



Universidad de Valladolid

**ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA Y EL
BALANCE FRECUENCIAL DEL
ELECTROENCEFALOGRAMA EN MIGRAÑA
PARA SU IDENTIFICACIÓN COMO
POSIBLES BIOMARCADORES**

David Duval Melchor

Trabajo de fin de grado tutelado por:

Ángel Luis Guerrero Peral

(Neurólogo, Servicio de Neurología HCUV)

Javier Gómez Pilar

(Ingeniero de telecomunicaciones, Grupo de Ingeniería Biomédica,
UVa)

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1. Concepto y prevalencia de la migraña.....	2
2. Clasificación	2
3. Fisiopatología.....	4
4. Electroencefalografía en migraña	5
5. Diferencias entre ME y MC.....	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
MATERIALES.....	8
MÉTODOS	9
1. Análisis de datos	9
2. Análisis estadístico	11
RESULTADOS	11
1. Análisis de ACW.....	11
2. Análisis de PLE	12
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

Introducción

El electroencefalograma (EEG) no se usa de manera rutinaria en el diagnóstico de migraña, sin embargo, en los últimos años se ha podido comprobar su utilidad en el campo de la investigación de esta patología. En este estudio, planteamos un análisis de la señal de EEG desde un punto de vista frecuencial y temporal, con el objetivo de encontrar diferencias en los patrones característicos de la dinámica neuronal cortical en las diferentes situaciones clínicas de migraña y en comparación con controles sanos.

Materiales y métodos

Se utilizaron registros de EEG en periodo interictal de 105 individuos (35 con migraña episódica, 35 con migraña crónica y 35 controles). Se realizó un análisis comparativo entre los tres grupos, usando dos parámetros no utilizados hasta ahora en migraña en la literatura reciente; *power law exponent* (PLE) para el balance frecuencial entre ondas rápidas y lentas y *autocorrelation window* (ACW) para el análisis temporal (recurrencia de la señal) del EEG.

Resultados

Se encontraron reducciones estadísticamente significativas de ambos valores (PLE y ACW) en el grupo de pacientes con migraña crónica con respecto al grupo de migraña episódica en regiones del córtex parietal y frontal izquierdo, y occipito-parietal derecho. En la comparación de ambos tipos de migraña con el grupo control apenas se encontraron diferencias.

Conclusiones

Este estudio muestra diferencias en los patrones de dinámica neuronal cortical entre pacientes con migraña episódica y migraña crónica, lo que podría estar relacionado con el proceso de cronificación de la enfermedad. Las diferencias en la regularidad de la señal y en el balance de frecuencias podrían utilizarse en el futuro como biomarcadores para evaluar el pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave

Migraña, electroencefalograma, ACW, PLE.

INTRODUCCIÓN

1. Concepto y prevalencia de la migraña

La migraña es un tipo de cefalea primaria muy frecuente en la población. Supone un trastorno incapacitante para los pacientes que la padecen.

La última definición de migraña, recogida en la tercera Clasificación Internacional de Cefaleas (*International Classification of Headache Disorders* [ICHD III]) implica la presencia de episodios de cefalea generalmente unilateral y pulsátil de entre 4 y 72 horas de duración, con intensidad moderada o intensa y acompañada de síntomas como foto o fonofobia, sensación nauseosa y/o vómitos, y que empeora con la actividad física (1) (TABLA 1).

Es una de las patologías que implica un mayor número de actos médicos, tanto en atención primaria como en atención hospitalaria. La prevalencia en estudios de base poblacional está en torno al 12% en adultos (17% en mujeres, 7% en hombres) (2). Se sabe además, que tiene cierto componente hereditario, hasta en la mitad de los pacientes se pueden encontrar antecedentes familiares de migraña (3).

Además de su alta prevalencia, es la tercera causa de años vividos con discapacidad en todo el mundo (4) (5). Genera, además, unos importantes gastos sociosanitarios tanto directos como indirectos (6).

2. Clasificación

La migraña se puede dividir en migraña con o sin aura. En el primer caso el dolor se ve precedido o acompañado de fenómenos neurológicos focales transitorios. Estos fenómenos pueden ser visuales, sensitivos, motores, del lenguaje, tronco encefálicos o retinianos y para considerarse aura, deben ser totalmente reversibles (1) (TABLA 2).

Criterios diagnósticos de migraña sin aura (1)	
A.	Al menos 5 crisis que cumplan los criterios B-D
B.	Episodios de cefaleas entre 4 y 72 horas de duración (no tratadas o tratadas sin éxito)
C.	La cefalea presenta al menos 2 de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none">1. Localización unilateral2. Carácter pulsátil3. Dolor de intensidad moderada-severa4. Empeora o condiciona el abandono de la actividad física habitual
D.	Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea: <ol style="list-style-type: none">1. Náuseas y/o vómitos2. Fotofobia y fonofobia
E.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña sin aura (ICHD III)

Criterios diagn3sticos de migraña con aura (1)
<p>A. Al menos 2 crisis que cumplan los criterios B y C</p> <p>B. Uno o m3s de los sntomas de aura siguientes totalmente reversibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Visuales 2. Sensitivos 3. Del habla o lenguaje 4. Motores 5. Troncoencef3licos 6. Retinianos <p>C. Al menos 2 de las siguientes 4 caractersticas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresi3n gradual de al menos uno de los sntomas del aura durante un periodo \geq 5 minutos, y/o dos o m3s sntomas se presentan consecutivamente 2. Cada sntoma del aura tiene una duraci3n de entre 5-60 minutos 3. Al menos uno de los sntomas del aura es unilateral 4. El aura se acompaña o se sigue antes de 60 minutos de cefalea <p>D. Sin mejor explicaci3n por otro diagn3stico de la ICHD-III y se ha descartado un accidente isqu3mico transitorio</p>

Tabla 2. Criterios diagn3sticos de migraña con aura (ICHD III)

De acuerdo con su frecuencia, la migraña se divide, por convenio, en Migraña epis3dica (ME) y migraña cr3nica (MC). En la MC el paciente presenta al menos 15 d3as al mes de cefalea durante un periodo de al menos 3 meses; al menos 8 de los d3as al mes que el paciente presenta dolor, 3ste debe tener caractersticas migrañosas. En la ME hay 14 o menos d3as al mes de cefalea (TABLA 3). La migraña es din3mica, de forma que por evoluci3n natural puede pasar de ME a MC, y con los tratamientos preventivos, podemos mejorar una MC transform3ndola en una ME (7).

Dentro de la migraña epis3dica, es posible distinguir dos subtipos: (i) ME de baja frecuencia (0-9 d3as de migraña/mes) y (ii) ME de alta frecuencia (10-14 d3as de migraña/mes). Un 6% de pacientes pasa de una forma de ME de baja frecuencia a una ME de alta frecuencia al año. Adem3s, la incidencia de transformaci3n de una migraña epis3dica a una cr3nica es de alrededor de un 3% anual (7).

