



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

CONECTIVIDAD FUNCIONAL EVALUADA POR ELECTROENCEFALOGRAFÍA EN MIGRAÑA

Autor: JOSÉ LLÓPIZ CASTEDO



TRABAJO FINAL DE GRADO TUTELADO POR:

ÁNGEL LUIS GUERRERO PERAL

(Neurólogo, Unidad de Cefaleas Servicio de Neurología HCUV)

JAVIER GOMEZ-PILAR

(Ingeniero de Telecomunicaciones, Grupo de Ingeniería Biomédica, Uva)

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
Palabras Clave.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
Relevancia y prevalencia.....	2
Definición y clasificación.....	2
Fisiopatología.....	4
Electroencefalografía.....	5
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
Tipo de estudio.....	8
Población a estudio	8
Registro y análisis de EEG	8
Análisis de datos	9
Análisis estadístico	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
ANEXOS.....	21

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La migraña es un tipo de cefalea primaria de evolución crónica y manifestaciones episódicas, cuyo diagnóstico se basa en criterios clínicos bien definidos. Estudios preliminares previos apoyan la hipótesis de que podrían existir características fisiológicas particulares relacionadas con la conectividad funcional cerebral del paciente migrañoso, así como características propias capaces de diferenciar entre distintas situaciones clínicas en este tipo de pacientes.

OBJETIVO: pretendemos evaluar las diferencias electrofisiológicas en la conectividad cerebral entre la migraña episódica y crónica para dilucidar las bases neuronales en esta patología neurológica.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se obtuvieron registros de EEG en periodo interictal de 87 pacientes migrañosos (de ellos 42 con migraña episódica y 45 con migraña crónica), así como de 39 controles pareados. Se realizó un análisis de la sincronía a través de la Coherencia que fue analizada a través de cinco parámetros de grafos complementarios entre sí: *strength*, segregación, integración, regularidad y complejidad.

RESULTADOS: Se encontró, en la región concreta en la banda beta 2 (23,4 Hz a 29,1 Hz), una reducción estadísticamente significativa de la segregación medida mediante coeficiente de agrupamiento, así como en la fuerza de asociación (*strength*) entre los sujetos con migraña crónica y episódica. En el resto de los parámetros analizados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES: El aumento de la segregación y de la fuerza de la asociación de la red responden a un aumento generalizado de la conectividad de la misma que podría sugerir una relación entre la cronicidad de la migraña y un aumento de la hiperexcitabilidad cerebral.

Palabras clave

Migraña; Electroencefalograma; Conectividad funcional; Sincronía, Coherencia.

INTRODUCCIÓN

1. Relevancia y prevalencia

La migraña es un tipo de cefalea primaria de evolución crónica y manifestaciones episódicas, cuyo diagnóstico se basa en criterios clínicos bien definidos (1). Es, según el último informe de la Organización Mundial de la Salud de 2015, una de las causas más importantes de discapacidad y disminución de la calidad de vida en todo el mundo (2).

La cefalea, como síntoma o enfermedad, es una de las consultas más habituales en atención primaria y la más frecuente en neurología ambulatoria (3). La prevalencia de la migraña en España es del 12,6% siendo más frecuente en la mujer con una relación 3:1 (4).

2. Definición y clasificación

La migraña se define, según la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-III) de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS), como una cefalea recurrente con crisis de 4-72 horas de duración con unas características concretas: localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o grave, empeoramiento con la actividad física rutinaria y asociación con náuseas y/o fotofobia y fonofobia (1). Criterios diagnósticos descritos en Tabla 1.

TABLA 1: Criterios diagnósticos de la migraña episódica (CIC-III).

Criterios diagnósticos de migraña episódica sin aura. (1)
A) Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
B) Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración. No tratados o tratados sin éxito.
C) La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características. 1. Localización unilateral. 2. Carácter pulsátil. 3. dolor de intensidad moderada o severa. 4. Empeorada por la actividad física habitual o condiciona el abandono del mismo.
D) Al menos uno de los siguientes durante la cefalea: 1. Náuseas y/o vómitos. 2. Fotofobia y fonofobia.
E) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-III.

TABLA 2: Criterios diagnósticos de migraña crónica (CIC-III).

Criterios de diagnóstico de migraña crónica (1):
A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante al menos 3 meses que cumple los criterios B y C.
B. Pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B-C de la migraña con aura (CIC-III).
C. Durante más de tres meses, al menos 8 días al mes cumple uno o más: <ul style="list-style-type: none">- Los criterios C y D para la migraña sin aura.- Los criterios B y C para la migraña con aura.- En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
D. No atribuible a otro diagnóstico de la CIC-III.

Cuando los episodios de cefalea persisten durante al menos 15 días al mes, con al menos 8 días de dolor de características migrañosas, durante 3 meses, estaremos ante una migraña crónica (MC), en otro caso estaremos ante una migraña episódica (ME) (1). La prevalencia en los diferentes estudios de la MC es de 1.4-2.2% (5). Los criterios diagnósticos para la migraña crónica aparecen reflejados en la Tabla 2.

La evolución de ME a MC no se conoce con exactitud. Se considera una tasa de transformación anual en torno a un 2,5% (6). Ésta puede darse de forma espontánea o asociarse a una serie de factores de riesgo como: obesidad, ronquidos, trastornos del sueño, ingesta excesiva de cafeína, enfermedad psiquiátrica, abuso de medicación para la migraña, sexo femenino, nivel socioeconómico más bajo, trastornos con dolor crónico, antecedentes de lesión craneal o cervical, alodinia y los eventos vitales estresantes (7).

3. Fisiopatología:

El cerebro de las personas que sufren migraña es especialmente hiperexcitable, de forma que reacciona de manera anómala ante estímulos externos e internos que pueden actuar como desencadenantes de las crisis (8).

