



# UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE INGENIERÍAS

INDUSTRIALES

## TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**Desarrollo de una herramienta basada en  
redes de asociación para caracterizar la  
actividad neuronal en la migraña**

Autor/a:

**D. Adrián Rejas Llamera**

Tutor/a:

**Dr. D. Carlos Gómez Peña**

**D. Víctor Gutiérrez de Pablo**

Valladolid, Julio de 2023

---

**TÍTULO:** Desarrollo de una herramienta basada en redes de asociación para caracterizar la actividad neuronal en la migraña

**AUTOR/A:** D. Adrián Rejas Llamera

**TUTOR/A:** Dr. D. Carlos Gómez Peña  
D. Víctor Gutiérrez de Pablo

**DEPARTAMENTO:** Teoría de la Señal y de las Comunicaciones e Ingeniería Telemática

---

**TRIBUNAL**

---

**PRESIDENTE:** Dr. D. Jesús Poza Crespo

**SECRETARIO:** Dr. D. Daniel Álvarez González

**VOCAL:** Dr. D. Carlos Gómez Peña

**SUPLENTE 1:** Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

**SUPLENTE 2:** Dra. D<sup>a</sup>. María García Gadañón

---

---

**FECHA:**

**CALIFICACIÓN:**

---

# Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a mis tutores Carlos Gómez Peña y Jesús Poza Crespo por darme la oportunidad de realizar este trabajo y por ayudarme en todo el proceso. Mención especial merece mi tutor Víctor Gutiérrez de Pablo, por ayudarme día a día con todo tipo de dudas que se me iban planteando y por el apoyo prestado todo este tiempo. También, agradezco a todo el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por las facilidades que me han dado en todo este proceso.

Por otro lado, me gustaría agradecer el apoyo incondicional y comprensión que me han transmitido mi familia y amigos durante esta última etapa de la carrera.

# Resumen

La migraña es un trastorno neurológico caracterizado por un dolor unilateral, intenso y pulsátil, que supone una incapacitación para aquellos que la padecen. Es la segunda causa de discapacidad a nivel mundial y la primera entre mujeres menores de 50 años. Existen dos subtipos en función de la frecuencia de los ataques al mes: migraña crónica (MC) y episódica (ME). Actualmente, el diagnóstico está basado en la historia clínica del paciente, lo cual introduce un alto grado de subjetividad en el mismo. Además, no hay evidencia de biomarcadores asociados a la enfermedad que permitan realizar un diagnóstico más claro y objetivo. El objetivo de este TFG es emplear una novedosa herramienta de análisis, las redes de asociación, para cuantificar de manera objetiva las posibles alteraciones producidas por los subtipos de migraña en la estructura de relaciones, a partir de la ahora denominada estructura neurofisiológica, formada por las diferentes jerarquías de la actividad cerebral (activación local y sincronización global). Para ello, se analizó la actividad electroencefalográfica de 86 sujetos divididos en tres grupos: 18 controles sanos, 35 pacientes con MC y 33 pacientes con ME. Se han empleado diversas medidas comúnmente utilizadas para caracterizar los dos niveles neurofisiológicos y se han evaluado las correlaciones entre todas ellas para crear las redes de asociación. Además, se han calculado cuatro parámetros de red (modularidad, *clustering coefficient* (CIC), *path length* (PL) y *eigenvector centrality* (EVC) sobre las redes resultantes y se ha realizado un análisis estadístico con el fin de cuantificar las diferencias existentes entre las mismas.

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre la red de controles y las de ambos subtipos de migraña para todos los parámetros de red. Sin embargo, únicamente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subtipos de migraña en la modularidad de red. Particularmente, las redes de migraña presentan características de *small world* (SW) con respecto a la red de controles, es decir, tienen CIC mayor y PL menor. También, se ha observado una disminución de la centralidad y aumento de la modularidad con respecto a la red de controles. Dichos cambios podrían deberse a un proceso de reestructuración cerebral mediado por fenómenos de neuroplasticidad, con el fin de mantener la integridad cerebral. Este hecho se fundamenta en cambios estructurales observados en la materia gris y blanca cerebral mediante neuroimagen; y en cambios biológicos en la concentración de N-acetil-aspartato en zonas de procesamiento del dolor en MC, además de un hipometabolismo en dichas zonas cerebrales en pacientes con ME.

Esta nueva metodología muestra un gran potencial para comprender intuitivamente las complejas relaciones que definen la manifestación fisiopatológica de la migraña. A partir de esto, es posible plantear nuevos métodos para la ayuda al diagnóstico y caracterización de la enfermedad, así como extrapolar esta metodología a otras enfermedades para comprender mejor sus procesos patológicos.

## Palabras clave

Electroencefalografía, migraña crónica, migraña episódica, redes de asociación, estructura neurofisiológica, teoría de grafos.

# ***Abstract***

Migraine is a neurological disorder characterized by unilateral, intense, throbbing pain that is disabling for those who suffer from it. It is the second leading cause of disability worldwide and the leading cause among women under the age of 50. There are two subtypes depending on the frequency of attacks per month: chronic (CM) and episodic migraine (EM). Currently, its diagnosis is based on the patient's clinical history, which introduces a high degree of subjectivity. Moreover, there is no evidence of associated biomarkers that would allow a more accurate and objective diagnosis. The aim of this Bachelor's Thesis is to use a novel analytical tool, the association networks, in order to objectively quantify the possible alterations due to migraine subtypes that occur in the existing structure of relationships, henceforth called neurophysiological organization between the different brain activity levels (local activation and global synchronization). For this purpose, 86 subjects were analyzed in order to generate the association networks, divided into three groups: 18 healthy controls, 35 CM patients and 33 EM patients. A plethora of parameters have been obtained to characterize both neurophysiological levels, and the correlations between them have been evaluated to create the association networks. In addition, four network parameters (modularity, clustering coefficient, path length and eigenvector centrality) have been calculated on the resulting networks, and a statistical analysis has been carried out in order to quantify the differences between them.

Our results showed statistically significant differences between the control network and those of both migraine subtypes for all network parameters. However, significant differences between CM and EM patients were obtained only for network modularity. The proposed methodology shows great potential for intuitively understanding the complex relationships that define the pathophysiological manifestation of migraine. Particularly, migraine patient's networks exhibit small world (SW) properties compared to the controls network, such as higher *CIC* and lower *PL*. Besides, a decrease in centrality and an increase in modularity have been observed as well compared to the controls network. These alterations could be due to a process of brain reorganization regulated by neuroplasticity phenomena, in order to maintain brain integrity. This hypothesis is supported by grey and white matter changes observed with neuroimaging techniques; and by biological changes in N-acetyl-aspartate concentration in pain processing areas in CM, as well as hypometabolism processes in these same brain areas in EM patients.

Based on these results, it is possible to develop new tools to aid diagnosis and the characterization of the disease, as well as provide further understanding to of other pathologies.

## **Keywords**

Electroencephalography, chronic migraine, episodic migraine, association network, neurophysiological structure, graph theory.

# Índice General

<b>Capítulo 1. Introducción.....</b>	<b>13</b>
1.1 Procesado de señales biomédicas .....	13
1.2 Migraña .....	14
1.3 Redes de asociación.....	15
1.4 Hipótesis.....	16
1.5 Objetivos .....	16
1.6 Descripción de la memoria .....	17
<b>Capítulo 2. La Migraña .....</b>	<b>19</b>
2.1 Introducción.....	19
2.2 Fisiopatología.....	19
2.2.1 Fisiopatología del ataque migrañoso .....	20
2.2.2 Fisiopatología del aura asociada a la migraña .....	21
2.2.3 Relación causal.....	21
2.2.4 Sensibilización central y migraña crónica.....	22
2.3 Factores de riesgo.....	22
2.4 Subtipos de migraña.....	23
2.4.1 Tipos y subtipos según el ICHD-III .....	23
2.4.2 Migraña crónica y episódica .....	26
2.5 Diagnóstico.....	28
2.6 Tratamiento.....	28
<b>Capítulo 3. Electroencefalografía .....</b>	<b>30</b>
3.1 Introducción.....	30
3.2 Historia de la electroencefalografía .....	31
3.3 Bases neurofisiológicas .....	32
3.3.1 Ritmos fisiológicos en la actividad eléctrica cerebral.....	33
3.3.2 Adquisición del EEG.....	35

3.3.3 Acondicionamiento de la señal .....	36
3.4 Alteraciones en el EEG en pacientes con migraña.....	36
3.4.1 Análisis de la potencia oscilatoria.....	36
3.4.2 Análisis de la conectividad funcional.....	38
3.4.3 Diferencias entre MC y ME.....	38
<b>Capítulo 4. Redes de asociación.....</b>	<b>40</b>
4.1 Introducción a las redes de asociación.....	40
4.2 Estado del arte.....	43
4.3 Herramientas de software utilizadas.....	44
<b>Capítulo 5. Materiales y métodos.....</b>	<b>46</b>
5.1 Introducción.....	46
5.2 Base de datos.....	46
5.2.1 Sujetos.....	46
5.2.2 Datos neurofisiológicos.....	47
5.3 Preprocesado de las señales.....	47
5.3.1 Filtrado y rechazo de artefactos.....	47
5.3.2 Método de localización de fuentes: sLORETA.....	50
5.4 Extracción de características.....	52
5.4.1 Nivel de activación local.....	52
5.4.2 Nivel de sincronización global.....	55
5.5 Redes de asociación.....	57
5.5.1 Red electrofisiológica.....	57
5.6 Bootstrapping.....	58
5.6.1 Cálculo de redes.....	59
5.6.2 Análisis de la estabilidad de las redes.....	59
5.7 Análisis de red.....	60
5.7.1 Métodos de análisis estadístico.....	61
<b>Capítulo 6. Resultados.....</b>	<b>62</b>
6.1 Introducción.....	62

6.2 Redes electrofisiológicas .....	62
6.2.1 Análisis estadístico de los parámetros de red .....	67
6.2.2 Estabilidad de las redes .....	69
<b>Capítulo 7. Discusión y conclusiones .....</b>	<b>72</b>
7.1 Introducción.....	72
7.2 Discusión de resultados .....	72
7.2.1 Diferencias entre controles y migraña .....	72
7.2.2 Diferencias entre MC y ME.....	75
7.2.3 Análisis de replicabilidad de resultados con artículos de metodología similar .....	76
7.3 Limitaciones .....	76
7.4 Líneas futuras.....	77
7.5 Cumplimiento de los objetivos del Trabajo Fin de Grado .....	78
7.6 Conclusiones.....	79
<b>Glosario de siglas y acrónimos.....</b>	<b>81</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>84</b>

# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Nivel de encefalina en LCR (pmol/ml) de sujetos entre ataques, durante un ataque o sujetos control sin ningún tipo de cefalea. Imagen adaptada de (Spierings, 2003) .....	20
<b>Figura 2.</b> Secuencia paralela de eventos fisiológicos de la patogenia asociada a la migraña. Imagen adaptada de (Spierings, 2003). .....	22
<b>Figura 3.</b> Diferentes modalidades de registros de la actividad eléctrica cerebral (EEG superficial, ECoG y registro del LFP). Imagen adaptada de (Buzsáki et al., 2012). .....	31
<b>Figura 4.</b> Línea temporal sobre la evolución de la electroencefalografía en humanos y sus aplicaciones (Biasiucci et al., 2019). .....	32
<b>Figura 5.</b> Ritmos cerebrales presentes en un registro de EEG. Imagen adaptada de (Jafari et al., 2020). .....	34
<b>Figura 6.</b> Diagrama del Sistema Internacional 10-20. Imagen adaptada de (Novo et al., 2010). .....	36
<b>Figura 7.</b> Esquema de las posibles representaciones que tienen las redes. Se pueden representar en formato matricial (A) o en formato de grafo (B). A) La matriz está formada por los nodos de la red dispuestos en filas y columnas. Los colores que se emplean representan la fuerza de la relación entre los nodos, donde blanco significa que no hay relación y negro que la relación es máxima. Se puede denotar que la diagonal de la matriz está en negro, este hecho es propio de las matrices de adyacencia, ya que, en la diagonal se representa la relación entre los nodos consigo mismos. B) En este caso, los nodos están representados gráficamente en forma de círculos y los enlaces mediante líneas que unen los mismos. Imagen adaptada de (M. X. Cohen, 2019). .....	41
<b>Figura 8.</b> a) Red de asociación ponderada. b) Red de asociación semi ponderada. Esta última, se obtiene a partir de la red a) representando los enlaces con un valor de correlación de Spearman superior a 0.8. Ambas imágenes han sido representadas utilizando el software Gephi. ....	41
<b>Figura 9.</b> Esquema de los tipos de redes que se pueden dar en función de la naturaleza de los enlaces. En primer lugar, se encuentran las redes ponderadas dirigidas y no dirigidas en formato gráfico y matricial. Llevando a cabo operaciones de umbralización, simetrización y binarización se puede llegar a obtener redes binarias no dirigidas, tal y como se aprecia en la figura. Imagen Adaptada de (Rubinov & Sporns, 2010). .....	42
<b>Figura 10.</b> Ejemplo de redes de asociación con dos algoritmos de layout. La red de la izquierda está representada mediante el algoritmo Fruchterman-Reingold. En la derecha, se representa la misma red en base al algoritmo Force Atlas 2. ....	45
<b>Figura 11.</b> Diagrama de flujo del preprocesado de las señales EEG. BPF: Band Pass Filter, filtro paso banda. SBF: Supressed Band Filter, filtro elimina banda. ICA: Independent Component Analysis, análisis de componentes independientes. ....	47

**Figura 12.** En la parte superior de la imagen se muestra el canal P4 contaminado por ruido de impedancia de alta frecuencia. En la parte inferior, se aprecia el mismo registro después de eliminar la componente independiente que encapsulaba el ruido de impedancia en P4..... 52

**Figura 13.** Imagen que muestra las 68 regiones corticales de interés o ROIs, donde se proyectan las fuentes neuronales de acuerdo con el atlas Desikan-Killiany. Se muestran los planos medial y lateral del cerebro. Imagen adaptada de (Hopkins et al., 2017) ..... 60

**Figura 14.** Ejemplo de figura de estabilidad de una red de asociación obtenida mediante 50 iteraciones de bootstrap. Se representan en negro los valores de la red obtenida y en rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son significativos..... 61

**Figura 15.** Red de asociación mediana obtenida para el grupo de controles sanos. Los colores fríos representan el nivel de activación local: i) azul grisáceo: subnivel espectral; ii) azul oscuro: subnivel no lineal; iii) azul claro: subnivel dinámico. Los colores cálidos representan el nivel de sincronización global: i) marrón: subnivel FC; ii) amarillo: subnivel de parámetros de red; iii) naranja: subnivel de organización multiplex ..... 64

