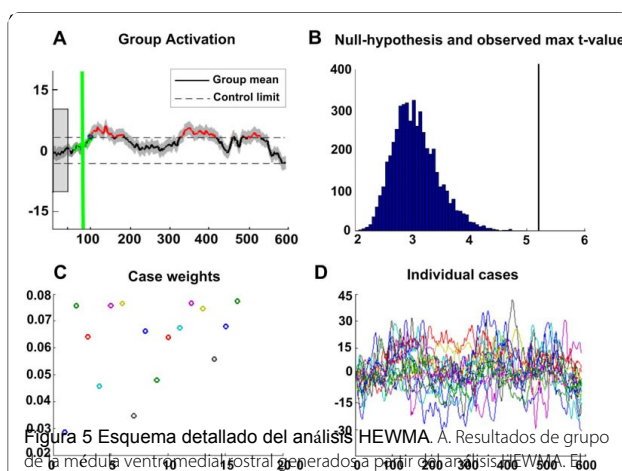


Figura 5 Esquema detallado del análisis HEWMA. A. Resultados de grupo de la media ventromedial mostrados a partir del análisis EWMA. El punto de cambio (CP) estimado para la activación de inicio se indicó como línea verde. El sombreado gris presenta el error estándar de la estadística EWMA. B. El valor p corregido generado a partir de las simulaciones de Monte Carlo. Línea negra: T máx. observada; distribución: hipótesis nula T máx. C. Ponderaciones de casos iguales a la inversa de la variación total (incluida la variación dentro del sujeto y entre sujetos) para un determinado. Las ponderaciones se basan en la variabilidad durante el intervalo de referencia, lo que significa que una mayor varianza puede dar lugar a una ponderación menor para ese sujeto. D. Los cursos de tiempo individuales para los 16 sujetos.

En primer lugar se utilizó el modelo lineal general (MLG) para identificar regiones de interés (ROI) específicas relacionadas con la estimulación de acupuntura. Dado que el periodo posterior al estímulo todavía puede contener efectos asociados a la acupuntura, la intensidad media de la señal de la época de reposo precedida por la estimulación activa sirvió como línea de base [17]. Por lo tanto, las extensiones geográficas de las ROI se basaron en el contraste t de la línea de base y la condición de estimulación de acupuntura ($P < 0,005$, sin corregir, extensión espacial de 5 vóxeles contiguos). Para las regiones activadas bilateralmente, se seleccionó el área anatómica del hemisferio con un valor t más significativo para el análisis posterior. Los efectos de confusión de las fluctuaciones se eliminaron a lo largo del curso temporal promediado dentro de cada ROI: (i) para minimizar el efecto de la deriva global, las intensidades de los vóxeles se escalaron dividiendo el valor de cada punto temporal por el valor medio de la imagen de todo el cerebro en ese punto temporal; (ii). A continuación, se eliminaron mediante regresión varias fuentes de varianza espuria o inespecífica regional, entre ellas: seis parámetros obtenidos mediante corrección del movimiento de la cabeza con cuerpo rígido, la señal promediada en todo el cerebro, los ventrículos laterales y la sustancia blanca cerebral profunda. En consecuencia, se llevó a cabo un proceso de tres pasos: (i) el curso temporal dentro de cada ROI de un sujeto individual se analizó en primer lugar con el análisis EWMA [24]. En este estudio, utilizamos el modelo AR (2) para calcular el estadístico EWMA y su varianza con el fin de mitigar las oscilaciones periódicas del ruido (por ejemplo, el movimiento pulsátil debido a los movimientos de la materia blanca cerebral profunda).

a la respiración y la actividad cardíaca) en los datos fMRI. (ii). teniendo en cuenta la variación entre sujetos en los inicios (o retrasos) de las respuestas de la señal BOLD, las inferencias poblacionales se estimaron mediante una regresión ponderada, ya que los pesos son inversamente proporcionales a la varianza total para cada sub-sujeto <http://www.columbia.edu/cu/psychology/tor/>. (iii). mediante un método de cruce por cero y un modelo de mezcla gaussiano, el siguiente paso del análisis implica estimar cuándo se produce exactamente el cambio, así como la duración de la activación (actividad transitoria o sostenida). El CP inicial (onset) se estimó mediante el método de cruce por cero, y las duraciones de la actividad se calcularon utilizando el modelo de mezcla gaussiano descrito anteriormente (a 0,05, FDR corregido).