La hipótesis más en boga en este momento apunta a que la crisis de migraña se origina en el hipotálamo, este activa el *locus ceruleus* y los núcleos del rafe situados en el tronco del encéfalo. Ambas zonas son fuente de inervación cerebral de catecolaminas y serotonina (9). El aura, se debe a un fenómeno de depresión cortical propagada, una onda de despolarización/excitación que se propaga lentamente,

seguida de hiperpolarización/inhibición en las neuronas corticales y la glía (10). Tras la activación del tronco, se produce la activación del sistema trigémino vascular, el cual es el principal causante del dolor de la migraña. La inervación se realiza por fibras no mielinizadas o escasamente mielinizadas que rodean los vasos meníngeos. Al activarse dilatan estos vasos craneales sensibles al dolor y liberan neuropéptidos vasoactivos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o el polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP), originando un proceso de inflamación meníngea (11). Se ha demostrado que la elevación frecuente de péptidos como el CGRP es capaz de inducir un fenómeno de sensibilización de las vías centrales de control del dolor. Esta elevación es mayor en pacientes con MC por lo que son muchas las líneas de investigación para validarlo como un posible biomarcador de la migraña (12).

La excitabilidad de las neuronas tras la inflamación disminuye los umbrales de despolarización constituyendo así la sensibilización periférica que explicaría manifestaciones clínicas tales como la alodinia (dolor provocado por un estímulo en principio no doloroso), hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso) o hiperpatía (reacción dolorosa anormal ante estímulos repetitivos)(13).

La falta de habituación a estímulos es uno de los hallazgos más consistentes y habituales en los pacientes con migraña. La habituación es un concepto neurofisiológico que se define como la respuesta decremental a estímulos repetitivos no debidos a fatiga o adaptación sensitiva periférica. En los migrañosos, los estímulos repetitivos producen aumento de la amplitud de los potenciales evocados para cualquier modalidad de estímulos (14). La base de esta falta de habituación probablemente sea la reducción del control de la actividad cortical que, en condiciones normales, lleva a cabo el tálamo. Esto se denomina disritmia tálamo-cortical. En ME, la habituación solo aparece en periodos intercríticos pero en MC parece mantenerse de forma continua, aún fuera de episodios de dolor migrañoso. Además, en MC la amplitud de las respuestas a los primeros bloques de estímulos puede aumentar (15). No conocemos las causas de esta alteración de la habituación en migraña; las hipótesis más aceptadas son la disminución de eficiencia de circuitos inhibitorios intracorticales y alteraciones en el circuito tálamo-cortical (16).

Se ha detectado una cierta predisposición genética a la migraña. En especial en los genes que codifican para proteínas que regulan la disponibilidad del glutamato en la sinapsis. Se estudió por primera vez en la migraña hemipléjica familiar (FHM). Desde entonces se han identificado trece variantes genéticas de susceptibilidad para la

migraña con y sin aura, tres de las cuales regulan la neurotransmisión glutaminérgica y dos regulan el desarrollo sináptico y la plasticidad (17).

4. Electroencefalografía

La electroencefalografía (EEG) es una exploración neurofisiológica que se basa en el registro de la actividad bioeléctrica cerebral obtenida por un electroencefalógrafo mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo. Se obtiene mediante el análisis de las variaciones del potencial de membrana que son a su vez dependientes de la citoarquitectura de la membrana, que incluye la integración de receptores y canales iónicos y los efectos producidos por potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios. Estas variaciones de los potenciales de membrana se convierten en oscilaciones de actividad neuronal que generan una distribución espectral de potencia. Debido a las oscilaciones, el EEG registra una curva de potencial eléctrico/tiempo que aparece en forma de ondas. Éstas se clasifican en bandas de frecuencia medidas en hertzios: banda delta (δ) 0-4 Hz, banda zeta (θ) 4-8 Hz, banda alfa (α) 8-13 Hz, banda beta (β) 13-30 Hz (β_1 13-20 Hz, β_2 20-30 Hz) y la banda gamma (γ) que comprende frecuencias superiores a 30 Hz (18). Las bandas aparecen reflejadas en la Figura 1.

Los patrones normales de electroencefalograma son muy variables y dependen en gran medida de la edad. El registro del EEG es un procedimiento sin riesgo, indoloro, fácil de realizar y de bajo coste.

El uso del EEG interictal está indicado en el diagnóstico diferencial de epilepsia, y raros casos de transformación de cefalea en crisis epilépticas, así como en la identificación de patologías específicas que cursan con dolor migrañoso como el HaNDL (acrónimo inglés de cefalea relacionada con déficit neurológico y pleocitosis), o encefalopatías mitocondriales (19). En migraña el EEG interictal no tiene indicación en el diagnóstico rutinario, pero se han descrito alteraciones en la habituación cortical a la repetición de estímulos, que podrían representar disritmia tálamo-cortical (20).

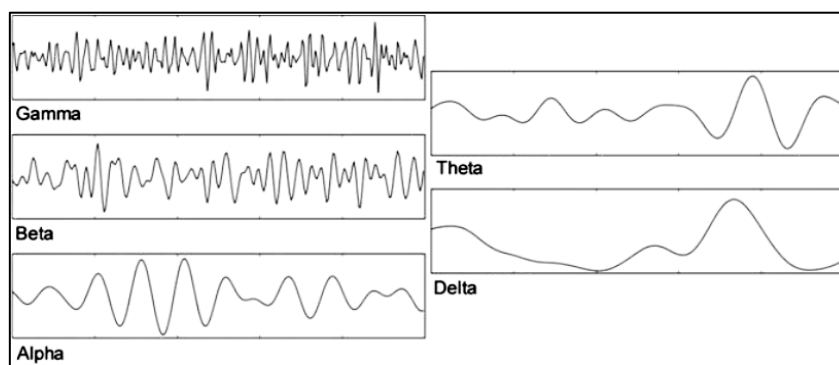


FIGURA 1: Bandas de frecuencia convencionales.