**Figura 16.** Red de asociación mediana obtenida para el grupo de MC. Los colores fríos representan el nivel de activación local: i) azul grisáceo: subnivel espectral; ii) azul oscuro: subnivel no lineal; iii) azul claro: subnivel dinámico. Los colores cálidos representan el nivel de sincronización global: i) marrón: subnivel FC; ii) amarillo: subnivel de parámetros de red; iii) naranja: subnivel de organización multiplex ..... 65

**Figura 17.** Red de asociación mediana obtenida para el grupo de ME. Los colores fríos representan el nivel de activación local: i) azul grisáceo: subnivel espectral; ii) azul oscuro: subnivel no lineal; iii) azul claro: subnivel dinámico. Los colores cálidos representan el nivel de sincronización global: i) marrón: subnivel FC; ii) amarillo: subnivel de red dependiente de la frecuencia; iii) naranja: subnivel de organización multiplex..... 66

**Figura 18.** Gráfico de distribución de los parámetros de red sin normalizar para los tres grupos de sujetos. En azul se representan los controles, en rojo los crónicos y en verde los episódicos..... 68

**Figura 19.** Gráfico poligonal con los valores de los parámetros de la red normalizados, donde la línea azul representa al grupo de control, la línea roja al grupo de sujetos crónicos y la verde al grupo de sujetos episódicos. Los asteriscos representan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p-valor < 0.05, prueba de U de Mann-Whitney con, corrección de Bonferroni): el azul representa diferencias significativas entre controles y MC, el naranja entre controles y ME, y el verde entre MC y ME..... 69

**Figura 20.** Gráfica de la estabilidad de la red de controles. Se representan en negro los valores de la red obtenida. En rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son

significativos.....70

**Figura 21.** Gráfica de la estabilidad de la red de sujetos con migraña crónica. Se representa en negro los valores de la red obtenida. En rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son significativos..... 71

**Figura 22.** Gráfica de la estabilidad de la red de sujetos con migraña episódica. Se representa en negro los valores de la red obtenida. En rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son significativos ..... 71

# Índice de tablas

**Tabla 1.** Perfiles sintomáticos de MC y ME según el IBMS. (Katsarava et al., 2012)..27

**Tabla 2.** Datos sociodemográficos de la base de datos. H: hombres; M: mujeres; m: media; SD: desviación estándar (standard deviation). La edad está expresada en años..46

**Tabla 3.** Análisis de componentes independientes de las 126 señales de la base de datos. Se muestra la media y la desviación típica de las componentes eliminadas en cada uno de los grupos. m: media; SD: desviación estándar (standard deviation). .....49

**Tabla 4.** P-valores calculados de la comparación entre grupos para cada parámetro de red (test U de Mann Whitney, corrección Bonferroni). Los valores que representan diferencias estadísticamente significativas entre grupos, para un nivel de significación de 0.05, están en negrita.....67

# Capítulo 1. Introducción

## 1.1 Procesado de señales biomédicas

Este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se encuadra en el ámbito de la Ingeniería Biomédica, concretamente en la rama dedicada al procesado de señales biomédicas. Esta rama hace uso de conocimientos y técnicas procedentes de la ingeniería para obtener información, caracterizar y/o controlar sistemas biológicos, además de diseñar y fabricar dispositivos capaces de registrar la actividad fisiológica de los pacientes para que pueda ser usada como ayuda en su tratamiento o diagnóstico (A. Cohen, 2006).

Una señal se define como una variación de corriente eléctrica o cualquier otra magnitud que transmite información acerca del comportamiento de un sistema o fenómeno físico (Poza Crespo, 2008). Cuando esta fluctuación de la magnitud medida proviene de un sistema biológico y se emplea para monitorización y/o diagnóstico de pacientes, se la denomina señal biomédica (A. Cohen, 2006). En función de la magnitud que se registre las señales son de origen eléctrico (electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma y electrooculograma), hidráulico (pletismograma, presión y flujo sanguíneos), magnético (magnetoencefalograma y magnetocardiograma), mecánico (flujo aéreo y mecanomiograma), acústico (ecografía y fonocardiograma), óptico (saturación de oxígeno en sangre), etc. Las señales biomédicas son registradas mediante una serie de transductores con diferentes características en función de la naturaleza y características de la señal a medir (Onaral & Cohen, 2006).

Históricamente, el personal clínico ha realizado un análisis de las señales biomédicas muy subjetivo basado en la inspección visual de las mismas. De esta forma, se conseguía extraer características típicas de las señales, como son la amplitud, frecuencia, fase o patrones repetitivos (Martí, 1988). Sin embargo, con la aparición de ordenadores en el ámbito de la medicina, se pueden llevar a cabo análisis automáticos de las señales registradas en los pacientes para poder, de alguna forma, aportar herramientas de soporte al diagnóstico o tratamiento de ciertas enfermedades (Martí, 1988). El procesado de las señales por ordenador permite la extracción de características específicas y difíciles de identificar con una simple inspección visual (A. Cohen, 2006).

Posteriormente, las características obtenidas en el procesado son analizadas para extraer conclusiones. El análisis de la señal de EEG puede realizarse en dos niveles: activación local y sincronización global. La activación local hace referencia a las propiedades de la actividad cerebral en regiones concretas del espacio, es decir, en las zonas donde el sensor registra la señal eléctrica. Por otro lado, la sincronización global evalúa la conectividad entre la actividad eléctrica de dos regiones cerebrales no necesariamente adyacentes.

Por otro lado, los procesos neurocognitivos llevan asociados una serie de fenómenos biofísicos a nivel neuronal que producen corrientes eléctricas variantes en el tiempo (M. X. Cohen, 2019). Esta señal bioeléctrica contiene información acerca de cómo se está comportando un sistema tan complejo como es el cerebro. El hecho de medir actividad eléctrica cerebral permite describir cuantitativamente los fenómenos físicos mencionados anteriormente. Existen varias técnicas para explorar la actividad

fisiológica del cerebro como son la magnetoencefalografía (MEG), electroencefalografía (EEG), resonancia magnética funcional (fMRI), etc.

En el presente TFG, se trabaja con registros de la actividad eléctrica cerebral de pacientes que padecen migraña. Hay estudios de EEG y MEG que han demostrado la existencia de una excitabilidad cortical alterada en pacientes migrañosos en comparación con controles sin patologías asociadas (Bjørk et al., 2011; Ge et al., 2014; Gomez-Pilar et al., 2020). Para captar esas alteraciones corticales se requiere una buena resolución espaciotemporal. Por lo tanto, el EEG se presenta como una técnica adecuada para el registro de la actividad cerebral.

La técnica de EEG es ideal para aplicaciones en las que se pretende registrar la dinámica cognitiva del cerebro en tiempo real debido a la alta resolución temporal que ofrece (M. X. Cohen, 2019). La dinámica eléctrica cerebral puede variar de manera abrupta en intervalos muy cortos de tiempo; por lo tanto, se precisa de tecnologías con alta resolución en tiempo para capturar la mayor parte de la variación de la señal y de la información sobre el sistema que se pretende estudiar. La EEG también permite la posibilidad de captar directamente la variación en voltaje producida por las corrientes generadas en los distintos osciladores neuronales a nivel microscópico (M. X. Cohen, 2019). Por último, el electroencefalograma es una señal multidimensional que no solo ofrece información acerca de variaciones en voltaje y tiempo, sino que también permite obtener información espacial (aunque su resolución supone precisamente una desventaja asociada a la técnica), de frecuencia, potencia y de fase de la actividad eléctrica. Este hecho aporta mucha versatilidad a la hora de establecer hipótesis en el campo de la neurofisiología (M. X. Cohen, 2019). Otros motivos por los que se ha elegido este método son su no invasividad, bajo coste y fácil portabilidad (Bjørk et al., 2011).

## 1.2 Migraña

La migraña es un trastorno neurológico caracterizado por un dolor unilateral, intenso y pulsátil que supone una incapacitación para aquellos que la padecen (Anttila et al., 2018). Según el estudio *Global Burden of Disease Survey* de 2019 (GBD2019), es la segunda causa de discapacidad a nivel mundial y la primera entre mujeres menores de 50 años (Stovner et al., 2022). Este síndrome afecta en torno a un 12% de la población mundial y tiene mayor incidencia en mujeres que en hombres (18% y 6%, respectivamente), sobre todo en edad fértil (Solano Mora et al., 2020; Stewart et al., 1995). Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), la migraña supuso la sexta causa de años perdidos a nivel global en el año 2016. Además, dado que es el trastorno neurológico que provoca el mayor número de años vividos con discapacidad, lleva consigo asociados unos costes socioeconómicos elevados (Gomez-Pilar et al., 2022; Vos et al., 2012).

La migraña presenta un cuadro clínico muy amplio y heterogéneo, lo cual dificulta la consecución de un diagnóstico objetivo, dado que este depende totalmente de los síntomas. Su sintomatología varía desde los síntomas más leves como puede ser un ligero cansancio o dolor de cabeza leve, hasta síntomas graves como parálisis durante varios días (Anttila et al., 2018). Sin embargo, los rasgos principales que caracterizan el cuadro clínico de la migraña son la presencia de cefaleas, hipersensibilidad a estímulos visuales, olfativos, somatosensoriales y auditivos, vómitos y náuseas (Schwedt et al., 2015). Estos síntomas podrían estar modulados por el estilo de vida, aspectos genéticos

y trastornos del sueño o de la dieta (Solano Mora et al., 2020). De acuerdo con *The International Classification of Headache Disorders (ICHD-3)* existen dos subtipos principales de migraña: migraña con aura y sin aura (Olesen, 2018; Solano Mora et al., 2020). En el caso de la migraña con aura, los principales síntomas que padecen los pacientes son cefaleas recurrentes con una duración de varios minutos y síntomas sensitivos o del sistema nervioso central, autónomo y visual (Solano Mora et al., 2020). El aura representa un conjunto de síntomas que pueden ser de carácter visual, sensorial, motor o de lenguaje. Los más típicos son los visuales, y se caracterizan por visión borrosa, destellos o aparición de escotomas. El aura tiene una duración muy variada pudiendo llegar a durar hasta más de una semana, dando lugar a la condición conocida como “aura persistente” (Cutrer & Huerter, 2007; Issn & Biom, 2010). En la migraña sin aura son típicos los episodios de cefaleas periódicas con una duración aproximada de entre 4 y 72 horas, siempre y cuando no estén tratadas mediante medicación, y si lo están, esta no ha sido exitosa (Katsarava et al., 2012; Solano Mora et al., 2020). Es el subtipo más común y afecta, aproximadamente, al 75 % de los casos totales (Katsarava et al., 2012).

La migraña no solo se puede clasificar en base a su cuadro clínico, sino también en base a la frecuencia con que aparecen los ataques. Esta clasificación también está basada en los criterios del ICDH-3, y presenta dos subtipos de migraña: migraña crónica (MC) y migraña episódica (ME). En el caso de la MC, se diagnostica en aquellos pacientes que sufren cefaleas o dolores de cabeza 15 días o más al mes, durante al menos 3 meses; además, en al menos 8 días las cefaleas deben cumplir el criterio de dolor migrañoso (Katsarava et al., 2012; Olesen, 2018). La ME consta de una sintomatología en la cual las cefaleas o dolores de cabeza no superan los 14 días al mes (Katsarava et al., 2012).

Actualmente, el diagnóstico de la migraña está basado en la historia clínica del paciente, lo cual introduce un alto grado de subjetividad en el mismo (Gomez-Pilar et al., 2022). Además, hasta la fecha, no hay evidencia de biomarcadores asociados a la enfermedad que permitan realizar un diagnóstico más claro y objetivo (Gomez-Pilar et al., 2022). Sin embargo, cabe la posibilidad de encontrar marcadores fisiológicos, concretamente el estado de la funcionalidad cerebral medida a través de la actividad eléctrica cortical. Esto es debido a que la migraña produce alteraciones a nivel neurofisiológico observables mediante técnicas que registran la actividad funcional del cerebro, como son los estudios de fMRI, MEG y EEG (Bjørk et al., 2011; Gomez-Pilar et al., 2022).

Para paliar los síntomas de la migraña suele emplearse un tratamiento farmacológico, aunque este no siempre resulta efectivo (Pereira et al., 2019; Solano Mora et al., 2020; Visens, 2014). Existen estudios que muestran evidencia clínica de otro tipo de terapias no farmacológicas como puede ser una descompresión quirúrgica de los nervios extracraneales que se creen que pueden desencadenar ataques migrañosos al ser estimulados (Pereira et al., 2019). No obstante, las terapias actuales aún no son definitivas y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aún distan de ser óptimas (Pereira et al., 2019).

### **1.3 Redes de asociación**

El análisis de redes complejas se está aplicando cada vez más en diferentes ramas de la ciencia (Borsboom, 2017; Borsboom & Cramer, 2013). Las redes de asociación derivan de la teoría de grafos y tienen un sólido fundamento físico y matemático detrás

(Borsboom & Cramer, 2013). Estas permiten establecer relaciones entre las variables a estudiar y observar la estructura que estas forman. Así pues, son una excelente herramienta para la integración de información de un sistema que trabaje de manera intuitiva y directa. Por tanto, el uso de estas redes podría emplearse para analizar la compleja estructura que la funcionalidad cerebral podría conformar, para así dotar de una visión global de un sistema altamente complejo.

Las redes de asociación están formadas principalmente por dos componentes: los nodos y los enlaces (Borsboom, 2017; Borsboom & Cramer, 2013; Epskamp et al., 2018). Los nodos representan las variables cuantitativas y cualitativas de interés para el estudio. Estos suelen estar representados mediante círculos. Por otro lado, los enlaces se representan mediante líneas que unen a los nodos y representan la relación estadística existente entre ambas variables (Borsboom, 2017; Borsboom & Cramer, 2013). A mayor grado de correlación, más grueso será el enlace representado en el grafo.

La información dispuesta en las redes se puede representar mediante formato matricial, generando la matriz de adyacencia. En esta matriz, el elemento  $a_{ij}$  es el coeficiente de correlación entre las variables  $i$  y  $j$  (M. X. Cohen, 2019).

## 1.4 Hipótesis

En la literatura existente se analizan de forma independiente distintas propiedades del cerebro mediante el uso de medidas espectrales, métodos de conectividad funcional, etc. Sin embargo, el cerebro es un sistema muy complejo que trabaja de manera integrada. Por lo tanto, su estructura neurofisiológica requiere ser caracterizada de manera global analizando las relaciones entre todas las propiedades de este. Se ha observado que el análisis de la estructura neurofisiológica podría llevarse a cabo mediante la evaluación de dos niveles: activación local y sincronización global (Víctor Gutiérrez-de Pablo, 2022; Pan et al., 2022). Las relaciones existentes en y entre estos niveles podrían verse alteradas por la presencia de la migraña, ya que, como se ha mencionado anteriormente, existe una excitabilidad cortical alterada en los pacientes (Gomez-Pilar et al., 2022). Además, existe evidencia de que hay diferencias en la neurofisiopatología entre los subtipos de migraña crónica y episódica (Guerrero Peral, 2012; S.K., 2009). Por tanto, la hipótesis de partida de este TFG es que la migraña podría alterar la estructura neurofisiológica cerebral; estos cambios podrían cuantificarse con redes de asociación, empleando como variables los parámetros tanto de activación local como de sincronización global.

