

**“ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL
EN MIGRAÑA CRÓNICA
REFRACTARIA:
MODIFICACIONES EN EL REGISTRO
ELECTROENCEFALOGRÁFICO”**



GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO
2018

ALUMNA: **Beatriz Pando Ruiz**

TUTORES: **Ángel Luis Guerrero Peral**

(Neurólogo, Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología
HCUV)

Javier Gómez Pilar

(Personal docente investigador, Grupo de Ingeniería
Biomédica, UVa)

RESUMEN

Introducción y objetivos. La Federación Europea de Cefaleas estableció en 2014 unos criterios de Migraña Crónica Refractaria (MCR). Se trata de pacientes que no han respondido a múltiples tratamientos preventivos y en los que la cefalea da lugar a una importante discapacidad. En el programa de MCR de la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid se ofrece el tratamiento con estimulación transcraneal por corriente directa (t-DCS). Estudios previos de nuestro grupo en electroencefalografía (EEG) en migraña, han detectado que la potencia en las bandas alfa y gamma así como la entropía espectral difieren entre controles y migrañosos. Nuestro objetivo es evaluar los cambios en los parámetros espectrales y no lineales en electroencefalografía multicanal antes y tras la t-DCS y su posible correlación con la respuesta al tratamiento.

Material y métodos. Pacientes del programa de MCR de la Unidad de Cefaleas del HCUV. Incluimos a 6 mujeres con una edad de $41,7 \pm 7,6$ años. Recibieron 10 sesiones de t-DCS de 20 minutos de duración cada una a una intensidad de 2 mA durante 10 días laborables consecutivos. Se llevaron a cabo dos registros de 10 minutos de actividad EEG espontánea con un equipo de 32 canales, uno pre-estimulación y otro post-estimulación. Se analizaron parámetros espectrales y parámetros no lineales de dichos registros.

Resultados. En las variables clínicas se observó una ausencia de respuesta en la paciente 1 y respuesta parcial en las demás, con una reducción de la intensidad del dolor y disminución de la necesidad de uso de medicación sintomática con mejora de la eficacia de la misma. En las variables del EEG, se evidenció una modificación de los valores, en especial de la Densidad de Potencia Relativa y de la Potencia Relativa en las bandas zeta y beta 2, aproximándose más a los valores propios de controles sanos.

Conclusiones. La t-DCS es una terapia segura y potencialmente eficaz en pacientes con MCR. Los cambios observados en el análisis de la señal EEG acercan sus valores a los propios de controles sanos.

Palabras clave: Electroencefalografía; Estimulación Transcraneal por corriente directa (t-DCS); Migraña; Migraña Crónica Refractaria.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Migraña crónica.....	1
1.2 Migraña crónica refractaria.....	2
1.3 Fisiopatología del cerebro migrañoso.....	4
1.4 Estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS).....	4
1.5 EEG en el paciente migrañoso.....	6
2. HIPÓTESIS.....	7
3. OBJETIVOS.....	7
4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4.1 Pacientes.....	8
4.2 Protocolos de neuroestimulación y adquisición del EEG.....	8
4.3 Métodos.....	9
5. RESULTADOS.....	11
5.1 Resultados de variables clínicas.....	11
5.2 Resultados de variables electroencefalográficas.....	11
6. DISCUSIÓN.....	15
7. CONCLUSIONES.....	17
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
ANEXOS.....	21

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- Migraña crónica

La migraña afecta en España a entre un 10-15% de la población. Frecuentemente la migraña se presenta de forma episódica, como ataques de cefalea que deben cumplir una serie de criterios establecidos en la Clasificación Internacional de Cefaleas en su III edición (CIC-3) (1)

Criterios diagnósticos de Migraña
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: <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. Náuseas y/o vómitos 2. Fotofobia y fonofobia
E. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña, según CIC-3

La migraña episódica puede evolucionar a migraña crónica (MC). Por convenio, la comunidad científica internacional define la Migraña Episódica (ME) por la presencia de menos de 15 días de cefalea al mes. La MC es una evolución de la ME, a la que se llega bien de forma espontánea o bien en relación con factores desencadenantes. La MC se define, de acuerdo con los criterios de la CIC-3, como la presencia de cefaleas durante 15 o más días al mes, durante

más de 3 meses, de forma que al menos la mitad de los días el dolor tiene características migrañosas.

La prevalencia de la MC es de alrededor de un 2%, alcanzando el 5% en mujeres en edad media de la vida (2). Por otro lado, da lugar a un importante impacto sobre la calidad de vida de las personas que la sufren y provoca importantes costes tanto directos como indirectos derivados de ella (3). En cuanto a la repercusión para el paciente, la migraña en España es, de acuerdo con el último informe de la Organización Mundial de la Salud de 2015, la cuarta de las enfermedades en cuanto a años vividos con discapacidad (4).

Criterios diagnósticos de Migraña Crónica
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 1.2 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: <ol style="list-style-type: none">1. Criterios C y D para la 1.1 Migraña sin aura.2. Criterios B y C para la 1.2 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 ICHD-III.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de migraña crónica, según CIC-3

1.2. Migraña crónica refractaria.

Los pacientes con MC pueden ser tratados mediante el manejo de los factores cronificadores, el tratamiento preventivo y la optimización del tratamiento sintomático. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes con migraña crónica

que no responden de manera adecuada a ninguno de los tratamientos preventivos disponibles, lo cual eleva su grado de discapacidad y los costes derivados de su migraña. Estos pacientes pueden suponer hasta el 5% de los pacientes atendidos en una Unidad de Cefaleas, por lo que se hicieron necesarios unos criterios diagnósticos de Migraña Crónica Refractaria. Dichos criterios fueron propuestos en el año 2006 y, posteriormente, tanto en Estados Unidos como en Europa, se han actualizado en los últimos años. Consideraremos aquí los criterios propuestos por la Federación Europea de Cefaleas en 2014 (5).

Criterios de Migraña Crónica Refractaria. Federación Europea de Cefaleas, 2014.

Cumplir los criterios CIC-3 de MC: cefalea durante un periodo de 15 días o más al mes durante más de 3 meses.

Los fármacos preventivos deben haber sido utilizados durante un periodo de tiempo adecuado (al menos 3 meses).

Se debe comprobar la falta de eficacia (que no se ha reducido el número de días de cefalea al menos en un 50%)

Contraindicación de tres de entre los siguientes grupos de fármacos: betabloqueantes, neuromoduladores/antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos u otros (flunarizina o candesartán) y onabotulinumtoxinA

Finalmente, en estos criterios se recomienda de forma expresa excluir las cefaleas secundarias y tratar de manera adecuada la comorbilidad, fundamentalmente la psiquiátrica

Tabla 3. Criterios diagnósticos de migraña crónica refractaria, según Federación Europea de Cefaleas.