En un anterior trabajo de fin de grado, Gómez López-de-San Román et al. realizaron un análisis espectral de la señal del EEG evaluando una posible desorganización cortical, y se realizó un abordaje avanzado no lineal caracterizando patrones de irregularidad, variabilidad y complejidad de la señal eléctrica de la corteza cerebral. Se encontraron cambios en la potencia relativa de las bandas β_2 y γ entre pacientes con migraña y controles (21). Una vez caracterizada la activación local de las diferentes regiones corticales es natural la investigación de la interacción entre las distintas regiones cerebrales.

La conectividad se puede describir desde tres puntos de vista relacionados entre sí: estructural, funcional y efectiva. La conectividad estructural indica una red de *links* anatómicos. Esta conectividad estructural se puede describir como un grafo en las que los vértices representan elementos neuronales y las aristas representan conexiones físicas. La conectividad funcional, en la cual se basa este estudio, señala la asociación estadística simétrica entre sistemas. Depende en gran medida, a diferencia de la estructural, del dominio del tiempo y no hace referencia a los efectos direccionales específicos (causa - efecto). La conectividad efectiva denota relaciones directas o causales entre elementos (22).

Como se puede apreciar en la fisiopatología de la migraña hay una alteración del procesamiento de los estímulos sensoriales. Es por esto que la aplicación de modelos de conectividad funcional puede ser útil para explicar aspectos como la percepción del aura (depresión cortical propagada) o el procesamiento del dolor (23).

HIPÓTESIS

Podrían existir diferencias en la conectividad funcional cerebral relacionadas con el cerebro migrañoso, o diferenciando diferentes situaciones clínicas en este tipo de pacientes.

OBJETIVOS

1. Definir los patrones diferenciales de conectividad en pacientes migrañosos en comparación con una población control medida mediante Coherencia en electroencefalografía basal.
2. Definir los patrones diferenciales de conectividad en pacientes con migraña crónica en comparación con una población de migrañosos episódicos medida mediante Coherencia en electroencefalografía basal.
3. Identificar las conexiones corticales más relevantes para la clasificación de los grupos de migraña episódica y migraña crónica con respecto a una población de control.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, transversal, de casos y controles.

2. Población a estudio

Se seleccionaron, de entre la población atendida en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), a 87 pacientes migrañosos de los cuales 45 presentaban MC y 42 ME. La clasificación se realizó de acuerdo a los criterios de CIC-III (1). Se seleccionó un grupo control pareado en edad y sexo de 39 pacientes. Los datos sociodemográficos se recogen en la Tabla 3.

Se seleccionaron pacientes con edades entre 18 y 65 años. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de depresión con mal control clínico, trastornos psicóticos, tratamiento con psicofármacos durante el mes previo, historia reciente de abuso de alcohol y drogas, tratamiento con fármacos que se utilizan como preventivos en migraña durante el mes previo, trastorno epiléptico conocido o sospechado o cirugía cerebral previa.

Los pacientes se debían encontrar en periodo interictal, definido como ausencia de dolor de características migrañosas en las 24 horas precedentes al registro. Se les explicó el procedimiento a realizar, indicando la ausencia de riesgos y de dolor, todos los participantes dan su consentimiento mediante la firma de consentimiento informado. El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIM de Valladolid Este.

3. Registro y análisis del EEG

Tras la visita de inclusión de los pacientes realizada en la Unidad de Cefaleas del HCUV, se lleva a cabo el registro electroencefalográfico mediante un equipo Brain Vision® (Brain Products GmbH; Munich; Alemania).

Los registros se obtuvieron mediante electrodos activos localizados de acuerdo con el sistema internacional 10-10 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, C3, C4, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, T8, CP1, CP5, Oz, CP2, CP6) con referencia en el electrodo Cz. La posición de los electrodos utilizados se observa en Figura 2.

TABLA 3: Datos sociodemográficos. Los datos no cumplen con los supuestos paramétricos, se utiliza la mediana y el rango intercuartil: M (IQ).

	n	Edad (años)	Sexo		Duración aparición migraña (años)
			Varón	Mujer	
Migraña episódica	45	35 (19)	34	11	6,8 (7,7)
Migraña crónica	42	42 (18,75)	34	8	25,5 (7,7)
Controles	39	33 (17)	29	10	-

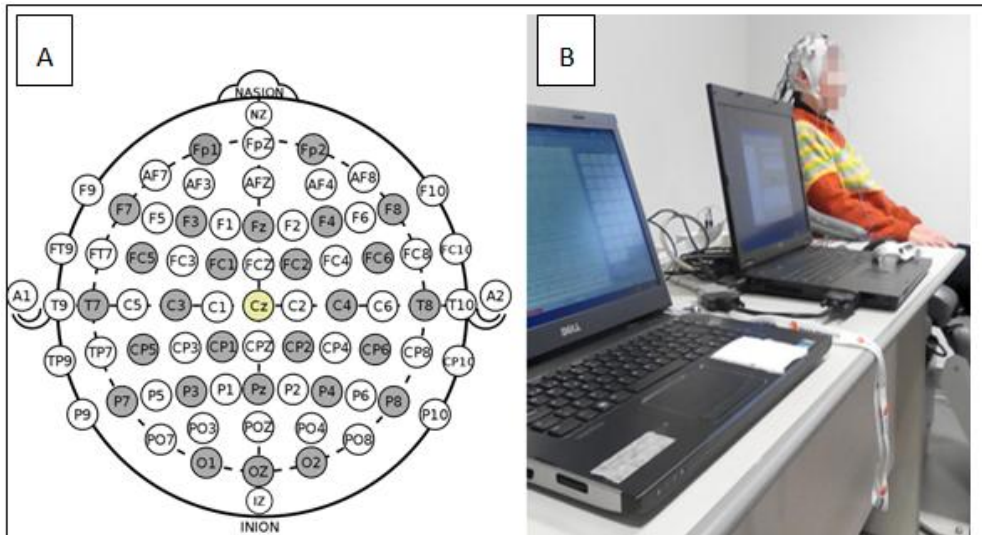


FIGURA 2: A: Posición de los electrodos, en sombreado los electrodos utilizados en el estudio. B: Momento de obtención del trazado del EEG.

