



---

**Universidad de Valladolid**

**ANÁLISIS ESPECTRAL Y NO LINEAL DE  
ACTIVIDAD  
ELECTROENCEFALOGRÁFICA BASAL  
EN PACIENTES MIGRAÑOSOS**

---

**Claudia Gómez López de San Román**

**Tutelado por:**

**Ángel Luis Guerrero Peral**

(Neurólogo, Servicio de Neurología HCUV)

**Javier Gómez Pilar**

(Personal docente Investigador, Grupo de Ingeniería Biomédica,  
Uva)

# ÍNDICE

RESUMEN.....	1
Introducción.....	1
Materiales y métodos.....	1
Resultados.....	1
Conclusiones.....	1
Palabras clave.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1. ¿Qué es la migraña?.....	2
2. Prevalencia y relevancia.....	4
3. Fisiopatología.....	4
4. EEG y el mapeo cerebral.....	6
HIPÓTESIS.....	7
OBJETIVOS.....	7
MATERIALES.....	8
1. Sujetos.....	8
2. Registro de EEG.....	8
MÉTODOS.....	9
1. Análisis espectral.....	9
2. Análisis no lineal.....	10
3. Análisis estadístico.....	10
RESULTADOS.....	11
1. Resultados análisis de dos grupos.....	11
2. Resultado análisis de tres grupos.....	11
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
ANEXOS.....	20

## RESUMEN

### Introducción

La migraña es una patología muy prevalente y relevante en nuestra sociedad. Da lugar a una importante disminución de la calidad de vida y aumento de costes sanitarios asociados. El electroencefalograma (EEG) se usa como apoyo para el diagnóstico de múltiples enfermedades neurológicas aunque es inhabitual su utilización en pacientes con cefalea. En investigación proporciona una señal que puede analizarse en profundidad. El objetivo de este estudio es comparar las características espectrales y no lineales de la señal de EEG en pacientes migrañosos respecto a una población control.

### Materiales y métodos

Se recogieron registros de EEG en el periodo interictal de 46 pacientes migrañosos (22 de ellos con migraña crónica y 24 con migraña episódica) así como 18 controles. Se realizó un análisis comparativo de: (i) parámetros espectrales, tales como potencia relativa en las bandas clásicas, potencia alfa dominante, frecuencia mediana y entropía espectral, y (ii) parámetros no lineales como la complejidad de Lempel-Ziv y la medida de la tendencia central. Se utilizaron medidas estadísticas para la comparación entre grupos.

### Resultados

Se encontró una reducción estadísticamente significativa en la potencia relativa de los sujetos en las bandas de frecuencia beta2, gamma y zeta en comparación con los controles. Diferencias en la potencia relativa en delta y alfa sin apenas significancia estadística. Cambios en la densidad espectral de potencia y aumento de la complejidad de Lempel-Ziv, sobre todo en relación con los sujetos de migraña crónica.

### Conclusiones

Este estudio muestra diferencias en los patrones de regularidad de la actividad cortical medida mediante el EEG en migrañosos respecto a controles. Con este estudio se ha abierto el camino hacia una posible utilización del análisis avanzado de la señal EEG como marcador biológico de la migraña.

### Palabras clave

Migraña, electroencefalograma, análisis no lineal, análisis espectral.

*NOTA: Trabajo presentado como Comunicación oral en la LXIX Reunión de la Sociedad Española de Neurología (Valencia, Noviembre de 2018)*

## INTRODUCCIÓN

### 1. ¿Qué es la migraña?

La migraña es una de las cefaleas más frecuentes en nuestro medio, causante de importante discapacidad y disminución de la calidad de vida, así como con importantes repercusiones económicas<sup>1</sup>.

Según la última versión de la Clasificación Internacional de las Cefaleas de la IHS, la CIC-3, la migraña puede ser episódica o crónica<sup>1</sup>. En ambos casos, puede, o no, acompañarse de aura.

A los migrañosos se les suele explicar su enfermedad como una susceptibilidad que presentan durante los años centrales de su vida a presentar ataques de cefalea. Por tanto, puede considerarse un trastorno crónico. Sin embargo, por convenio, la comunidad científica internacional ha diferenciado entre migraña episódica y migraña crónica. Denominamos migraña episódica a aquella situación en la que el paciente presenta menos de 15 días de cefalea al mes. Por oposición, y considerada por la CIC-3 una evolución más que una complicación de la migraña, se define la migraña crónica como aquella en la que hay más de 15 días de dolor al mes durante más de 3 meses. Este dolor, de acuerdo de nuevo con la clasificación, puede tener características típicamente migrañosas, o ser un dolor más leve y opresivo tipo tensional.

#### **Criterios diagnósticos de migraña episódica sin aura<sup>1</sup>**

- 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 o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).
- 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 ICHD-III.

### **Criterios diagnósticos de migraña con aura<sup>1</sup>**

- A) Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
- B) Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:
  - 1. Visuales.
  - 2. Sensitivos.
  - 3. Del habla o del lenguaje.
  - 4. Motores.
  - 5. Troncoencefálicos.
  - 6. Retinianos.
- C) Al menos dos de las siguientes cuatro características:
  - 1. Progresión gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período  $\geq 5$  min y/o dos o más síntomas se presentan consecutivamente.
  - 2. Cada síntoma de aura tiene una duración de entre 5 y 60 minutos.
  - 3. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
  - 4. El aura se acompaña, o se sigue antes de 60 min, de cefalea.
- D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.

### **Criterios diagnósticos de migraña crónica<sup>1</sup>**

- A) Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B) Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.
- C) Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:
  - 1. Criterios C y D para la migraña sin aura.
  - 2. Criterios B y C para la migraña con aura.
  - 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III.

## 2. Prevalencia y relevancia

La migraña es el motivo neurológico de consulta más frecuente<sup>2</sup>. Tiene una alta prevalencia ya que afecta al 12,6% de la población (17,2% mujeres y 8% varones), siendo la cefalea más frecuente en pacientes derivados a atención especializada en España<sup>2,3</sup>.

Según los resultados del estudio CIEN<sup>4</sup>, el 4,1 % de los pacientes que acuden en España a una consulta de neurología lo hacen como consecuencia de una migraña crónica, lo que supone el 35% de los pacientes atendidos en una unidad de cefaleas<sup>5</sup>.

En relación con la relevancia, da lugar a una disminución de la calidad de vida de los pacientes. Los datos más precisos los encontramos en la Organización Mundial de la Salud (OMS) con los estudios GBD (Global Burden of Disease Study) En el último de estos trabajos la migraña aparece como la tercera causa mundial de “años vividos con discapacidad” entre los 25 y los 39 años y la cuarta de manera global en España<sup>6</sup>.

El padecimiento de una cefalea diaria se relaciona con una mayor discapacidad y pérdida de productividad, mayor coste sanitario (consultas médicas, hospitalizaciones, discapacidades) y mayores costes económicos directos que los pacientes con cefalea episódica<sup>7</sup>.