Criterios diagn3sticos de migraña cr3nica (1)
<p>A. Cefalea (similar a la migraña o similar a cefalea tipo de tensi3n) en \geq 15 d3as/mes durante > 3 meses, y cumple los criterios B y C</p> <p>B. Ocurre en un paciente que ha tenido al menos cinco ataques que cumplen los criterios B-D para 1.1 Migraña sin aura y/o criterios B y C para 1.2 Migraña con aura</p> <p>C. En \geq 8 d3as/mes durante > 3 meses, cumpliendo cualquiera de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios C y D de 1.1 Migraña sin aura 2. Criterios B y C de 1.2 Migraña con aura 3. El paciente "cree que es migraña de inicio" y que la crisis se alivia con un tript3n o derivado de ergotamina <p>D. No se explica mejor por otro diagn3stico ICHD-III</p>

Tabla 3. Criterios diagn3sticos de migraña cr3nica (ICHD III)

Se han identificado numerosos factores de riesgo de desarrollo de transformación de una ME a MC. Entre ellos están el número de crisis (si se presentan episodios de cefalea más de 10 días al mes), estrés, apnea del sueño, obesidad, depresión, uso excesivo de analgésicos y uso excesivo de cafeína (8).

3. Fisiopatología.

Existen actualmente varias teorías sobre los mecanismos que producen migraña, no conociéndose por completo su fisiopatología. Es además importante recordar la existencia de diferentes fases de la enfermedad; pródromos, aura, cefalea y periodos interictales. Entendiendo los mecanismos fisiopatológicos se podría comprender cómo y por qué se produce cada una de las fases además de los mecanismos de transformación a migraña crónica.

Las teorías actuales están centradas en procesos neurofisiológicos específicos que afectan al sistema trigémino-vascular, como la sensibilización, la habituación o la hiperexcitabilidad (9).

El sistema trigémino-vascular está relacionado con la producción del dolor y con las manifestaciones autonómicas y visuales que pueden acompañar a la cefalea (9). La activación de nociceptores meníngeos y vasculares provoca un cambio en la modulación central del dolor, lo que da lugar al inicio de la migraña (10). En el aura, y quizá el inicio de episodios de dolor sin aura, se produce un proceso de despolarización de neuronas corticales, a lo que sigue un cambio en el flujo sanguíneo cerebral. A este fenómeno se le conoce como depresión cortical propagada (DCP). Esta onda comienza en la corteza visual primaria del lóbulo occipital y se propaga a una velocidad de alrededor de 3 mm/min y provoca cambios hemodinámicos a nivel cerebral, en concreto primero se produce hiperemia y después oligohemia (11).

Se conoce como sensibilización a una amplificación de las señales nerviosas que desencadenan una hipersensibilidad al dolor.

Debido a este proceso, los pacientes experimentan fenómenos de hiperalgesia (respuesta exagerada ante estímulo doloroso) y alodinia (dolor frente a estímulo no doloroso). Este incremento en la excitabilidad neuronal puede explicarse por la exposición a determinados péptidos de carácter proinflamatorio (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocinina A) que se liberan durante los ataques de migraña y producen sensibilización, en primer lugar periférica y después central (12)

Una excitabilidad cerebral anormal puede estar detrás de la susceptibilidad para sufrir ataques de migraña. Los pacientes migrañosos suelen presentar una hipersensibilidad a estímulos sobre todo luminosos, pero también auditivos o sensitivos. Se han realizado estudios mediante resonancia magnética funcional cerebral y magnetoencefalografía, focalizándose en el córtex occipital que han aportado evidencia en el rol de la hiperexcitabilidad cortical a este nivel que relaciona directamente eventos anormales eléctricos y metabólicos con el comienzo de la DCP y el ataque de dolor (13)

Otro rasgo neurofisiológico que se ve alterado en la migraña es la habituación. Se trata de un mecanismo fisiológico en el que hay una disminución de la respuesta a un estímulo después de la exposición repetida al mismo a lo largo del tiempo. En el caso de la migraña, mediante el uso de potenciales evocados visuales se ha podido observar que existe un déficit de habituación en periodo interictal en el córtex visual (14).

El término conectividad funcional caracteriza las interacciones neurofisiológicas que se producen entre las diferentes regiones cerebrales. Estas interacciones pueden estudiarse mediante las correlaciones temporales de la actividad neuronal empleando resonancia magnética funcional (fMRI) o técnicas neurofisiológicas como la electroencefalografía. Es, por tanto, un método de observación de la dinámica neuronal cortical, que va más allá de la conectividad estructural impuesta por la anatomía y dota de una dimensión temporal al estudio de la actividad cerebral. Las técnicas de imagen nos proporcionan una gran definición espacial y requieren de un soporte tecnológico mayor. Técnicas neurofisiológicas como la electroencefalografía están más disponibles a la cabecera del paciente y dan una mayor información funcional que espacial. En el caso de la migraña, se ha podido comprobar como esta conectividad está alterada, presentándose fluctuaciones temporales sustanciales en las características funcionales de los pacientes (15).

4. Electroencefalografía en migraña

La electroencefalografía es un método neurofisiológico que recoge la actividad eléctrica cortical mediante el uso de electrodos sobre el cuero cabelludo. El electroencefalograma (EEG) se obtiene gracias a las variaciones que existen en el potencial eléctrico transmembrana y que dependen también de su propia citoarquitectura.

El EEG se visualiza como una onda continua en cada uno de los electrodos colocados sobre el cuero cabelludo que representa el potencial eléctrico que registra dicho electrodo a lo largo del tiempo. Las ondas de actividad se clasifican en bandas de

frecuencia: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (30-70 Hz).

Dependiendo del estado en el que se encuentre la persona, la banda de frecuencia dominante será distinta. Así, en un estado de concentración y alerta se registra un EEG donde predominantemente aparecerán ondas de tipo beta, mientras que en un estado de relajación con los ojos cerrados la onda predominante es habitualmente alfa.

La morfología de las ondas y el estado en el que habitualmente predominan se puede observar en la *FIGURA 1*.

El registro electroencefalográfico no se utiliza de manera rutinaria en el diagnóstico de la migraña, que es fundamentalmente clínico. Sin embargo, en los últimos años se ha podido demostrar la utilidad de la electroencefalografía sobre todo en el campo de la investigación. En este sentido se ha comprobado por ejemplo, como una serie de estímulos auditivos repetidos en un paciente migrañoso, provocan una alteración en la habituación cortical de los mismos, lo que sugiere una disritmia entre el tálamo y la corteza (16).

En una revisión reciente sobre el uso del EEG en la migraña se hace referencia a su utilidad, remarcando los nuevos métodos de análisis de la conectividad funcional en combinación con las pruebas de neuroimagen. También se plantean algunos hallazgos que se han podido evidenciar, como que los cambios en la frecuencia del EEG bajo estimulación visual repetitiva, son diferentes entre pacientes migrañosos con y sin aura y a su vez diferentes en comparación con controles sanos (17).

A su vez se ha comprobado que no existen cambios evidentes en el EEG durante el aura migrañosa, lo que puede indicar la complejidad que existe detrás de la DCP (17).