Se obtuvieron 10 minutos de actividad EEG espontánea. Para minimizar la presencia de artefactos debidos a tensión muscular y movimiento ocular, los registros se realizaron con los ojos cerrados con el paciente relajado, despierto y en reposo. Durante la prueba se monitorizó su estado para prevenir la somnolencia. El proceso de adquisición se observa en Figura 2.

El proceso de adquisición se realizó a una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Posteriormente, las señales EEG se filtraron con un filtro paso banda de entre 0,1 y 120 Hz, así como un filtro de ranura de 50 Hz para la eliminación de la frecuencia de red. Para seleccionar zonas libres de artefactos se procedió a dividir cada señal del EEG en segmentos de 5 segundos y se seleccionaron los más idóneos, hasta llegar a 5 minutos de registro, mediante inspección visual. Por último, cada señal de EEG se procesó con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) con ventana de *Hamming* entre 1 y 70 Hz.

4. Análisis de datos

Mediante medidas de conectividad aplicadas al EEG, como la Coherencia, es posible determinar la sincronía entre distintos canales del EEG. Una alta Coherencia entre dos canales del EEG, procedentes de dos regiones corticales distintas, implica una alta sincronía y, por tanto, una elevada conectividad entre dichas regiones (24). A partir de los registros de EEG obtenidos, se crearon unas redes definidas por un conjunto de nodos (electrodos del EEG) y la relación entre los mismos (el valor de la Coherencia entre dichos electrodos). Para caracterizar estas redes, se utilizaron cinco

medidas de grafos complementarias entre sí: *strength*, segregación, integración, regularidad y complejidad (25–27).

- *Strength*: medida de la conectividad global de la red, que se interpreta como el promedio de conexiones entre nodos en una red. Se le conoce también como grado de nodo promedio.
- Segregación: medida del número de unidades especializadas en la red. Se mide a través del coeficiente de agrupamiento que es la relación entre el número de triángulos en los que se incluye un nodo y el número total de los posibles que incluyen el mismo. Por lo tanto, evalúa el grado de interconectividad entre un grupo de nodos vecinos alrededor de un nodo central.
- Integración: medida de dispersión que, medida a través de *path length*, analiza el promedio de distancias más cortas para todos los posibles pares de nodos.
- Regularidad: medida de la periodicidad de la red. Analiza el peso de los enlaces para cada nodo (grado). Por lo tanto, una red regular es aquella en la que todos los nodos tienen un grado similar. Para medir esta característica se utilizó la medida *Shannon Graph Entropy*.
- Complejidad: Medida del balance de la red. Es una medida de equilibrio entre redes de elevada regularidad y redes de regularidad casi nula, de forma que una alta complejidad se obtiene para un estado intermedio.

5. Análisis estadístico:

Primero se comprobó si los datos cumplían los criterios de normalidad, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y de homocedasticidad, mediante el test de Levene. Como no cumplieron dichos criterios, se procedió a aplicar un test no paramétrico de comparación de medidas no relacionadas. En particular, se utilizó el test *U* de Mann-Whitney para las comparaciones dos a dos.

RESULTADOS

Una vez calculada la conectividad entre los distintos canales de EEG en los tres grupos bajo estudio (ver anexo, Figura A1), se procedió a analizar los parámetros de grafos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en la conectividad funcional, medida a través Coherencia, en ninguno de los cinco parámetros de grafos utilizados, ni entre controles y pacientes, ni MC y ME. Dichos resultados se muestran en la Figura 3.

En el análisis de cada banda de frecuencia convencional del EEG por separado tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los tres grupos (ver anexo, Figura A2).

