

ELECTROENCEFALOGRAFÍA AVANZADA EN MIGRAÑA: ESTUDIO PILOTO

PROYECTO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

2016

Autor:

-JOSÉ MARÍA CASO LAVIANA

Tutores:

**-ÁNGEL LUIS GUERERO PERAL. Profesor Asociado UVa. LE Neurología
HCUV**

-JAVIER GÓMEZ PILAR. Personal Docente Investigador. UVa.



Universidad de Valladolid

- CONTENIDO -

- RESUMEN -.....	3
- INTRODUCCIÓN -.....	4
- PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS -.....	11
- RESULTADOS -.....	13
- DISCUSIÓN -.....	16
- CONCLUSIONES -.....	18

- RESUMEN -

Introducción.

La migraña es una enfermedad prevalente y discapacitante, sobre todo cuando evoluciona a migraña crónica. El electroencefalograma (EEG), se ha utilizado en el estudio de diversas enfermedades del Sistema Nervioso. Esta prueba podría detectar cambios a nivel cortical en los enfermos con migraña crónica (MC) y distinguirlos de los pacientes con la modalidad episódica (ME).

Pacientes y métodos.

Se recogieron registros de EEG en el periodo interictal en 9 pacientes con MC y 9 pacientes con ME seleccionados en una Unidad de cefaleas en un hospital terciario. Se excluyeron 5 registros en el grupo de pacientes con MC y 2 de ME por considerarse artefactuados. Los registros de EEG se realizaron en el periodo interictal y se realizó un análisis comparativo de diversos parámetros espectrales del EEG. Además, se estudiaron de forma estadística las diferencias entre grupos mediante el uso de un test de hipótesis.

Resultados.

Los resultados del análisis de los parámetros lineales no mostraron diferencias significativas entre los trazados de los pacientes con MC y los pacientes con ME. Todos los sujetos a estudio salvo uno mostraron un ritmo alfa predominante sobre ambos hemisferios, lo que supone una característica normal de los trazados del EEG en estado de vigilia con los ojos cerrados.

Conclusiones.

Es posible realizar una caracterización de la dinámica del EEG en los pacientes con migraña. No se han encontrado diferencias significativas en el EEG que distingan a los pacientes con MC de los pacientes con ME. Sin embargo, estos resultados no pueden considerarse aún concluyentes por el pequeño tamaño muestral.

Palabras clave: Electroencefalograma; Migraña; Migraña crónica; Parámetros lineales.

- INTRODUCCIÓN -

1. Concepto de migraña y migraña crónica.

La migraña es una cefalea primaria que se manifiesta por ataques de dolor típicamente unilateral de intensidad moderada a severa y varias horas de duración. Según la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC) en su tercera edición, el diagnóstico de migraña exige al menos 5 episodios documentados que duren de 4 a 72 horas, con al menos dos características típicas (localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada a severa y agravamiento del dolor con el esfuerzo físico) y que se acompañe de náuseas o vómitos o bien de fotofobia y fonofobia¹.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIGRAÑA SIN AURA (CIC-3)¹

- A. Al menos 5 ataques documentados que cumplan los criterios B, C y D.**
- B. Duración de 4-72 horas sin tratar o insuficientemente tratada. En niños y adolescentes 2-72 horas.**
- C. Al menos dos de las siguientes características:**
 - 1. Localización unilateral (bilateral en niños y adolescentes, la unilateralidad aparece en la adultez). A veces el dolor se extiende por la cara (migraña facial) o se asocia a síntomas autonómicos o alodinia cutánea.
 - 2. Dolor pulsátil.
 - 3. Intensidad moderada a severa.
 - 4. Se agrava con cualquier actividad física.
- D. Durante el dolor al menos uno de los siguientes:**
 - 1. Náuseas o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. No encaja en otros criterios.**

Desde el punto de vista clínico la migraña se divide en dos tipos. En primer lugar la migraña común o *migraña sin aura* y, en segundo lugar, la migraña clásica o *migraña con aura*. El fenómeno que distingue al segundo tipo es la aparición de una serie de síntomas neurológicos transitorios que se conocen por el nombre de *aura* y que pueden afectar a la esfera visual, sensitiva, del discurso, del lenguaje o motora. Estos síntomas preceden o acompañan al episodio de dolor e incluso raras veces son la única manifestación de la enfermedad, no haciendo aparición el dolor típico migrañoso¹.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIGRAÑA CON AURA (CIC-3)¹