En un estudio realizado en el ámbito laboral de España se observó en los 7.621 trabajadores entrevistados, para la migraña, una cifra de absentismo baja (0,7 días/año para varones y 1,1 para las mujeres), y una cifra total de pérdida de días anuales (resultado de los días de inasistencia y la baja productividad) de 6,2 para los varones y 9,4 para las mujeres, con una media de 7,6 para el total de la población<sup>8,9</sup>.

## 3. Fisiopatología

La fisiopatología de la migraña no está aún bien delimitada, aunque hay multitud de estudios dedicados a su conocimiento. Las teorías se focalizan actualmente en el sistema trigémino-vascular (STV), la sensibilización, la hiperexcitabilidad y la genética.

A) **Sistema trigémino-vascular:** El STV está constituido por las fibras sensitivas del trigémino que rodean a los vasos meníngeos (durales y piales). La activación de dicho sistema se puede realizar mediante la activación de los núcleos troncoencefálicos (debido a la existencia de conexiones directas que, desde el locus coeruleus y el núcleo dorsal del rafe, se dirigen hacia el núcleo caudal del trigémino) y de la depresión cortical propagada (DCP). La depresión cortical es una onda de despolarización neuronal transmitida a través de la corteza cerebral. Tras dicha

despolarización existe una supresión de la actividad neuronal con sus correspondientes cambios de flujo sanguíneo (hiperemia seguida de oligohemia) y que se propaga a un ritmo de 3 mm/min<sup>10</sup>. Durante la DCP se producen cambios corticales que activan las terminales trigeminales desencadenando el dolor migrañoso<sup>11</sup>.

El resultado final es la transmisión nociceptiva hacia las neuronas de segundo orden (núcleo caudal y espinal del trigémino), posteriormente estas emiten proyecciones a las neuronas de tercer orden (tálamo y troncoencéfalo) para finalmente llegar a las neuronas de cuarto orden localizadas en la corteza sensorial generando la sensación de dolor. Durante esta transmisión se produce la liberación de neuropéptidos vasoactivos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) y las taquicininas sustancia P (SP y neurocinina A (NK-A)) originando inflamación meníngea denominada inflamación neurogénica. Este fenómeno se encuentra relacionada con la sensibilización periférica debido a que la inflamación sensibiliza las fibras provocando una respuesta ante estímulos no nociceptivos<sup>12</sup>.

B) **Sensibilización:** Las manifestaciones clínicas se caracterizan por alodinia (dolor provocado por un estímulo normalmente no doloroso), hiperalgesia (respuesta exagerada al dolor frente a un estímulo doloroso en condiciones normales) e hiperpatía (reacción dolorosa anormal ante estímulos repetitivos, dolorosos o no dolorosos, con un umbral aumentado del dolor)<sup>13</sup>. Dichas manifestaciones se explican por la excitabilidad de las neuronas después de la inflamación neurogénica haciendo que se disminuyan los umbrales de despolarización constituyendo así la sensibilización periférica. Una vez producida esta se genera una sensibilidad central debido a que las neuronas de segundo orden reciben impulsos anómalos que normalmente no generarían respuesta en esas áreas<sup>14</sup>.

C) **Hiperexcitabilidad:** las personas migrañosas presentan una hipersensibilidad a los estímulos luminosos, auditivos o sensitivos, tanto durante la crisis como entre ellas. Estudios de potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales han demostrado que esta percepción es debida a una excitabilidad cortical inusual. Estos estudios han generado controversia debido a que la conclusión a la que se llega es que existe una hiperexcitabilidad o respuesta exagerada a dichos estímulos<sup>15</sup>.

#### 4. EEG y el mapeo cerebral

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante el uso de electrodos que registran las modificaciones dinámicas cerebrales. Es un procedimiento sin riesgo para personas de diversas edades y condiciones físicas, fácil de realizar y de bajo costo. El EEG se obtiene gracias a las variaciones del potencial de membrana. Dichas variaciones dependen de la citoarquitectura de la membrana incluyendo la integración de receptores y canales iónicos y los efectos producidos por potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios<sup>16</sup>. Las variaciones se convierten en oscilaciones de actividad neuronal que generan una distribución espectral de potencia<sup>17</sup>. Gracias a estas oscilaciones de los conjuntos neurales, el EEG registra una curva potencial eléctrico/tiempo que aparece en forma de ondas<sup>18</sup>. Estas ondas de actividad electroencefalográfica se clasifican en bandas de frecuencia, de modo que la banda delta ( $\delta$ ) contiene ondas menores de 4 Hz; la banda zeta ( $\theta$ ) de 4-8 Hz; la banda alfa ( $\alpha$ ) entre 8-13 Hz; la banda beta1 ( $\beta_1$ ) de 12-20 Hz, la banda beta2 ( $\beta_2$ ) de 20-30 Hz y la banda gamma ( $\gamma$ ) que comprende frecuencias muy altas, 30-70 Hz, o frecuencias superiores.

Aunque la electroencefalografía (EEG) interictal no está indicada en el diagnóstico general de las cefaleas, su interpretación puede ser importante en el diagnóstico diferencial de otros trastornos con la cefalea como primer síntoma y a la hora de etiquetar la infrecuente asociación de ataques de migraña y crisis epilépticas llamada migralepsia.

En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten analizar la información obtenida mediante el EEG como el EEG cuantitativo también llamado qEEG o BEAM (del inglés Brain Electrical Activity Mapping). Éste involucra el diagnóstico por imágenes asistido por computadoras en el análisis de la frecuencia y amplitud de las ondas del EEG<sup>19</sup>. Entre sus ventajas pueden señalarse: (i) ofrecer una estimación precisa y reproducible de las medidas espectrales de un sujeto en relación con los controles; y (ii) permite identificar a pacientes con patrones de anomalías fisiopatológicas dentro de los diferentes grupos que muestran síntomas clínicos similares, dando un resultado objetivo sobre el basarse para elegir diferentes estrategias de tratamiento o prevención<sup>20</sup>.

## **HIPÓTESIS**

1. La migraña podría presentar características definidas de dinámica espectral y no lineal medidas a través de la actividad electroencefalográfica.
2. Estas características podrían discriminar entre un paciente con migraña crónica y otro con migraña episódica.
3. En un futuro podríamos encontrar patrones de respuesta y/o tolerancia al tratamiento preventivo en pacientes con migraña crónica.

## **OBJETIVOS**

1. Realizar un análisis de la dinámica espectral, así como de las características no lineales, 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 episódica y migraña crónica.
3. Replicar los hallazgos encontrados en un estudio piloto previo ampliando significativamente la población tanto de pacientes como de controles.