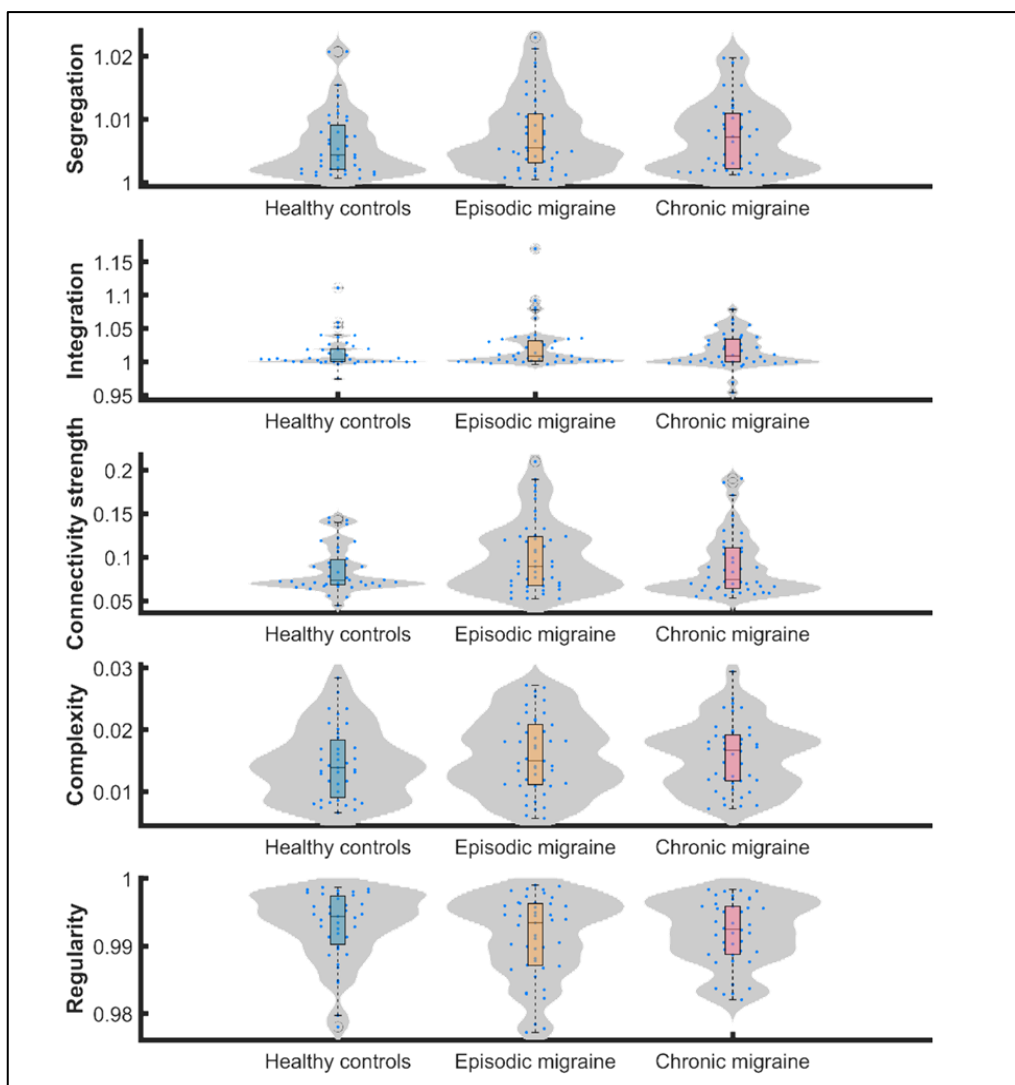


FIGURA 3: Distribución de los parámetros de grafos para los tres grupos obtenidos a partir de la conectividad funcional. Las distribuciones se han representado por medio de *boxplots* y *violinplots*. No se encontraron diferencias significativas para ninguno de los 5 parámetros.

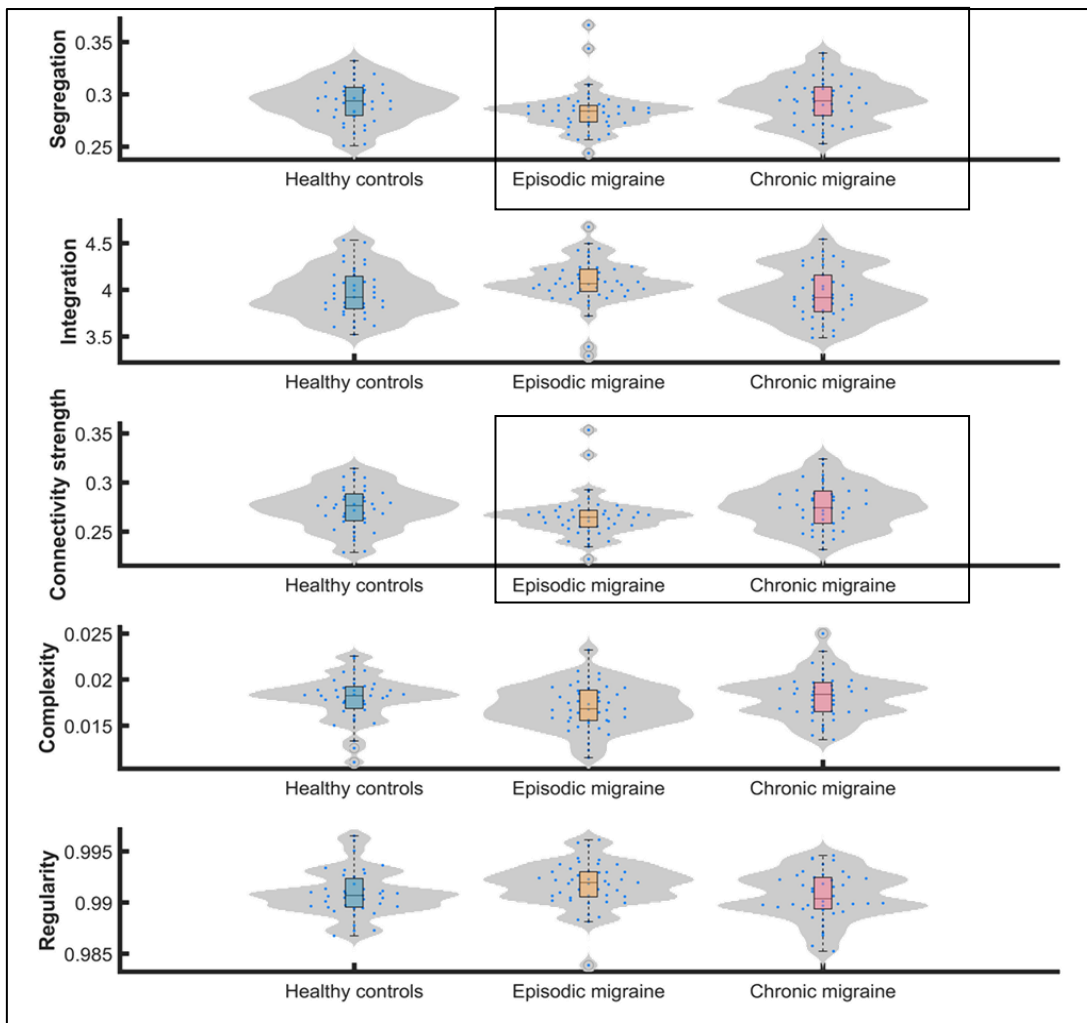


FIGURA 4: Distribución de los parámetros de grafos para los tres grupos obtenidos a partir de la conectividad funcional en la banda de frecuencia concreta de 23,4 – 29,1 Hz. Las distribuciones se han representado por medio de *boxplots* y *violinplots*. Las diferencias significativas se han marcado con un recuadro.