A. Al menos 5 ataques documentados que cumplan los criterios B y C.

B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura que revierten enteramente:

1. Visuales.
2. Sensitivos.
3. Del discurso o lenguaje.
4. Motores.
5. Troncoencefálicos.
6. Retinianos.

C. Al menos dos de las siguientes características:

1. Al menos un síntoma del aura se propaga gradualmente durante un tiempo igual o mayor a 5 minutos y/o dos o más síntomas se establecen en sucesión.
2. Cada síntoma de aura dura de 5 minutos a 1 hora.
3. Al menos uno de los síntomas es unilateral.
4. El aura es acompañado o seguida por una cefalea tras 1 hora como mucho.

D. No encaja en otros criterios y se ha excluido un AIT (ataque isquémico transitorio).

Existe además una forma crónica de migraña (MC), definida por la CIC-3 como aquella que aparece 15 o más días al mes durante al menos 3 meses¹. Actualmente se entiende que tanto la migraña episódica (ME) como la MC forman parte de un espectro continuo y que, al año, el 2.5% de los pacientes con ME evolucionan a la modalidad crónica^{2, 3}.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA MIGRAÑA CRÓNICA (CIC-3)¹

A. Cefalea 15 o más días al mes durante más de 3 meses y que cumpla criterios B y C.

B. El paciente tenía diagnosticada una migraña con aura o sin ella.

C. 8 o más días al mes con alguno de los siguientes:

1. Criterios C y D de la migraña sin aura.
2. Criterios B y C de la migraña con aura.
3. El paciente creyó que era una migraña al inicio y se alivia con un triptán o con un derivado del cornezuelo.

D. No encaja en otros criterios.

2. Epidemiología e importancia de la migraña.

Su importancia radica fundamentalmente en dos aspectos. En primer lugar su alta prevalencia, ya que en España afecta al 12.6% de la población (17.2% mujeres y 8% varones), siendo el tipo de cefalea más frecuente de los pacientes derivados a atención especializada en nuestro medio^{4, 5}. En segundo lugar, la merma en la calidad de vida que conlleva para el paciente, impidiéndole la realización de sus actividades diarias. La migraña es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las diez principales causas de discapacidad⁶. La MC es una modalidad que entraña un rango mayor de discapacidad y no es infrecuente, afectando alrededor del 2% de la población^{7, 8}. Además, la forma crónica es muchas veces refractaria al tratamiento habitual o responde a terapias con efectos adversos intolerables, incrementándose su papel en la discapacidad⁹.

3. Fisiopatología.

La fisiopatología de la migraña es aún objeto de controversia, aunque se sabe que el mecanismo que subyace a la clínica presenta un inicio cortical^{10, 11}. Se han descrito un gran número de factores precipitantes de migraña (denominados *triggers*) entre los que se encuentran ruidos, olores, determinados alimentos (cebolla, metilxantinas, nitratos, nueces) factores hormonales (estrógenos en la migraña catamenial), traumatismos craneoencefálicos, óxido nítrico. En el momento actual, la hipótesis que se acepta es que, por causas que aún se desconocen, se dispara la aparición de este proceso en pacientes predispuestos¹².

La depresión cortical propagada (DCP) es una onda de despolarización neuronal que se transmite a través de la corteza cerebral, seguida de una supresión de la actividad neuronal, con los correspondientes cambios de flujo sanguíneo (hiperemia seguida de oligohemia) y que se propaga a un ritmo de 3 mm/min¹³. Este fenómeno neurovascular coincide con una serie de alteraciones iónicas: las neuronas aumentan la concentración intracelular de calcio a medida que la onda se propaga y secretan al medio extracelular óxido nítrico (NO), ácido araquidónico, protones y potasio. Estos cambios bruscos en el medio extracelular contiguo a la corteza que sufre la DCP acaban generando una activación de las neuronas trigeminales de primer orden de los vasos duros cercanos induciendo la liberación de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), sustancia P y neurokinina A, que son mediadores del dolor. Los vasos sanguíneos de la duramadre se dilatan merced a una respuesta vascular inflamatoria estéril (inflamación estéril neurogénica) y las neuronas trigeminales transmiten el impulso doloroso centralmente al núcleo caudal del nervio trigémino. Desde esta estación sináptica se envían segundas neuronas al tálamo y colaterales a los núcleos autonómicos del troncoencéfalo y al hipotálamo, iniciando el proceso de nocicepción central.