## 1.5 Objetivos

El objetivo principal de este TFG es explorar las relaciones existentes entre parámetros extraídos del EEG analizando los dos niveles de la estructura neurofisiológica: activación local y sincronización global. Se llevará a cabo mediante una metodología novedosa derivada de la teoría de grafos, denominada red de asociación. A su vez, se representarán gráficamente las asociaciones existentes en cada grupo de sujetos del estudio y se realizará una comparación entre grupos mediante el uso de métricas de red. De esta manera, se conseguirá cuantificar las alteraciones que la migraña ejerce sobre la estructura neurofisiológica.

A continuación, se definen los siguientes objetivos específicos que permitirán la consecución del objetivo principal:

- I. Buscar información acerca de la migraña, y sobre su tratamiento, diagnóstico, fisiopatología, epidemiología, etc.
- II. Buscar información acerca de teoría de grafos y redes de asociación, además de investigar su uso como técnica de fusión de datos heterogéneos en estudios similares al de este TFG.
- III. Adquirir experiencia con las herramientas software que se emplean para la realización de este trabajo, como son MATLAB y Gephi, este último empleado en la representación gráfica de las redes de asociación.
- IV. Preprocesar la base de datos para eliminar posibles artefactos e interferencias que limiten la capacidad de análisis.
- V. Procesar los datos para la extracción de parámetros electrofisiológicos de diversa índole.
- VI. Generar las redes de asociación basadas en las asociaciones existentes entre los parámetros extraídos de cada grupo de sujetos de la base de datos.
- VII. Interpretar y comparar la estructura neurofisiológica de los diferentes grupos de sujetos.
- VIII. Extraer conclusiones a partir de los resultados obtenidos y determinar limitaciones y posibles líneas futuras.

## 1.6 Descripción de la memoria

La memoria consta de 7 capítulos en los cuales se tratan diferentes aspectos de este TFG. En el presente capítulo (**Capítulo 1. Introducción**), se presenta la introducción a todo el contenido posterior. A continuación, se incluye un breve resumen del resto de capítulos:

**Capítulo 2. La Migraña:** este capítulo recoge información general sobre la migraña y sus tratamientos, diagnóstico, fisiopatología, sintomatología, etc.

**Capítulo 3. Electroencefalografía:** este capítulo describe la técnica de la EEG, su historia, sus bases neurofisiológicas y las alteraciones que se producen en la señal de EEG debido a la migraña.

**Capítulo 4. Redes de asociación:** en este capítulo se da una visión general sobre las redes de asociación, sus aplicaciones actuales y sus tipos. Además, se explican las herramientas de software empleadas en el cálculo de las redes de asociación.

**Capítulo 5. Materiales y métodos:** en este capítulo se presenta la base de datos que se emplea en el estudio, junto con las técnicas de procesado de señal que se llevan a cabo. Asimismo, se explican las redes de asociación y los parámetros de red que se extraen de las mismas para poder llevar a cabo un análisis estadístico. Por último, se indican las pruebas estadísticas realizadas sobre los parámetros de red para comprobar la existencia de diferencias significativas.

**Capítulo 6. Resultados:** en este capítulo se presentan los resultados extraídos. En primer lugar, se representan gráficamente las redes de asociación generadas. En segundo lugar, se muestran los resultados del análisis estadístico realizado sobre los parámetros de red. Por último, se muestran y discuten las figuras de estabilidad de dichas redes.

**Capítulo 7. Discusión y conclusiones:** en el capítulo final de esta memoria se discuten los resultados obtenidos y se extraen conclusiones. Además, se comprueba el cumplimiento de los objetivos fijados en el capítulo 1, se identifican las limitaciones de este trabajo y se proponen líneas futuras para resolverlas y avanzar en la investigación.

# Capítulo 2. La Migraña

## 2.1 Introducción

La migraña ha sido una de las dolencias más comunes a lo largo de la historia de la humanidad (Issn & Biom, 2010; Solano Mora et al., 2020). Sus primeros casos en humanos fueron registrados en el 1200 a.c, en el seno de la civilización egipcia (Rodríguez, 2009; Solano Mora et al., 2020). Mas adelante, en torno al 400 a.c, Hipócrates definió los fenómenos visuales que suelen preceder o acompañar al ataque migrañoso, lo que se conoce como “aura”. En base a su teoría, las cefaleas se producían debido a una descompensación de “humores” (fluidos o vapores en el interior del cuerpo) que viajaban desde el hígado hasta la cabeza (Rodríguez, 2009). Posteriormente, Areteo de Capadocia hizo la primera descripción moderna de la patología, definiéndola como: “forma especial de cefalea, localizada a la mitad del cráneo, de presentación paroxística, asociada a náuseas, estando el paciente fuera de su crisis totalmente asintomático” (Rodríguez, 2009). Por último, Galeno propuso el término “hemigranea”, que con el paso del tiempo fue evolucionando al término actual de migraña.

Actualmente, el 90 % de las personas adultas reportan a su médico haber tenido al menos una cefalea al año. Este hecho supone que la mayoría de las consultas de neurología, tanto pediátricas como de adultos, se deban a ataques de cefalea (Issn & Biom, 2010; Solano Mora et al., 2020). Según la *International Headache Society (IHS)*, la migraña es la cefalea primaria principal, es decir, los síntomas que ocasiona no están asociados a otra patología (Issn & Biom, 2010; Olesen, 2018). Se trata de una enfermedad que refiere síntomas de manera frecuente y supone la incapacitación parcial o total de los pacientes. Además, es el tercer trastorno neurológico más prevalente y la sexta causa de incapacidad en el mundo (Anttila et al., 2018; Olesen, 2018).

El diagnóstico de la migraña es eminentemente clínico y basado en la sintomatología, por lo que posee una alta carga subjetiva por parte del especialista. Actualmente, los tratamientos no están individualizados y distan de ser óptimos, debido a que todavía no se comprende cómo la enfermedad actúa y afecta al sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, el objetivo de este capítulo es introducir información acerca de los distintos aspectos de esta patología.

## 2.2 Fisiopatología

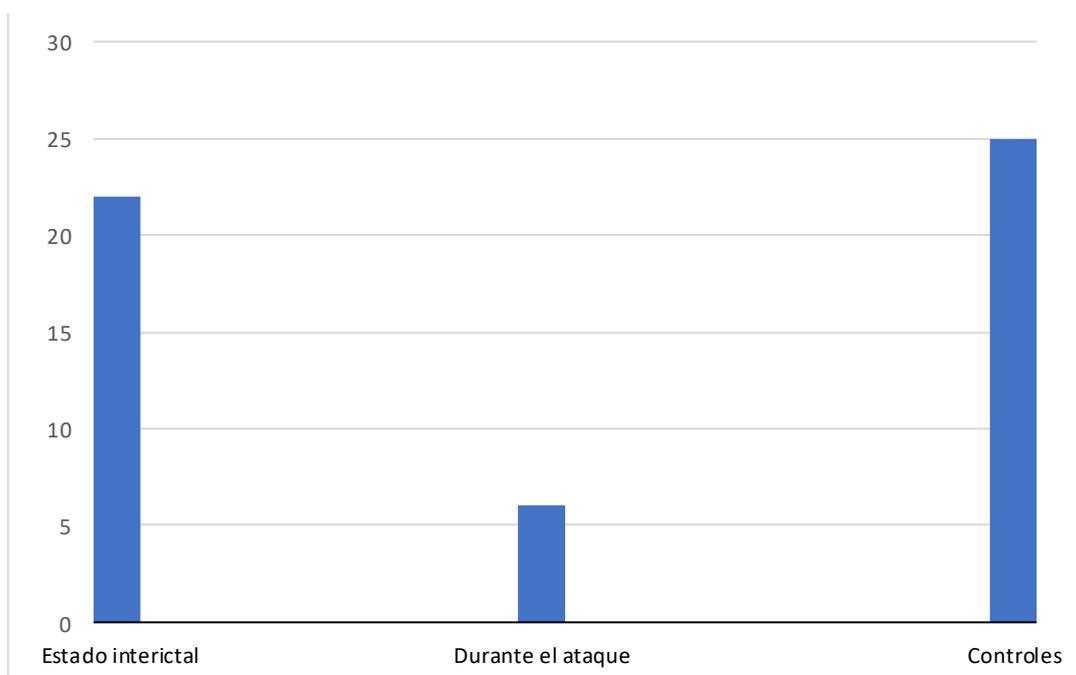
Como se ha mencionado en el capítulo 1 de esta memoria, existen dos subtipos principales de migraña: migraña con aura y sin aura. Aproximadamente, uno de cada tres sujetos migrañosos sufre auras asociadas al ataque migrañoso, y en torno el 90% de esos fenómenos son visuales, denominándose así aura visual (Spierings, 2003). Actualmente, no se sabe a ciencia cierta el mecanismo fisiológico que subyace detrás de la migraña y el aura asociada. Sin embargo, existen teorías con evidencia clínica basada en estudios científicos. La fisiopatología del ataque migrañoso y del aura es distinta, aunque no independiente (Olesen, 2018; N. S. B. Rodríguez, 2009). En este apartado se

analizan ambos fenómenos y se discute la posible relación causal existente entre ambos.

### 2.2.1 Fisiopatología del ataque migrañoso

En términos generales, el dolor característico de la migraña es pulsátil y unilateral. Algunos estudios muestran que uno de los mecanismos subyacentes es la vasodilatación arterial, concretamente la de la rama frontal de la arteria temporal superficial, asociado al dolor característico del ataque de migraña (Deza Bringas, 2010; Olesen, 2018; Spierings, 2003). Esta arteria forma parte del sistema trigémino-vascular y está asociada a las fibras nerviosas sensoriales del nervio trigémino. Estas fibras se encuentran enrolladas alrededor de los vasos sanguíneos extracraneales. Cuando los vasos se dilatan producen un estiramiento de las fibras provocando una despolarización de las neuronas. Esta activación hace que las propias fibras nerviosas liberen sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), y neuroquinina A. La liberación de estas sustancias químicas produce una inflamación periférica de los tejidos, generando así dolor. A esta inflamación se la conoce como inflamación neurogénica (Olesen, 2018; Spierings, 2003).

Por otra parte, también podría existir un mecanismo central que disminuya el umbral de dolor en pacientes con migrañas (Spierings, 2003). Este hecho se fundamenta en un estudio que medía el nivel de encefalina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La encefalina es un opioide endógeno que inhibe la transmisión de señales de dolor en el sistema nervioso central (Olsen, 1995; Spierings, 2003). En la **figura 1** puede verse como el nivel de encefalina está disminuido en pacientes en estado ictal e interictal en comparación con los controles sin ningún tipo de cefalea. Por ello, podría existir una menor inhibición del dolor por parte del SNC en pacientes con migraña.



**Figura 1.** Nivel de encefalina en LCR (pmol/ml) de sujetos entre ataques, durante un ataque o sujetos control sin ningún tipo de cefalea. Imagen adaptada de (Spierings, 2003).

## 2.2.2 Fisiopatología del aura asociada a la migraña

El conocimiento actual sobre el ataque migrañoso indica que el origen de las crisis se encuentra en la corteza cerebral (Rodríguez, 2009). Estudios basados en estimulación magnética transcraneal y fMRI muestran la existencia de un estado interictal característico en pacientes que padecen migraña en comparación con los sujetos de control de dichos estudios (Rodríguez, 2009; Solano Mora et al., 2020; Spierings, 2003). Además, se sugiere la existencia de un estado de hiperexcitabilidad neuronal transitoria o permanente presente en pacientes con migraña que bajo la acción de diferentes factores pueden desencadenar el ataque (Rodríguez, 2009). Por consiguiente, los sujetos migrañosos mostrarían un umbral neuronal más bajo que los controles, lo que les hace más propensos a la aparición de ataques de migraña.

En 1944, Aristides Leão realizó el primer estudio con el fin de entender el mecanismo electrofisiológico subyacente del aura (Rodríguez, 2009; Solano Mora et al., 2020; Spierings, 2003). Fue el primer investigador en definir lo que se conoce como propagación de la depresión cortical (CDP). Este fenómeno neurofisiológico consiste en la propagación de una onda de despolarización neuronal de corta duración a lo largo de la corteza cerebral a una velocidad de entre 3 y 5 mm/min, seguida de una depresión en la actividad de las células nerviosas involucradas en el fenómeno (Olsen, 1995). Este efecto produce desbalances homeostáticos importantes que conllevan consecuencias a nivel neurofisiológico, por ejemplo, un desbalance en los niveles de potasio que supone una mayor predisposición a sufrir otra depresión cortical propagada (Olsen, 1995).

Actualmente, se sugiere que la propagación de la depresión cortical es la causante de los síntomas sensoriales asociados al aura que acompaña al ataque migrañoso (Olsen, 1995). Se ha demostrado que la hiperexcitabilidad neuronal predomina en zonas de la corteza visual; por lo tanto, presupone que el 90% de las auras asociadas a migraña son de tipo visual (Rodríguez, 2009). Según la teoría vascular de la migraña, el fenómeno de propagación de la depresión cortical ocurre por factores que inducen cambios en el tono vascular de los vasos cerebrales (Solano Mora et al., 2020). Por último, la teoría neurovascular de la migraña sugiere que la depresión cortical ocurre mediante un proceso neurogénico derivado del bajo umbral de hiperexcitación que poseen los pacientes migrañosos. Este hecho va acompañado de cambios en la perfusión cerebral en las zonas afectadas, los cuales suelen estar causados por vasoconstricción de los vasos sanguíneos (Solano Mora et al., 2020; Spierings, 2003).

## 2.2.3 Relación causal

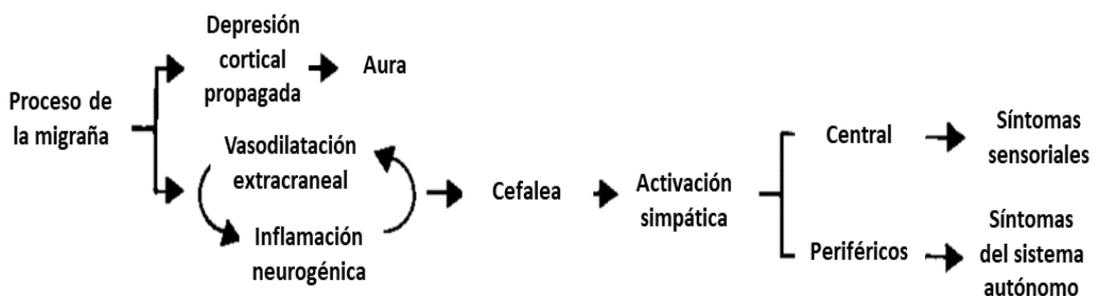
Tradicionalmente, se ha pensado que los procesos asociados al aura y al dolor de cabeza estaban unidos mediante una relación causal secuencial, es decir, que la una es la causa de la otra. Sin embargo, se propone una relación paralela, ya que, el simple hecho de que dos fenómenos ocurran de manera sucesiva no implica que exista una relación causal (Spierings, 2003). En la **figura 2**, se visualiza el esquema de sucesión de eventos fisiológicos durante un proceso migrañoso que permite explicar que ocurran tanto el aura sin migraña como la migraña sin aura. Se considera que los síntomas sensoriales y autonómicos asociados a la migraña son secundarios a la cefalea debido a una activación del sistema simpático.