Se realizó un análisis en una región concreta de la banda β_2 (23,4 Hz a 29,1 Hz) la cual había sido identificada en un estudio previo como una banda de frecuencias de interés para la diferenciación entre MC y ME (21). En esta región se encontró un aumento estadísticamente significativo ($p = 0,022$) de la segregación medida mediante coeficiente de agrupamiento en los sujetos con MC en relación a los sujetos con ME. También en esta banda se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$) en la fuerza de la asociación (*strength*) entre sujetos con MC y ME. Estos resultados se muestran en la Figura 4.

En el resto de los parámetros analizados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 4). En la Tabla 4 se recogen los p -valores para cada parámetro analizado.

TABLA 4: Análisis estadístico (*p*-valores) para cada parámetro analizado. Las diferencias significativas se han resaltado en negrita.

	Control vs Paciente	MC vs ME
Coeficiente de agrupamiento	0,227	0,022
<i>Path length</i>	0,531	0,058
<i>Strength</i>	0,314	0,018
Complejidad	0,113	0,128
Regularidad	0,301	0,103

DISCUSIÓN

Antes de iniciar la investigación acerca de la interacción entre las diferentes regiones cerebrales es necesario conocer la activación local en las diferentes regiones corticales. Molina et al. y Hornero et al. caracterizaron, utilizando un abordaje espectral y no lineal respectivamente, las alteraciones que se producen en la esquizofrenia (28, 29). Gómez-López et al. concluyeron que lo que más define al grupo de los migrañosos crónicos frente a los pacientes con migraña episódica es la reducción en la banda θ en la zona frontocentral (21).

Con estos resultados, una vez caracterizada la activación local de las diferentes regiones corticales, el paso natural en la investigación consiste en el estudio de la interacción entre las distintas regiones cerebrales.

El primer estudio que demostró un patrón de conexiones funcionales entre áreas corticales se realizó en la corteza del macaco evidenciando la existencia de redes complejas (30).

Gomez-Pilar et al. (31), demostraron que el patrón de conectividad funcional es diferente en sujetos sanos y aquellos con algunos tipos de patología neuronal o psiquiátrica. Era esperable, por tanto, que los patrones de acoplamiento/sincronía entre diferentes regiones cerebrales en migraña se encontrasen también alterados.

A este respecto, existen un número muy reducido de estudios que aborden el análisis de la conectividad en migraña, lo que hace que el enfoque y los resultados de este estudio tengan una enorme novedad y dificultad en su comparación con estudios anteriores.

Sí hay estudios que analizan la conectividad funcional utilizando la resonancia magnética funcional. Ésta detecta cambios en la actividad de las regiones cerebrales a través de sus efectos sobre el flujo sanguíneo y la oxigenación de la sangre.

Russo et al. (32) demostraron por primera vez una conectividad funcional reducida dentro de las redes frotó parietales derechas, a nivel de la circunvolución frontal medial y corteza anterior dorsal del cíngulo derecha, en pacientes con migraña sin aura sin déficit de funciones ejecutivas clínicamente detectables, durante los períodos interictales. Medida mediante resonancia magnética funcional en estado de reposo.

Tessitore et al. (33) encontraron una conectividad disminuida en las regiones prefrontales y temporales de la red neuronal por defecto que son un conjunto de regiones del cerebro que colaboran entre sí y que podrían ser responsable de gran parte de la actividad cerebral en reposo. Además, estas anomalías funcionales no se relacionaron con anomalías estructurales detectables o características clínicas y neuropsicológicas de los pacientes migrañosos.

Recientemente Soheili-Nezhad et al. (34) demostraron, entre pacientes migrañosos y pacientes sanos, una reducción de la conectividad funcional entre los giros occipital, postcentral y precentral y la corteza insular posterior.

Los tres estudios utilizan la resonancia magnética cerebral en reposo para el estudio de la conectividad funcional cerebral y demuestran alteraciones en la conectividad entre diferentes regiones cerebrales. Cuando se comparan los resultados de los estudios de resonancia magnética con los resultados obtenidos mediante técnicas electrofisiológicas como el EEG, muchos aspectos de los datos difieren claramente. La resonancia tiene una buena resolución espacial pero una resolución temporal pobre. El EEG mide la actividad neuronal más directamente y tienen una mejor resolución temporal, pero tiene una peor resolución espacial con una cobertura anatómica menos completa. Además los nodos de una red en una prueba de resonancia serán regiones localizadas anatómicamente de la imagen, mientras que los nodos de una red en EEG registran en superficie.

Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio a partir de EEG con las características de este, diferenciando entre pacientes migrañosos crónicos y episódicos.

Leiken et al. (35) demostraron en pacientes pediátricos, mediante magnetoencefalografía que los pacientes con migraña crónica eran diferentes de los controles sanos, y de los sujetos con migraña aguda. Así, determinaron que la

cronificación de la migraña puede estar asociada con una elevada excitabilidad cortical, una respuesta neuronal retardada y propagada, además de con una activación aberrante de áreas profundas del cerebro.

Estos resultados podrían compararse con los obtenidos en nuestro estudio ya que el aumento de la segregación y de la fuerza de la asociación de la red responden a un aumento generalizado de la conectividad de la misma que podría sugerir una relación entre la cronicidad de la migraña y un aumento de la hiperexcitabilidad cerebral.

Estos resultados preliminares evidencian una diferencia electrofisiológica entre migraña crónica y episódica que podrían utilizarse en un futuro para la diferenciación de ambas como marcador biológico, ya que hasta este momento la diferencia se basa principalmente en la frecuencia en los días de cefalea. La identificación de estas dos entidades se basa principalmente en la frecuencia de los días de cefalea. Así, en un futuro se podrían diseñar estudios que evalúen la correlación de estos hallazgos con el resto de potenciales marcadores de migraña como la algometría, marcadores analíticos, la expresión, genómica etc.