Una vez que el impulso doloroso llega a neuronas de segundo orden y se transmite a las de tercer orden (tálamo-corticales) se produce una sensibilización de las neuronas del núcleo caudal del trigémino, afectando a las estructuras de la cabeza que siguen esta misma vía sensitiva, proceso en el que interviene el neurotransmisor glutamato. De tal modo que se instaura una alodinia y el paciente siente dolor en el cuero cabelludo, la cara, el cuello o incluso el hombro sin que exista ningún elemento lesivo en las terminaciones nerviosas que inervan estos órganos. Se sabe que una vez iniciado este proceso de sensibilización central los triptanes ya no surten efecto y debe recurrirse a ergotamínicos o AINE¹³.

Parece ser que este fenómeno de sensibilización central es un mecanismo fundamental en la cronificación de la ME¹⁴. La sensibilización es la posibilidad de generar la misma respuesta con estímulos menores a lo largo del tiempo, lo que se traduce en una hiperexcitabilidad. La cronificación de la migraña se traduce en una pérdida de la modulación de la excitabilidad cortical y se acompaña de una disfunción permanente similar a la del ataque agudo consistente en hiperexcitabilidad inicial con habituación normal¹⁵. Estas características han sido puestas de manifiesto con pruebas neurofisiológicas como los potenciales evocados visuales, magnetoencefalografía y estimulación magnética transcraneal^{15, 16}. Otro hecho que distingue a la MC de la episódica es una función deficiente del sistema de procesamiento del dolor¹⁵. Algunos estudios hechos con tomografía con emisión de positrones (PET) en pacientes migrañosos con cefalea por abuso de analgésicos han mostrado hipometabolismo de numerosas áreas implicadas en el procesamiento del dolor (tálamo, corteza orbitofrontal, cíngulo anterior, ínsula, cuerpo estriado y lóbulo parietal inferior derecho)¹⁷. Estos cambios anatomo-fisiológicos, aunque pueden atribuirse al fenómeno adictivo, son compatibles con un déficit de inhibición central que concuerda con los hallazgos neurofisiológicos¹⁸.

4. *Electroencefalografía en la migraña.*

A pesar de no ser una prueba rutinaria en el estudio diagnóstico de las cefaleas, el electroencefalograma (EEG) es un examen indoloro, no invasivo y de bajo coste relativo que puede ser de gran utilidad en la investigación de las alteraciones corticales del cerebro¹⁹. De este modo se perfila como una herramienta a considerar en la investigación de diferencias entre el cerebro del enfermo de ME y MC y entre estos y los cerebros sanos, al igual que ha servido para caracterizar las anomalías en el procesamiento de la información en la esquizofrenia^{20, 21}.

El EEG es un registro de la actividad cerebral espontánea que generan las neuronas de la corteza cerebral²². La actividad neuronal produce en el medio extracelular una serie de potenciales eléctricos conocidos como potenciales de campo locales. En la corteza cerebral, la disposición paralela de las dendritas de las neuronas piramidales y su perpendicularidad con la superficie cortical favorecen la generación de grandes potenciales de campo locales²³. El trazado electroencefalográfico se obtiene mediante la amplificación del registro de estos potenciales detectados por electrodos colocados sobre la superficie craneal en diferentes puntos que se sistematizan con un protocolo internacional (sistema 10-20). De esta forma se dispone de una serie de canales de información en los que se registra una curva potencial eléctrico/tiempo que, por el carácter oscilante de la actividad cortical, aparece en forma de ondas o series de ondas²³. Estas ondas de actividad electroencefalográfica se clasifican en bandas de frecuencia, de modo que la banda de frecuencias alfa (α) contiene ondas entre 8-13 Hz; la banda beta (β) entre 13-30 Hz; la banda theta (θ) de 4-8 Hz y la banda delta (δ) menores de 4 Hz. Existe una banda gamma (γ) que comprende frecuencias muy altas: 30-70 Hz.