En ellos, se define un diagnóstico de MC de acuerdo con los criterios de la CIC-3 y se señala que los fármacos preventivos deben haber sido utilizados durante un periodo de tiempo adecuado (al menos 3 meses). Además, se establece que se debe comprobar la falta de eficacia (que no se ha reducido el número de días de cefalea al menos en un 50%) o contraindicación de tres de

entre los siguientes grupos de fármacos: betabloqueantes, neuromoduladores/antiepilépticos, antidepresivos tricíclicos u otros (flunarizina o candesartán) y onabotulinumtoxinA. Finalmente, en estos criterios se recomienda de forma expresa excluir las cefaleas secundarias y tratar de manera adecuada la comorbilidad, fundamentalmente la psiquiátrica.

1.3 Fisiopatología del cerebro migrañoso

Existen diversas hipótesis sobre la disfunción cortical que existe en el cerebro migrañoso. Por un lado, encontramos la teoría que afirma la existencia de una hiperexcitabilidad cortical debido a una disfunción glutamatérgica o a un descenso en la función de los circuitos corticales inhibitorios (6,7). Por otro lado, otros autores consideran la presencia de un trastorno en la relación de actividad del tálamo y la corteza cerebral, teniendo como consecuencia una hipoexcitabilidad cortical, situación que se ha denominado “disritmia tálamo-cortical” (8,9). Esta tendría asociada un exceso de función del tálamo y una hipofunción de los circuitos inhibitorios procedentes de la corteza. Este mecanismo actualmente se cree que es uno de los más importantes implicados en la cronificación del dolor (9).

1.4 Estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS)

El establecimiento de unos criterios de diagnóstico, comunes y consensuados, de Migraña Crónica Refractaria ha permitido facilitar a los pacientes el acceso a tratamientos multidisciplinarios y, de entre ellos, identificar aquellos que pueden ser candidatos a tratamientos más innovadores.

Actualmente se dispone de varios dispositivos de neuromodulación no farmacológica, tanto invasiva como no invasiva, que podrían resultar de utilidad en varias cefaleas primarias. La Federación Europea de Cefaleas ha establecido una serie de consideraciones que es necesario tener en cuenta respecto a estos dispositivos de neuromodulación (10). En primer lugar, afirman que deben ser reservados para pacientes refractarios a otros tratamientos, como es el caso de los pacientes con migraña crónica refractaria. Además, deben ser utilizados en centros terciarios y dentro de ensayos clínicos o de proyectos de investigación

que evalúen tanto la eficacia como el perfil de seguridad. También se posicionan a favor del uso de la neuromodulación no invasiva en cefaleas crónicas, valorando no solo el número de días de dolor e intensidad de éste, sino también parámetros de calidad de vida o impacto funcional.

Dentro de las técnicas de neuroestimulación no invasiva encontramos la estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS), la cuál es una de las técnicas más extendidas debido a su fácil aplicación y a su seguridad. La t-DCS es una técnica capaz de generar cambios en la excitabilidad cortical mediante la modulación de los potenciales de membrana neuronales, lo que se ha estudiado principalmente en la corteza motora y visual (11). Estos efectos se consiguen actuando sobre los canales dependientes de sodio, calcio, glutamato y sobre los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Los efectos adversos de la técnica son escasos; siendo los más habituales quemazón e irritación cutánea (12).

Para poder llevar a cabo esta técnica, existen cuatro parámetros que deben ser determinados previamente a su aplicación:

- i. La intensidad del estímulo y la duración del mismo. La corriente que se emplea es directa y de bajo voltaje (entre 1 y 2 mA) administrada a través del cráneo mediante dos electrodos de superficie (ánodo y cátodo) con una solución salina conductora, durante un tiempo de entre 10 y 30 minutos (12). El ánodo se encuentra cargado con carga positiva y el cátodo con carga negativa y, en función de estas cargas, se ejerce una acción diferente sobre la excitabilidad cortical. Así, el ánodo es capaz de producir una despolarización de la membrana de la célula y por tanto un aumento de la excitabilidad cortical; mientras que el cátodo producirá una hiperpolarización de la membrana y por lo tanto la disminución de la excitabilidad (13,14).
- ii. El tamaño y la forma del electrodo, así como la posición del conector o la conductividad del material del electrodo (15)
- iii. El tipo de montaje. La posición de los electrodos sigue el estándar marcado por el Sistema Internacional 10-20, utilizado en

electroencefalografía (EEG) y, dependiendo del área a modular, se empleará una u otra localización (12).

Existen distintos estudios previos que utilizan t-DCS en migraña, entre ellos los trabajos de Antal *et al* (16) y Vigano *et al* (17). En ellos, se hiperpolariza el córtex visual logrando únicamente una disminución de la intensidad del dolor. Otros estudios, como los de Auvichayapat *et al* (18) y Dasilva *et al* (19), despolarizan el córtex motor, intentando así modificar la percepción del dolor mediante la modulación de la disritmia tálamo-cortical.

Finalmente, sería posible monitorizar mediante biomarcadores la modulación de vías de conexión y estructuras cerebrales profundas que se obtiene con la administración de t-DCS, utilizando, por ejemplo, resonancia magnética funcional o tomografía por emisión de positrones (20). Del mismo modo es posible emplear el EEG multicanal como una técnica de monitorización menos costosa e invasiva.

1.5 EEG en el paciente migrañoso

El EEG es una técnica diagnóstica y de investigación sencilla y reproducible que, aunque no es utilizada para el diagnóstico de migraña, ha permitido describir alteraciones específicas de la misma, como el aumento de la asimetría de la actividad cortical y el incremento de los ritmos lentos en rango de frecuencias theta en las horas previas y durante el ataque migrañoso (21).

Gracias a la colaboración con el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid se ha desarrollado un protocolo robusto de análisis espectral y no lineal de la señal electroencefalográfica. De este modo, se pueden realizar dos análisis de la señal electroencefalográfica. Por un lado, un análisis espectral exhaustivo en las diferentes bandas de frecuencias del EEG: delta (0.5-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (30-70Hz). Este análisis se presupone potencialmente útil para estudiar la desorganización cortical y la alteración cognitiva en enfermedades psiquiátricas, como por ejemplo la esquizofrenia (22). Por otro lado, en una red neuronal como el cerebro, con características no lineales incluso a nivel celular, un análisis no lineal puede proporcionar información relevante acerca de la dinámica cerebral,

que no puede obtenerse con métodos de análisis espectral. Métodos avanzados de procesado no lineal pueden caracterizar los patrones de irregularidad, variabilidad y complejidad de la corteza cerebral. Estas técnicas también han mostrado utilidad para caracterizar las anomalías en el procesamiento de la información en la esquizofrenia (23).

A pesar del reducido número de estudios previos que analicen de forma exhaustiva el EEG en migraña, se ha detectado que la potencia en las bandas alfa y gamma, así como los valores de la Entropía Espectral, podrían diferir entre controles y migrañosos (24).

Por tanto, indicios previos sugieren que, mediante estas medidas de análisis espectral y no lineal, es posible identificar patrones relativos a la migraña que ayuden a comprender los sustratos neurales subyacentes de esta patología.

2. HIPÓTESIS

1. Los pacientes con Migraña Crónica Refractaria, serían candidatos a tratamiento con estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS), que podría ser beneficiosa para alguno de estos pacientes.
2. Se podrían valorar mediante EEG las modificaciones que se producen en el cerebro del paciente con migraña crónica refractaria cuando se le aplica un tratamiento pautado de estimulación transcraneal con corriente directa (t-DCS).