Lista de abreviaturas

fMRI: resonancia magnética funcional; SI: córtex somatosensorial; SII: córtex somatosensorial secundario; ACC: córtex cingulado anterior; PAG: gris periacueductal; GLM: modelo lineal general; ICA: análisis de componentes independientes; HEWMA: media móvil ponderada exponencialmente; NMP: no acupunto; M1: córtex motor primario; PFC: córtex prefrontal; PPC: córtex cingulado posterior; MCC: córtex cingulado medio; ROIs: regiones de interés; pACC: ACC peri- genual; OFC: córtex orbitofrontal; DLPFC: córtex cingulado medio: córtex parietal posterior; MCC: córtex cingulado medio; ROI: regiones de interés; pACC: ACC peri- genual; OFC: córtex orbitofrontal; DLPFC: córtex prefrontal dorso-lateral; RVM: médula ventromedial rostral; NRER: evento relacionado no repetido; VAS: escala analógica visual; EPI: imagen ecoplanar; FWHM: full-width-at-half maximum; OOC: fuera de control; CP: punto de cambio.

Agradecimientos

Este artículo ha sido financiado por el programa de innovación del conocimiento de la Academia China de las Ciencias, con la subvención n.º KGX2-YW-129, y por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, con las subvenciones n.º 30873462, 30970774, 60901064, 81071137, 81071217.

Datos del autor

¹Grupo de Procesamiento de Imágenes Médicas, Instituto de Automatización, Academia China de Ciencias, Pekín 100190, China. ²Escuela de Ciencia y Tecnología de la Vida, Universidad de Xidian, Xi'an 710071, China. ³Hospital TCM de Pekín afiliado a la Universidad de Ciencias Médicas de la Capital, Pekín 10010, China. ⁴Hospital de China Occidental de la Universidad de Sichuan, Sichuan 610041, China. ⁵Departamento de Radiología, Hospital Tiantan de Pekín, Universidad de Ciencias Médicas de la Capital, Pekín, 100050, China. ⁶McKnight Brain Institute, Departamentos de Psiquiatría y Neurociencia, Universidad de Florida, Gainesville, FL 32610, EE.UU.. ⁷Departamento de Ingeniería Biomédica, Universidad de Pekín, Pekín 100871, China.

Contribuciones de los autores

LJB realizó el experimento y redactó el manuscrito. JT hecho contribuciones sustanciales al diseño y coordinación de este estudio. CGZ proporcionado fMRI metodología en el estudio. TX participó en el diseño de este estudio. YBY realizó el análisis estadístico de este estudio. ZYL participó en el procesamiento de datos. PC realizó todo el procedimiento de acupuntura. QYG han hecho contribuciones sustanciales a la adquisición de datos. LA participó en el diseño y la coordinación de este estudio. WQ participó en el análisis y la interpretación de los datos. JPD ha contribuido sustancialmente al diseño y la obtención de datos. YJL ha contribuido sustancialmente a la concepción y el diseño, ha participado

en la redacción del manuscrito y lo revisó críticamente en busca de contenido intelectual importante. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Intereses contrapuestos

Los autores declaran no tener intereses contrapuestos.