## 2.2.4 Sensibilización central y migraña crónica

Por otro lado, la repetición de crisis migrañosas provoca una sensibilización del sistema trigémino-vascular, siendo esta uno de los mecanismos fisiopatológicos de la cronificación de la migraña (Guerrero Peral, 2012; Rodríguez, 2009; S.K., 2009; Visens, 2014). Cuando se produce la sensibilización de la neurona de primer orden de la vía trigémino-vascular se traduce en dolor pulsátil, unilateral y que se agrava con la realización de esfuerzos (Visens, 2014). Sin embargo, cuando se produce la sensibilización de la neurona de segundo orden, que se encuentra en el núcleo espinal del trigémino, los pacientes desarrollan hipersensibilidad del cuero cabelludo o alodinia cutánea (Visens, 2014). Finalmente, si se sensibiliza la neurona de tercer orden, localizada en el tálamo, se produce alodinia extracefálica (Visens, 2014). A medida que se sufren ataques, se va produciendo una disfunción del sistema nociceptivo central lo que provoca una modulación anormal del dolor dando lugar a la cronificación de la migraña junto con el umbral de dolor disminuido (Rodríguez, 2009; Visens, 2014).

## 2.3 Factores de riesgo

Por un lado, se ha visto en numerosos estudios que el estilo de vida y los hábitos alimenticios están asociados a un mayor riesgo de sufrir ataques de migraña (Solano Mora et al., 2020). La obesidad (Índice de Masa Corporal (IMC) > 30) es un factor que incrementa 5 veces el riesgo de sufrir un ataque migrañoso; además, aumenta el riesgo de cronificación de la migraña (Solano Mora et al., 2020; Visens, 2014). Por otro lado, existen factores específicos asociados tanto a la dieta como al estilo de vida de las personas (Solano Mora et al., 2020). El ayuno, consumo de vino tinto, cafeína, alimentos en conservas ricos en nitratos, quesos curados, glutamato monosódico y edulcorantes artificiales como el aspartamo, son factores de riesgo específicos asociados a la dieta (Solano Mora et al., 2020). Por ejemplo, el consumo continuado de cafeína promueve un estado pronociceptivo y de hiperexcitabilidad cortical que supone un aumento del riesgo de sufrir un ataque de migraña. Por otra parte, el estrés o la alteración de los ritmos circadianos suponen factores de riesgo asociados al estilo de vida (Solano Mora et al., 2020).



**Figura 2.** Secuencia paralela de eventos fisiológicos de la patogenia asociada a la migraña. Imagen adaptada de (Spierings, 2003).

Por otra parte, se ha demostrado que factores genéticos pueden incrementar el riesgo de desencadenar ataques migraña (Issn & Biom, 2010; Solano Mora et al., 2020). En el 98% de los casos se sigue un patrón de herencia autosómico dominante, y en menor medida se presentan casos de herencia poligénica, ligada al cromosoma X o autosómica recesiva (Issn & Biom, 2010). En estos casos, se produce un trastorno en la respuesta nociceptiva del SNC, ocasionando la hipersensibilización del individuo a ciertos estímulos ambientales como pueden ser la luz intensa, olores, cambios en la presión atmosférica, ciertos alimentos como el chocolate o los embutidos, fármacos, etc.

Por último, otros factores de riesgo de la enfermedad son la comorbilidad psicopatológica y hormonal. Dentro de este último, se ha observado que las hormonas femeninas, en concreto los estrógenos y la progesterona, suponen un factor de riesgo a la hora de sufrir ataques de migraña (Issn & Biom, 2010; Nappi et al., 2022). Durante la menstruación se producen bajadas en los niveles de estas hormonas en las mujeres, favoreciendo el desencadenamiento de ataques migrañosos, lo que se conoce como migraña menstrual (Nappi et al., 2022).

## **2.4 Subtipos de migraña**

### **2.4.1 Tipos y subtipos según el ICHD-III**

De acuerdo con la clasificación propuesta en (Olesen, 2018), existen dos subtipos principales de migraña: migraña sin aura y con aura. La migraña sin aura se caracteriza por una sintomatología basada en cefaleas características del ataque migrañoso y de sus síntomas asociados. Por otro lado, la migraña con aura posee un cuadro clínico basado en dos fenómenos. El primero es la aparición de síntomas focales transitorios que pueden ser de diversa naturaleza (p. ej. Visuales, olfativos, auditivos, etc.) en función de la zona del córtex en la que ocurra el fenómeno de la propagación de la depresión cortical. Estos síntomas sensoriales pueden acompañar a cefaleas. En la mayoría de los casos, los pacientes presentan una fase preictal durante las horas o días previos al ataque de migraña, además de una fase de remisión cuando ya se van remitiendo todos los síntomas.

El diagnóstico de un subtipo de migraña no es excluyente, es decir, una persona puede presentar a la vez episodios de migraña con aura y sin aura, y por tanto se le diagnosticaría de los dos subtipos. No obstante, la clasificación de migraña crónica y episódica incluyen ambos subtipos, por lo que no sería necesario una doble clasificación. En el ICHD-III, se recogen todos los subtipos actualmente registrados y empleados en el diagnóstico clínico. El cometido de este subapartado es la introducción a los diferentes subtipos haciendo especial énfasis en la clasificación por frecuencia de ataques, es decir, en las migrañas crónica y episódica.

En primer lugar, se define cefalea de tipo migrañoso como una cefalea que presenta al menos tres de las siguientes características (Barceló & Cots, 2003; Olesen, 2018; Olesen et al., 2013):

- Localización unilateral.

- Carácter pulsátil.
- Intensidad moderada o severa.
- Cursa con vómitos, náuseas, fotofobia y fonofobia.

A continuación, se muestra la clasificación actual de los subtipos de migraña de acuerdo con los criterios establecidos por la IHS.

- ***Migraña sin aura***

En primer lugar, la migraña sin aura se define como una cefalea recurrente cuya duración varía entre las 4 y las 72 horas. Suele estar asociada con náuseas, fonofobia o fotofobia. El dolor es de carácter pulsátil, de localización unilateral, de intensidad leve o moderada y empeora con la actividad física. En ocasiones, y sobre todo en niños, el dolor se presenta de forma bilateral. Por lo general, ese dolor se presenta en la región frontotemporal. Todas estas características se emplean como criterios diagnósticos acompañados del hecho de que el cuadro clínico que presenta el paciente no sea atribuible a ninguna otra enfermedad.

- ***Migraña con aura***

En segundo lugar, la migraña con aura se define como una crisis migrañosa que a su vez va acompañada de síntomas sensitivos, visuales o del sistema nervioso central. Estos síntomas del aura son de localización unilateral, aparecen gradualmente antes de la cefalea y suelen ser reversibles mediante tratamiento específico.

- ***Migraña con aura típica***

La migraña con aura típica presenta síntomas visuales o sensitivos, pero no se produce debilidad motora. A su vez, este subtipo se desglosa en otros dos que son con cefalea o sin cefalea asociada.

- ***Migraña con aura del tronco del encéfalo***

La migraña con aura del tronco encefálico o migraña basilar lleva consigo asociada un aura con síntomas claramente procedentes del tronco encefálico, por ejemplo, diplopía, vértigo o hipoacusia. Cabe destacar, que en un estudio se concluyó que los procesos patogénicos de la migraña están en parte controlados por el tronco encefálico (Spierings, 2003).

- ***Migraña hemiplejica***

En la migraña hemipléjica el aura se compone de una debilidad motora reversible, aunque también puede ir acompañada de síntomas visuales, sensitivos y/o del lenguaje, también con posibilidad de reversión.

- ***Migraña hemiplejica familiar (MHF)***

Entre sus diferentes variaciones se encuentra la migraña hemipléjica familiar, que requiere que un familiar de primer o segundo también padezca la enfermedad. A su vez esta se divide en tipo 1, tipo 2, tipo 3 y asociada a otros loci. Datos genéticos actuales arrojan información sobre cada tipo; se corresponden a una mutación en los genes *CACNA1A*, *ATP1A2* y *SCN1A*, respectivamente.

- ***Migraña hemiplejica esporádica (MHE)***

Otra forma en la que se presenta la migraña hemipléjica es la migraña hemipléjica esporádica, que no está asociada a ningún familiar de primer o segundo grado.

- ***Migraña retiniana***

Consiste en una cefalea migrañosa acompañada de síntomas visuales, como escotomas, fotopsias, visión monocular o amaurosis. En primer lugar, los escotomas se refieren a la existencia de puntos ciegos en el campo visual (Márquez et al., 2019). En segundo lugar, la aparición de destellos y luces es lo que se denominan fotopsias (Márquez et al., 2019). Por último, en la visión monocular uno de los ojos pierde parte de su función visual (Márquez et al., 2019). Concretamente, cuando esta pérdida de visión se debe al cese del flujo sanguíneo ocular, se denomina amaurosis (Márquez et al., 2019).

- ***Migraña probable***

La migraña probable se define como una cefalea de tipo migrañoso que no cumple algún criterio para ser encuadrada en alguno de los subtipos de migraña, pero que a su vez tampoco se asocia a otro posible trastorno. Existen dos tipos, con aura probable o sin aura probable, es decir, que pueden o no cursar con síntomas propios del aura.

Entre las posibles complicaciones de los diferentes subtipos de migraña se encuentran: (i) el estado migrañoso, que consiste en una crisis que tiene una duración mayor de 72 horas; (ii) aura persistente sin infarto, que es un aura con una duración mayor a una semana pero sin indicios de infarto cerebral en las pruebas de neuroimagen; (iii) infarto migrañoso, durante el cual el paciente sufre síntomas de aura típica pero asociados a un evento isquémico cerebral demostrado a través de pruebas de neuroimagen; (iv) crisis epiléptica, desencadenada por aura migrañosa.

Además, la migraña puede llevar asociados síndromes episódicos. Estos son desórdenes que se han observado típicamente durante la infancia de los niños; no obstante, también se pueden dar en pacientes adultos. Por lo general, estos trastornos ocurren en pacientes que han sido diagnosticados con migraña con aura o sin aura. También en aquellos que existe un alto riesgo de padecer alguno de los dos tipos. Los más frecuentes son los

siguientes:

- ***Trastorno gastrointestinal recurrente:*** cursa con episodios recurrentes de dolor y/o malestar abdominal, además de náuseas o vómitos, que podrían estar asociados a episodios de migraña.
- ***Vértigo paroxístico benigno:*** cursa con vértigos espontáneos en niños sanos.
- ***Tortícolis paroxística benigna:*** consiste en crisis recurrentes de inclinación de cabeza en niños pequeños y lactantes.

## 2.4.2 Migraña crónica y episódica

Aunque existen diferentes clasificaciones de la migraña, este trabajo se centrará en la migraña crónica y episódica, ya que estos subtipos aúnan al resto de los diagnósticos.

Según el ICHD-III, se define migraña crónica (MC) como una cefalea que aparece 15 o más días al mes durante al menos 3 meses, y durante al menos 8 días al mes esa cefalea tiene que ser de tipo migrañoso (Olesen, 2018). Además, al menos 5 crisis han de cumplir los criterios diagnósticos de migraña sin aura, mencionados anteriormente, y/o los siguientes criterios de la migraña con aura:

- Presentar síntomas visuales, sensitivos, del lenguaje, motores, troncos encefálicos o motores correspondientes al aura y de carácter reversible.
- Que la crisis presente al menos 3 de las siguientes características:
  - Uno de los síntomas se propaga de forma gradual por al menos 5 minutos.
  - Suceden dos o más síntomas de aura.
  - Cada síntoma tiene una duración aproximada de entre 5 y 60 minutos.
  - Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
  - Al menos uno de los síntomas es de aura positivo.
  - El aura precede en un plazo de 60 minutos o acompaña a una cefalea.

Por otro lado, la migraña episódica (ME) se caracteriza por un cuadro clínico basado en dolores de cabeza con una frecuencia menor o igual a 15 días al mes (Katsarava et al., 2012).

La prevalencia de la MC suele estar en torno al 2% de la población, aunque depende de los criterios diagnósticos empleados en cada estudio; por lo general, oscila entre 0.9 y 5 % (Carod-artal et al., 2012). Además, la edad de máxima prevalencia observada en sujetos con MC oscila entre los 40 y 50 años (Carod-artal et al., 2012). En cuanto a la ME, su pico de prevalencia se suele alcanzar a la edad de 30-40 años (Carod-artal et al., 2012). Existe una relación compleja entre ambos subtipos pudiéndose dar una cronificación de casos episódicos con una tasa de transición del 2.5%, debido a ciertos factores modificables, como la edad avanzada, el sexo femenino o un bajo nivel educativo, y no modificables, como el abuso de medicación o la frecuencia de ataques (Da Silva et al., 2010; Guerrero Peral, 2012). No obstante, es posible que se observe el

caso contrario, es decir, una descronificación (Guerrero Peral, 2012; Katsarava et al., 2012).

La diferencia entre ambos subtipos no sólo se basa en el criterio de días de dolor de cabeza, si no que va más allá. De acuerdo con el *International Burden of Migraine Study (IBMS)*, existen diferencias clínicas en el dolor migrañoso que se padece entre y durante ataques, en los perfiles epidemiológicos, comorbilidades asociadas, patrones de respuesta al tratamiento, fisiopatología, etc. (Carod-artal et al., 2012; Katsarava et al., 2012). El dolor en la MC se manifiesta de forma más intensa y duradera que en los casos de ME. Este hecho se ha observado mediante ensayos clínicos con pacientes que recibían tratamiento y pacientes que no (Katsarava et al., 2012). Además, la MC suele cursar con más frecuencia con fenómenos de fotofobia, fonofobia y dolor pulsátil (Carod-artal et al., 2012). En la tabla 1, se recogen los distintos perfiles clínicos que presentan la MC y ME de acuerdo con los datos del IBMS.

A lo largo de los periodos interictales es bastante común que existan fotofobia y fonofobia, además de susceptibilidad ambiental, dolor cefálico debido al movimiento y alodinia. La alodinia ocurre únicamente durante los ataques en pacientes con ME, mientras que en pacientes con MC se ha observado que ocurre en periodos ictales e interictales. Este hecho sugiere la aparición de una sensibilización crónica de las neuronas del complejo nuclear trigeminal (Guerrero Peral, 2012).