3. OBJETIVOS

1. Seguir recopilando datos acerca de la seguridad del empleo de t-DCS en pacientes con Migraña crónica refractaria y recoger los posibles resultados de esta técnica
2. Evaluar los cambios en los parámetros espectrales y no lineales en electroencefalografía multicanal antes y tras la utilización de t-DCS.

4. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio unicéntrico, prospectivo, abierto y no controlado con placebo. El proyecto ha sido aprobado por el CEIm y todos los pacientes firmaron el Consentimiento Informado. De este estudio, desarrollado en la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, se han obtenido los sujetos y resultados que se presentan en este trabajo.

4.1. Pacientes

Los sujetos a estudio son pacientes que han sido incluidos en el programa de Migraña Crónica Refractaria de la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Por ello, debían cumplir los criterios previamente descritos de migraña crónica de la CIC-3, de migraña crónica refractaria propuestos por la Federación Europea de Cefaleas y, además, haber cumplido el algoritmo terapéutico de las Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología (*ANEXO 1*). Previamente a la inclusión, se realizó una evaluación psicológica/psiquiátrica para descartar la existencia de patologías que contraindiquen el empleo de terapias invasivas/experimentales. (*ANEXO 2*, Criterios de Exclusión). En la visita de selección se explicaron las características y objetivos del estudio y se firmó el consentimiento informado.

En total, 6 pacientes con migraña crónica (6 mujeres de edad de 41.7 ± 7.6 años) cumplieron los anteriores requerimientos.

4.2. Protocolos de neuroestimulación y adquisición del EEG

Protocolo de estimulación transcraneal con corriente directa. Los pacientes recibieron 10 sesiones de t-DCS a lo largo de 10 días laborables consecutivos en la Consulta de Enfermería/Investigación de Neurología del Edificio Rondilla del HCUV. La intensidad aplicada era de 2 mA y el tiempo de estimulación de 20 minutos. El equipo de estimulación de t-DCS empleado fue el modelo StarStim® (Neuroelectrics). La configuración de los montajes se llevó a cabo mediante el software NIC (Neuroelectrics Instrument Controller). El montaje fue el siguiente:

- El ánodo (que posee carga positiva) se colocó en el territorio del córtex motor contralateral al lado del dolor. En los casos de dolor bilateral su posición fue contralateral al lado del dolor más intenso. Según el Sistema Internacional 10/20 el punto donde se colocó el ánodo corresponde a C3 o C4 según sea izquierda o derecha respectivamente.
- El cátodo (que tiene carga negativa) se localizó en la zona supraorbitaria contralateral a la localización del ánodo, correspondiente a Fp1 y Fp2 en el Sistema Internacional 10/20.

Durante el periodo en que se llevaron a cabo las sesiones de t-DCS se programó también una visita de seguridad, para valorar la seguridad del procedimiento.

Protocolo de adquisición de EEG. Se llevaron a cabo dos registros EEG, un registro pre-estimulación y otro post-estimulación. En cada uno de ellos se registraron 10 minutos de actividad EEG espontánea con un equipo de 32 canales, disponible en el Laboratorio de Electroencefalografía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (*ANEXO 3*). De estos 32 canales, se analizaron 28 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, C3; C4, P7, P3, Pz, P4, P8; O1, O2, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, T8, CP1, TP9, CP5, PO9, Oz, CP2, CP6, TP10, PO10, Cz), y se seleccionaron 5 minutos por sujeto de actividad EEG basal. El paciente debía permanecer sentado en el sillón de EEG, en reposo y despierto, y con los ojos cerrados para minimizar los artefactos debidos al movimiento ocular. El proceso de adquisición se realizó a una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Posteriormente, se hizo un pre-procesado con rechazo de artefactos mediante inspección visual, eliminación de la componente continua y filtro software de paso banda: 1.5-70 Hz.

4.3. Métodos

Para la consecución de los objetivos marcados, se evaluaron dos variables diferentes:

- Variables clínicas. El paciente recogió un diario de cefaleas, en el cual registró los días de dolor, días de dolor tipo migraña y la toma de medicación sintomática.

- Variables electroencefalográficas. Se realizaron dos registros de EEG siguiendo el protocolo antes descrito: Un registro previo al inicio del tratamiento con t-DCS y otro al finalizar las 10 sesiones de estimulación. Se realizó el siguiente cálculo

- Parámetros espectrales: Se obtuvieron a partir de la representación espectral de frecuencias del EEG:

- Potencia relativa (RP): Área bajo la curva de potencia en una banda de frecuencia dada en relación con el total del área bajo la curva espectral.

- Entropía espectral (SE): Indica la irregularidad del EEG. Valores más altos indican un EEG más irregular, mientras que valores más bajos se obtienen de un EEG más regular.

- Frecuencia mediana (MF): Es la frecuencia que divide la potencia del EEG en dos partes iguales. Es un indicador de la “velocidad de oscilación media” del EEG.

- Parámetros no lineales. Se obtuvieron a partir de la señal temporal del EEG:

- Medida de la tendencia central (CTM): Mide la variabilidad de la señal, de forma que cuanto más variable sea el EEG, menor será esta medida.

- Complejidad de Lempel-Ziv (LZC): Es un estimador de la complejidad de la actividad neuronal. Patrones de activación más complejos obtienen un mayor valor de esta medida.

Debido al reducido número de pacientes de este estudio piloto, no fue posible la realización de análisis estadísticos robustos. Sin embargo, se estudiaron las diferencias entre los patrones espectrales y no lineales de actividad EEG antes y tras el tratamiento con t-DCS. Dichos patrones se estudiaron a nivel de electrodo, consiguiendo así una localización espacial aproximada de las zonas neuronales más relevantes para la caracterización de la migraña.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados de Variables Clínicas.

De cada uno de los pacientes, se obtuvieron los datos presentados en el ANEXO 4. Se presentan aquí las respuestas de cada paciente a la t-DCS.

Paciente 1: Ausencia de respuesta a la estimulación.

Paciente 2: Respuesta parcial. No hubo cambios en el número de días de dolor, ni la necesidad de triptanes, pero mejor respuesta a triptanes.

Paciente 3: Había recibido una primera sesión de t-DCS con respuesta moderada. En este segundo ciclo menor respuesta con ausencia de disminución del número de días de cefalea, pero sí disminución de intensidad y requerimiento de triptanes.

Paciente 4: Respuesta parcial. Mismos días de cefalea, pero menos intensos y más cortos.

Paciente 5: Había recibido una primera sesión de t-DCS con respuesta ligera. En este segundo ciclo menor respuesta, con igual número de días de cefalea, mismo requerimiento de triptanes, pero con efecto más rápido de éstos.

Paciente 6: Respuesta parcial. Ligera disminución en el número de días de cefalea acompañada de ligera disminución de la necesidad de triptanes y mejor respuesta a los mismos.

En cuanto a la seguridad no hubo efecto adverso alguno en ninguno de los pacientes. Los pacientes notaban un ligero hormigueo correspondiente a la estimulación pero la tolerancia al mismo fue buena, tanto cuando la estimulación se realizaba durante un episodio de migraña, o cuando ésta no estaba presente.