Este es un estudio preliminar exploratorio que, al realizarse en un único centro, podría mostrar resultados específicos de nuestra población y que no se confirmasen en estudios independientes. Además, este estudio no empleó métodos de localización de fuentes cerebrales, por lo que investigaciones futuras deberán abordar el estudio de las regiones cerebrales responsables de de la conectividad característica del EEG en migraña crónica y episódica.

CONCLUSIONES

1. No se encontraron patrones diferenciales de conectividad en pacientes migrañosos en comparación con una población control medida mediante Coherencia en electroencefalografía basal.
2. Los análisis de conectividad funcional mostraron un aumento en la segregación y la fuerza de la asociación en la migraña crónica en comparación con la migraña episódica.
3. Se necesitan estudios adicionales para identificar las conexiones corticales más relevantes para la clasificación de los grupos de migraña episódica y migraña crónica con respecto a una población de control.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1–211.
2. WHO | World report on ageing and health 2015. WHO [Internet]. [cited 2019 Feb 12]. Available from: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>.
3. Guerrero ÁL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Peñas ML, et al. Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011; 51(2):226–31.
4. Fernández-de-Las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C, Palacios-Ceña D, Jiménez-Sánchez S, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and comorbidity with other conditions. *J Headache Pain*. 2010; 11(2):97–104.
5. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014; 348:g1416.
6. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008; 48(8):1157–68.
7. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008; 48(1):16–25.
8. S.L.U 2019 Viguera Editores. Sánchez-del-Río González M. Migraña: la ignición del cerebro. *Rev Neurol* 2013;57 (11):509-514.
9. Pascual J. Cefalea y migraña. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019; 12(71):4145–53.
10. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci*. 2015; 35(17):6619–29.
11. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(3):235–9.

12. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambolor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013; 81(14):1191–6.
13. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001; 89(2–3):107–10.
14. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain*. 2013; 14(1):65.
15. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013; 154 Suppl 1.
16. Magis D, Viganò A, Sava S, Elia TS d', Schoenen J, Coppola G. Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia*. 2013; 33(8):526–39.
17. Charles A. The Evolution of a Migraine Attack – A Review of Recent Evidence. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013; 53(2):413–9.
18. Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R. M., & Alonso, M. T. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 32, pp. 69-82). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. [date unknown].
19. Sandrini G, Friberg L, Jänig W, Jensen R, Russell D, Sanchez del Río M, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. *Eur J Neurol*. 2004; 11(4):217–24.
20. Bjørk M, Stovner LJ, Hagen K, Sand T. What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta Neurol Scand, Suppl*. 2011; (191):56–63.
21. Gómez López de San Román C, Gomez Pilar J, Navarrete Pérez JJ et al. Análisis espectral de actividad electroencefalográfica basal en pacientes migrañosos. *Neurología* 2017; Suppl: 20.

22. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10:186.
23. Sand T. EEG in migraine: a review of the literature. *Funct Neurol*. 1991; 6(1):7–22.
24. Alducin Castillo J, Yáñez Suárez O, Brust Carmona H, Alducin Castillo J, Yáñez Suárez O, Brust Carmona H. Análisis electroencefalográfico de la conectividad funcional en habituación por teoría de gráficas. *Revista mexicana de ingeniería biomédica*. 2016; 37(3):181–200.
25. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010; 52(3):1059–69.
26. Gomez-Pilar J, Poza J, Bachiller A, Gómez C, Núñez P, Lubeiro A, et al. Quantification of Graph Complexity Based on the Edge Weight Distribution Balance: Application to Brain Networks. *Int J Neural Syst*. 2018; 28(1):1750032.
27. Gomez-Pilar J, Poza J, Gómez C, Northoff G, Lubeiro A, Cea-Cañas BB, et al. Altered predictive capability of the brain network EEG model in schizophrenia during cognition. *Schizophr Res*. 2018; 201:120–9.
28. Molina V, Bachiller A, Suazo V, Lubeiro A, Poza J, Hornero R. Noise power associated with decreased task-induced variability of brain electrical activity in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 266(1):55–61.
29. Hornero R, Abásolo D, Jimeno N, Sánchez CI, Poza J, Aboy M. Variability, regularity, and complexity of time series generated by schizophrenic patients and control subjects. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006; 53(2):210–8.
30. Stephan KE, Hilgetag C, Burns GAPC, O'Neill MA, Young MP, Kotter R. Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2000; 355(1393):111–26.
31. Gomez-Pilar J, Luis-García R de, Lubeiro A, Uribe N de, Poza J, Núñez P, et al. Deficits of entropy modulation in schizophrenia are predicted by functional connectivity strength in the theta band and structural clustering. *Neuroimage Clin*. 2018; 18:382–9.

32. Russo A, Tessitore A, Giordano A, Corbo D, Marcuccio L, De Stefano M, et al. Executive resting-state network connectivity in migraine without aura. *Cephalalgia*. 2012; 32(14):1041–8.
33. Tessitore A, Russo A, Giordano A, Conte F, Corbo D, De Stefano M, et al. Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. *J Headache Pain*. 2013; 14(1):89.
34. Soheili-Nezhad S, Sedghi A, Schweser F, Eslami Shahr Babaki A, Jahanshad N, Thompson PM, et al. Structural and Functional Reorganization of the Brain in Migraine Without Aura. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10.
35. Leiken KA, Xiang J, Curry E, Fujiwara H, Rose DF, Allen JR, et al. Quantitative neuromagnetic signatures of aberrant cortical excitability in pediatric chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2016; 17(1).