## MATERIALES

### 1. Sujetos

Se reclutaron 46 pacientes migrañosos, 22 de ellos con migraña crónica (MC) (2 varones, 20 mujeres,  $40.4 \pm 11.7$  años) y 24 con migraña episódica (ME) (8 varones, 16 mujeres,  $34.5 \pm 10.5$  años), así como 18 controles (C) (8 varones, 10 mujeres,  $27.2 \pm 9.4$  años) pertenecientes a la población atendida en una Unidad de Cefaleas de un hospital terciario (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). El diagnóstico de ME y MC se hizo de acuerdo a los criterios de la CIC-3. Se excluyeron sujetos (pacientes o controles) con menos de 18 años o más de 65 años, diagnóstico de trastorno psicótico o en terapia con psicofármacos. Los pacientes debían, además, encontrarse en periodo interictal. Se les explicaron los objetivos del registro del EEG, indicando que no tiene ningún riesgo y no produce ningún tipo de dolor. Los datos demográficos de la población bajo estudio se resumen en la Tabla 1. El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIM de Valladolid Este y todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado.

Ante la discusión abierta entre expertos acerca de la naturaleza de la denominada migraña episódica de alta frecuencia (entre 10 y 14 días de cefalea al mes) y ante las dudas de que fisiopatológicamente pueda confundirse con la migraña crónica, no elegimos ningún paciente con ese número de días de cefalea al mes

### 2. Registro de EEG

La adquisición de los registros se realizó mediante un equipo de Brain Vision® (Brain Products GmbH; Munich; Alemania). Con el paciente sentado se le colocó el gorro de talla única ajustable. Para reducir la impedancia se introdujo, mediante una jeringa y una aguja de punta roma, un gel conductor entre el cuero cabelludo y los electrodos para facilitar así la adquisición del EEG. Los registros fueron obtenidos por medio de 28 electrodos 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. Se registraron 10 minutos de actividad EEG espontánea, con los sujetos despiertos y con los ojos cerrados. Durante el registro se monitorizó su estado para prevenir la somnolencia.

**Tabla 1:** Datos sociodemográficos de la población bajo estudio.

	<i>n</i>	Edad (años)	Sexo	
			Varones	Mujeres
<b>Migraña crónica (MC)</b>	22	40.4 ± 11.7	2	20
<b>Migraña episódica (ME)</b>	24	34.5 ± 10.5	8	16
<b>Controles (C)</b>	18	27.2 ± 9.4	8	10

El proceso de adquisición se realizó a una frecuencia de muestreo de 500 Hz, con un filtro paso banda, entre 0.008 y 120 Hz, así como un filtro de ranura a 50 Hz. Cada señal EEG se dividió en segmentos de 5 segundos, seleccionándose mediante inspección visual 60 épocas (5 minutos) libres de artefactos. Finalmente, cada señal EEG se procesó con un filtro FIR (Finite Impulse Response), con ventana de Hamming, entre 1.5 y 70 Hz.

## MÉTODOS

### 1. Análisis espectral

Las características espectrales de las señales neuronales obtenidas mediante el EEG describen las diferencias entre los patrones de actividad en el dominio de la frecuencia entre los pacientes con ME, MC y C. Dichas características espectrales se basan en la estimación de la densidad espectral de potencia normalizada (PSDn) realizado previamente el cálculo de la Transformada de Fourier (TF) mediante el algoritmo de la transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*, FFT). La densidad espectral de potencia nos indica la distribución de la potencia de una señal en cada una de sus frecuencias.

Utilizando la PSD normalizándola para cada uno de los sujetos del estudio es posible obtener diferentes parámetros espectrales, tales como la potencia relativa (*Relative Power*, *RP*), la frecuencia mediana, la frecuencia alfa individual (*Individual Alpha Frequency*, *IAF*) y la entropía de Shannon (*Shannon Entropy*, *SE*).

- A) **Potencia relativa (RP):** La *RP* es una medida espectral clásica que indica el área bajo la curva de la PSD normalizada (PSDn) en un rango espectral concreto. En este estudio, los rangos de frecuencia en los que se dividió el EEG fueron los convencionales: delta ( $\delta$ , 1-4 Hz), zeta ( $\theta$ , 4-8 Hz), alfa ( $\alpha$ , 8-12 Hz), beta1 ( $\beta_1$ , 12-20 Hz), beta2 ( $\beta_2$ , 20-30 Hz) y gamma ( $\gamma$ , 30-70 Hz). Por tanto, la *RP* es una medida de la cantidad de potencia contenida en cada una de las anteriores bandas.

- B) **Frecuencia mediana (MF)**: Resumen global de la información de la PSDn. Valor de frecuencia a partir del cual se acumula el 50% del área que representa el espectro del EEG.
- C) **Frecuencia alfa dominante (IAF)**: se define como la componente de frecuencia dominante en los registros de EEG de sujetos adultos, sanos, en situación de reposo con los ojos cerrados<sup>21</sup>. Se amplía el rango de la banda  $\alpha$  entre 4 y 15 Hz y se calcula la frecuencia mediana en el rango.
- D) **Entropía espectral (SE)**: Mide el grado planicidad de la densidad de espectro de la señal. Se puede considerar una medida de la regularidad del espectro de la señal. Así, valores de *SE* elevados (cercaos a 1) son asociados con una señal similar al ruido blanco. Valores cercanos a cero de la *SE* implican señales ordenadas (similares a una señal sinusoidal)<sup>22</sup>. Por tanto, la *SE* valora el grado de desorden de la señal.

## 2. Análisis no lineal

Las medidas de las características no lineales permiten detectar características en las señales que pueden pasar desapercibidas cuando se emplean métodos lineales, mejorando la precisión del diagnóstico<sup>23</sup>, siendo más sensibles cuantificando la complejidad de las interacciones neuronales.

- A) **Medida de la Tendencia Central (Central Tendency Measure, MTC)**: Mide el grado de variabilidad de una señal. De esta forma, un valor elevado de esta medida indica que la señal es poco variable.
- B) **Complejidad de Lempel-Ziv (Lempel-Ziv Complexity, LZC)**: Mide la complejidad de la señal entendida como el número de patrones diferentes a lo largo del trazado de la señal. Un valor elevado de este parámetro indica que el número de patrones de la señal es elevado y, por tanto, posee una alta complejidad.

## 3. Análisis estadístico

Dado que los datos no cumplían las condiciones de normalidad y homocedasticidad, pasó a utilizarse la *U* de Mann – Whitney ( $\mu = 0.05$ ) como test no paramétrico en el estudio de nuestras dos muestras independientes. Para comparativas de tres grupos se utilizó la extensión de Mann-Whitney: el test de Kruskal -Wallis.

## RESULTADOS

### 1. Resultados análisis de dos grupos

Se encontró una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) en la potencia relativa en beta2 y gamma, en la región parietal en pacientes en comparación con los controles. Por otra parte, la potencia relativa en la banda zeta también estaba significativamente disminuida ( $p < 0.001$ ) en pacientes en la región frontal. En las bandas de delta y alfa se encontraron diferencias en las potencias relativas, en la zona central y en ambos casos, sin embargo, dichas diferencias apenas superaron el umbral de significación. (Ver anexo, Figura 1).

En relación con la *SE* observamos una reducción de la potencia relativa en la región parietal en comparación con los controles. En la *IAF* observamos una reducción de la potencia en la zona central. Ambas diferencias son estadísticamente significativas.

En la *LZC* se encontró una disminución de los patrones de frecuencia en la zona parietal en los pacientes migrañosos estadísticamente significativa. (Ver anexo, Figura 2).