Por último, estudios observacionales realizados por la *American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP)* demostraron que la carga social y económica que sufren los pacientes que padecen MC es más elevada que la de los pacientes de ME, basándose en diversos marcadores: días de productividad perdidos, probabilidad de sufrir discapacidad laboral, ingresos familiares, etc. Los factores varían en función de los cuestionarios usados en cada estudio (Carod-artal et al., 2012; Katsarava et al., 2012; Manack et al., 2011).

**Tabla 13.** Perfiles sintomáticos de MC y ME según el IBMS (Katsarava et al., 2012).

<i>Características clínicas</i>	<i>Migraña Crónica</i>	<i>Migraña Episódica</i>
<b>Frecuencia de cefaleas por mes</b>	Mayor o igual a 15	Menor de 15
<b>Intensidad del dolor (%)</b>	92.4	78.1
<b>Duración con medicación (horas)</b>	24.1	12.8
<b>Duración sin medicación (horas)</b>	65.1	38.8

## 2.5 Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico existente para la migraña posee una alta carga subjetiva. Este se basa sobre todo en la anamnesis del paciente, en la cual se incluyen síntomas, antecedentes personales y familiares y una adecuada exploración física enfocada en la componente neurológica de la enfermedad (Deza Bringas, 2010; Solano Mora et al., 2020; Visens, 2014). La exploración física se realiza sobre los denominados “puntos gatillo”. Estos son zonas o puntos concretos del cuerpo donde existe evidencia neurobiológica de que actúan como desencadenantes periféricos de la migraña (Pereira & Janis, 2019). En un estudio realizado por la *American Academy of Family Physicians* (AAFP) se analizaron los síntomas que más comúnmente acompañan al dolor de cabeza. Se estableció que la fotofobia, náuseas, fonofobia y exacerbaciones de la cefalea con la actividad física son los síntomas más comunes, siendo las náuseas el mejor predictor para diagnosticar migraña (Ebell, 2006).

En ocasiones, se hace uso de pruebas radiológicas complementarias a la anamnesis; sin embargo, estas no la reemplazan en ningún caso (Deza Bringas, 2010). Todavía no se ha analizado ningún biomarcador preciso de la enfermedad, lo cual dificulta el camino hacia un diagnóstico más objetivo (Deza Bringas, 2010). Hasta el momento, la herramienta más útil que poseen los facultativos son las clasificaciones de cefaleas propuestas por la IHS, en las cuales se recoge información de la práctica clínica, poseen criterios funcionales y orienta al tratamiento (Visens, 2014).

## 2.6 Tratamiento

El tratamiento de la migraña es dependiente del cuadro clínico que presente el paciente (Solano Mora et al., 2020). En la actualidad, existen tres aproximaciones clínicas:

- **Terapia preventiva o profiláctica.** De acuerdo con la Academia Americana de Neurología (AAN) de Estados Unidos, este tipo de terapias se indican cuando la intensidad de los síntomas o la recurrencia de los ataques interfieren en la vida normal del paciente (Deza Bringas, 2010; Solano Mora et al., 2020; Visens, 2014). No está establecido un criterio exacto para determinar la alta frecuencia de las cefaleas. Sin embargo, dos o más episodios al mes durante los últimos tres meses o una intensidad de síntomas incapacitante, son umbrales que indican la realización de este tipo de terapias (Deza Bringas, 2010). La terapia preventiva incluye tratamiento farmacológico o modificación del estilo de vida cuidando la calidad del sueño, haciendo ejercicio de forma regular, eliminando el consumo de cafeína o evitando la exposición a factores desencadenantes de migraña (Deza Bringas, 2010; Solano Mora et al., 2020; Visens, 2014). El objetivo principal de estas terapias es la reducción de al menos en un 50% la frecuencia y gravedad de los ataques de migraña (Visens, 2014). A su vez, también se pretende reducir el empleo de farmacoterapia aguda (Visens, 2014).
- **Terapia farmacológica.** Esta terapia se divide en farmacoterapia aguda y en farmacoterapia dirigida al control de la propagación de la excitación cortical. En primer lugar, la farmacoterapia aguda está indicada para el control de los síntomas intericticiales o para aliviar las cefaleas durante los ataques, por lo que

ofrece a los pacientes cierto grado de control sobre la enfermedad. No obstante, no siempre es posible paliar todos los síntomas mediante medicación (Cady & Dodick, 2002; Visens, 2014). Durante la farmacoterapia aguda se realiza un tratamiento escalonado, es decir, se va incrementando la dosis de medicación a lo largo del tiempo en función de las necesidades del paciente. Este tratamiento está basado en fármacos poco específicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y alguno más específico de migraña como por ejemplo los triptanes (agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> de la serotonina) (Barceló & Cots, 2003; Cady & Dodick, 2002; Solano Mora et al., 2020; Visens, 2014).

En segundo lugar, la farmacoterapia dirigida al control de la propagación de la excitabilidad cortical consiste en la administración de fármacos específicos que eviten la depresión cortical propagada (CDS) mediante la unión a receptores celulares involucrados en este fenómeno bioeléctrico. Existen multitud de fármacos que se emplean en este tipo de tratamiento, pero los que más evidencia clínica presentan son el topiramato, el divalproato de sodio y el valproato de sodio (antiepilépticos), entre otros (Visens, 2014).

- **Terapia no farmacológica.** Por una parte, existe la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico en pacientes que no responden a la farmacoterapia. La cirugía consiste en la descompresión de los “puntos gatillo”, que son ramas extracraneales del nervio trigémino que pueden comprimirse o irritarse dando lugar a una sucesión de eventos fisiológicos que deriva en la migraña (Pereira et al., 2019; Solano Mora et al., 2020). Por otra parte, se ha observado que la inyección de toxina botulínica presenta eficacia terapéutica y diagnóstica para detectar los puntos gatillo que están afectados y suele ser un indicador predictivo positivo para el éxito del procedimiento quirúrgico (Pereira et al., 2019; Solano Mora et al., 2020). Se estima que la tasa de éxito de la cirugía se encuentra en torno al 90 % (Pereira et al., 2019; Solano Mora et al., 2020). El resultado suele ser una reducción de la intensidad y frecuencia de los ataques de migraña, y por tanto conlleva una mejora en la calidad de vida del paciente (Solano Mora et al., 2020).

Por último, se pueden emplear métodos alternativos de prevención y tratamiento de la migraña. No existe aún evidencia científica, pero se ha observado que técnicas como la acupuntura o la electro-acupuntura pueden proporcionar efectos analgésicos aliviando los síntomas de la enfermedad (Cady & Dodick, 2002; Solano Mora et al., 2020). También se ha observado que diversas terapias nutricionales, osteopáticas o relajantes se emplean como tratamiento para esta enfermedad (Cady & Dodick, 2002; Solano Mora et al., 2020).

# Capítulo 3. Electroencefalografía

## 3.1 Introducción

La población de neuronas que conforma la corteza cerebral produce actividad eléctrica medible. Esta actividad es estudiada por la electrofisiología cognitiva, una rama que se encuentra a medio camino entre la psicología y la neurociencia. Esta explica la relación que existe entre procesos cognitivos (p. ej. percepción, memoria, emociones, etc.) y la oscilación de señales eléctricas producidas por las neuronas (M. X. Cohen, 2019). Dicha relación permite evaluar cómo las relaciones entre estas propiedades cambian con el transcurso de una enfermedad de carácter neurológico, como lo es la migraña.

La actividad eléctrica del cerebro es el resultado de la medición de corrientes de iones transmembrana producidas en neuronas piramidales que se encuentran situadas de forma paralela en la corteza cerebral (Buzsáki et al., 2012; M. X. Cohen, 2017; Ramos-Argüelles et al., 2009; Song et al., 2015). Las corrientes se propagan en el medio extracelular y generan un campo eléctrico medible (Buzsáki et al., 2012). Estas corrientes contribuyen a lo que se denomina *Local Field Potential* (LFP) y es el resultado de numerosas contribuciones de corrientes transmembrana que ocurren en células de distintos tipos (Buzsáki et al., 2012). Las neuronas se modelan mediante dipolos, formando así un número finito de ellos en toda la corteza cerebral (Song et al., 2015). Durante la actividad sináptica ocurre un intercambio de iones produciendo potenciales postsinápticos que son de carácter excitatorio o inhibitorio dependiendo de la dirección del dipolo. Además, se producen potenciales de acción cuando el estímulo eléctrico que llega a la membrana celular supera un umbral (Picton & Mazaheri, 2006). Estos dos potenciales pertenecientes a la sinapsis neuronal contribuyen al LFP, ya bien sea aumentándolo o disminuyéndolo. Sin embargo, también pueden contribuir fenómenos biofísicos no sinápticos como son corrientes de sodio, fenómenos de resonancia, picos de voltaje después de sufrir una hiperpolarización, etc. (Buzsáki et al., 2012).

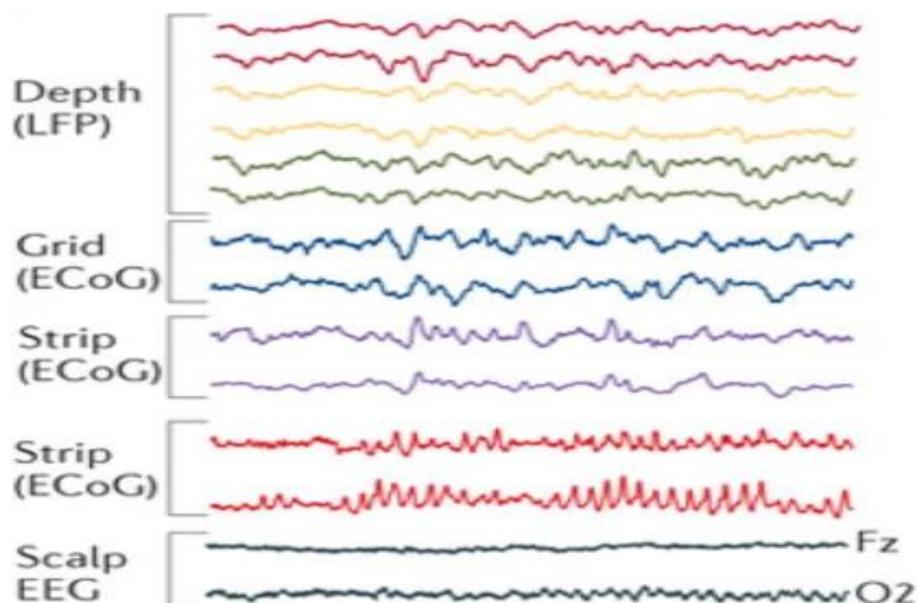
La EEG es una técnica neurofisiológica no invasiva que permite registrar la actividad eléctrica que se genera en el cerebro mediante la colocación de una serie de electrodos. Su uso está extendido tanto en el ámbito clínico como en el investigador debido a su bajo coste, alta resolución temporal y fácil portabilidad (M. X. Cohen, 2017; Gomez-Pilar et al., 2022). Se puede registrar la actividad eléctrica cerebral a diferentes profundidades corticales. En primer lugar, el registro del LFP permitirá obtener los potenciales de forma más precisa, ya que se capta la información muy cerca de las fuentes neuronales generadoras, pero requiere la colocación de electrodos intracorticales (Buzsáki et al., 2012). Por otro lado, está el electrocorticograma (ECoG) que registra los potenciales en la superficie de la corteza cerebral. Por último, la técnica convencional de EEG emplea sensores en el cuello cabelludo para el registro de la actividad eléctrica. Dado que las dos primeras modalidades de EEG implican cirugía invasiva y de alto riesgo, el EEG superficial tiene un uso más extendido.

El EEG superficial tiene como ventaja una gran resolución temporal, del orden de milisegundos, en comparación con otras técnicas radiológicas de imagen como el PET o MRI (Lioi et al., 2020). Sin embargo, la resolución espacial que ofrece esta técnica es

bastante baja (M. X. Cohen, 2019). Esta técnica permite registrar la actividad eléctrica proveniente de generadores neuronales profundos tanto a nivel de sensor como a nivel de la propia fuente, a pesar de que los electrodos se coloquen en la superficie del cuero cabelludo. No obstante, este método es muy sensible a efectos de la conducción de volumen y de las diferencias entre conductividades que poseen los distintos tejidos (Picton & Mazaheri, 2006; Song et al., 2015). Por lo tanto, el empleo de algoritmos de localización de fuentes permite paliar, en cierta medida, estos efectos espurios sobre la señal.

### 3.2 Historia de la electroencefalografía

En torno al 1770, el científico italiano Luigi Galvani publicó los hallazgos de su estudio sobre la electricidad animal. Descubrió lo que se denominó “electricidad animal intrínseca” (Palacios, 2002). Sin embargo, este hallazgo no fue muy relevante durante más de 50 años. Fueron los científicos Carlo Matteucci y Emil Du Bois-Reymond quienes, más adelante, haciendo uso de un galvanómetro se valieron para realizar el primer registro de actividad eléctrica proveniente de células nerviosas de los músculos. Ellos acuñaron el término neurofisiología (Till, 1992). En 1875, Richard Caton, profesor de fisiología en la Real Escuela de Medicina de Liverpool, presentó la primera descripción de la existencia de actividad eléctrica en el cerebro (Palacios, 2002; Picton & Mazaheri, 2006). Unos años después, en torno al 1890, Adolf Beck estudió la actividad espontánea en el cerebro de conejos y perros. Su hallazgo más importante fue el descubrimiento de oscilaciones rítmicas en la actividad eléctrica del cerebro (Picton & Mazaheri, 2006).