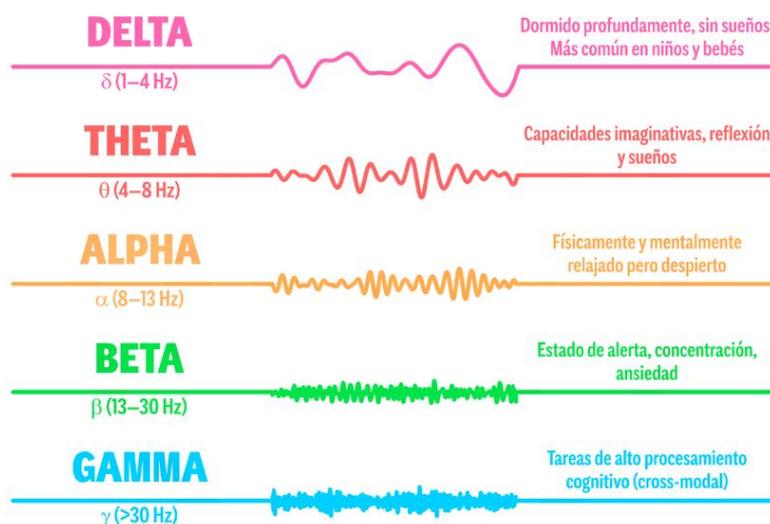


Figura 1. Ondas cerebrales en el EEG junto con el estado en el que habitualmente predominan, así como el rango de frecuencias de cada una.

5. Diferencias entre ME y MC

Se pueden observar diferencias tanto funcionales como estructurales entre pacientes ME y MC.

En el análisis funcional de la dinámica neuronal de pacientes migrañosos mediante EEG, se ha podido comprobar como existían diferencias entre aquellos ME y MC. Concretamente, en un estudio reciente que analiza las bandas espectrales del EEG se propone una banda de frecuencia entre 24.1 Hz y 29.8 Hz para discriminar entre ambos grupos (18)

También se han podido encontrar diferencias estructurales entre ME y MC recurriendo al estudio por resonancia magnética (RM). Pacientes con mayor número de ataques migrañosos tienen un córtex somatosensorial, giro cingulado y giro temporal inferior más gruesos en comparación con los pacientes con menor número de episodios (19). Así mismo, estudios realizados en MC han mostrado cambios volumétricos en amígdala, putamen, hipocampo y tronco del encéfalo (20).

Usando la RM funcional se puede analizar como estas diferencias estructurales afectan a la conectividad funcional cerebral, habiéndose encontrado en pacientes migrañosos un refuerzo de conexiones subcorticales asociadas con el procesamiento del dolor y un debilitamiento de conexiones corticales relacionadas con la hiperexcitabilidad. Los resultados sugieren además, que los mecanismos de alteración de la conectividad estructural son distintos entre MC y ME (21).

HIPÓTESIS

1. La migraña podría presentar patrones característicos diferenciados en la dinámica neuronal cortical medida mediante la electroencefalografía, incluso en periodo interictal
2. Estos patrones podrían ser característicos a su vez de subgrupos de esta patología, como los pacientes con migraña crónica y migraña episódica
3. Las alteraciones neuronales de la migraña deberían manifestarse en la actividad eléctrica cortical tanto a nivel temporal como a nivel frecuencial

OBJETIVOS

1. Realizar un análisis de la dinámica neuronal desde el punto de vista espectral y temporal de la actividad electroencefalográfica en diferentes situaciones clínicas de migraña

2. Comparar los parámetros extraídos del trazado electroencefalográfico en pacientes migrañosos respecto a una población control pareada, así como entre pacientes con migraña crónica y migraña episódica
3. Comprobar si los hallazgos encontrados en este estudio son coherentes con un estudio previo en el que se analizó la dinámica espectral en pacientes con migraña y controles

MATERIALES

1. Sujetos

Se utilizó el registro de EEG previamente adquirido de 70 pacientes (35 con migraña crónica y 35 con migraña episódica de baja frecuencia) atendidos en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), así como 35 controles sanos. Los criterios diagnósticos de migraña se basaron en la clasificación de la ICHD-3.

El registro se realizó en periodo interictal (sin ataques de migraña en las 24 horas anteriores o posteriores al registro). Se excluyeron además los sujetos con edades inferiores a 18 y superiores a 65 años y aquellos que estaban siendo tratados con terapia psicofarmacológica por poder interactuar con el trazado EEG (22). Los datos sociodemográficos se incluyen en la *TABLA 3*.

2. Registro de EEG

Para la adquisición de los registros electroencefalográficos se utilizó un equipo Brain Vision®. Se colocó a los sujetos un gorro con electrodos. Se introdujo un gel conductor entre el cuero cabelludo y los electrodos, para mejorar el contacto y reducir la impedancia.

El registro se obtuvo por medio de 28 electrodos de EEG mediante el sistema internacional de 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 se indica en la *FIGURA 2*.

Se registraron 10 minutos de actividad EEG, con los sujetos sentados, despiertos, relajados y con los ojos cerrados, lo que se correspondería con una banda de frecuencia predominante alfa. Se monitorizó el estado de los sujetos durante el registro para prevenir somnolencia.

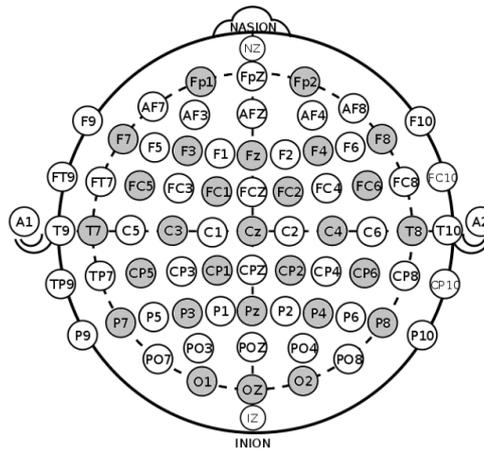


Figura 2. Posición de los electrodos en el registro EEG siguiendo el sistema internacional 10-10.

La adquisición del EEG se realizó con una frecuencia de muestreo de 500 Hz, con un filtro *hardware* paso banda entre 0.008 y 120 Hz, con un filtro de ranura a 50 Hz para eliminar la interferencia de la red eléctrica. Las señales se dividieron en segmentos de 5 segundos, y se seleccionaron mediante inspección visual 60 épocas libres de artefactos como ruido muscular. Cada señal se procesó finalmente con un filtro FIR (*Finite Impulse Response*), con ventana de Hamming entre 1.5 y 70 Hz

MÉTODOS

1. Análisis de datos

Para analizar si existen diferencias en la actividad electroencefalográfica espontánea entre pacientes con migraña crónica, episódica y controles, se utilizaron 2 medidas que evalúan la distribución de la potencia (*Power Law Exponent*, PLE) y la recurrencia de la señal del EEG (*Autocorrelation Window*, ACW)

A) **Power Law Exponent (PLE):** Esta medida se encuadra en el ámbito del análisis espectral de señales. El análisis espectral de una señal busca la descomposición de la misma en los diversos componentes del espectro de frecuencias. Para el análisis de las características espectrales del EEG se recurre a la estimación de la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, PSD).

La PSD es una curva que nos indica la potencia de una señal en cada una de sus frecuencias. El valor de la medida que utilizamos, PLE, se obtiene a partir de la curva de la PSD utilizando ejes logarítmicos. Se realiza una regresión lineal y se extrae el valor de la pendiente de la recta para tomarlo como el valor PLE (*FIGURA 3*). Nos indica el balance frecuencial entre ondas rápidas y lentas.