5.2 Resultados de Variables Electroencefalográficas.

A) Parámetros espectrales.

- 1) Se compararon las densidades de **potencia relativa (RP)** en los pacientes antes de la t-DCS y después de la t-DCS (ver *FIGURA 1*).

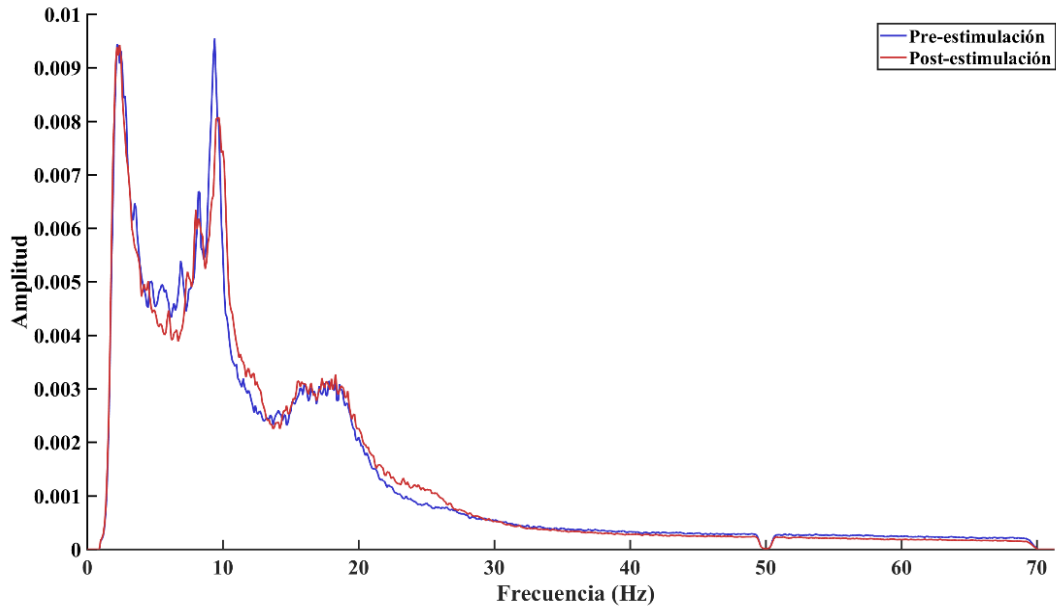


FIGURA 1. Distribución espectral de potencia pre-estimulación (azul) y post-estimulación (rojo).

Como se puede observar, el promedio de todos los electrodos indica que la RP tras la estimulación disminuye su pico de amplitud en la frecuencia alfa y se desplaza a frecuencias más rápidas.

Se puede comparar también la distribución espacial de la RP en los pacientes pre-estimulación y post-estimulación en cada una de las bandas de frecuencia:

- En la banda delta (0.5-4 Hz), no se apreciaron importantes diferencias antes y después de la t-DCS (ANEXO 5).
- En la banda zeta (4-8 Hz), se observó una disminución de la RP, principalmente en la fronto-central (FIGURA 2).

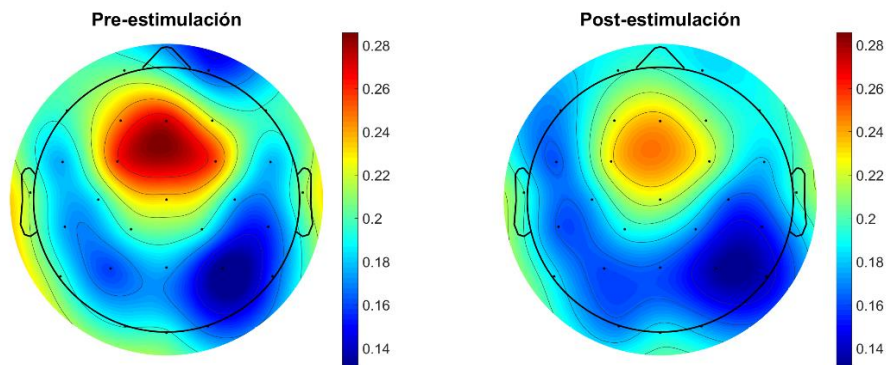


FIGURA 2. Distribución espacial de la RP en la banda zeta antes y después de la t-DCS.

- En la banda alfa (8-13 Hz), se observó un aumento de la RP especialmente visible en regiones occipitales y parietales, acentuándose en la región derecha. Esto coincide con el ya citado desplazamiento del pico alfa a frecuencias más rápidas (ANEXO 7).
- En la banda beta-1 (13-20 Hz), hubo un descenso generalizado de la RP, acentuándose en las zonas tempo-parietales (ver FIGURA 3).

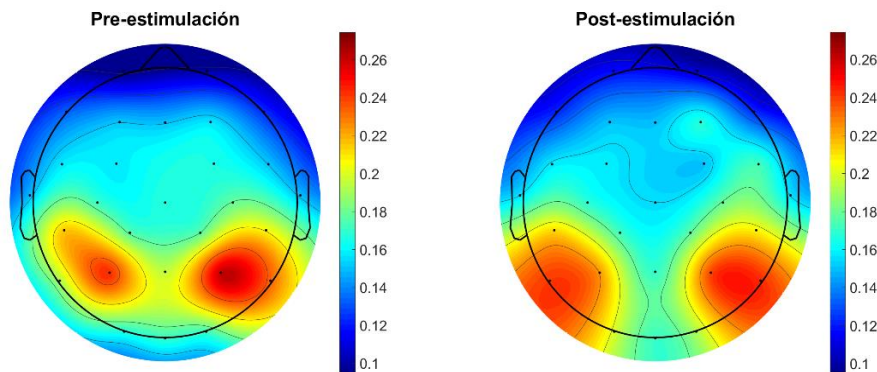


FIGURA 3. Distribución espacial de la RP en la banda beta-1 antes y después de la t-DCS.

- En la banda beta-2 (21-30 Hz), la RP aumentó de forma generalizada (ver FIGURA 4).

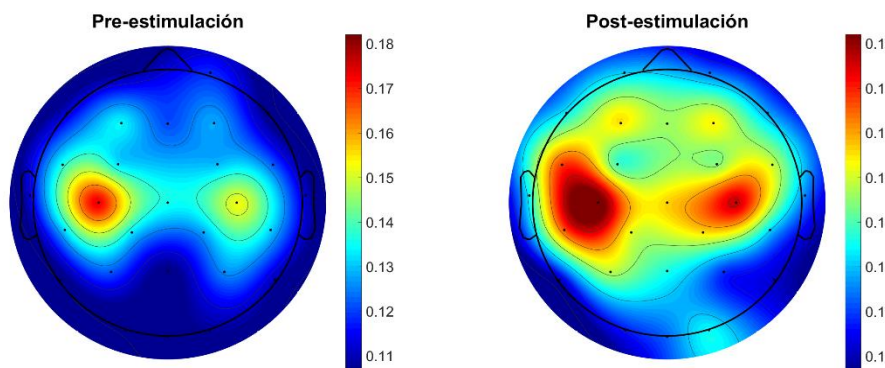


FIGURA 4. Distribución espacial de la RP en la banda beta-2 antes y después de la t-DCS.