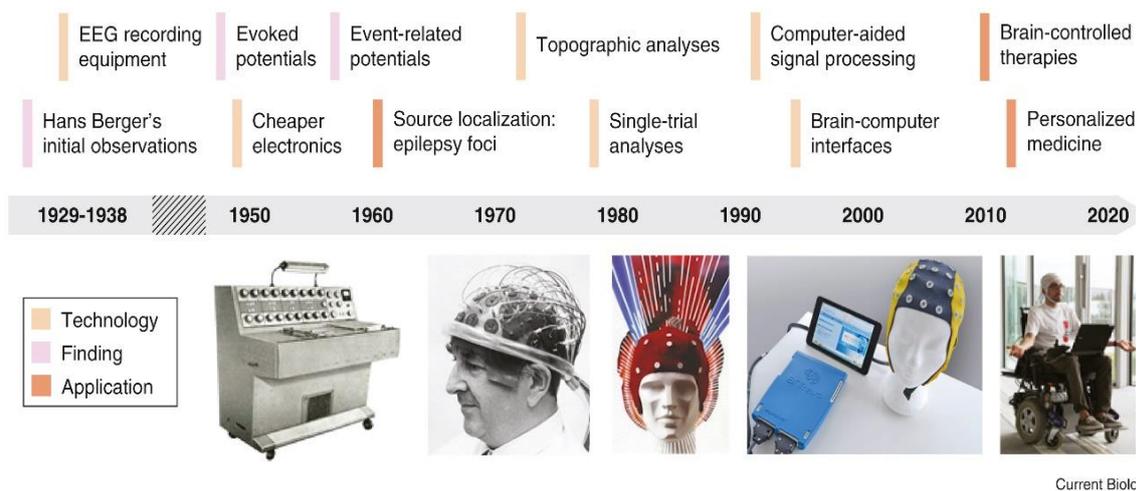


*Figura 3. Diferentes modalidades de registros de la actividad eléctrica cerebral (EEG superficial, ECoG y registro del LFP). Imagen adaptada de (Buzsáki et al., 2012).*

En 1929, Hans Berguer, jefe de la Unidad de Psiquiatría de la Universidad de Jena (Alemania), llevó a cabo el primer registro de la actividad eléctrica en humanos utilizando un único canal bipolar, y lo denominó *electroencefalograma* (Figueroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015; Palacios, 2002; Picton & Mazaheri, 2006). Más adelante, Hans Berguer publicaría un segundo informe acerca de la EEG después de haber realizado 1.133 registros en 76 personas (Palacios, 2002). En dicho informe, dejó constancia de la observación de dos tipos de ondas en las diferentes señales. Las ondas de mayor amplitud y menor frecuencias las llamó ondas alfa y a las de mayor frecuencia, pero menor amplitud las denominó ondas beta. A partir de 1935, el trabajo de Hans Berguer fue la base de múltiples estudios sobre la EEG; además, se consideró su gran potencial en el campo de la psicología y neurología (M. X. Cohen, 2017; Figueroa-Duarte & Campbell-Araujo, 2015; Palacios, 2002).

### 3.3 Bases neurofisiológicas

La Neurofisiología Clínica es una disciplina médica cuyo objetivo básico es el estudio fisiopatológico de los grandes síndromes y enfermedades del sistema nervioso, incluyendo órganos sensoriales y el sistema muscular (Morales & Artieda, 2010). Para la realización de este estudio se suele emplear instrumental de registro de la actividad eléctrica o magnética del cerebro, ya que permite medir de manera no invasiva la dinámica electrofisiológica del cerebro y relacionarla con la enfermedad y/o la cognición del sujeto (M. X. Cohen, 2017; Morales & Artieda, 2010).



**Figura 4.** Línea temporal sobre la evolución de la electroencefalografía en humanos y sus aplicaciones (Biasiucci et al., 2019).

Como se ha comentado anteriormente, la contribución al LPF está formada por fenómenos biofísicos de diversa índole, tanto relacionados con la sinapsis neuronal como no relacionados con la misma. Estos fenómenos ocurren en microcircuitos neuronales, que no son más que la forma en que se conectan/ agrupan las diferentes células pertenecientes a la corteza cerebral (p. ej. Neuronas piramidales, células gliales, etc.)(M. X. Cohen, 2017). Entre ellas ocurren intercambios bioquímicos que generan unos potenciales individuales. Estos no pueden ser medidos individualmente debido a la baja amplitud de la señal, si no que se mide la contribución conjunta de millones de neuronas. Y esta contribución dependerá de la geometría espacial que presenten los dipolos. El resultado final es una oscilación de un potencial eléctrico que se registra mediante una serie de electrodos.

Con el fin de comprender la dinámica cerebral, habría que tener una mejor comprensión de la relación espaciotemporal existente entre los microcircuitos neuronales y las fluctuaciones de voltaje que estos generan; sin embargo, no es una tarea fácil y por tanto se sabe poco aún (M. X. Cohen, 2017). Además, la señal que se registra en los electrodos no es exactamente la misma que emiten los generadores neuronales, ya que esta señal está afectada por efectos de conducción de volumen y al efecto de las diferentes permitividades eléctricas de los tejidos nerviosos que atraviesa dicha señal eléctrica (M. X. Cohen, 2017; Lioi et al., 2020; Song et al., 2015). Aunque aún lejos, se está avanzando cada vez más en la comprensión de las configuraciones anatómicas y funcionales de los microcircuitos neurales y las oscilaciones que estos generan, con el fin de entender la relación que existen entre las oscilaciones cerebrales con los procesos cognitivos (M. X. Cohen, 2017).

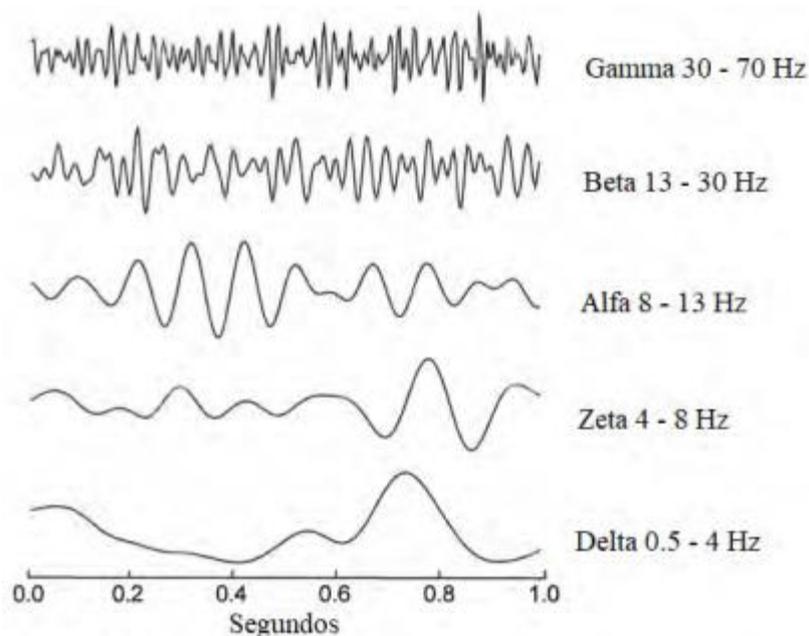
### 3.3.1 Ritmos fisiológicos en la actividad eléctrica cerebral

Las oscilaciones neurales comentadas en los párrafos anteriores hacen referencia a lo que se conoce como ritmos fisiológicos de la actividad eléctrica cerebral. Como de aprecia en la **figura 5**, los ritmos consisten en los diferentes rangos de frecuencias que representan la actividad cerebral (M. X. Cohen, 2017). Se ha demostrado que estos ritmos juegan un papel fundamental en la comunicación neuronal entre distintas zonas del encéfalo y en la realización de procesos cognitivos (Jafari et al., 2020). Además, hay estudios que sugieren que las oscilaciones de bajas frecuencias marcan actividad cooperativa entre grandes redes neuronales de regiones distantes del cerebro, mientras que las oscilaciones de alta frecuencia se emplean en la comunicación neuronal de regiones cerebrales locales (Jafari et al., 2020).

A continuación, se muestran las bandas de frecuencia canónicas ordenadas de menor a mayor frecuencia (Bermúdez, 2013; Jafari et al., 2020; Picton & Mazaheri, 2006; Till, 1992):

- **Ritmo Delta** ( $\delta$ ): onda que presenta grandes amplitudes (20 a 200  $\mu$ V) y está comprendida entre 0.5 y 4 Hz. Predomina en la zona frontal y parieto-occipital, aunque presenta coherencia a lo largo de toda la superficie de registro. Aparece en estados de sueño, inconsciencia o sueño profundo en adultos sanos; no obstante, si se observase su presencia en personas despiertas podría ser indicativo de anormalidades cerebrales.

- **Ritmo Zeta ( $\theta$ ):** es el ritmo menos común en adultos, aunque es más común que se presente en niños. Su rango de frecuencias varía entre los 4 y 8 Hz, con amplitudes que oscilan entre los 20  $\mu$ V y los 100  $\mu$ V. Estas ondas se generan en el tálamo, pero se registran en las zonas parietal y temporal en niños, mientras que en adultos surgen en zonas occipitales. Este ritmo está asociado con la meditación profunda, la inspiración creativa y el acceso a material inconsciente.
- **Ritmo Alfa ( $\alpha$ ):** este ritmo está comprendido entre los 8 y 13 Hz y suele presentar una amplitud que oscila entre 20 y 60  $\mu$ V. Se registra en la zona occipital, parietal y temporal posterior en adultos sanos que se encuentren en estado de relajación o en reposo visual. El esfuerzo físico o mental atenúa este ritmo en el EEG.
- **Ritmo Beta ( $\beta$ ):** ondas que oscilan entre 13 y 30 Hz y que presentan bajas amplitudes (2-20  $\mu$ V). Son ritmos característicos de estados de alerta y atención focalizada en adultos. Predominan en las zonas frontal y fronto-polar. Estas frecuencias pueden dividirse en dos, dando lugar a dos nuevas bandas de frecuencia: beta 1, entre 13 y 20 Hz, y beta 2, entre 20 y 30 Hz.
- **Ritmo Gamma ( $\gamma$ ):** ritmo que se caracteriza por altas frecuencias, en concreto aquellas a partir de los 30 Hz; algunos autores limitan dicha banda hasta los 70 Hz. Su amplitud oscila entre los 10 y 20  $\mu$ V, además predomina en las zonas frontal y central. Se relaciona con el procesamiento de información y la realización de movimientos voluntarios.



**Figura 23.** Ritmos cerebrales presentes en un registro de EEG. Imagen adaptada de (Jafari et al., 2020).

### 3.3.2 Adquisición del EEG

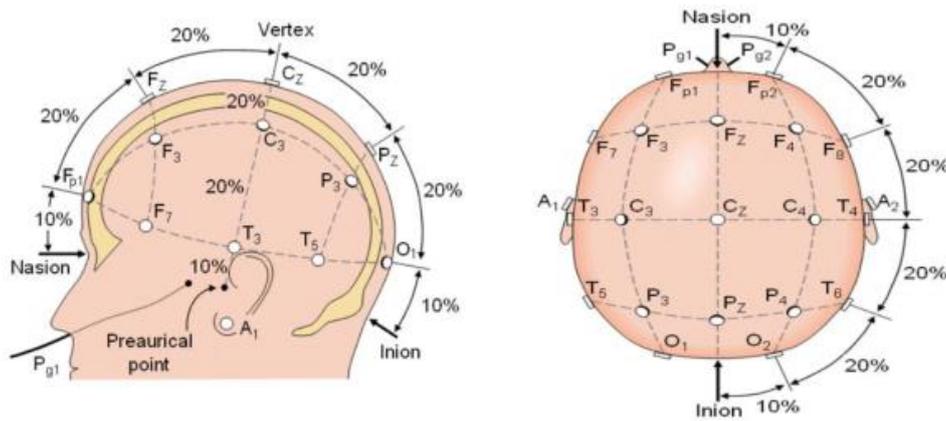
En modelos biofísicos se asume que existe un número finito de núcleos neuronales generadores. Estos son un conjunto de neuronas piramidales sincronizadas cuyos potenciales postsinápticos se suman en una misma dirección y al conjunto se le modela como un único dipolo (Song et al., 2015). Por tanto, existe un número finito de dipolos que modelan eléctricamente la actividad de la corteza cerebral (Song et al., 2015). Es por ello que el registro de la señal de EEG consiste en la adquisición de la actividad eléctrica del cerebro mediante electrodos dispuestos en el cuero cabelludo tratando de captar las diferencias de potencial que producen los dipolos de los núcleos generadores.

El potencial de la superficie de la cabeza es continuo; para medirlo es necesario discretizarlo en el espacio mediante una matriz de dos dimensiones compuesta por electrodos (Song et al., 2015). Al igual que en el dominio del tiempo, en el espacio también se puede producir el fenómeno de *aliasing*, impidiendo la reconstrucción de la señal a nivel de fuente a partir de la señal captada por los sensores; es por ello, que hay un número mínimo de electrodos (Song et al., 2015). Cuanta más densidad espacial de electrodos mayor será la resolución en el espacio; sin embargo, aumenta el coste computacional del registro al tener que almacenar y procesar un número mayor de datos. Por ejemplo, en un sistema que almacena cada muestra con 16 bits, si se realiza una hora de registro con 128 electrodos y una frecuencia de muestreo de 500 Hz, se necesitarán  $128 \times 60 \times 60 \times 500 \times 16 = 0.45$  Gbytes de memoria (Till, 1992).

En la mayoría de los proyectos se emplean bases de datos registradas con una configuración de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20, tal y como se observa en la **figura 6**. La nomenclatura de posición de los electrodos se basa en una línea imaginaria que se dibuja desde el nasión (parte delantera de la cabeza) hasta el inión (parte trasera de la cabeza) (Sazgar & Young, 2019; Till, 1992). A los electrodos se les atribuye una letra mayúscula en función de la región cerebral donde encuentren. Se dividen en 6 regiones: frontopolar (Fp), frontal (F), central (C), parietal (P), temporal (T) y occipital (O). Por otro lado, los nombres poseen subíndices que son números impares si el electrodo está ubicado en el hemisferio izquierdo, números pares si está en el derecho y una z si se encuentra en la línea central imaginaria descrita anteriormente (Sazgar & Young, 2019; Till, 1992).

Lo que se registra en el EEG son diferencias de potencial entre dos electrodos o entre un electrodo y una referencia (Biasiucci et al., 2019). Esto da lugar a dos tipos de montajes. En primer lugar, el montaje referencial es aquel en el que se emplea una referencia común que suele ser los lóbulos de las orejas o el vértice craneal a través del electrodo Cz. Por otro lado, en el montaje bipolar se miden diferencias de potencial entre electrodos dos a dos; este montaje es más común cuando se tienen pocos electrodos (Biasiucci et al., 2019; Sazgar & Young, 2019; Till, 1992).

Por último, una vez se ha establecido la configuración de los electrodos se elige el paradigma de adquisición de EEG. Se puede realizar un registro basal o de los potenciales evocados. En la primera modalidad se recoge la actividad espontánea del cerebro cuando el paciente está con los ojos cerrados para no recibir estímulos luminosos externos; sin embargo, con los potenciales evocados lo que se mide son respuestas en la actividad eléctrica a estímulos externos de diversa naturaleza (p. ej. Táctiles, auditivos, lumínicos, etc.) (Till, 1992).



**Figura 6.** Diagrama del Sistema Internacional 10-20. Imagen adaptada de (Novo et al., 2010).

### 3.3.3 Acondicionamiento de la señal

Durante la adquisición del registro del EEG crudo se obtienen señales con muy baja amplitud, del orden de microvoltios ( $\mu V$ ) (Till, 1992). Esto se debe a los fenómenos de atenuación que sufren en su paso a través de tejidos con distintas permitividades desde la fuente generadora hasta el cuero cabelludo (M. X. Cohen, 2017). Además, las frecuencias registradas ascienden hasta los 300 Hz, a pesar de que a una frecuencia mayor de 70 Hz ya no haya información neurofisiológica de interés en la señal adquirida. La solución a estos dos problemas es la realización de una etapa de amplificación antes de muestrear la señal analógica en el convertidor analógico a digital, y llevar a cabo un filtrado en frecuencia antes o después de la digitalización de la señal. De esta forma, se consigue adecuar la señal al procesamiento y visualización posteriores (Till, 1992).