B) **Autocorrelation Window (ACW):** Esta medida se encuadra en el ámbito del análisis temporal. La ventana de autocorrelación es una medida que indica la

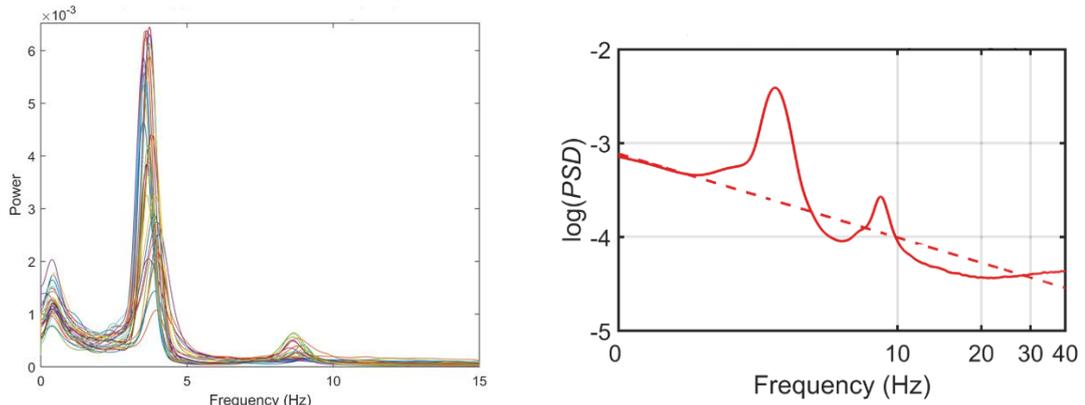


Figura 3. Proceso de obtención del PLE. En la parte de la izquierda se muestra un ejemplo de curvas de la PSD de un sujeto en distintas épocas. A la derecha, se muestra la media de esas curvas en escala logarítmica. La pendiente de la recta de regresión (línea punteada) es el valor del PLE.

relación de una señal con una copia retrasada de ella misma. Es una herramienta para encontrar patrones repetitivos en una señal como el EEG, es decir, estima la recurrencia de una señal. Con ella se puede medir el grado de similitud en los patrones de actividad neuronal en diferentes puntos temporales de manera que ACW más largas indican que la actividad neuronal es más recurrente (patrones repetitivos) a lo largo del tiempo. En la curva de autocorrelación aparece un lóbulo central (FIGURA 4). El valor de ACW es el ancho de ese lóbulo central cuando la amplitud ha caído hasta su punto medio.

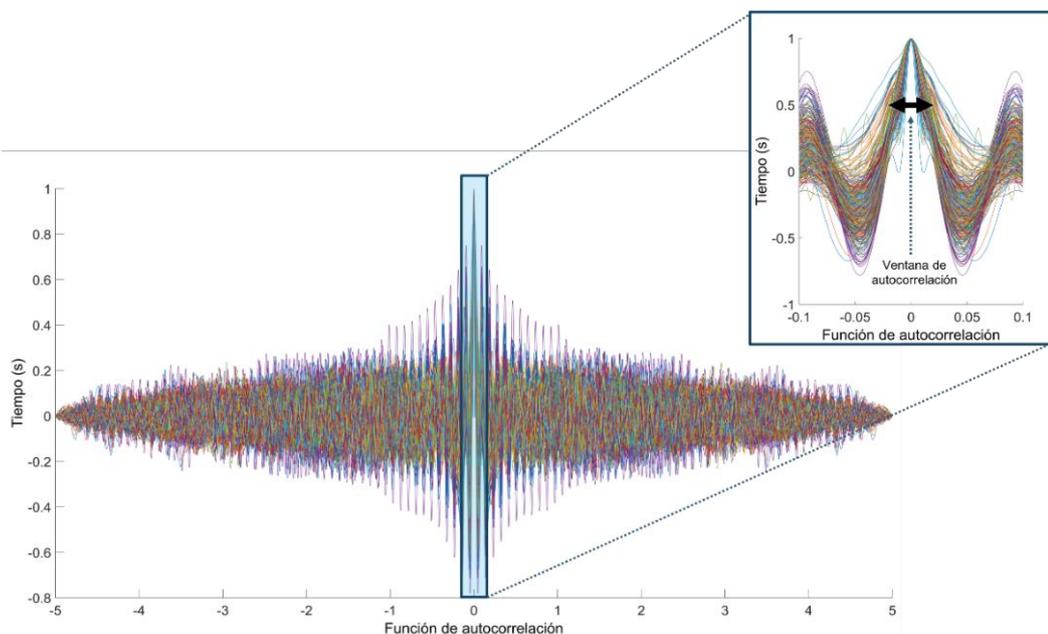


Figura 4. Ejemplo de curva de la función de autocorrelación con detalle del lóbulo central y la ventana de autocorrelación (ACW)

2. Análisis estadístico

Se comprobó que los datos muestrales no cumplían condiciones de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Por ello, se utilizó el test no paramétrico de Kruskal Wallis para comparar las edades de las tres muestras independientes. Para comparar las muestras individualmente se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Los datos se presentan en la *TABLA 3*.

Para la comparación entre los tres grupos de los valores obtenidos en los parámetros usados en este estudio (PLE y ACW), se fijó el umbral de significación en 0.05.

RESULTADOS

1. Análisis de ACW

En cuanto al análisis global (ver *FIGURA 5*), se encontró una reducción estadísticamente significativa del valor de ACW en la comparación entre pacientes MC y controles C en la zona parietal izquierda ($p < 0.05$).

Entre pacientes MC en comparación con ME también se encontraron reducciones significativas del valor de ACW en regiones del córtex parietal y frontal izquierdo, y occipito-parietal derecho. En determinadas zonas de estas regiones, se observaron diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.001$. El mapa topográfico comparativo se puede observar en la *FIGURA 7*.

	<i>n</i>	Edad (media ± desviación típica)	Sexo		Kruskal- Wallis <i>p</i> -valor (comparación de la edad)	Mann-Whitney <i>p</i> -valor (comparación de la edad)		
			Varones	Mujeres		C vs ME	C vs MC	MC vs ME
Migraña crónica (MC)	35	43.11 ± 11.47	8	27	0.003	0.015	0.001	0.272
Migraña episódica (ME)	35	39.94 ± 10.83	9	26				
Controles (C)	35	33.83 ± 13.46	9	26				

Tabla 3. Datos sociodemográficos con pruebas de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney para la comparación de edades entre muestras. Las diferencias estadísticamente significativas se han remarcado en *negrita*.

En relación con el análisis espacial, se realizó un mapeo topográfico con los valores ACW, apreciándose de forma generalizada valores mayores de ACW en zonas de la línea media del córtex en los tres grupos a estudio MC, ME y C (FIGURA 7).

2. Análisis de PLE

En el análisis global (ver FIGURA 6), se encontró una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.05$) del valor PLE en la región frontotemporal izquierda de los pacientes MC en comparación con los controles C.

Donde se encontraron diferencias estadísticas de manera más generalizada fue en la comparación entre pacientes MC y ME. En particular, se observaron reducciones estadísticamente significativas del valor PLE en regiones del córtex occipito-parietal derecho y parietal izquierdo ($p < 0.05$) llegando en estas mismas zonas a encontrar diferencias en determinadas regiones con un $p < 0.001$ (ver FIGURA 8).

En la comparación entre pacientes ME y controles apenas se encontraron diferencias significativas, salvo en una pequeña región del córtex parietal izquierdo.