Recibido: 22 de julio de 2010 Aceptado: 2 de noviembre de 2010

Publicado: 2 noviembre 2010

Referencias

1. Fang J, Jin Z, Wang Y, Li K, Kong J, Nixon EE, Zeng Y, Ren Y, Tong H, Wang P: **Las características sobresalientes de los efectos centrales de las agujas de acupuntura: Límbico-paralímbico-neocortical modulación de la red.** *Human Brain Mapping* 2008, **30**:1196-1206.
2. Hui KKS, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJW, I Moore C, Kennedy DN, Rosen BR, Kwong KK: **La acupuntura modula el sistema límbico y las estructuras grises subcorticales del cerebro humano: pruebas de IRMF estudios en sujetos normales.** *Human Brain Mapping* 2000, **9**:13-25.
3. Hui KKS, Liu J, Marina O, Napadow V, Haselgrove C, Kwong KK, Kennedy DN, Makris N: **The integrated response of the human cerebro- cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI.** *Neuroimage* 2005, **27**:479-496.
4. Napadow V, Makris N, Liu J, Kettner NW, Kwong KK, Hui KKS: **Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI.** *Mapeo del cerebro humano* 2005, **24**:193-205.
5. Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, Yang CF, Pan HB, Chen YCI, Tsai G, Rosen BR, Kwong KK: **Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR Imaging of the brain- preliminary experience.** *Radiology* 1999, **212**:133-141.
6. Yoo SS, Teh EK, Blinder RA, Jolesz FA: **Modulation of cerebellar activities by acupuncture stimulation: evidence from fMRI study.** *Neuroimage* 2004, **22**:932-940.
7. Melzack R: **La medicina popular y la modulación sensorial del .** *Textbook of Pain 3rd ed* Edinburgh: Churchill Livingstone 1994, 1209-1217.
8. Tracey I, Mantyh PW: **La firma cerebral de la percepción del dolor y su modulación.** *Neuron* 2007, **55**:377-392.
9. Napadow V, Kettner N, Liu J, Li M, Kwong KK, Vangel M, Makris N, Audette J, Hui KKS: **Respuesta del hipotálamo y la amígdala a los estímulos de acupuntura en el síndrome del túnel carpiano.** *Pain* 2007, **130**:254-266.
10. Zhang WT, Jin Z, Cui GH, Zhang KL, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen ACN, Han JS: **Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study.** *Investigación cerebral* 2003, **982**:168-178.
11. Zhang WT, Jin Z, Huang J, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen ACN, Han JS: **Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI.** *Neuroreport* 2003, **14**:1591.
12. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, Jensen TK, Pei Y, Wang F, Han X: **Los receptores de adenosina A1 median antinociceptivos en los efectos locales de la acupuntura.** *Nature Neuroscience* .
13. Zhao ZQ: **Neural mechanism underlying acupuncture analgesia.** *Progreso en neurobiología* 2008, **85**:355-375.
14. Price DD, Rafii A, Watkins LR, Buckingham B: **A psychophysical analysis of acupuncture analgesia.** *Pain* 1984, **19**:27-42.
15. Pomeranz B, Chiu D: **Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated.** *Ciencias de la vida* 1976, **19**:1757.
16. Mayer DJ, Price DD, Rafii A: **Antagonismo de la analgesia de acupuntura en el hombre por el antagonista narcótico naloxona.** *Investigación cerebral* 1977, **121**:368.
17. Bai L, Qin W, Tian J, Liu P, Li L, Chen P, Dai J, Craggs JG, von Deneen KM, Liu Y: **Time-varied characteristics of acupuncture effects in fMRI studies.** *Hum Brain Mapp* 2009, **30**:3445-3460.
18. Bai L, Qin W, Tian J, Dong M, Pan X, Chen P, Dai J, Yang W, Liu Y: **La acupuntura modula las actividades espontáneas en las anticorrelacionadas redes cerebrales en reposo .** *Brain Res* 2009, **1279**:37-49.
19. Dhond RP, Yeh C, Park K, Kettner N, Napadow V: **Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks.** *Pain* 2008, **136**:407-418.
20. Kong J, Kaptchuk TJ, Webb JM, Kong JT, Sasaki Y, Polich GR, Vangel MG, Kwong K, Rosen B, Gollub RL: **Functional neuroanatomical investigation of vision-related acupuncture point specificity-A multisession fMRI study.** *Mapeo cerebral humano* 2009, **30**:38-46.