## 3.4 Alteraciones en el EEG en pacientes con migraña

A continuación, se muestran los hallazgos de estudios previos en los que se ha analizado la actividad cerebral de sujetos con migraña y de controles. Además, se exponen las diferencias entre las alteraciones producidas en la señal de EEG por ambos subtipos de migraña: crónica y episódica.

### 3.4.1 Análisis de la potencia oscilatoria

En primer lugar, se comparan estudios sobre la potencia de las señales de EEG de ambos grupos en todas las bandas de frecuencia canónicas. En 1964, un estudio detectó que el 43% de los pacientes con migraña mostraban actividad zeta y delta anormales en el EEG (Smyth & Winter, 1964). Más adelante, varios estudios sugirieron que, en los pacientes con migraña episódica, la potencia en la banda alfa es mayor que en los sujetos de control en la corteza occipital (Clemens et al., 2008; Pan et al., 2022; O'Hare et al., 2018). Además, se observó un aumento en la potencia de la banda alfa en pacientes con migraña episódica en el parietal y temporal medio (Clemens et al., 2008). Asimismo, en la zona frontal también se apreció una disminución en alfa con respecto a los controles sanos (Clemens et al., 2008). Sin embargo, en (Gomez-Pilar et al., 2020) se observaron las frecuencias de interés que mejor caracterizan la migraña y llegaron a

la conclusión de que los pacientes con migraña mostraban una disminución de la potencia en la banda alfa (concretamente en el rango 11.6 – 12.8 Hz) en la corteza occipital. Otros estudios, también enfocados en migraña episódica, mostraron menos potencia espectral en las bandas delta y beta en las áreas frontocentral y parietal durante todas las fases de la migraña, además de un aumento en la potencia en la banda zeta en las áreas parietoccipital y temporal (Pan et al., 2022; Bjørk et al., 2009; Cao et al., 2016).

En la literatura existente no se han realizado apenas estudios que comparen la actividad neuronal en reposo de pacientes con MC con respecto a controles sanos. Sin embargo, en un estudio reciente se exploró la asociación entre las oscilaciones corticales en estado de reposo y el resultado del tratamiento (con flunarizina) a los 3 meses en pacientes con MC (Pan et al., 2022). Las regiones corticales de interés fueron la somatosensorial primaria (S1) y visual (V1) bilaterales. Los resultados mostraron que la potencia zeta en S1 bilateral y las potencias alfa y gamma en S1 derecha aumentaron en pacientes con MC. Además, los sujetos se dividieron en dos grupos en función de si respondían o no al tratamiento propuesto. En los no respondedores se observaron niveles más altos de potencia de alfa en V1 bilateral en comparación con los respondedores. Este aumento de la potencia alfa en V1 se correlacionó significativamente con los cambios en los días mensuales de dolor de cabeza. Específicamente, tanto en los respondedores como en los no respondedores, no hubo diferencias en la potencia alfa occipital al inicio y en el tercer mes. Por otro lado, se correlacionaron los cambios en la frecuencia de los ataques de migraña con la potencia alfa occipital inicial. Por último, en este estudio concluyeron que la característica pronóstica de la oscilación alfa en el occipital parece ser intrínseca, ya que no se vio afectada por el tratamiento con flunarizina.

En (Bjørk et al., 2011), se llevó a cabo una metodología basada en *quantitative EEG (qEEG)* y *steady-state visual-evoked potentials (SSVEP)* para comprobar la excitabilidad cortico-talámica de sujetos con migraña sin aura y controles sanos, ya que la hiperexcitabilidad cortical en periodos interictales es una característica fundamental de la fisiopatología de la migraña. Los resultados mostraron un aumento de la actividad eléctrica en la banda zeta además de una depresión en amplitud de la respuesta a estímulos luminosos en pacientes con migraña. Estos efectos están correlacionados con la fotofobia y la hipersensibilidad a estímulos externos que padecen los sujetos con migraña. Por otro lado, se demostró que la señal de EEG, durante las 36 horas antes de un ataque, sufre un enlentecimiento y tiene un comportamiento asimétrico. Por último, también concluyeron que la duración e intensidad de los ataques está relacionada con un enlentecimiento de las ondas de EEG.

Existen multitud de estudios que exploran la relación entre la potencia espectral en las diferentes bandas de frecuencia y la fase de la migraña. Los niveles de actividad en las bandas de frecuencia delta, theta, alfa y beta en las regiones frontocentral y parietal fueron más elevados durante la fase previa al ataque (preictal) en comparación con la fase entre ataques (interictal). Por otro lado, en el área centroparietal, los niveles de actividad fueron más altos durante la fase posterior al ataque (postictal) en comparación con la fase entre ataques (Bjørk & Sand, 2008; Cao et al., 2016). Además, se ha evaluado la actividad sincrónica en ambos hemisferios cerebrales. Los resultados muestran un aumento en la asimetría de la potencia alfa en las áreas occipitoparietal y temporal en la fase preictal, ictal e interictal (Bjørk & Sand, 2008; de Tommaso et al., 1998). Por último, otro estudio informó acerca de un aumento en la entropía de la señal

de EEG en etapas previas al ataque de migraña, en comparación con periodos interictales (Cao et al., 2018).

### **3.4.2 Análisis de la conectividad funcional**

Otros estudios han analizado las diferencias en la conectividad funcional entre electrodos y regiones cerebrales, ya que, se ha demostrado la existencia de conectividad funcional aberrante en sujetos con migraña (Pan et al., 2022; Cao et al., 2016). Varios estudios de EEG y MEG han observado disminución de la conectividad en pacientes con migraña: en la banda delta de las áreas temporoparietal y frontocentral; en las bandas zeta y alfa de las áreas temporoparietal, frontoparietal y parietal; y en la banda beta de las áreas temporoparietal, centroparietal y relacionadas con el dolor (Pan et al., 2022; Hsiao et al., 2021). En (Cao et al., 2016), se analizó la conectividad medida a través de la coherencia de señales de EEG en diferentes regiones cerebrales y se observó un incremento de coherencia en fases previas al ataque de migraña; no obstante, en periodos ictal e interictal la coherencia resultó menor que la de sujetos de control. Por tanto, se concluyó que existen diferencias en los patrones de conectividad de las diferentes fases de la migraña (ictal, interictal y postictal). Por otro lado, en (Ouyang et al., 2020) llegaron a la conclusión de que existe una mayor conectividad en todas las bandas de frecuencia en el área frontal izquierda en sujetos con migraña. Sin embargo, un estudio reciente comprobó, mediante un EEG de alta densidad, la coherencia inter e intrahemisférica en periodo interictal. Se observó que no existe ningún cambio estadísticamente significativo en la conectividad funcional de pacientes con migraña con respecto a los sujetos de control (Chamanzar et al., 2021).

En (Lo Buono et al., 2017), buscaban un biomarcador para diferenciar entre migraña con aura y sin aura mediante patrones de conectividad funcional provenientes de la señal de EEG de sujetos en estado de reposo. Obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos, mostrando los sujetos con migraña sin aura una conectividad superior a la media en la banda zeta. Por tanto, concluyeron que es posible diferenciar ambos tipos de migraña haciendo uso de métricas de conectividad funcional aplicadas sobre el EEG, en concreto, en la banda de frecuencia zeta.

### **3.4.3 Diferencias entre MC y ME**

Se ha demostrado que la MC está caracterizada por una mayor hiperexcitabilidad cortical y, con ello, una mayor alteración en el procesamiento cortical del estímulo sensorial (Guerrero Peral, 2012). Por lo tanto, la dinámica neuronal captada a través del EEG es diferente para cada uno de los subtipos de migraña (Gomez-Pilar et al., 2020). En el estudio (Gomez-Pilar et al., 2020), se realizó un análisis espectral de las señales EEG registradas en sujetos en estado de reposo. Se propuso una banda de frecuencia (entre 24.1 Hz y 29.8 Hz) en la que existen diferencias significativas entre ambos grupos. También, varios estudios basados en EEG, concretamente en potenciales evocados, han informado acerca de diferencias significativas entre grupos (MC y ME) en la banda de frecuencia beta 2 (19 – 30 Hz) (Gomez-Pilar et al., 2022). Es decir, se confirmarían los resultados propuestos en el artículo mencionado anteriormente. Por último, otro estudio que analizaba la potencia espectral en banda gamma en áreas occipitales durante registros basados en potenciales evocados visuales, observó que la relación de actividad gamma/alfa puede distinguir entre CM y EM en periodos

interictales (Lisicki et al., 2020).

# Capítulo 4. Redes de asociación

## 4.1 Introducción a las redes de asociación

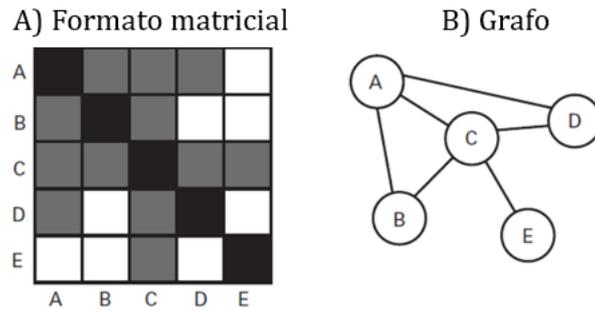
Una red es una representación matemática de un sistema real complejo basada en nodos y enlaces entre nodos (Rubinov & Sporns, 2010). Los nodos representan las variables o elementos que conforman el sistema, mientras que los enlaces representan la relación existente entre ellos (Saramäki et al., 2007). Puede ser cualquier tipo de relación (por ejemplo, correlaciones, *odd ratios*, conectividades, etc.) (Borsboom & Cramer, 2013). La teoría de grafos es la rama matemática que se encarga de estudiar los distintos tipos de redes que se pueden dar en la naturaleza (p. ej. Redes de carreteras, redes sociales, el sistema nervioso del cuerpo humano, etc.) (M. X. Cohen, 2019). Esta proporciona una amplia gama de análisis que son útiles en la caracterización de la dinámica de redes a gran escala o multivariantes.

Las redes de asociación son una herramienta fundamental para el análisis de datos complejos en distintas disciplinas científicas, incluyendo la neurociencia, la biología molecular o la informática. Representan un modelo matemático que describe la relación entre diferentes elementos de un sistema y cómo están interconectados, en términos de fuerza y direccionalidad (Borsboom et al., 2011; Epskamp et al., 2018).

En particular, en el campo de la neurociencia las redes de asociación son una forma de analizar la actividad cerebral mediante la identificación de patrones de conectividad funcional entre regiones del cerebro (De la Iglesia-Vayá et al., 2011). Sin embargo, también se pueden emplear para caracterizar la estructura neurofisiológica, explorando las complejas relaciones existentes entre diferentes parámetros derivados del procesamiento de las señales de EEG. Dichos parámetros engloban propiedades espectrales, no lineales, dinámicas o de conectividad.

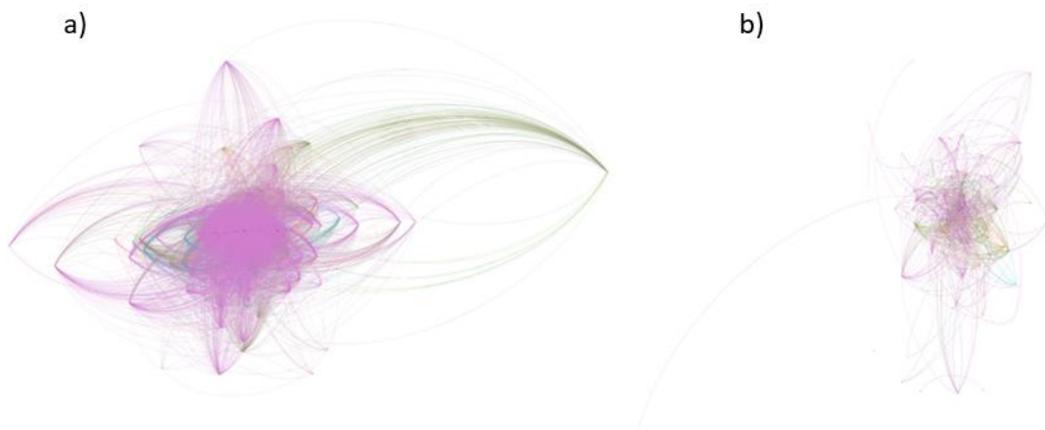
Como se aprecia en la **figura 7**, las redes pueden presentarse en dos formatos: matrices de adyacencia o grafos (Borsboom & Cramer, 2013; M. X. Cohen, 2019). Las matrices son útiles en la visualización de redes muy extensas y complejas. No obstante, si lo que se quiere es apreciar la relación espacial existente entre los nodos de la red, la red en formato grafo puede resultar más útil (M. X. Cohen, 2019).

Según la teoría de grafos, existen dos tipos de grafos principales: ponderados y binarios (M. X. Cohen, 2019; Rubinov & Sporns, 2010). En primer lugar, los grafos ponderados muestran en cada enlace el valor de la relación entre los nodos que unen, este valor puede estar comprendido entre 0 y 1 u otros valores dependiendo del parámetro que cuantifique numéricamente la asociación. En segundo lugar, los grafos binarios son aquellos que solo presentan enlaces con valor 1 si existe asociación o 0 si no hay asociación (Rubinov & Sporns, 2010). A su vez, la naturaleza de los enlaces da lugar a dos tipos de redes: dirigidas y no dirigidas. Esta clasificación depende de la dirección de la asociación entre las variables del grafo (Rubinov & Sporns, 2010). En la **figura 9**, se representa un esquema con los cuatro tipos de grafo y las relaciones que se dan entre ellos.



**Figura 7.** Esquema de las posibles representaciones que tienen las redes. Se pueden representar en formato matricial (A) o en formato de grafo (B). A) La matriz está formada por los nodos de la red dispuestos en filas y columnas. Los colores que se emplean representan la fuerza de la relación entre los nodos, donde blanco significa que no hay relación y negro que la relación es máxima. Se puede denotar que la diagonal de la matriz está en negro; este hecho es propio de las matrices de adyacencia, ya que, en la diagonal se representa la relación entre los nodos consigo mismos. B) En este caso, los nodos están representados gráficamente en forma de círculos y los enlaces mediante líneas que unen los mismos. Imagen adaptada de (M. X. Cohen, 2019).