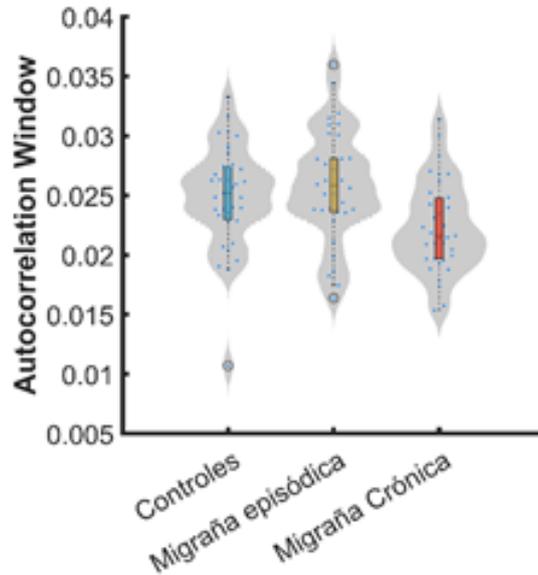


Figura 5. Diagramas de violín con la distribución y densidad del valor de ACW en los tres grupos a estudio.

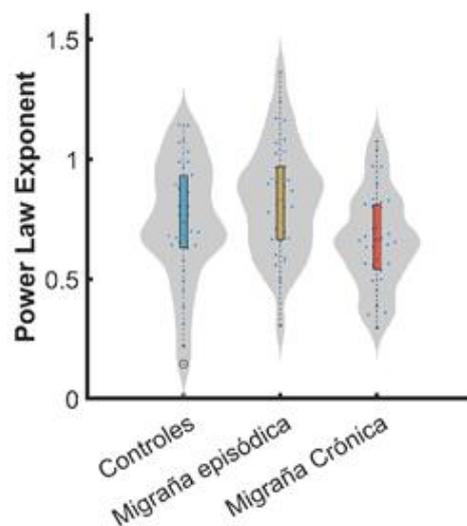


Figura 6. Diagramas de violín con la distribución y densidad de los valores de PLE en los tres grupos a estudio.

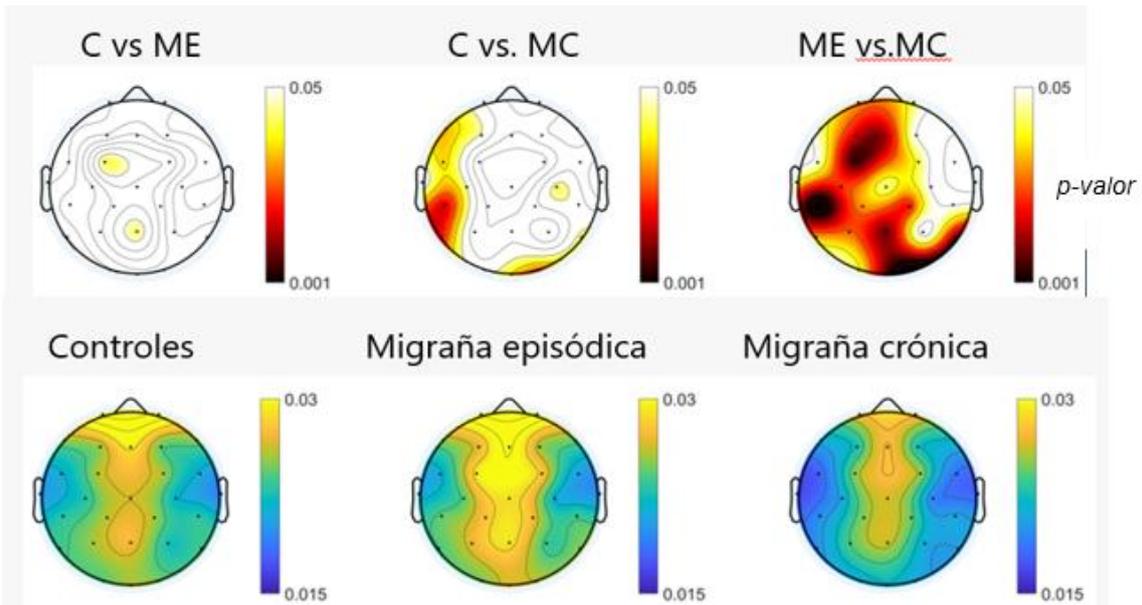


Figura 7. Resultados del parámetro ACW en mapa topográfico. Arriba, comparación estadística entre grupos. Abajo, distribución de los valores en la corteza cerebral en los tres grupos bajo estudio.

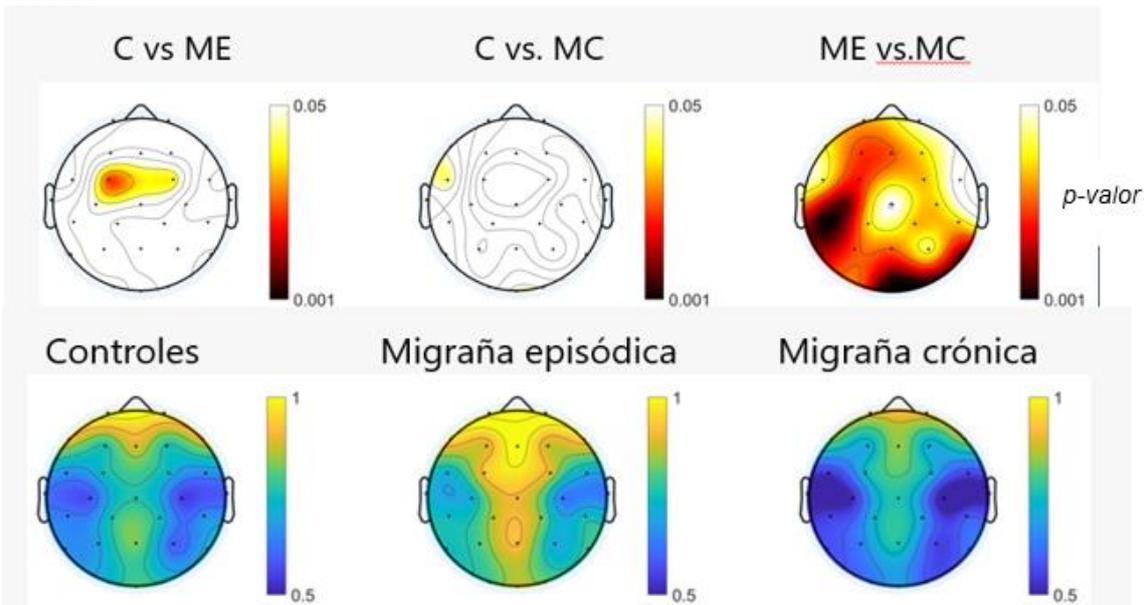


Figura 8. Resultados del parámetro PLE en mapa topográfico. Arriba, comparación estadística entre grupos. Abajo, distribución de los valores en la corteza cerebral en los tres grupos bajo estudio.

Respecto al análisis espacial, se encontraron valores más altos de PLE en zonas del córtex frontal en los 3 grupos a estudio, mientras que los pacientes ME también mostraban valores altos en la zona central (FIGURA 8).