ANEXOS

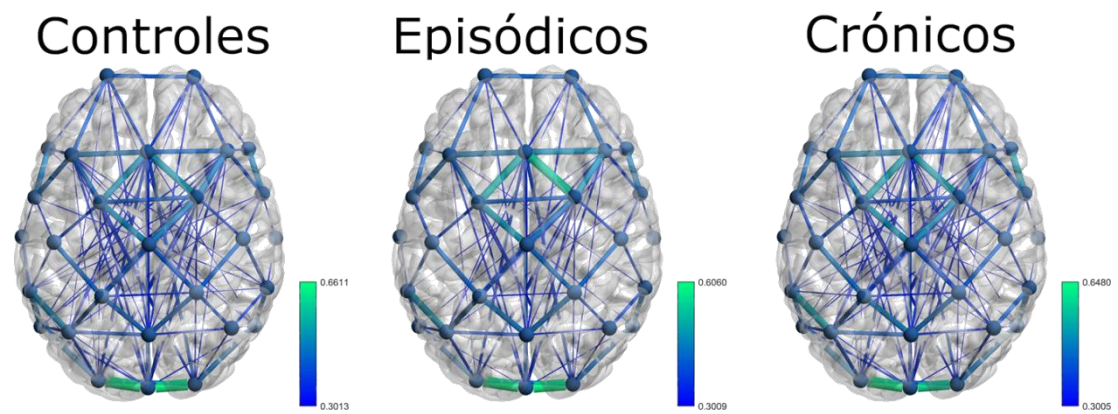


FIGURA A1: Análisis de la conectividad cerebral mediante grafo en los tres grupos a estudio.

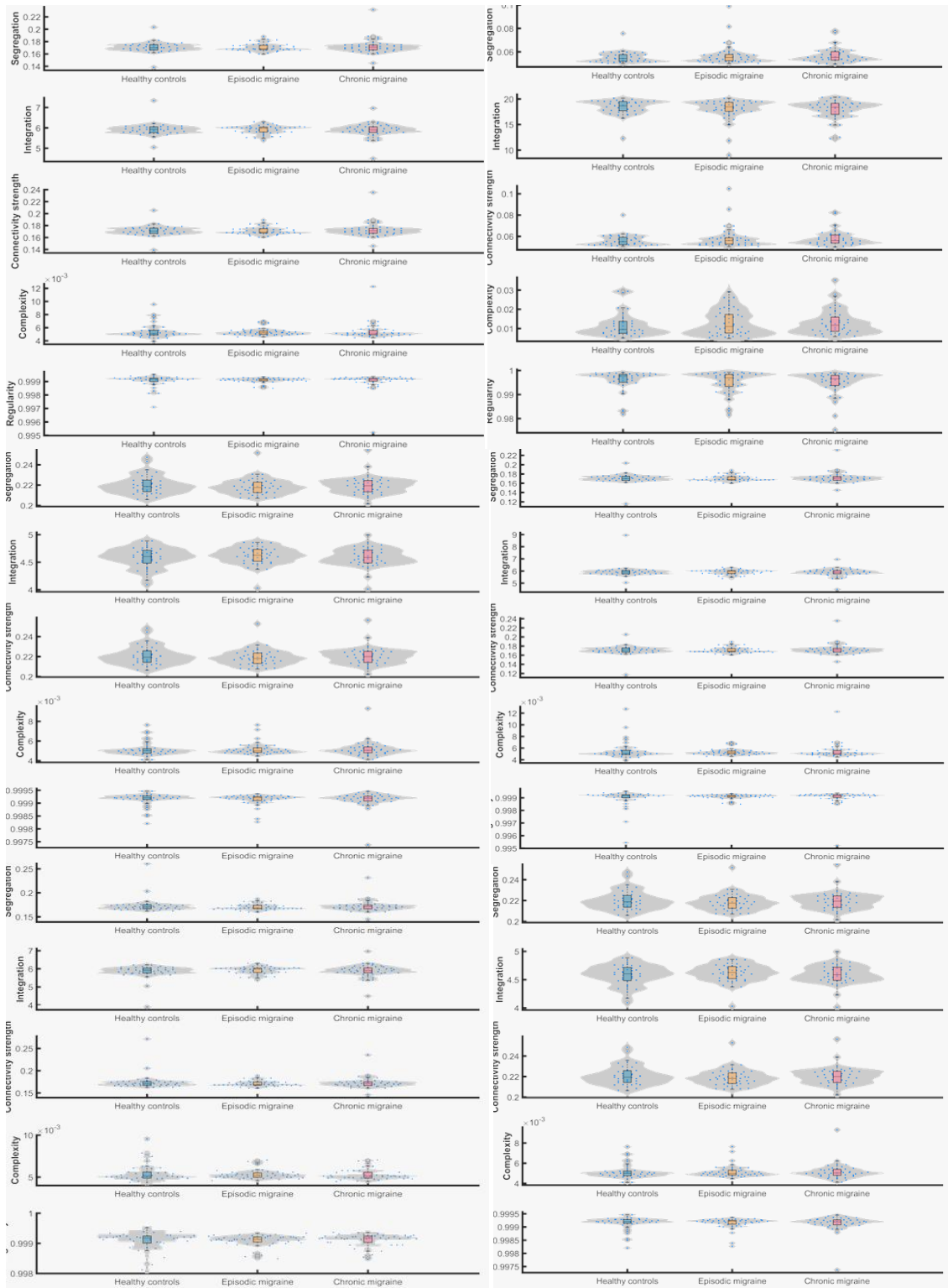


FIGURA A2: Distribución de los parámetros de grafos para los tres grupos obtenidos en cada banda de frecuencia convencional a partir de la conectividad funcional. Las distribuciones se han representado por medio de *boxplots* y *violins*. No se encontraron diferencias significativas para ningún parámetro o banda de frecuencia.