- Finalmente, en la banda gamma (30-70 Hz), la RP aumentó en regiones temporales izquierdas mientras disminuyó en el resto del EEG (ANEXO 7).

2) En cuanto a la distribución espacial de la **Frecuencia Mediana (MF)**, se observó que ésta disminuyó globalmente (ver FIGURA 5).

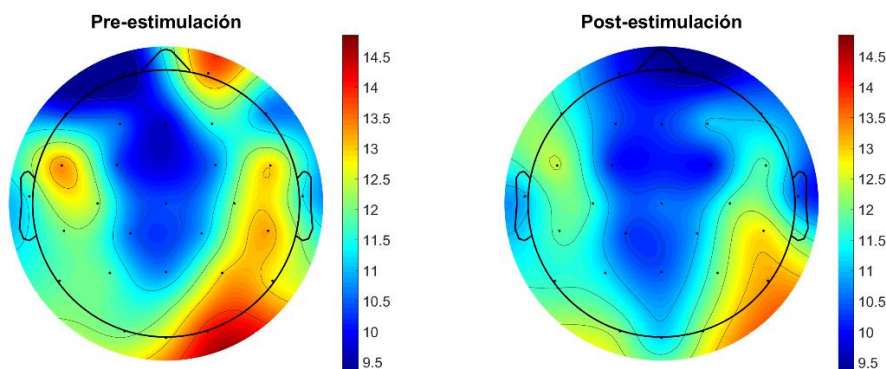


Figura 5. Distribución espacial de la MF antes y después de la t-DCS.

- 3) El último de los parámetros espectrales, la **Entropía Espectral (SE)**, no mostró cambios relevantes antes y después de la neuroestimulación (ANEXO 8).

B) Parámetros no lineales.

- 1) La **medida de la tendencia central (CTM)** aumentó (FIGURA 6), lo que indica que el EEG post-estimulación fue más variable que el EEG pre-estimulación.

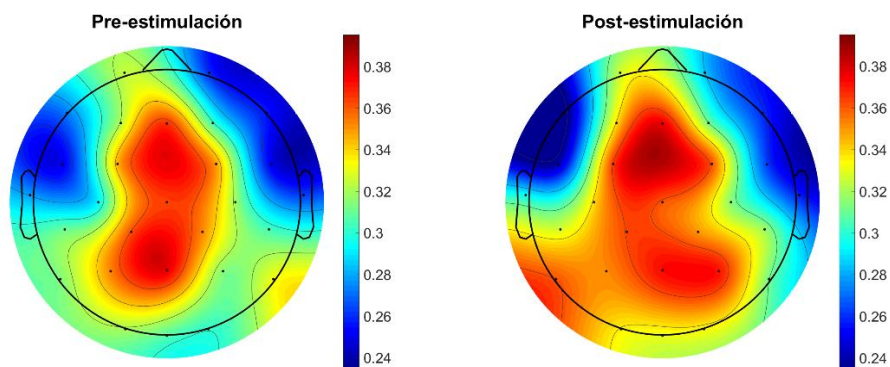


FIGURA 6. Distribución espacial de la CTM antes y después de la t-DCS.

- 2) La **Complejidad de Lempel-Ziv (LZC)** disminuyó globalmente excepto en zonas frontales, reflejando una menor complejidad de los patrones de activación neuronal tras la estimulación, exceptuando dichas regiones (ANEXO 9).

6. DISCUSIÓN.

La t-DCS está siendo utilizada actualmente en el contexto de proyectos de investigación para el tratamiento de la migraña en pacientes refractarios a otros tratamientos convencionales de acuerdo con las consideraciones de la Federación Europea de Cefaleas (10). En este sentido, los estudios previos como los trabajos de Antal *et al* (16) y Vigano *et al* (17), se han centrado en hiperpolarizar el córtex visual logrando una disminución de la intensidad del dolor. Del mismo modo, Auvichayapat *et al* (18) y Dasilva *et al* (19), trataron de modificar la percepción del dolor mediante la modulación de la disritmia tálamo-cortical. Por tanto, se observa una tendencia a disminuir la intensidad del dolor y de su percepción, no habiéndose obtenido aún resultados que hagan remitir o desaparecer la migraña. En el caso de nuestros 6 pacientes se ha observado una ausencia de respuesta o respuesta parcial, en la que predominan una reducción en la intensidad del dolor o en la necesidad del uso de medicación sintomática, siendo esto congruente con los resultados obtenidos en estos trabajos previos.

Basándonos en las diferencias encontradas en el patrón electroencefalográfico entre pacientes migrañosos y controles sanos por Bjork *et al* (21), era posible esperar una modificación en los parámetros del EEG tras la t-DCS en caso de que fuera una terapia capaz de inducir una remisión o disminución de la migraña en pacientes refractarios a otros tratamientos. En base a esto hemos comprobado una modificación especialmente llamativa de la potencia relativa en las bandas beta 2 y zeta tras la t-DCS.

La densidad de potencia relativa pre-estimulación es la propia de pacientes migrañosos, mientras que la post-estimulación se parece más a controles observados en estudios previos (24,25). En este sentido, hemos podido observar que el pico alfa reduce su amplitud y se desplaza ligeramente a bandas de frecuencia más rápidas (*FIGURA 1*), similar a la representación de controles. Lo cual nos lleva a pensar que las modificaciones que produce la t-DCS en la conectividad neuronal son orientadas a la consecución de valores propios de controles sanos, que se ve reflejado con mayor intensidad en las variables electroencefalográficas que en variables clínicas.

Del mismo modo, la potencia en la banda beta-2 pre-estimulación se parece más a los pacientes migrañosos, mientras que, tras la estimulación, la potencia aumenta ligeramente y se asemeja más a la de los controles.

Por último, se puede apreciar que la modificación de potencia relativa en la banda alfa tras la t-DCS se aproxima más a los valores propios de pacientes con migraña episódica (*ANEXO 10*). La potencia relativa en banda alfa en pacientes con migraña episódica es claramente superior a la de los pacientes con migraña crónica (25), tras la t-DCS en nuestros pacientes, la potencia relativa aumentó, aproximándose a los valores de los pacientes con migraña episódica.

7. CONCLUSIONES.

La estimulación transcraneal por corriente directa empleada en pacientes con Migraña Crónica Refractaria es una técnica con un buen perfil de seguridad y que puede conseguir una mejoría en la intensidad de los ataques de dolor y en la necesidad del uso de medicación. Los resultados se ven reforzados por la observación simultánea de cambios en el patrón del EEG, tanto en sus características espectrales como no lineales. Dichos patrones son más similares tras la t-DCS al trazado del EEG de controles sanos observado en otros estudios.