Analizando la densidad espectral de potencia observamos que las frecuencias con más diferencias estadísticamente significativas se encuentran entre las zonas 4 y 6 Hz y 12 y 14 Hz, datos que cuadran con los anteriores resultados observados a nivel de sensor. (Ver anexo, Figura 3).

### 2. Resultado análisis de tres grupos

Se realiza una distinción entre los pacientes migrañosos crónicos y los episódicos. Analizando la potencia relativa de las diferentes bandas encontramos una reducción estadísticamente significativa en la banda zeta, con diferencia en la potencia relativa en la zona frontocentral, principalmente en el grupo de MC. En la banda alfa encontramos diferencias significativas en la zona frontocentral, en banda beta2 y gamma en zona parietal, principalmente en la comparativa entre controles y ME. (Ver anexo, Figura 4)

En relación con *SE* y *IAF*, observamos datos similares a los resultados del análisis de dos grupos, pero con mayores diferencias entre controles y ME. (Ver anexo, Figura 5). Sin embargo, analizando la densidad espectral de potencia, vemos que las mayores diferencias significativas observada a nivel de sensor se concentran en las frecuencias en torno a 5Hz, pertenecientes a la banda de frecuencia zeta, donde encontramos una reducción significativa de la potencia más acentuada en MC. (Ver anexo, Figura 6).

## DISCUSIÓN

Se ha caracterizado el trazado electroencefalográfico en migraña mediante diferentes medidas procedentes de métodos espectrales y técnicas no lineales. Se ha avanzado en los hallazgos encontrados en un estudio piloto anterior (TFG José María Caso Laviana, Curso 2015-2016, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid) y se han superado las limitaciones del mismo. Por tanto, los resultados obtenidos responden a los objetivos iniciales de este proyecto. Respecto a las hipótesis, encontramos características de dinámica espectral y no lineal diferentes entre sujetos y controles. Debido a la controversia en relación con las publicaciones científicas anteriores no podemos afirmar que existan unas características definidas para cada grupo de migraña. Además, debido a la gran novedad del estudio, no encontramos publicaciones previas que discriminen entre pacientes con MC y ME, haciendo imposible la comparativa. Aplicando el análisis espectral se observan las siguientes conclusiones en la literatura científica:

Borjk et al.<sup>24</sup> realizó cuatro estudio longitudinales de qEEG y potenciales evocados visuales en migraña. Son los primeros estudios en analizar y reportar los hallazgos del qEEG, diferenciando el estadio clínico en el que se encontraba el paciente. Los resultados más relevantes de dichos estudios son:

- **Periodo interictal:** Aumento global de actividad en la banda de frecuencias lentas ( $\theta$ ) y un descenso de respuestas fóticas en el estudio de potenciales evocados visuales<sup>24</sup>.
- **Preictal 72h antes del ataque:** Aumento de la actividad delta frontal en el lado que se convirtió en doloroso, además se incrementaron las respuestas de los estímulos de potenciales evocados visuales<sup>25</sup>.
- **Preictal 36h antes del ataque:** Aumento de la potencia absoluta en la banda delta en la región frontocentral, así como de la actividad de zeta y alfa en la misma región. Además, la actividad occipitoparietal y temporal de la banda alfa, así como la occipitoparietal en zeta se volvió más asimétrica<sup>25</sup>.
- **Posictal:** La actividad del qEEG fue similar al de los periodos interictales<sup>26</sup>.

Otros estudios que no tuvieron en cuenta la proximidad temporal entre un ataque y otro encontraron los siguientes resultados:

Facchetti et al.<sup>27</sup> en su estudio de 31 sujetos que sufren migraña con aura durante un periodo interictal descubrió anomalías de la actividad alfa y la presencia de desaceleración en la velocidad ondulatoria neural, persistiendo estos cambios mucho después del ataque<sup>27</sup>.

Schoenen et al.<sup>28</sup> realizaron cartografía en 24 pacientes que sufren migraña clásica y común durante el periodo interictal encontrando una reducción unilateral de la actividad alfa parieto-occipital y una reducción de la actividad zeta<sup>28</sup>.

Siniatchkin et al.<sup>29</sup> realizaron análisis de la potencia en distintas bandas del EEG en un grupo de 20 pacientes con migraña y 12 controles. Además, llevaron a cabo un análisis de asimetría hemisférica entre 1-4 días antes del primer día de un ataque y 4 días después del último día con migraña. Antes de un ataque se observó un aumento significativo en la potencia de las bandas de frecuencias delta y zeta en el hemisferio derecho. A su vez zeta aumentó en el hemisferio izquierdo y se observó una asimetría en la banda alfa en el lado derecho<sup>29</sup>.

Los resultados más concluyentes de nuestro estudio se basan en la reducción de la potencia relativa de la banda zeta en región frontal, reducción de banda delta central y aumento de la banda alfa central. Los otros estudios no diferencian las bandas beta ni exponen los resultados de la banda gamma, por tanto, no es posible realizar una comparativa.

Basándonos en estos datos, podemos decir que no encontramos unanimidad en cuanto a los resultados. Esto puede ser debido a la metodología de trabajo empleada en nuestro estudio, ya que no se valora el estado temporal-clínico del sujeto, si no que en el momento de la realización del EEG se encontrase asintomático. Como se ha observado en los anteriores estudios los cambios espectrales comienzan horas antes de que aparezcan los síntomas referidos por los pacientes.

Por ahora, no se han encontrado investigaciones referidas a las diferencias entre MC, ME y C, línea de trabajo que comenzamos a investigar. La mayor reducción estadísticamente significativa en la banda zeta la encontramos en el análisis entre controles y MC. Pese a existir diferencias entre controles y ME, estas son menores. Esto podría explicar, en parte, el disentimiento con el resto de estudios que no diferencian entre ME y MC. Una de las posibles razones es la diferente consideración de la MC de acuerdo con los criterios cambiantes de la clasificación a lo largo de los últimos años. Asimismo se han de valorar las posibles secuelas o adaptación estructural y dinámica en la citoarquitectura cerebral de los pacientes con MC pudiendo mostrar mayor número de anomalías espectrales.

Relacionándolo con la clínica neurofisiológica, las diferencias entre los estudios establecen un punto de inflexión en las teorías actuales de la excitabilidad cortical en los sujetos migrañosos. El aumento de la potencia relativa de zeta y las respuestas fólicas deprimidas durante el ataque migrañoso que encontramos en los estudios de Borjck et al.<sup>24</sup> contradice la teoría de aumento de la excitación ya que esto sugiere una hipoexcitabilidad. A pesar de que los resultados de este estudio siguen la línea de las teorías actuales con respecto a la hiperexcitabilidad sus resultados no son absolutamente precisos.