El análisis típico del EEG se ejecuta mediante la valoración de los parámetros espectrales del mismo. Los parámetros espectrales son aquellos que caracterizan la dimensión lineal de la actividad neuronal y que se miden dentro de las bandas convencionales de frecuencia anteriormente descritas.

- HIPÓTESIS -

1. La migraña podría presentar características de dinámica lineal y no lineal de la actividad electroencefalográfica definidas.
2. Estas características podrían diferenciar un paciente con una MC de aquel con una ME.
3. En un futuro podríamos encontrar patrones de respuesta y/o tolerancia al tratamiento preventivo en pacientes con MC.

- OBJETIVOS -

1. Realizar un análisis de la dinámica espectral 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 ME y MC.

- PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS -

1. Sujetos.

Se incluyeron en el estudio 9 pacientes con ME; edad de 38.4 ± 13.1 años; 4 varones, 5 mujeres) y 9 pacientes con MC; edad 36.1 ± 17.2 años; todos ellos mujeres) pertenecientes a la población atendida en una Unidad de Cefaleas de un hospital terciario (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). El diagnóstico de migraña o migraña crónica se hizo de acuerdo a los criterios de la CIC-3.

Se excluyeron pacientes con menos de 18 años o más de 65 años, diagnóstico de trastorno psicótico o en terapia con psicofármacos.

	N	Edad (años)	Sexo	
			Varones	Mujeres
Cefalea crónica (CC)	9	$36,1 \pm 17,2$	0	9
Cefalea episódica (CE)	9	$38,4 \pm 13,1$	4	5
Controles (C)	0	-	-	-

2. Adquisición de los datos y preprocesado.

De cada sujeto se registraron 10 minutos de actividad electroencefalográfica espontánea con un equipo de 32 canales. Se utilizó un gorro de electrodos de talla única con sujeción ajustable y se rellenó el espacio entre el cuero cabelludo y los electrodos con gel conductor de alta viscosidad para disminuir la impedancia, aplicado con agujas desechables. El gorro seguía la distribución de electrodos del sistema 10-20. Con el fin de minimizar los artefactos debidos al movimiento de las extremidades se realizó el procedimiento con el paciente sentado en reposo. Para evitar los artefactos ocasionados por el movimiento ocular y el parpadeo se pidió al paciente que mantuviera los ojos cerrados y la

mirada fija. Se excluyeron a aquellos pacientes que padecían un episodio migrañoso en el momento del registro del EEG, de forma que todos los trazados correspondieron a periodos interictales. Cada señal de EEG se dividió en segmentos de 5 segundos rechazándose mediante inspección visual aquellos artefactuados hasta completar 5 minutos de registro. Se eliminó la componente continua y se aplicó un filtro software paso banda 1-70 Hz.

3. Análisis de los datos.

Se procedió a la caracterización de la dinámica espectral de la actividad neuronal con las señales electroencefalográficas obtenidas. Se estudiaron las diferencias entre los patrones de actividad de los pacientes con ME y MC, así como los sujetos de control. Se analizaron diversos parámetros espectrales en las bandas convencionales del electroencefalograma mediante la estimación de la densidad espectral de potencia normalizada (PSD_n). Se trata de una medida de la potencia de una señal en cada una de sus frecuencias a través de la cual pueden obtenerse diferentes parámetros espectrales:

- Potencia relativa (RP): Fracción de potencia de la señal de EEG en un intervalo de frecuencia específico. En este estudio, se ha aplicado a las bandas espectrales convencionales, obteniendo una medida individualizada de cada banda.
- Frecuencia mediana (MF): Valor de frecuencia a partir del cual se acumula el 50% del área que representa el espectro del EEG.
- Frecuencia alfa dominante (IAF): Se obtiene al ampliar el rango de la banda alfa entre 4 y 15 Hz y obtener la MF en este nuevo rango. La IAF es la frecuencia dominante en los registros de EEG humanos.
- Entropía espectral (SE): Mide la planicidad del espectro de la señal. Para un espectro plano (con una distribución de frecuencias iguales en todo el espectro) la SE proporciona valores cercanos a 1. Sin embargo, cuando

una frecuencia destaca claramente sobre las demás, el valor de *SE* será cercano a cero. Por tanto, la *SE* valora el grado de desorden de la señal.