Sin embargo, a la hora de analizar los resultados hay que tener en cuenta las limitaciones de este estudio, como son:

- El tamaño muestral pequeño y unicéntrico podría dar lugar a resultados específicos de nuestra población y que no se confirmasen en estudios independientes.
- La ausencia de grupo control que puede llevar a sobreestimar la eficacia del tratamiento.
- La ausencia de datos a largo plazo que impide probar el mantenimiento en el tiempo de los cambios conseguidos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1-211.
2. Katsarava Z, Manack A, Yoon M-S et al. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia* 2011; 31(5): 520–9.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014; 15: 31.
4. 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 (10053): 1545–602.
5. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C et al. Refractory chronic migraine: a Consensus Statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2014; 15(1): 47.
6. Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. *Cephalalgia*. 2007; 27(12): 1442–53.
7. Vikelis M, Mitsikostas DD. The role of glutamate and its receptors in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6(4): 251–7.
8. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia* 2007; 27(12): 1427–39.
9. Coppola G, Ambrosini A, Di Clemente L et al. Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia? *Cephalalgia* 2007; 27(12): 1360–7.
10. Martelletti P, Jensen RH, Antal A et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2013; 14: 86.
11. Brighina F, Cosentino G, Fierro B. Brain stimulation in migraine. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 585–98.
12. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011; 17(1): 37–53.

13. Magis D. Neuromodulation in migraine: state of the art and perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2015; 12(3): 329–39.
14. Cosentino G, Brighina F, Talamanca S et al. Reduced threshold for inhibitory homeostatic responses in migraine motor cortex? A tDCS/TMS study. *Headache* 2014; 54(4): 663–74.
15. Saturnino GB, Antunes A, Thielscher A. On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *Neuroimage* 2015; 1: 25–35.
16. Antal A, Kriener N, Lang N, Boros K, Paulus W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(7): 820–8.
17. Viganò A, D’Elia TS, Sava SL et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *J Headache Pain* 2013; 14: 23.
18. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(8): 1003–12.
19. Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache* 2012; 52(8): 1283–95.
20. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(10): 2499–508.
21. Bjork 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* 2011; 1(191): 56–63.
22. Molina V, Bachiller A, Gomez-Pilar J et al. Deficit of entropy modulation of the EEG in schizophrenia associated to cognitive performance and symptoms. A replication study. *Schizophrenia Research* 2018; 195: 334–42.
23. Hornero R, Abásolo D, Jimeno N, Sánchez CI, Poza J, Aboy M. Variability, regularity, and complexity of time series generated by schizophrenic patients and

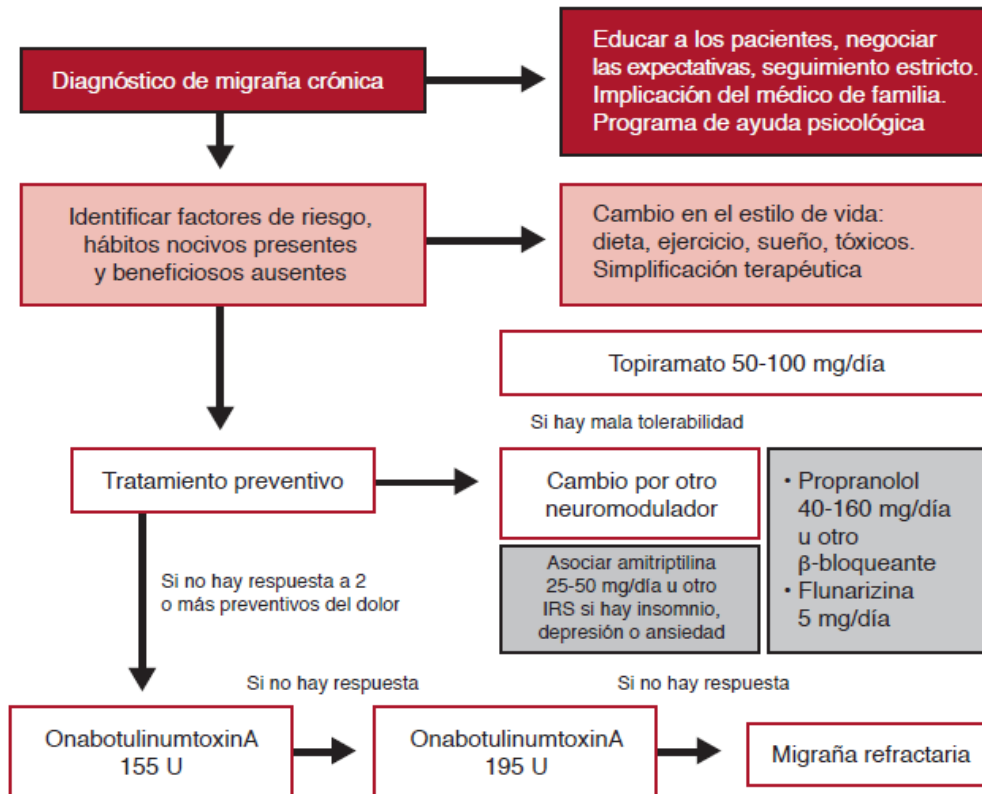
control subjects. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2006; 53: 210–8.

24. Gomez-Pilar J, Navarrete JJ, Gómez C et al. Spectral analyses of spontaneous electroencephalographic activity in migraine: Preliminary results in a series of 29 patients, 3rd Congress of the European Academy of Neurology, pp. 23-27, Amsterdam (Países Bajos), 24 Junio - 27 Junio, 2017

25. Gómez C, Gomez-Pilar J, Navarrete JJ et al. Análisis espectral de actividad electroencefalográfica basal en pacientes migrañosos. LXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, pp. 20, Valencia (España), 21 Noviembre-25 Noviembre, 2017

26. Guerrero Peral AL, Díaz-Insa S, López-Mesonero L, Oterino Durán A, Irimia Sieira P. Migraña Crónica. En Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, Viguera Romero J, Gago Veiga A, Santos Lasasa S. Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas. Ed. Luzán, 2015