En relación con la *LZC*, tanto en el análisis de dos grupos como en el de tres, observamos una disminución estadísticamente significativa de los pacientes, especialmente en ME, en comparación con los controles. Aunque no hemos encontrado ningún estudio que analizase la migraña bajo la perspectiva de la *LZC* hay múltiples estudios de otras patologías neuropsiquiátricas. Esta medida no lineal de complejidad, está relacionada con el número de distintos patrones en una determinada secuencia, así como su frecuencia de ocurrencia. La complejidad refleja el orden que se mantiene en la secuencia. Una reducción en el valor de esta medida indica un aumento en el orden o formación de patrones en la secuencia<sup>30</sup>. La medida a través del EEG de dicha complejidad podría revelarnos la dinámica neuronal y servir como marcador biológico.

En 1998 el grupo de N. Radharkrisnan<sup>31</sup>, aplicaron las medidas de *LZC* y la entropía aproximada para cuantificar la regularidad de series temporales en datos electrofisiológicos en paciente con ataques epilépticos. Demostraron que estas medidas tienen un alto valor al principio y el final de la crisis, y que disminuyen durante la mitad de las convulsiones.

En el estudio de Gómez et al. encontramos que, analizando mediante magnetoencefalograma (MEG) a pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), se obtuvo que los valores de *LZC* fueron significativamente más bajos en los pacientes con EA, lo que indica una complejidad globalmente disminuida de la actividad cerebral en la EA<sup>32</sup>. En el estudio realizado por Abasolo et al. se valoró la implicación de la *LZC* en pacientes con EA, mediante el uso del EEG. Observaron que el grupo de control tenía mayor complejidad que el grupo de pacientes<sup>33</sup>.

En el análisis de Fernández et al. sobre la *LZC* y la esquizofrenia también encontramos los mismos resultados, mayor complejidad de los controles en relación con los pacientes<sup>34</sup>.

Fernández & Quintero et al. determinaron las medidas de complejidad de Lempel-Ziv, cuyos resultados arrojaron valores significativamente elevados en los sujetos del grupo

control en relación al grupo de niños con TDAH, encontrándose el valor máximo en la región anterior<sup>35</sup>.

Extrapolando estos datos a la significancia clínica podemos ver la relación entre la conectividad cerebral y la complejidad. Los grupos neuronales se encuentran conectados a distancia por conexiones intrínsecas. Estas conexiones comprenden axones unidos de manera irregular a otros grupos de neuronas formando redes anatómicas. La mayoría de estas redes son recíprocas lo que genera un sustrato bidireccional de entrada e interacciones dinámicas entre las distantes poblaciones celulares, esto conduce a correlaciones espacio temporales en áreas corticales<sup>36-39</sup>. Sabiendo cómo se comportan los grupos neuronales es posible saber si estos se encuentran segregados y tienen funciones específicas independientes, lo que indicaría una integración baja en promedio de los diferentes conjuntos neuronales. De la misma manera, si el sistema es cooperativo el promedio de integración será alto. Sin embargo, para que la complejidad sea alta necesitamos un sistema integrado y especializado. Cuando encontramos un sistema integrado, pero con una especialización equivalente en todos los grupos neuronales, se pierde esta integración del sistema, reduciendo la complejidad. Citando a Tononi, G. & Edelman, G. M.<sup>40</sup>, «de este modo se considera la reciprocidad entre conectividad y complejidad, y se puede inferir que ésta última es matemáticamente equivalente a la información promedio intercambiada entre los subconjuntos de un sistema neural y el resto del sistema, en conjunto con el tamaño de todos los subconjuntos».

Sin embargo, dichos resultados abren la puerta a cuestiones cuya respuesta será necesaria para el futuro de esta línea de investigación: ¿Las diferencias con respecto a la literatura científica plantean la necesidad de cambiar la metodología de trabajo temporalizando los ataques de los sujetos migrañosos? ¿Se puede predecir el ataque de migraña mediante el análisis espectral del EEG? ¿Es necesario preguntar sobre la dominancia del dolor durante el ataque de migraña?

Por tanto vemos que hay muchas variables a tener en cuenta en la investigación de la migraña, como el momento de la evaluación, la cronicidad y coexistencia de otras entidades clínicas o criterios diagnósticos de otros trastornos. En gran medida estas variables se pueden resolver mediante la utilización de un cuestionario personal sobre la patología de los sujetos investigados y el análisis de los resultados concernientes. Además sería necesario incrementar el tamaño muestral para evitar sesgos estadísticos.

## CONCLUSIONES

1. En relación con los objetivos, se han cumplido llevando a cabo un análisis de la dinámica espectral, así como de las características no lineales pudiendo establecer una comparación entre los tres grupos disponibles, ME, MC y C.

2. Los resultados más relevantes del estudio son: (i) en relación con las características espectrales, la reducción significativamente estadística de la banda zeta en el análisis de los dos grupos y una reducción mayor en MC vs C, con respecto a los datos encontrados en ME vs C., y (ii) una reducción significativamente estadística en la complejidad, medida por medio de la LZC.

3. Con este estudio se ha puesto en discusión los resultados de anteriores análisis y los métodos empleados. Esto sugiere la necesidad de estandarizar la metodología para establecer la validez de la misma. Por otro lado, concluimos como imprescindible la utilización de los parámetros no lineales para el estudio de las características de la migraña. Basándonos en la literatura previa, podemos afirmar que la complejidad del EEG podría arrojar luz sobre la dinámica neuronal de las diferentes patologías, e incluso servir como marcador biológico.

El conocimiento de las características electrofisiológicas de la migraña podría transformar aspectos diagnósticos y terapéuticos. La utilización de estos estudios permitiría avanzar en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y en la evaluación pormenorizada de la carga de enfermedad

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
2. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S et al. Characteristics of the First 1000 Headaches in an Outpatient Headache Clinic Registry. *Headache* 2011; 51(2): 226-231.
3. Pedraza M, Mulero P, Ruíz M, de la Cruz C, Herrero S, Guerrero A. Características de los 2.000 primeros pacientes registrados en una consulta monográfica de cefaleas. *Neurología* 2015; 30(4): 208-213.
4. Pascual J, Sánchez del Río M, Jiménez MD, et al. La migraña crónica vista por el neurólogo y el paciente: resultados del proyecto CIEN-mig (III). *Rev Neurol (Barc)* 2010; 50: 705-10
5. Rojo E, Pedraza M, Muñoz I et al. Diferencias entre migraña crónica con y sin uso excesivo de medicación: experiencia en una serie hospitalaria de 434 pacientes. *Neurología* 2015; 30(3): 153-157.
6. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1545–602
7. 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): 837-850.
8. Láinez JM. Prevalencia de la migraña en el medio laboral y su repercusión económica. *Rev Esp Med Trab* 1995; (supl 1): 3-9.
9. Lainez MJA, Monzón MJ. The socioeconomic impact of migraine in Spain. In: *Reducing the burden of headache*. Oxford: Oxford University Press. 2003: 9,255.
10. Leo A. Spreading Depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 1944; 7(6): 359-390.
11. Bolay H, Reuter U, Dunn A, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine* 2002; 8(2): 136-142.
12. Arbab M, Wiklund L, Svendgaard N. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 1986; 19(3): 695-708.

13. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001; 89(2): 107-110.
14. Cutrer F. Pathophysiology of Migraine. *Seminars in Neurology* 2010; 30(2): 120-130.
15. Harriott A, Schwedt T. Migraine is Associated With Altered Processing of Sensory Stimuli. *Current Pain and Headache Reports* 2014; 18(11).
16. Brust-Carmona H, Valadez G, Flores-Avalos B et al. Oscilaciones corticales y su distribución topográfica. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (1): 52-64
17. Buzsáki G. Neural Syntax: Cell assemblies, synapsembles, and readers. *Neuron* 2010; 68(3): 362-385.
18. Purdon P, Sampson A, Pavone K, Brown E. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2015; 123(4): 937-960.
19. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Electroencefalografía cuantitativa. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 100. Buenos Aires, Argentina. (Febrero de 2007)
20. John E. R &Princhip L.S: Los principios del análisis neurométrico en EEG y potenciales evocados. En: *Análisis Computado del EEG*. Ferrero RGA, Ferrero AR, Riquelme LA. FADEC.1995. cap. 8;110-135.
21. Poza J, Hornero R, Abásolo A, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Medical Engineering and Physics* 2007; 29(10), 1073-1083.
22. Gomez-Pilar J, Poza J, Bachiller A, Gómez C, Molina V, Hornero R. Neural network reorganization analysis during an auditory oddball task in schizophrenia using wavelet entropy. *Entropy* 2015; 17(8): 5241-5256.
23. Pincus S. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 954(1): 245-267.
24. Bjørk M, Stovner L, 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* 2011; 124: 56-63.
25. 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* 2010; 31(4): 444-455.
26. Bjørk M, Sand T. Quantitative EEG Power and Asymmetry Increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia* 2008; 28(9): 960-968.

27. Facchetti D, Marsile C, Faggi L, Donati E, Kokodoko A, Poloni M. Cerebral mapping in subjects suffering from migraine with aura. *Cephalalgia* 1990; 10(6): 279-284.
28. Schoenen J, Jamart B, Delwaide P. Cartographie electroencephalographique dans les migraines en periodes critique et intercritique. *Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique* 1987; 17(3): 289-299.
29. Siniatchkin M, Gerber WD, Kropp P, Vein A. How the brain anticipates an attack: a study of neurophysiological periodicity in migraine. *Funct Neurol* 1999; 14: 69–77.
30. Lempel, A. & Ziv, J. On the complexity of finite sequences. *Information Theory. IEEE Transactions* 1976; 22, 75-81.
31. Radhakrishnan N, Gangadhar B. Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 1998; 17(3): 89-94.
32. Gomez, C, Hornero, R, Abasolo, D, Fernandez, A. & Lopez, M. Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients. *Med Eng Phys* 2006; 28, 851-859.
33. Abásolo D, Hornero R, Gómez C, García M, López M. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure. *Medical Engineering & Physics* 2006; 28(4): 315-322.
34. Fernández A, Lopez-Ibor MI, Turrero A et al. Lempel–Ziv complexity in schizophrenia: a MEG study. *Clin Neurophysiol* 2011a; 122: 2227–35.
35. Fernández A, Quintero J, Hornero R et al. Complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic implications. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 571–7.
36. Gilbert, C. D. & Wiesel, T. N. Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J Neurosci* 1989; 9: 2432-2442.
37. Felleman D, Van Essen D. Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex* 1991; 1(1): 1-47.
38. Scannell JW, Blakemore C, Young MP. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci* 1995; 15: 1463-1483.
39. Edelman GM. Group selection and phasic reentrant signaling: A theory of higher brain function. En: GM Edelman and VB Mountcastle, eds., *The Mindful Brain*, MIT Press, Cambridge, MA, 1978; pp. 51-100.
40. Tononi, G. & Edelman, G. M. Consciousness and complexity. *Science* 1989;282, 1846-1851.

# ANEXOS

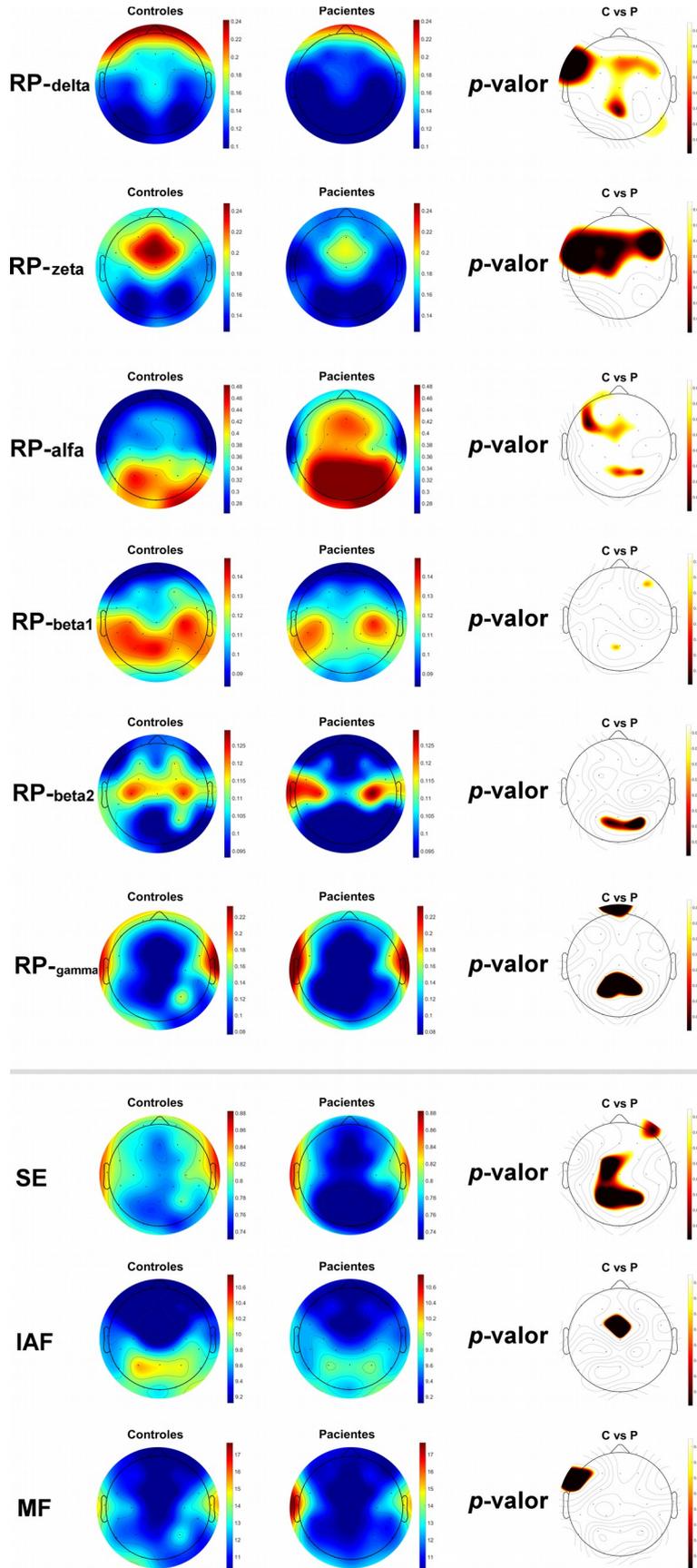


Figura 1: Análisis espectral en mapa topográfico de EEG para los dos grupos bajo estudio con sus respectivas comparaciones estadísticas.