Para la obtención de los valores PLE se calculó primero la curva espectral de potencia en los tres grupos muestrales (ver FIGURA 9). Después se realizó una regresión lineal para obtener el valor medio de las curvas y tomar la pendiente como el valor PLE (FIGURA 10)

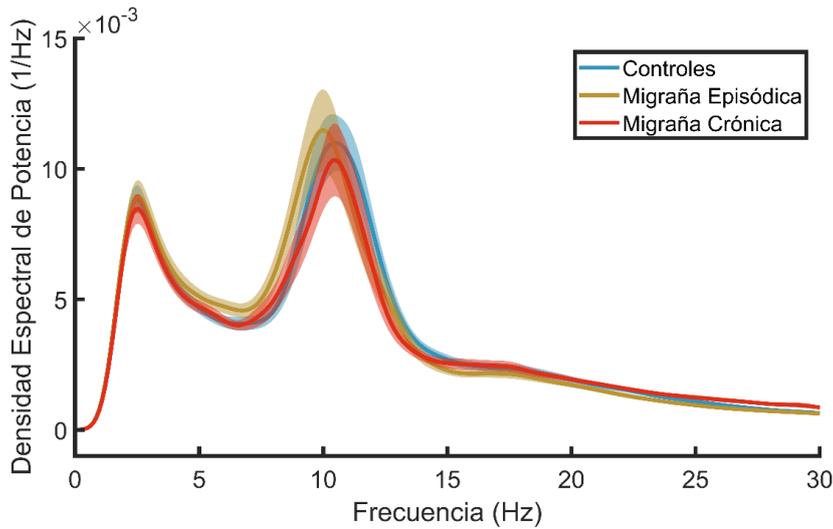


Figura 9. Análisis de la curva espectral de potencia (PSD) para los tres grupos bajo estudio.

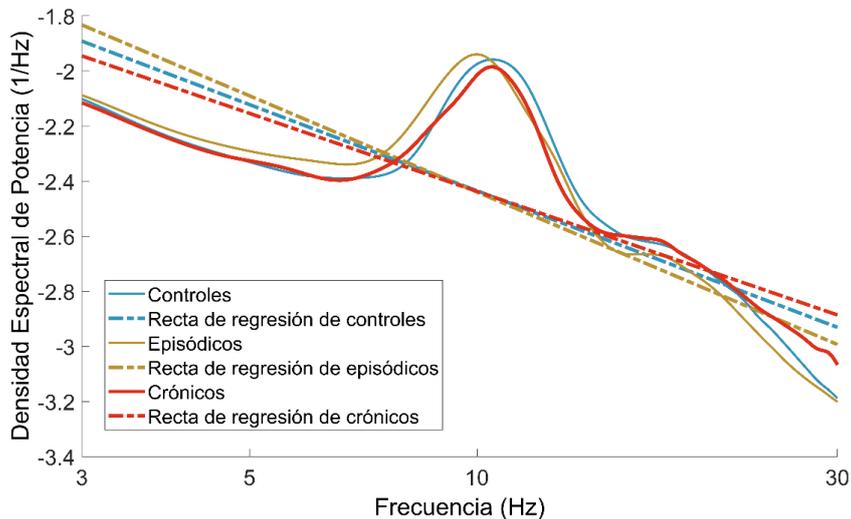


Figura 10. Recta de regresión lineal sobre la densidad espectral de potencia obtenida para extraer el valor PLE en los tres grupos bajo estudio.

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos empleado dos parámetros para analizar desde un punto de vista temporal y frecuencial los patrones de la dinámica neuronal en reposo de pacientes migrañosos y controles sanos. Se ha dividido además a los pacientes en dos subgrupos (ME y MC) con el propósito de identificar diferencias entre ellos respondiendo a los objetivos iniciales. Se han encontrado diferencias significativas entre los tres grupos con lo que se podría sospechar que la dinámica neuronal que presentan es diferente. Por otra parte, la novedad de las medidas empleadas impide la comparación de los resultados con publicaciones previas.

La búsqueda de posibles biomarcadores de migraña ha hecho que en los últimos años se recurra cada vez más al análisis del EEG, buscando diferencias entre pacientes migrañosos y controles para conseguir un método fiable de evaluación de la progresión de la enfermedad, así como de sus mecanismos fisiopatogénicos.

Estudios recientes han llegado a diversas conclusiones basadas en el análisis y procesado de los EEG de pacientes migrañosos:

Ya en 1993, Seri et al.(23) realizaron un mapeo topográfico de EEG en 58 pacientes pediátricos migrañosos con y sin aura. Encontró una serie de alteraciones que seguían un patrón característico. Primero se producía un descenso en la potencia de alfa en el lado contralateral al afectado durante aura visual en todos los pacientes. En segundo lugar, le seguía un incremento bilateral frontal en delta. Finalmente, durante la cefalea, se producía un incremento delta en regiones occipito-temporales.

Bjørk et al. han realizado varios estudios sobre migraña utilizando parámetros obtenidos del análisis del qEEG. Entre los puntos fuertes de sus trabajos cabe destacar que fueron los primeros en diferenciar entre los distintos estadios clínicos de la enfermedad a la hora de obtener los registros. A continuación, se exponen los resultados más relevantes que se obtuvieron:

- Se encontraron pequeños cambios en la banda de frecuencia alfa a lo largo del ciclo de la migraña. La progresión de la enfermedad puede causar estas pequeñas alteraciones en la fisiología del córtex visual, una reducción del pico de frecuencia alfa correlacionado con un aumento en la duración y severidad de los ataques de migraña (24).
- En periodo interictal se encontró un incremento en la actividad zeta y una atenuación de las respuestas fóticas en frecuencias medias en pacientes migrañosos sin aura (25).
- En el periodo preictal (72h antes del ataque) se producía un aumento de la actividad delta en córtex frontal en el lado que se afectaría por migraña mientras que 36h antes del ataque se desarrollaba una mayor actividad asimétrica con aumento de la sensibilidad a estímulos y fotofobia, relacionada con un aumento en la potencia zeta y alfa en el mismo lado (25) (26).

Song y Zhang (27) realizaron un estudio con 40 pacientes migrañosos y 40 controles sanos para analizar la complejidad del EEG previa a un ataque de migraña. Para ello se recurrió a un método analítico basado en la entropía. Los resultados mostraron que la complejidad en el área prefrontal del córtex en el periodo preictal era significativamente mayor que en el periodo interictal, con lo que se podría utilizar como marcador de alerta previa a un episodio de migraña.

Valorando los resultados del análisis espectral obtenidos en los diferentes estudios se puede observar que no existe unanimidad en el patrón de alteración de la dinámica neuronal que precede o sobreviene al ataque de migraña. Las diferencias encontradas pueden radicar en la metodología empleada en los estudios, donde en muchos casos, no se ha diferenciado entre los diferentes estados clínicos de la enfermedad. Por las diferencias en su presentación clínica cabría sospechar, que la afectación de la actividad cortical en pacientes migrañosos no es igual entre pacientes crónicos y episódicos y entre aquellos que presentan aura y los que no. Por ello, la separación de estos pacientes en sus correspondientes subgrupos se hace necesaria a la hora de estudiar sus diferencias.

En este sentido Frid et al. (28) publicaron recientemente un estudio en el que recalca la importancia de la distinción entre pacientes migrañosos con y sin aura. Demostraron que el análisis de la conectividad funcional mostraba diferencias entre ambos grupos, proponiéndolo como un biomarcador sólido para la distinción en estos dos tipos de pacientes. Además, en un enfoque más tradicional del estudio, encontraron que los pacientes sin aura en periodo interictal mostraban un aumento de la conectividad funcional en banda zeta con respecto a los pacientes con aura.