Para el análisis estadístico de los datos, en primer lugar, se comprobó la normalidad y homocedasticidad de los mismos mediante los test de Kolmogórov-Smirnov y de Levene, respectivamente. Dado que los datos no cumplieron los supuestos paramétricos, el test de hipótesis utilizado fue la prueba *U* de Mann-Whitney.

- RESULTADOS -

En el grupo de pacientes con MC sólo se consideraron valorables 4 registros, debido a la presencia de artefactos en los 5 restantes (Figura 1). Todos mostraron un ritmo alfa predominante en la región occipital (*RP* elevado en banda α) y delta en la región frontal (*RP* elevado en banda δ). En el grupo de pacientes con ME se desecharon 2 registros artefactuados, con lo que se aceptaron 7 para el estudio (Figura 2). Los escogidos, salvo uno (*EP3*), presentaban un valor elevado de la *RP* en banda α en la región occipital, lo esperable en situación fisiológica con los ojos cerrados. La Figura 3 muestra los valores promedio de la *RP* por grupos, así como las diferencias significativas en cada una de las regiones corticales determinadas por los electrodos. Se aprecia cómo el análisis de la *RP* no mostró diferencias significativas entre pacientes con ME o MC. De igual forma, la Figura 4 muestra los valores promedio de la *MF*, *IAF* y *SE* por grupos, así como las diferencias significativas. Estos parámetros tampoco mostraron diferencias significativas en ninguna región.

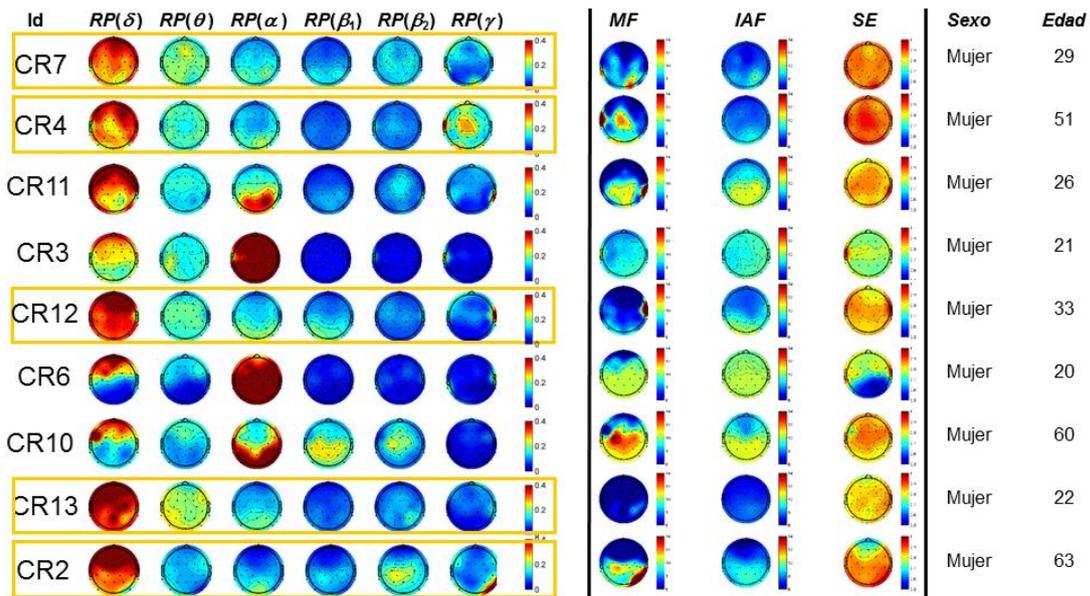


Figura 1. Parámetros espectrales en los pacientes con MC. En un recuadro amarillo se incluyen aquellos sujetos con sospecha de artefactos.