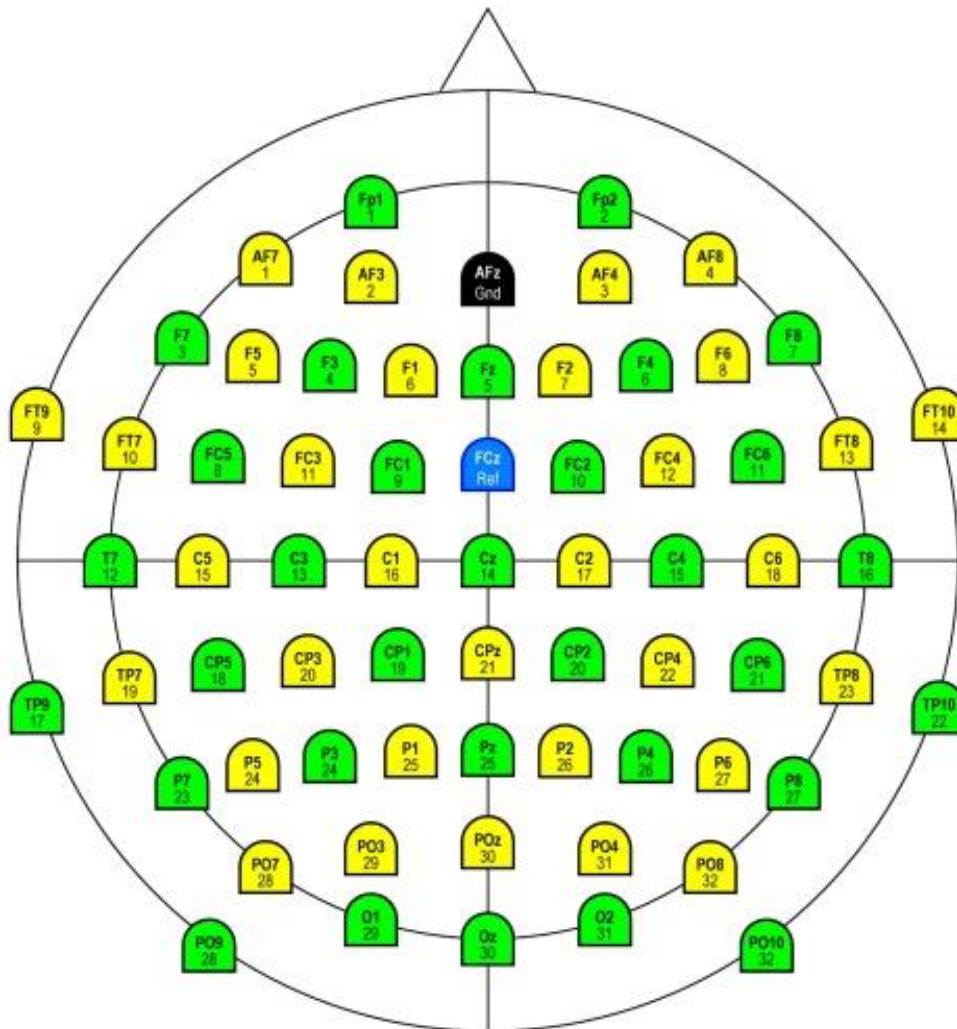
ANEXO 1. Algoritmo de tratamiento preventivo de la migraña crónica.
Guías Oficiales de práctica Clínica en Cefaleas, Sociedad Española de Neurología, 2015



ANEXO 2. Criterios de Exclusión.

1. Antecedente de crisis epilépticas.
2. Portador de marcapasos o desfibriladores.
3. Implantes metálicos en la calota.
4. Aneurismas cerebrales.
5. Antecedente de intervención neuroquirúrgica.
6. Presencia de otra enfermedad neurológica concomitante.
7. Enfermedad sistémica en estadio avanzado.
8. Hipersensibilidad cutánea o eczema.
9. Evaluación negativa en evaluación psicológica. Serán criterios de evaluación negativa para intervención en migraña crónica refractaria la presencia de psicosis, riesgo suicida, trastorno conversivo, trastorno afectivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, retraso mental o adicciones mayores.
10. Cambios en su tratamiento preventivo para la migraña en el mes previo o durante el estudio.
11. Utilización concomitante de fármacos beta-bloqueantes, antagonistas de canales de calcio o antagonistas de canales de sodio.
12. Embarazo.

ANEXO 3. Gorro de EEG. EASYCAP 64 CHANNELS



Distribución de electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/10. Los 32 electrodos marcados en verde son los que se utilizaron como electrodos activos en el presente estudio.

Anexo 4. Datos Clínicos obtenidos de los pacientes incluidos en el estudio.

Paciente 1	Mujer de 37 años
Edad de inicio	14 años Migraña crónica desde 2011
Tratamientos utilizados	<ul style="list-style-type: none"> • Topiramato • Propranolol • Flunaricina • Magnesio • Toxina botulínica (6 SESIONES)
Días de cefalea pre-tDCS	30 días al mes
Días de cefalea post- t-DCS	30 días al mes
Intensidad post t-DCS	Misma intensidad
Medicación sintomática pre- t-DCS	AINE 30 días al mes Triptanes 16 días al mes
Medicación sintomática post t-DCS	Sin cambios

Paciente 2	Mujer de 50 años
Edad de inicio	16 años. Migraña crónica desde 1998
Tratamientos utilizados	No respuesta a: <ul style="list-style-type: none"> • Varios beta-bloqueantes (Atenolol, metoprolol, propanolol), • Varios neuromoduladores (topiramato, zonisamida, valproico, gabapentina, pregabalina), • Candesartan • Flunaricina • Varios antidepresivos (amitriptilina, vanlafaxina, nortriptilina) • Toxina botulínica (Dosis altas) • Bloqueos anestésidos del esfenopalatino
Días de cefalea pre-tDCS	25 días al mes
Días de cefalea post- t-DCS	25 días al mes
Intensidad post t-DCS	Sin cambios
Medicación sintomática pre- t-DCS	Triptanes 20 días al mes, a veces repitiendo tomas
Medicación sintomática post t-DCS	Triptanes 20 días al mes pero con mejor respuesta y sin repetir tomas

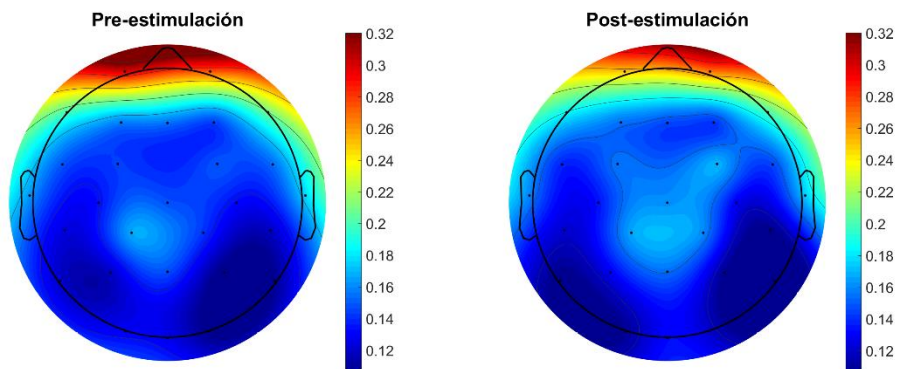
Paciente 3	Mujer de 42 años
Edad de inicio	13 años. Migraña crónica desde 2013
Tratamientos utilizados	Falta de respuesta a: <ul style="list-style-type: none"> • Nadolol, • Topiramato, • Ácido Valproico, • Escitalopram, • Pregabalina • Desvenlafaxina, • Bloqueos anestésicos • Toxina botulínica • Bloqueos anestésicos del ganglio esfeno-palatino.
Días de cefalea pre-tDCS	25 días al mes
Días de cefalea post- t-DCS	25 días al mes
Intensidad post t-DCS	Menor intensidad
Medicación sintomática pre- t-DCS	Triptanes 20 días al mes, a veces repitiendo tomas
Medicación sintomática post t-DCS	Triptanes menos de 20 días al mes sin requerir repetición de tomas

Paciente 4	Mujer de 51 años
Edad de inicio	25 años. Migraña crónica desde 2011
Tratamientos utilizados	Tratamientos preventivos sin respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina • Topiramato • Nebivolol • Flunarizina • Toxina Botulínica
Días de cefalea pre-tDCS	20 días al mes
Días de cefalea post- t-DCS	20 días al mes
Intensidad post t-DCS	Menor intensidad
Medicación sintomática pre- t-DCS	AINE y ocasionalmente Eletriptán
Medicación sintomática post t-DCS	AINE y en menor medida Eletriptán