En este estudio se ha tenido presente esa necesidad de diferenciar a los pacientes entre aquellos que presentan migraña episódica y crónica, y se han encontrado diferencias significativas entre ellos. Otra novedad del estudio radica en las medidas empleadas, que no habían sido utilizadas hasta ahora en el contexto del estudio de la migraña en la literatura científica actual.

Por una parte, buscamos realizar un análisis de la actividad cerebral desde un punto de vista temporal. Para ello, utilizamos la ventana de autocorrelación (*Autocorrelation window, ACW*). Este parámetro nos indica como de regular se mantiene la actividad espontánea del córtex, de manera que valores más altos de ACW significan que la actividad permanece igual a lo largo del tiempo.

Las mayores diferencias encontradas fueron entre pacientes MC y ME. Los pacientes MC obtuvieron valores menores de ACW, lo que indica una mayor irregularidad en la continuidad de su actividad cortical con respecto a ME.

Con respecto al análisis espectral, empleamos un parámetro que permite conocer el balance frecuencial del EEG, *Power Law Exponent* (PLE). Como ya se ha explicado, el valor PLE se obtiene de la pendiente de la recta extraída mediante regresión lineal a la PSD con ejes logarítmicos (Figura 3b). Valores más altos de PLE, implican una mayor pendiente y, por lo tanto, una mayor diferencia en el balance frecuencial entre ondas rápidas y ondas lentas (mayor potencia de frecuencias lentas que de rápidas). Valores

bajos de PLE suponen menos pendiente y significan que el ratio entre la potencia de las ondas de alta frecuencia y las de baja frecuencia es más cercano a 1.

De nuevo las mayores diferencias significativas se encontraron entre pacientes MC y ME. Los valores más bajos de PLE se encontraron en MC, indicando que, en ellos, el balance entre ondas rápidas y lentas es más similar.

Las diferencias encontradas en ambos parámetros para MC podrían ser debidas a una mayor afectación de la dinámica neuronal cortical en estos pacientes. Los resultados sugieren que en ellos hay una mayor irregularidad de la actividad eléctrica, sumado a un aumento de potencia en frecuencias rápidas. Estos resultados podrían coincidir con las alteraciones estructurales que se producen en la migraña y que a su vez son distintas entre pacientes ME y MC. Planchuelo et al. (29) analizaron recientemente las diferencias en sustancia gris entre los dos grupos mediante el estudio por RM, encontrando diferencias significativas. Entre los resultados, se encontraron valores menores del área de superficie cortical en MC en comparación con ME, en todas las regiones corticales excepto en la región del polo frontal derecho. Estos datos de afectación siguiendo diferentes patrones estructurales podrían corresponderse con los datos de nuestro estudio, donde las zonas en las que no se han encontrado diferencias significativas de la dinámica cortical pueden ser aquellas donde la afectación estructural ha sido menor. Aunque los parámetros empleados en este trabajo no habían sido utilizados antes en el contexto del estudio de la migraña, sí que se habían usado para el análisis del EEG en otras situaciones. Tal es el caso de Wolff et al.(30) que realizaron un estudio donde demostraron una correlación positiva entre PLE y ACW con el proceso cognitivo de conciencia de uno mismo utilizando una escala SCA (*self-consciousness scale*). Específicamente, encontraron que valores más altos de PLE y ACW se relacionaban con mayores grados de conciencia privada de uno mismo.

Se hace imprescindible una profundización en el estudio de estos parámetros y su relación con los diferentes estados tanto normales como patológicos en los que se puede encontrar la corteza cerebral. El hecho de encontrar diferencias significativas entre grupos puede abrir la puerta a comprender no solo los mecanismos patogénicos subyacentes a la migraña si no también otras situaciones clínicas con afectación de la actividad eléctrica cortical como puede ser la epilepsia.

La búsqueda de biomarcadores fiables y su estandarización de uso en protocolos clínicos, podría ser de ayuda a la hora de prevenir la evolución de la enfermedad migrañosa de su forma episódica a su forma crónica, e incluso se podría utilizar en la prevención y profilaxis del ataque migrañoso. En relación a este enfoque hacia la prevención y anticipación, Martins et al. (31) publicó recientemente un estudio en el que

se empleaban dispositivos EEG portátiles en pacientes migrañosos para identificar los cambios neurofisiológicos que se producían en las horas previas al ataque de migraña. Dada la imprevisibilidad de los ataques migrañosos y su alta prevalencia, el desarrollo de dispositivos portátiles que puedan manejar los pacientes, sumado a nuevos parámetros de análisis de la dinámica neuronal como los que se han usado en este estudio pueden ser clave en los próximos años. El manejo previo y la capacidad de anteponerse y prevenir el ataque migrañoso, desde luego que mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

Este estudio tiene algunas limitaciones a considerar. En primer lugar, se encontraron diferencias significativas en la media de edad entre los pacientes migrañosos y los controles. Este hecho puede influir en la comparación de los resultados entre estos grupos. Sin embargo, donde se encontraron mayores diferencias con los parámetros empleados (ACW y PLE) fue precisamente entre los grupos MC y ME, donde no había diferencias significativas en su edad. En segundo lugar, la novedad de las medidas empleadas en este estudio en el contexto de la migraña hace imposible su comparación con estudios previos. Se hace necesaria la realización de nuevos estudios en la misma línea para comprobar la consistencia de los resultados en otras poblaciones.

CONCLUSIONES

1. Se ha cumplido el objetivo de realizar un análisis temporal y frecuencial de la dinámica espectral en diferentes situaciones clínicas de migraña.
2. Se ha comparado entre los tres grupos a estudio, encontrado diferencias significativas, sobre todo entre el grupo de migraña crónica y migraña episódica:
 - Reducciones del valor autocorrection window (ACW) en migraña crónica vs migraña episódica, en regiones del córtex parietal y frontal izquierdo, y occipito-parietal derecho.
 - Reducciones del valor power law exponent (PLE) en migraña crónica vs migraña episódica, en regiones del córtex parietal izquierdo y occipito-parietal derecho.
3. El hallazgo de diferencias entre MC y ME podría estar relacionado con el proceso de cronificación de la migraña y las alteraciones estructurales y funcionales que acontecen. La profundización en el estudio de parámetros como ACW y PLE y su relación con la migraña, podría convertirlos en biomarcadores fiables para establecer el pronóstico y evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition [Internet]. ICHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. Disponible en: <https://ichd-3.org/>
2. 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.
3. Çimen Atalar A, Yalın OÖ, Aslan H, Baykan B. [What is the impact of having a family history of migraine on migraine characteristics?]. *Agri* 2019;31(3):113-21.
4. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197-223.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390(10100):1211-59.
6. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia* 2011;31(7):837-50.
7. Rosich PP. Migraña crónica: epidemiología e impacto. *Revista de neurología* 2012;54(2):3-11.
8. Carod Artal FJ, Irimia Sieira P, Ezpeleta Echevarri D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *RevNeurol* 2012;54(10):629.
9. Gaul C, Meßlinger K, Holle-Lee D, Neeb L. [Pathophysiology of Headaches]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(6):402-8.
10. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet* 2009;8(7):679-90.
11. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944;7(6):359-90.
12. Montero LAZ, Pretelt F, Millán SP, Gil LN. Sistema trigémino vascular y cefalea. *Universitas Médica* 2013;54(1):92-103.
13. Welch KM. Brain Hyperexcitability: The Basis for Antiepileptic Drugs in Migraine Prevention. *Headache* 2005;45(s1):S25-32.
14. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain* 2002;125(Pt 4):912-22.
15. Lee MJ, Park B-Y, Cho S, Park H, Kim S-T, Chung C-S. Dynamic functional connectivity of the migraine brain: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Pain* 2019;160(12):2776-86.
16. 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.