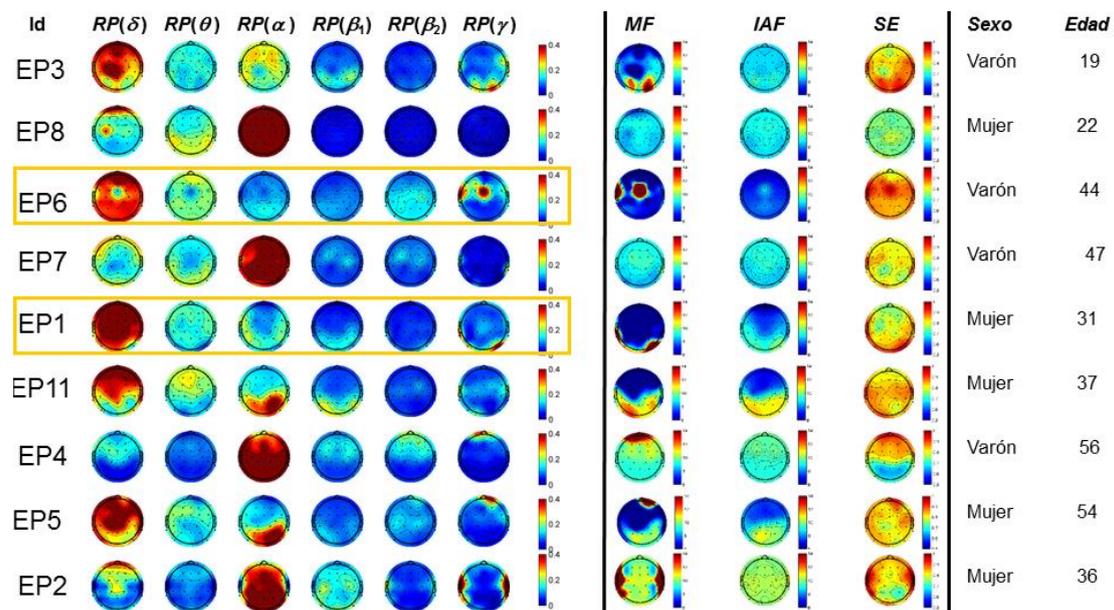


Figura 2. Parámetros espectrales en los pacientes con Migraña Episódica. En un recuadro Amarillo se incluyen aquellos sujetos con sospecha de artefactos.

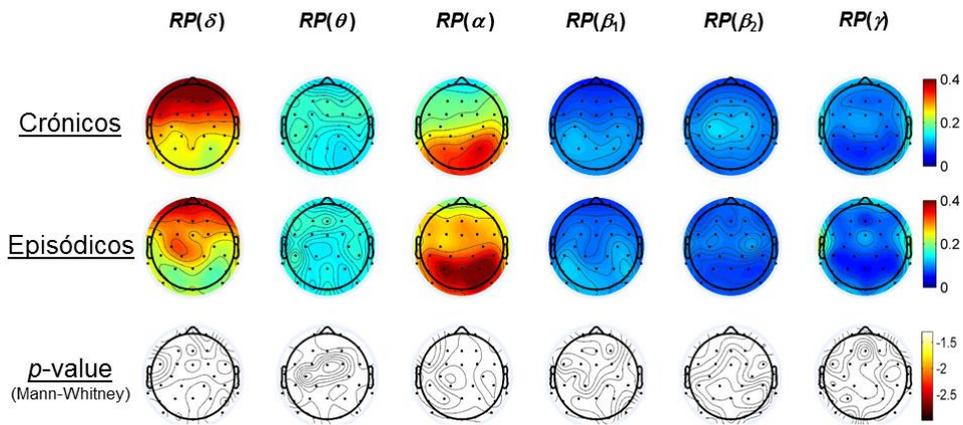


Figura 3. Valores medios y diferencias significativas de cada parámetro espectral en los grupos de pacientes con MC y ME.

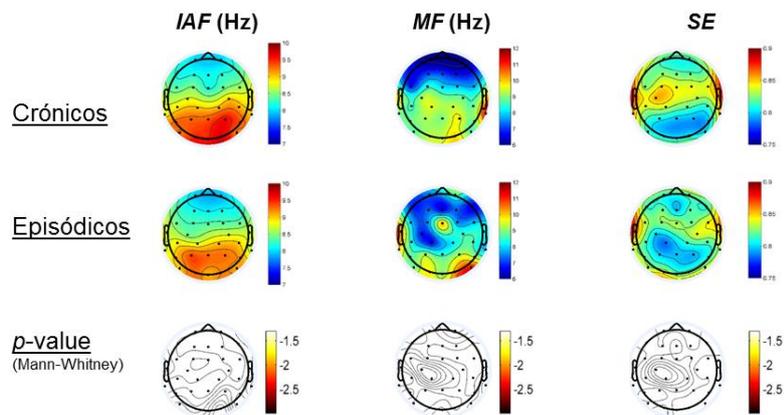


Figura 4. Valores medios y diferencias significativas de cada parámetro espectral en los grupos de pacientes con MC y ME.