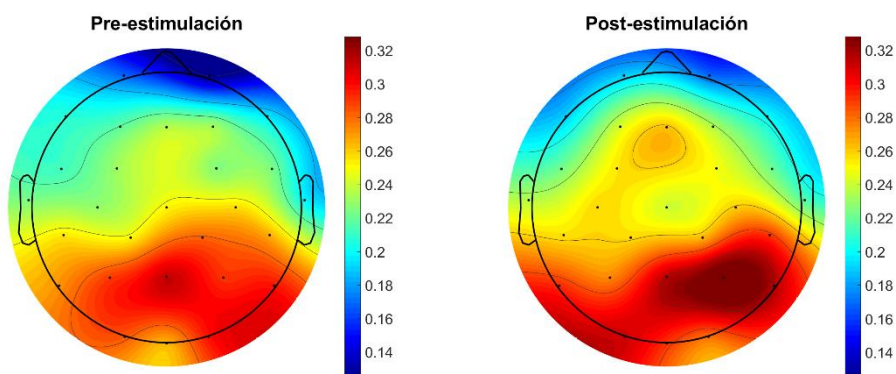
Paciente 5	Mujer de 36 años
Edad de inicio	23 años Migraña crónica desde 2005
Tratamientos utilizados	Ausencia de respuesta o tolerancia a: <ul style="list-style-type: none"> • Ácido valproico • Nadolol • Flunaricina • Duloxetina • Pregabalina • Topiramato • Zonisamida • Venlafaxina • Amitriptilina • Toxina botulínica • Bloqueos del esfenopalatino
Días de cefalea pre-tDCS	20 días al mes
Días de cefalea post- t-DCS	20 días al mes
Intensidad post t-DCS	Misma intensidad
Medicación sintomática pre- t-DCS	Triptanes 20 días al mes
Medicación sintomática post t-DCS	Triptanes 20 días al mes pero con efecto más rápido

Paciente 6	Mujer de 33 años
Edad de inicio	27 años Migraña crónica desde 2013
Tratamientos utilizados	Falta de respuesta a: <ul style="list-style-type: none"> • Nebivolol • Amitriptilina • Magnesio • Candesartan • Topiramato • Pregabalina • Venlafaxina • Toxina Botulínica
Días de cefalea pre-tDCS	25 días al mes, 15 con características migrañosas
Días de cefalea post- t-DCS	Menos de 25 días al mes
Intensidad post t-DCS	Sin cambios
Medicación sintomática pre- t-DCS	Triptanes 15 días al mes
Medicación sintomática post t-DCS	Triptanes menos de 15 días al mes y con mejor respuesta

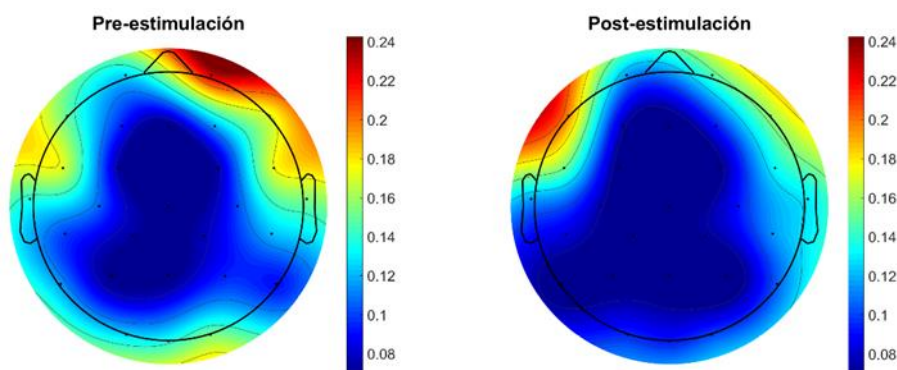
Anexo 5. Gráfico comparativo de la Potencia Relativa (RP) de la banda delta (0.5-4 Hz) pre y post-estimulación.



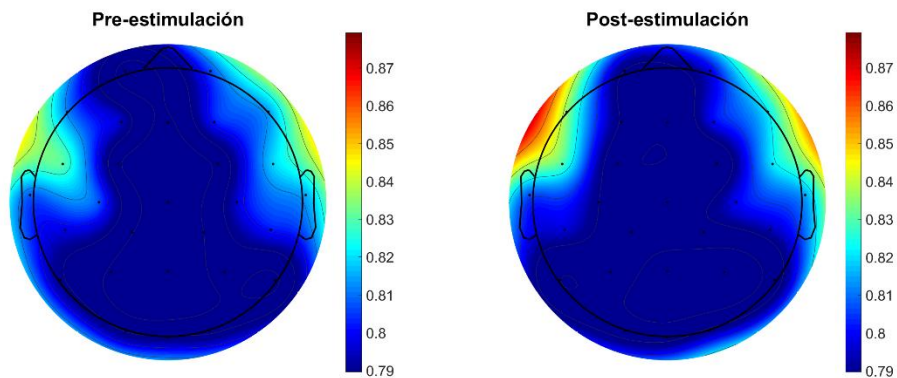
Anexo 6. Gráfico comparativo de la Potencia Relativa (RP) de la banda alfa (8-13 Hz) pre y post-estimulación.



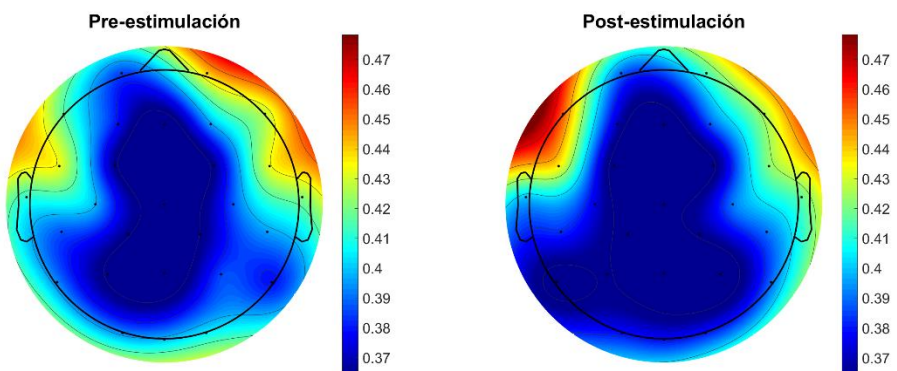
Anexo 7. Gráfico comparativo de la Potencia Relativa (RP) de la banda gamma (30-70 Hz) pre y post-estimulación



Anexo 8. Gráfico comparativo de la Entropía Espectral (SE) pre y post-estimulación.



Anexo 9. Gráfico comparativo de la Complejidad de Lempel-Ziv (LZC) pre y post estimulación.



Anexo 10. Distribución espacial de la RP en la banda alfa en MC y ME (arriba); distribución espacial de la RP en la banda alfa antes y después de la t-DCS (abajo).