17. de Tommaso M. An update on EEG in migraine. *Expert Rev Neurother* 2019;19(8):729-37.
18. Exploring EEG Spectral Patterns in Episodic and Chronic Migraine During the Interictal State: Determining Frequencies of Interest in the Resting St... - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32393979>
19. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente-Ruiz A, Brunello F, Chiappino D, de Vries T, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain* [Internet]. 2020;21(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189559/>
20. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache* 2017;57(3):400-16.
21. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, de Luis-García R. Structural connectivity alterations in chronic and episodic migraine: A diffusion magnetic resonance imaging connectomics study. *Cephalalgia*. 2020;40(4):367-83.
22. Aiyer R, Novakovic V, Barkin RL. A systematic review on the impact of psychotropic drugs on electroencephalogram waveforms in psychiatry. *Postgrad Med* 2016;128(7):656-64.
23. Seri S, Cerquiglini A, Guidetti V. Computerized EEG topography in childhood migraine between and during attacks. *Cephalalgia* 1993;13(1):53-6.
24. Bjørk MH, Stovner LJ, Nilsen BM, Stjern M, Hagen K, Sand T. The occipital alpha rhythm related to the «migraine cycle» and headache burden: a blinded, controlled longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2009;120(3):464-71.
25. 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.
26. Bjørk M, Hagen K, Stovner L, Sand T. Photic EEG-driving responses related to ictal phases and trigger sensitivity in migraine: a longitudinal, controlled study. *Cephalalgia* 2011;31(4):444-55.
27. Song Y, Zhang J. Discriminating preictal and interictal brain states in intracranial EEG by sample entropy and extreme learning machine. *J Neurosci Methods* 2016; 257:45-54.
28. Frid A, Shor M, Shifrin A, Yarnitsky D, Granovsky Y. A Biomarker for Discriminating Between Migraine With and Without Aura: Machine Learning on Functional Connectivity on Resting-State EEGs. *Ann Biomed Eng* 2020;48(1):403-12.
29. Planchuelo-Gómez, A, García-Azorín D, Guerrero AL, Rodriguez M., Aja-Fernandez S., Luis-García R. Grey matter structural alterations in chronic and episodic migraine: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Pain Medicine* 2020.
30. Wolff A, Di Giovanni DA, Gómez-Pilar J, Nakao T, Huang Z, Longtin A, et al. The temporal signature of self: Temporal measures of resting-state EEG predict self-consciousness. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(3):789-803.
31. Martins IP, Westerfield M, Lopes M, Maruta C, Gil-da-Costa R. Brain state monitoring for the future prediction of migraine attacks. *Cephalalgia* 2020;40(3):255-65.



Universidad de Valladolid

ANÁLISIS DE LA RECURRENCIA Y EL BALANCE FRECUENCIAL DEL ELECTROENCEFALOGRAMA EN MIGRAÑA PARA SU IDENTIFICACIÓN COMO POSIBLES BIOMARCADORES

David Duval Melchor

Tutores: Dr. Ángel Luis Guerrero Peral; Javier Gómez Pilar

Introducción

La migraña es un tipo de cefalea primaria muy prevalente y que conlleva un elevado consumo de recursos. Supone un trastorno verdaderamente incapacitante para los pacientes que la padecen.

En este estudio, planteamos un análisis de la señal del electroencefalograma (EEG) desde un punto de vista frecuencial y temporal con el objetivo de encontrar diferencias en los patrones de la dinámica neuronal cortical entre las diferentes situaciones clínicas de migraña (crónica y episódica) y en comparación con controles sanos.

Materiales

Población atendida en unidad de cefaleas (Hospital Clínico Universitario, Valladolid)

	n	Edad (media ± desviación típica)	Sexo		Kruskal-Wallis p-valor (comparación de la edad)	Mann-Whitney p-valor (comparación de la edad)		
			V	M		C vs ME	C vs MC	MC vs ME
MC	35	43.11 ± 11.47	8	27	0.003	0.015	0.001	0.272
ME	35	39.94 ± 10.83	9	26				
C	35	33.83 ± 13.46	9	26				

Métodos

Para analizar si existen diferencias en la actividad electroencefalográfica espontánea entre pacientes con migraña crónica, episódica y controles, se utilizaron 2 medidas que evalúan la distribución de la potencia (**Power Law Exponent, PLE**) y la recurrencia de la señal del EEG (**Autocorrelation Window, ACW**)

Discusión

En estudios recientes sobre migraña basados en el análisis de EEG se recalca la necesidad de separar a los pacientes en base a su presentación clínica, puesto que la actividad eléctrica cortical difiere entre los diferentes grupos (1).

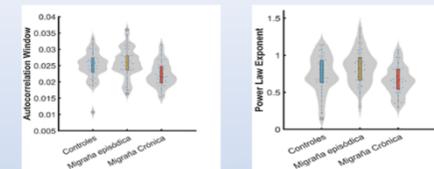
Se sabe que la migraña produce alteraciones a nivel estructural en el tejido cerebral. Según un estudio reciente de se ha podido observar que estas alteraciones son diferentes entre pacientes ME y MC (2). Estas alteraciones estructurales podrían estar relacionadas con las diferencias encontradas a nivel frecuencial y temporal en este estudio.

Conclusiones

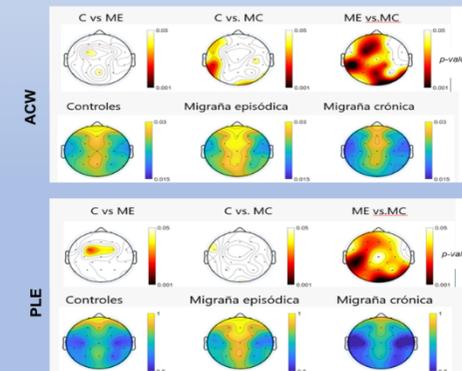
Se encontraron reducciones estadísticamente significativas de ambos valores (PLE y ACW) en el grupo de pacientes con migraña crónica con respecto al grupo de migraña episódica en regiones del córtex parietal y frontal izquierdo, y occipito-parietal derecho

Las diferencias en la regularidad de la señal y en el balance de frecuencias podrían utilizarse en el futuro como biomarcadores para evaluar el pronóstico de la enfermedad.

Resultados



Distribución y densidad de los valores obtenidos en los 3 grupos bajo estudio. Izquierda: Autocorrelation Window. Derecha: Power Law Exponent



Análisis espacial y comparación estadística en mapa topográfico de los valores empleados en el estudio. Arriba: Autocorrelation Window. Abajo: Power Law Exponent.

(1) Frid A, Shor M, Shifrin A, Yarnitzky D, Granovsky Y. A Biomarker for Discriminating Between Migraine With and Without Aura: Machine Learning on Functional Connectivity on Resting-State EEGs. *Ann Biomed Eng* 2020;48(1):403-12.
 (2) Planchuelo-Gómez, A, García-Azorín D, Guerrero AL, Rodríguez M, Aja-Fernandez S, Luis-García R. Grey matter structural alterations in chronic and episodic migraine: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Pain Medicine* 2020