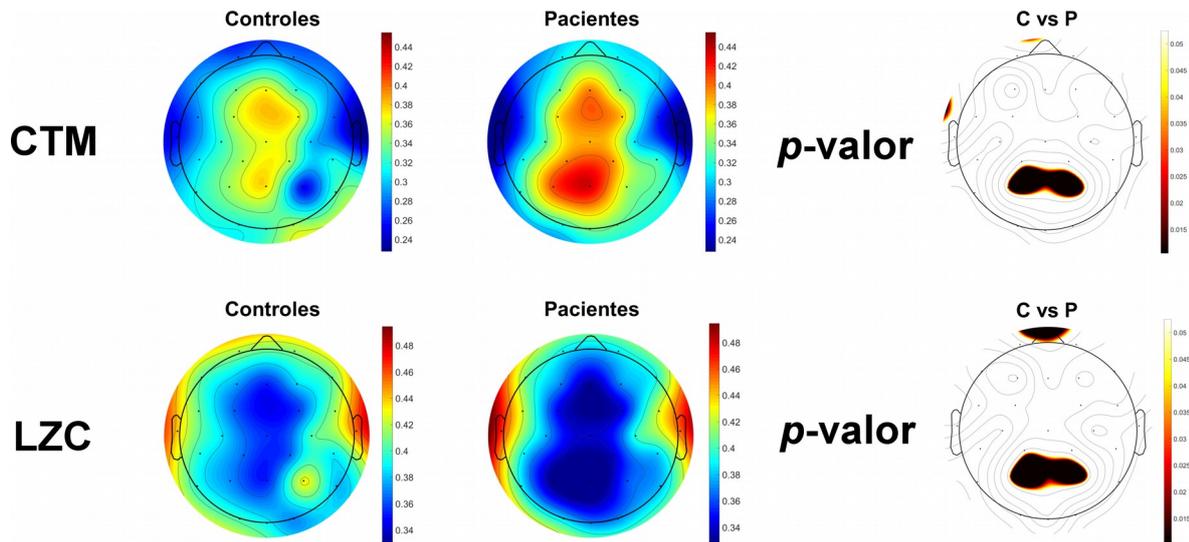


Figura 2: Análisis no lineal en mapa topográfico de EEG para los dos grupos bajo estudio con sus respectivas comparaciones estadísticas.

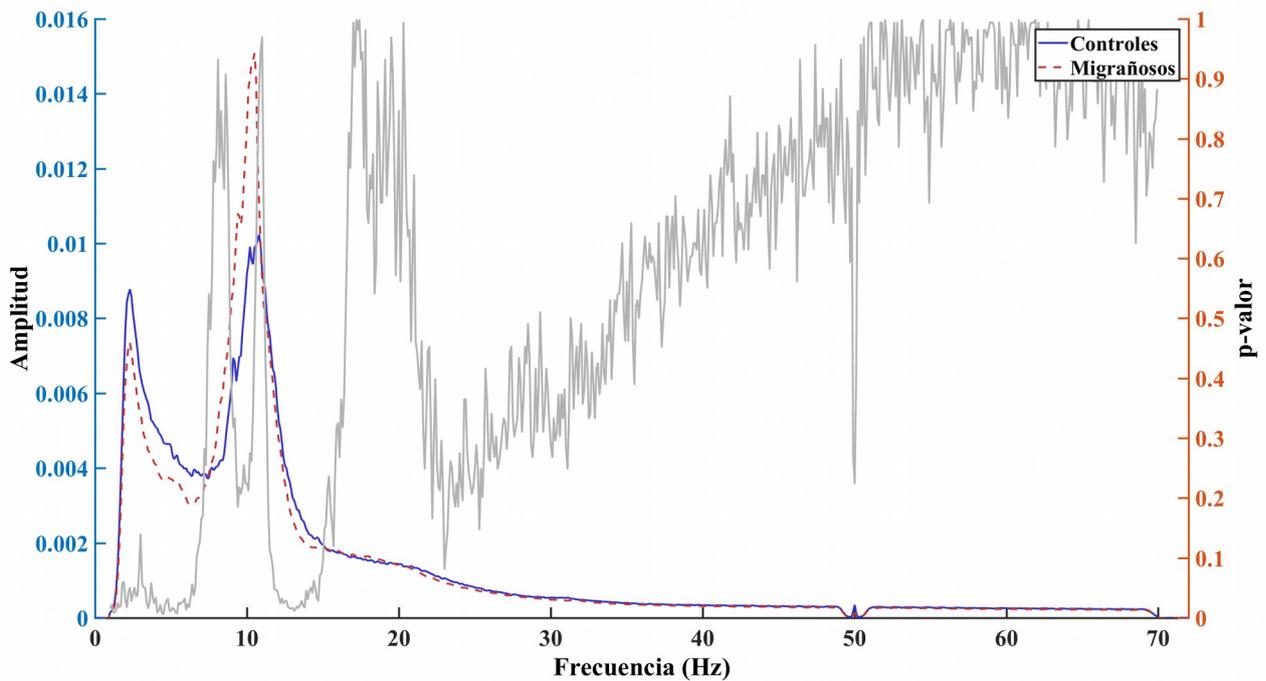


Figura 3: Análisis de la densidad espectral de potencia para los dos grupos bajo estudio.