- DISCUSIÓN -

Los estudios electrofisiológicos que se han realizado en pacientes con migraña han resultado contradictorios, ya que muestran tanto un aumento como una disminución de la excitabilidad cortical en el cerebro migrañoso, con el uso de potenciales evocados visuales y estimulación magnética transcraneal²⁴. Probablemente esta controversia se deba a un mal diseño de los estudios, que mezclan diferentes momentos del curso de la enfermedad. En cuatro estudios longitudinales Bjørk et al. realizaron EEG cuantitativo y potenciales evocados visuales a una serie de pacientes con migraña separando el estudio de los datos en función del momento clínico en el que tenía lugar la prueba (periodo preictal, ictal, postictal e interictal). Hallaron que los migrañosos presentaban un aumento global de actividad en la banda de frecuencias lentas (θ) en el periodo interictal y un descenso de respuestas fóticas en el estudio de potenciales evocados visuales²⁵. No existen estudios hasta éste en los que se comparen parámetros espectrales en la MC y la ME.

En el estudio actual no se encontraron diferencias significativas en los parámetros espectrales en el periodo interictal entre los pacientes con MC y ME. No fue posible comparar ninguno de los grupos de pacientes con controles, lo que hubiera sido de gran ayuda para detectar cambios electrofisiológicos típicos de la migraña si existieran. La RP en θ no apareció aumentada ni en MC ni en ME, aunque tampoco se puede saber si está aumentada con respecto a los sanos. Estos resultados no entrarían en conflicto con los del de Bjørk et al., ya que éste comparó enfermos con controles sanos y, además, sólo estudió a pacientes con ME²⁵. Dentro de las bandas de frecuencias lentas, tampoco hubo diferencias significativas en la RP en δ (menos de 4 Hz) entre uno y otro grupo de pacientes. Otros estudios no han encontrado diferencias neurofisiológicas entre los pacientes con MC y ME, como por ejemplo en potenciales evocados somatosensoriales²⁶, con lo cual el estudio actual apoyaría la opinión de que éstas diferencias no existen. La frecuencia mediana fue similar en los dos grupos, así como la IAF y la entropía espectral. También ha habido unanimidad en trabajos anteriores respecto a la

ausencia de diferencias significativas entre pacientes migrañosos y controles²⁴, por lo que se hubiera esperado el mismo resultado de haberlos tenido en esta ocasión (Figura 7).

Desde el punto de vista de las posibles fuentes de error, hay que considerar el pequeño tamaño muestral. El tipo de test estadístico que se utilizó para realizar el contraste de hipótesis fue la prueba U de Mann-Whitney, cuya validez es muy dependiente del tamaño de la muestra, que en este caso sería muy pequeña (11 sujetos). Con lo cual sería recomendable repetir el estudio con una muestra mucho mayor, además de contar con la existencia de controles.