21. Zhang Y, Qin W, Liu P, Tian J, Liang J, von Deneen KM, Liu Y: **An fMRI study of acupuncture using independent component analysis.** *Neurosci Lett* 2009, **449**:6-9.
22. Bai L, Qin W, Tian J, Dai J, Yang W: **Detección de redes cerebrales dinámicas moduladas por la acupuntura mediante un modelo de teoría de grafos.** *Prog Nat Sci* 2009, **19**:827-835.
23. Bai L, Yan H, Li L, Qin W, Chen P, Liu P, Gong Q, Liu Y, Tian J: **Especificidad neuronal de la estimulación de acupuntura en el pericardio 6: evidencia de un estudio fMRI.** *J Magn Reson Imag* 2010, **31**:71-77.
24. Lindquist MA, Waugh C, Wager TD: **Modeling state-related fMRI activity using change-point theory.** *Neuroimage* 2007, **35**:1125-1141.
25. Robinson LF, Wager TD, Lindquist MA: **Estimación del punto de cambio en con múltiples estudios de RMf sujetos.** *Neuroimage* 2009, **49**:1581-1592.
26. Kong J, Gollub RL, Webb JM, Kong JT, Vangel MG, Kwong K: **Test-retest study of fMRI signal change evoked by electroacupuncture stimulation.** *Neuroimage* 2007, **34**:1171-1181.
27. Foucher JR, Otzenberger H, Gounot D: **Where arousal meets attention: a simultaneous fMRI and EEG recording study.** *Neuroimage* 2004, **22**:688-697.
28. Han JS: **Acupuntura: liberación de neuropéptidos producida por la estimulación eléctrica de diferentes frecuencias.** *Trends Neurosci* 2003, **26**:17-22.
29. Peets JM, Pomeranz B: **Los ratones CXBK deficientes en receptores opiáceos muestran una analgesia electroacupuntural deficiente.** *Nature* 1978, **273**:675-676.
30. Takeshige C, Oka K, Mizuno T, Hisamitsu T, Luo CP, Kobori M, Mera H, Fang TQ: **The acupuncture point and its connecting central pathway for producing acupuncture analgesia.** *Brain Res Bull* 1993, **30**:53-67.
31. Kong J, Kapchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Vangel M, Zyloney C, Rosen B, Gollub RL: **An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment.** *Neuroimage* 2009, **47**:1066-1076.
32. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS: **La amígdala y el dolor persistente.** *Neurocientífico* 2004, **10**:221-234.
33. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD: **El aumento de la analgesia placebo a lo largo del tiempo en pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) se asocia con el deseo y la expectativa, pero no con mecanismos opiáceos endógenos.** *Pain* 2005, **115**:338-347.
34. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L: **Imagen funcional de las cerebrales respuestas al dolor. A review and meta-analysis (2000).** *Neurophysiol Clin* 2000, **30**:263-288.
35. Augustine JR: **Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans.** *Brain Res Brain Res Rev* 1996, **22**:229-244.
36. Casey KL: **Mecanismos del cerebro anterior de la nocicepción y el dolor: análisis mediante imágenes.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96**:7668-7674.
37. Cipolloni PB, Pandya DN: **Conexiones corticales de las frontoparietales áreas operculares en el mono rhesus.** *J Comp Neurol* 1999, **403**:431-458.
38. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD: **Actividad cerebral subcortical y cortical durante el sentimiento de emociones autogeneradas.** *Nat Neurosci* 2000, **3**:1049-1056.
39. Cervero F, Iggo A, Ogawa H: **Nociceptor-driven dorsal horn neurones in the lumbar spinal cord of the cat.** *Pain* 1976, **2**:5-24.
40. Chung JM, Lee KH, Hori Y, Endo K, Willis WD: **Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells.** *Pain* 1984, **19**:277-293.
41. Lee KH, Chung JM, Willis WD Jr: **Inhibición de del tracto espinotalámico de primates células por TENS.** *J Neurosurg* 1985, **62**:276-287.
42. Lenz FA, Gracely RH, Zirh AT, Romanoski AJ, Dougherty PM: **The sensory- limbic model of pain memory: connections from thalamus to the limbic system mediate the learned component of the affective dimension of pain.** *Pain Forum* 1997, **6**:22-31.
43. Schnitzler A, Ploner M: **Neurofisiología y neuroanatomía funcional de la percepción del dolor.** *J Clin Neurophysiol* 2000, **17**:592-603.
44. Lao L, Ezzo J, Berman B, Hammerschlag R: **Evaluación de la eficacia clínica de la acupuntura: Consideraciones para el diseño de futuros ensayos de acupuntura.** *En Clinical Acupuncture-Scientific Basis (G Stux y R Hammerschlag, Eds)* 2000, **187**-209.
45. Richardson PH, Vincent CA: **Acupuntura para el tratamiento del dolor: una revisión de la investigación evaluativa.** *Pain* 1986, **24**:15-40.
46. Oldfield RC: **La evaluación y el análisis de la habilidad manual: el Edimburgoinventario de .** *Neuropsychologia* 1971, **9**:97-113.
47. Sherman KJ, Hogeboom CJ, Cherkin DC, Deyo RA: **Descripción y validación de un procedimiento de acupuntura placebo no invasiva.** *J Altern Complement Med* 2002, **8**:11-19.
48. Streitberger K, Kleinhenz J: **Introducción de una aguja placebo en la investigación sobre acupuntura.** *Lancet* 1998, **352**:364-365.
49. Birch S: **Controlling for non-specific effects of acupuncture in clinical trials.** *Clinical Acupuncture & Oriental Medicine* 2003, **4**:59-70.
50. Li G, Liu HL, Cheung RTF, Hung YC, Wong KKK, Shen GGX, Ma QY, Yang ES: **An fMRI study comparing brain activation between word generation and electrical stimulation of language-implicated acupoints.** *Human brain mapping* 2003, **18**:233-238.
51. Talarach J, Tournoux P: **Atlas estereotático coplanar del cerebro humano.** New: Thieme Medical Publishers; 1988.

doi:10.1186/1744-8069-6-73

Cite este artículo como: Bai et al.: La acupuntura modula las respuestas neuronales temporales en amplias redes cerebrales: evidencia del estudio fMRI. *Molecular Pain* 2010 6:73.

Envíe su próximo manuscrito a BioMed Central y aproveche todas las ventajas:

- **Cómodo envío en línea**
- **Revisión inter pares exhaustiva**
- **Sin limitaciones de espacio ni gastos por cifra de color**
- **Publicación inmediata tras la aceptación**
- **Inclusión en PubMed, CAS, Scopus y Google Scholar**
- **Investigación libremente disponible para su redistribución**

Envíe su manuscrito www.biomedcentral.com/submit