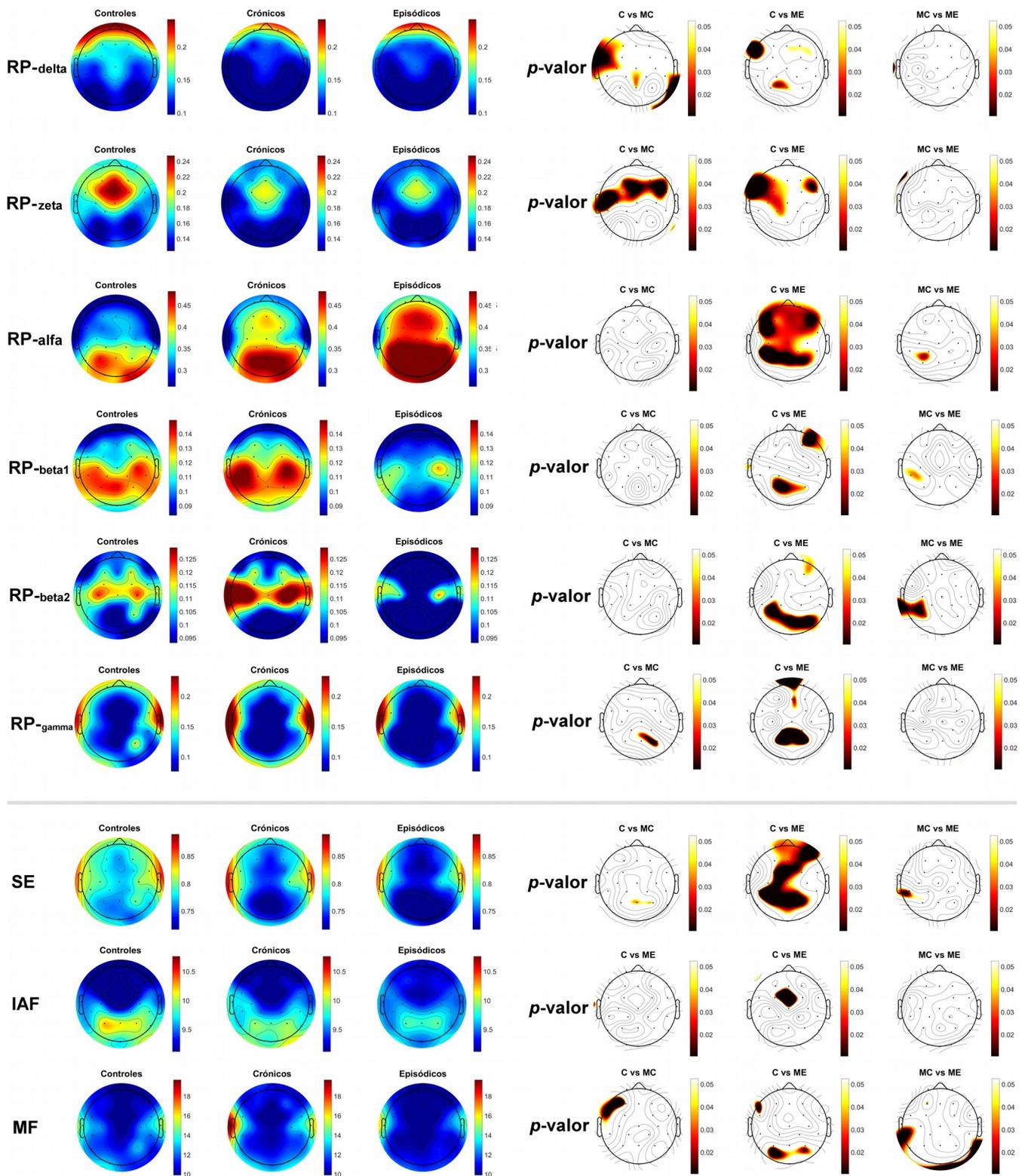


Figura 4: Análisis espectral en mapa topográfico de EEG para los tres grupos bajo estudio con sus respectivas comparaciones estadísticas.

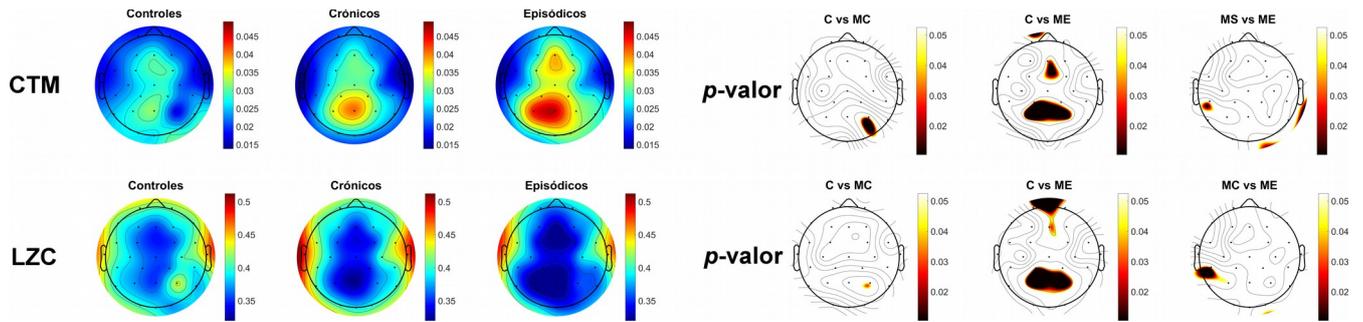


Figura 5: Análisis no lineal en mapa topográfico de EEG para los tres grupos bajo estudio con sus respectivas comparaciones estadísticas.

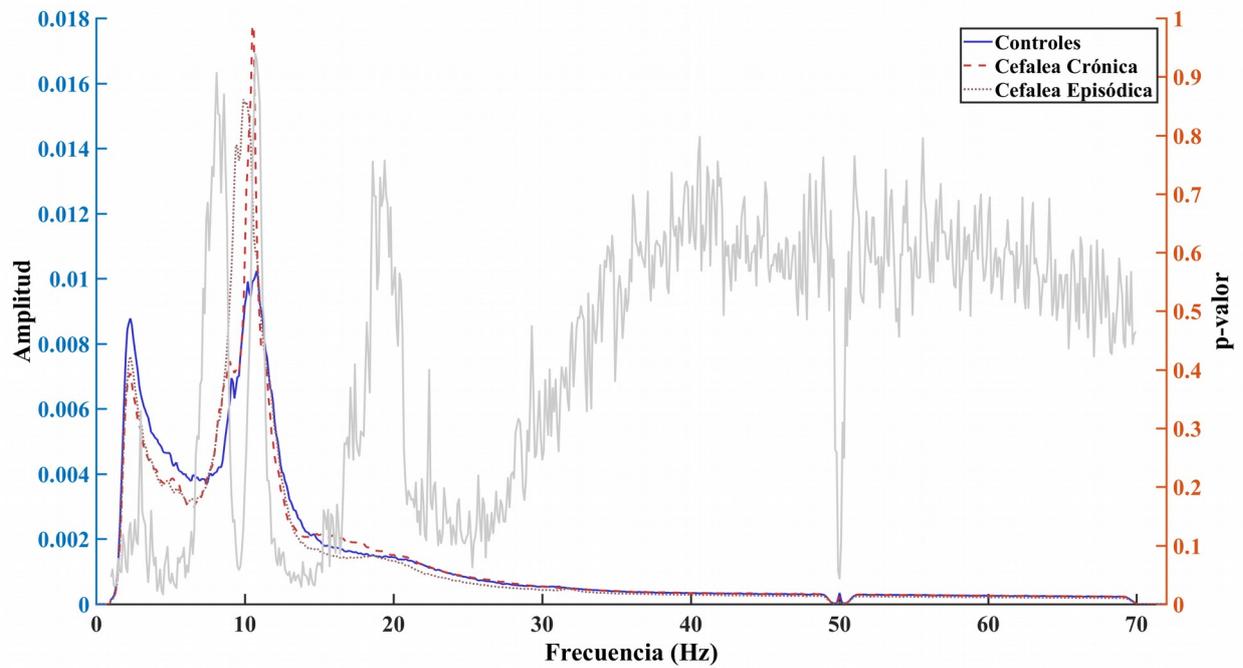


Figura 6: Análisis de la densidad espectral de potencia para los tres grupos bajo.