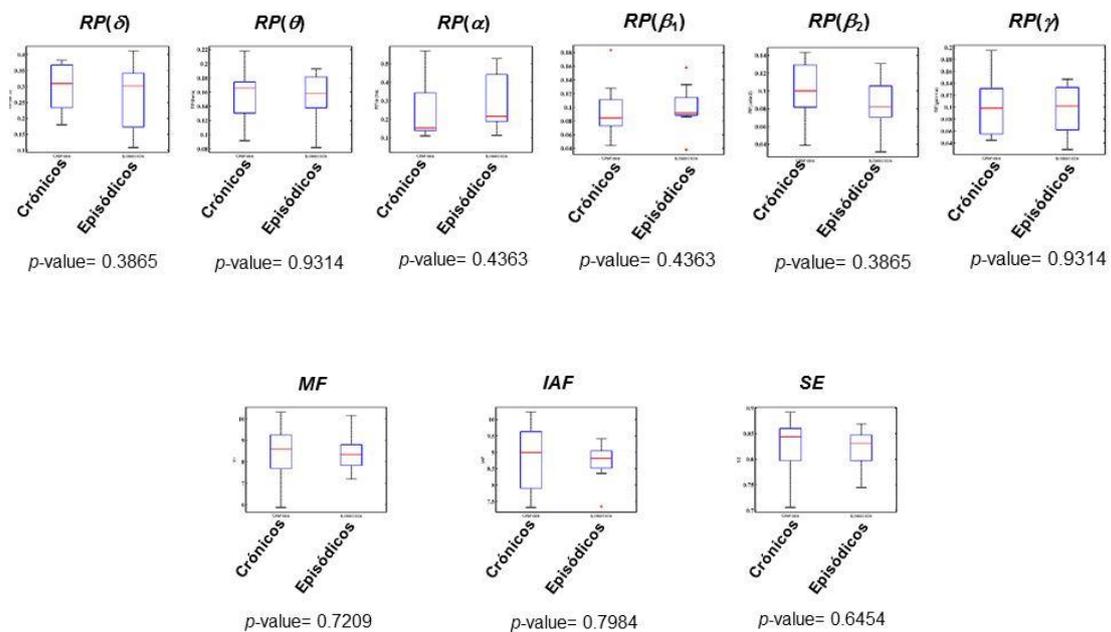


Figura 7. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros espectrales entre MC y ME.

- CONCLUSIONES -

1. Es posible llevar a cabo un análisis de la dinámica espectral de la actividad electroencefalográfica en pacientes con migraña, si bien en nuestro grupo de investigación es necesario un trabajo adicional que garantice unas condiciones óptimas de registro.

2. Aunque el tamaño muestral disponible en este momento es demasiado escaso como para plantear resultados concluyentes, no hemos observado diferencias en el análisis electroencefalográfico avanzado en las 2 poblaciones consideradas

- BIBLIOGRAFÍA -

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
2. 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: 1157-68.
3. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache* 1982; 22: 66–68.
4. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S et al. Characteristics of first thousand headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache* 2011; 51: 226-231.
5. Pedraza MI, Mulero P, Ruiz M, de la Cruz C, Herrero S, Guerrero AL. Características de los 2000 primeros pacientes registrados en una consulta monográfica de cefaleas. *Neurología* 2015; 30: 208-213.
6. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-2196.
7. Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333–45.
8. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 3–22.

9. Goadsby PJ. Advances in the understanding of headache. *British medical bulletin* 2005; 73–74: 83–92.
10. González de la Aleja J, Porta-Etessam J, Sepúlveda-Sánchez JM, Rodríguez M. The pathophysiology of migraine. Reflections on the glutamatergic hypothesis. *Rev Neurol* 2006; 43: 481-488.
11. Charles A. Migraine: a brainstate. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 235-239.
12. Ward TM. Migraine Diagnosis and Pathophysiology. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18: 753-763.
13. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 359-390.
14. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain* 2008; 9: 295-300.
15. Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 57-63.
16. Chen WT, Lin YY, Wang SJ. Headache frontiers: using magnetoencephalography to investigate pathophysiology of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 309.
17. Fumal A, Laureys S, DiClemente L et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006; 129: 543-50.
18. Sánchez del Río-González M. Migraña crónica: fisiopatología. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 2):S13-S19.

19. Magis D, Vigano A, Sava S, et al. Pearls and pitfalls: Electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia* 2013; 33: 526-539.
20. Suazo V, Díez A, Martín C, Ballesteros C, Casado P, Martín-Loeches M, Molina V. Elevated noise power in gamma band related to negative symptoms and memory deficit in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2012; 38: 270–275.
21. Bachiller A, Díez A, Suazo V, et al. Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2015; 265: 525-535.
22. Castillo JL, Galdames, D. Neurofisiología clínica. *Mediterráneo* 2005; capítulo 1.
23. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EM. Clinical electroencephalography for anesthesiologists Part I: Background and basic signatures. *Anesthesiology* 2015; 123: 937-960.
24. Coppola G, Vandenhede M, Di Clemente L, et al. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain* 2005; 128: 98-103.
25. Bjørk M, Stovner LJ, Hagen K, et al. 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. Coppola G, Iacovelli E, Bracaglia M, Serrao M, Di Lorenzo C, Pierelli F. Electrophysiological correlates of episodic migraine chronification: evidence for thalamic involvement. *J Headache Pain* 2013; 14: 76.