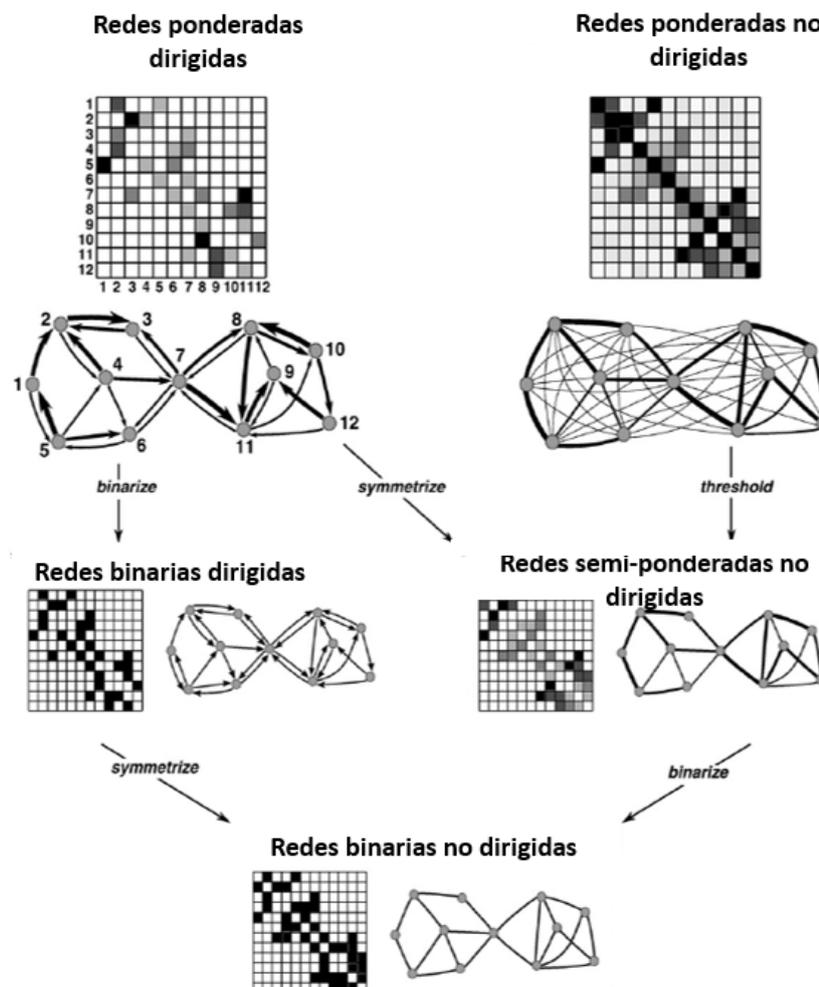
En la **figura 8**, se ilustra la combinación de los dos tipos de grafo anteriores, dando lugar a los grafos semiponderados. En ellos se muestran únicamente las asociaciones que tienen un valor por encima de un umbral establecido. El método consiste en crear una matriz binaria con las conexiones con valor superior al del umbral fijadas a 1 y el resto a 0, después esa matriz se multiplica con la matriz de adyacencia dando lugar a una matriz en la que se conservan los valores de las asociaciones por encima del umbral y el resto se convierten a cero (Víctor Gutiérrez et al., 2021).



**Figura 8.** a) Red de asociación ponderada. b) Red de asociación semi ponderada. Esta última, se obtiene a partir de la red a) representando los enlaces con un valor de correlación de Spearman superior a 0.8. Ambas imágenes han sido representadas utilizando el software Gephi.

El análisis basado en redes de asociación tiene varias ventajas. En primer lugar, proporcionan una caracterización útil y a menudo fácil de interpretar de sistemas multivariados. Además, tienen un gran potencial para integrar información heterogénea. Dado que la teoría de grafos proporciona un marco matemático general para conceptualizar redes, los mismos análisis pueden aplicarse a diferentes tipos de datos. Por lo tanto, los enfoques basados en teoría de grafos pueden facilitar comparaciones entre estudios diferentes (M. X. Cohen, 2019).

La principal desventaja que presentan este tipo de redes es la interpretación de los resultados. Se requiere de la extracción de características mediante algoritmos más o menos complejos que computan parámetros de red (longitud de camino, grado de nodo, etc.). Además, hay una gran variedad de métricas basadas en la teoría de grafos disponibles, pero con relativamente pocas aplicaciones específicas. Dicho esto, puede ser difícil comparar los resultados obtenidos utilizando diferentes métricas entre estudios, lo que dificulta obtener una comprensión consistente de cómo funciona el cerebro (M. X. Cohen, 2019).



**Figura 9.** Esquema de los tipos de redes que se pueden dar en función de la naturaleza de los enlaces. En primer lugar, se encuentran las redes ponderadas dirigidas y no dirigidas en formato gráfico y matricial. Llevando a cabo operaciones de umbralización, simetrización y binarización se puede llegar a obtener redes binarias no dirigidas, tal y como se aprecia en la figura. Imagen Adaptada de (Rubinov & Sporns, 2010).

## 4.2 Estado del arte

Los seres humanos viven interconectados formando sistemas complejos en los que interaccionan entre ellos, como internet o las redes sociales (Kolaczyk & Csárdi, 2020). Sin embargo, no solo los seres humanos forman sistemas, sino que también en la naturaleza se aprecian multitud de ellos (Kolaczyk & Csárdi, 2020). Dos ejemplos serían las redes de neuronas que interactúan en el cerebro o la red de carreteras de un país. Las interacciones entre los diferentes elementos de un sistema pueden ser analizados mediante el uso de redes. Gracias a esta herramienta se puede caracterizar un sistema en base a las interacciones que ocurren entre sus elementos (Bullmore & Sporns, 2009).

Desde mediados de la década de 1990, los avances en la comprensión de la física de los sistemas complejos han dado lugar al surgimiento de la ciencia de redes (Bullmore & Sporns, 2009). En las últimas dos décadas, ha habido un crecimiento exponencial en el uso de redes como método de análisis de datos en diversas disciplinas (Kolaczyk & Csárdi, 2020). Esto se debe a dos factores (Bullmore & Sporns, 2009):

- La tendencia creciente en la ciencia a analizar sistemas a nivel macroscópico alejándose del reduccionismo propio de décadas anteriores.
- El aumento de recursos para el procesamiento y almacenamiento de grandes cantidades de datos.

La disciplina que más se ha aprovechado del auge de las redes en el ámbito científico es la neurociencia (Borsboom & Cramer, 2013; Bullmore & Sporns, 2009; M. X. Cohen, 2019). Las redes permiten modelar interacciones entre las distintas regiones cerebrales como si fuesen un grafo. Estas permiten avanzar hacia la comprensión tanto de la topología cerebral como de su dinámica neurofisiológica (Bullmore & Sporns, 2009). Se emplean tanto en técnicas de neuroimagen como la fMRI, como de medición de la actividad electrofisiológica como la EEG.

La psicología es otra disciplina en la que las redes han cobrado importancia en los últimos años (Borsboom, 2017; Borsboom & Cramer, 2013; Epskamp et al., 2018). Se modela el comportamiento psicológico en base a ciertas variables, las cuales, se relacionan mediante métodos estadísticos (Epskamp et al., 2018). En este ámbito, las redes han sido empleadas para estudios en temas tan diversos como el efecto de la salud sobre la calidad de vida (Kossakowski et al., 2016), la psicopatología (Borsboom & Cramer, 2013) o la psicosis (Jimeno et al., 2020).

Por último, el proyecto del genoma humano, que ha permitido secuenciar todos los genes pertenecientes a la información genética de la especie humana, ha iniciado una etapa de análisis de datos genéticos masivos (Buldú & Wagemakers, 2007). En este ámbito, las redes permiten un análisis de las interacciones entre genes y proteínas presentes en la genética humana, dando lugar a lo que se conoce como redes genéticas. Este análisis permite ampliar el conocimiento sobre fenómenos de regulación, rutas metabólicas, etc.

### 4.3 Herramientas de software utilizadas

Actualmente, se pueden encontrar en el mercado multitud de soluciones *software* y plataformas disponibles para el cómputo y análisis de redes de asociación. En este caso, se tratarán principalmente dos: Gephi y Matlab.

Gephi es un programa multiplataforma que fue diseñado por Matthew Bastián en 2008 (Bastian et al., 2009). Este software de código abierto está especialmente dedicado a la construcción y análisis de redes de cualquier tipo, incluyendo sistemas complejos, dinámicos o jerárquicos (Bastian et al., 2009; Jacomy et al., 2014; Amat, 2014). Su interfaz se basa en una plataforma interactiva que permite manipular y explorar redes de cualquier disciplina, incluyendo la biología y la genómica ( Jacomy et al., 2014).

Además, Gephi da la opción de estudiar las propiedades de las redes mostradas y está conformado por módulos que permiten importar, visualizar, manipular, exportar y representar en el espacio cualquier tipo de red (Bastian et al., 2009; Jacomy et al., 2014). Su módulo de visualización se basa en un motor renderizado 3D que representa gráficos en tiempo real y ejecuta los comandos desde la *GPU* (*graphic processing unit*) del dispositivo, dejando libre la *CPU* (*central processing unit*) para otras (Bastian et al., 2009).

El funcionamiento de Gephi se basa en un modelo multitarea programado en java que permite utilizar varios núcleos del procesador, lo que supone una capacidad de cómputo de redes muy elevada (Bastian et al., 2009). En este sentido, este programa puede llegar a calcular redes de unos 20.000 nodos (Bastian et al., 2009).

La interfaz está distribuida en módulos de trabajo, por lo que se puede trabajar en varios proyectos a la vez (Bastian et al., 2009). Por otro lado, Gephi se caracteriza por ser un *software* extensible, es decir, se puede añadir algoritmos, filtros o herramientas adicionales mediante la programación de estos (Bastian et al., 2009). También se pueden retocar los grafos cambiando opciones como el tamaño del nodo, el grosor de los enlaces, la fuente de las etiquetas, colores, etc. (Grandjean, 2015).

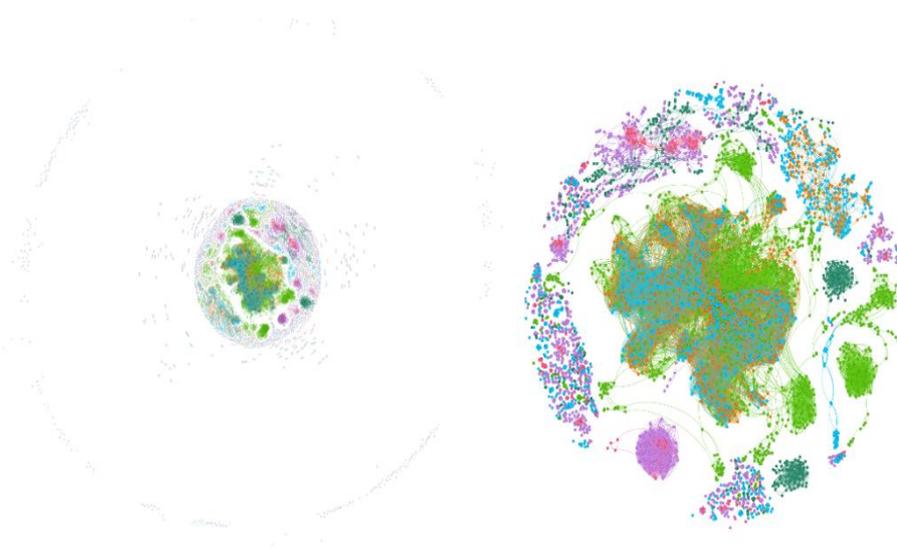
Como se ha comentado antes, uno de los aspectos clave de Gephi es la representación espacial de las redes permitiendo transformarlas en mapas susceptibles a una posible interpretación (Jacomy et al., 2014). Existen multitud de algoritmos de distribución de nodos diseñados para ofrecer diversas opciones de *layout*. Estos se dividen en dos tipos: puros y no puros. Los algoritmos puros realizan modificaciones drásticas sobre la distribución completa de la red, sin embargo, los que no son puros permiten hacer pequeñas modificaciones sobre la distribución.

Entre las opciones de *layout* cabe destacar los algoritmos *Fruchterman-Reingold* y *Force Atlas 2*. Ambos algoritmos están basados en las fuerzas que actúan entre los elementos de un sistema físico hasta conseguir una disposición que minimice la energía de este (Jacomy et al., 2014; Medrano et al., 2011). En el caso de *Fruchterman-Reingold*, las fuerzas se aplican de manera que se distribuyen los nodos a lo largo de todo el dibujo predefinido (Medrano et al., 2011). Por otro lado, en *Force Atlas 2*, los nodos también se distribuyen por todo el dibujo. Además, estos actúan como cargas que se repelen y los enlaces como muelles (Jacomy et al., 2014). En la **figura 10**, se pueden ver las distribuciones espaciales de cada uno de estos algoritmos.

Gephi es un software ampliamente utilizado por la comunidad científica dado que posee una funcionalidad muy sencilla, permite el análisis de redes dinámicas, dispone de múltiples opciones de *layout* que se adaptan al problema bajo estudio y, por último, permite la visualización en tiempo real de las iteraciones sobre los datos (Grandjean, 2015; Medrano et al., 2011).

Por otra parte, Matlab es un entorno de programación interactivo cuyo nombre proviene de *Matrix Laboratory*. Se basa en un modelo matemático de cálculos sobre matrices (Mathematics, 2016). Sus principales usos son (Mathematics, 2016):

- Cálculos matemáticos.
- Desarrollo de algoritmos.
- Modelado, simulación y prototipado.
- Análisis, exploración y visualización de datos.
- Gráficos científicos e ingenieriles.
- Desarrollo de aplicaciones con construcción de interfaces de usuario gráficas.



**Figura 10.** Ejemplo de redes de asociación con dos algoritmos de layout. La red de la izquierda está representada mediante el algoritmo Fruchterman-Reingold. En la derecha, se representa la misma red en base al algoritmo Force Atlas 2.

# Capítulo 5. Materiales y métodos

## 5.1 Introducción

En la primera parte de este capítulo, se explica detalladamente la base de datos empleada para la realización de este TFG. Concretamente, se mostrarán los sujetos a los que se les realizó los registros de EEG y qué características tuvo el proceso de registro de los datos neurofisiológicos. Además, se explica en profundidad el preprocesado que se ha llevado a cabo sobre las señales para poder procesarlas posteriormente.

En la segunda parte del capítulo, se muestran los métodos usados para el análisis de la base de datos. Se explica la novedosa herramienta en la que se basa este TFG, las redes de asociación. También, se definen los parámetros implicados en el análisis mediante redes de asociación, los cuales han sido calculados mediante un procesado de las señales de EEG. A continuación, se detalla cómo se realiza el análisis estadístico de las redes mediante *bootstrap*. Por último, se explican los parámetros de red empleados para el análisis y comparación de las redes de los distintos grupos de sujetos: controles, MC y ME.

## 5.2 Base de datos

### 5.2.1 Sujetos

La base de datos que se trabaja en este TFG está formada por 86 sujetos. Estos se dividen en 3 grupos: controles, pacientes con MC y pacientes con ME. Cada uno de estos grupos está compuesto por 18, 35 y 33 sujetos, respectivamente. En la **tabla 2**, se muestran el género y la edad media de todos los sujetos de la base de datos.

**Tabla 21.** Datos sociodemográficos de la base de datos. H: hombres; M: mujeres; m: media; SD: desviación estándar (standard deviation). La edad está expresada en años.

Datos	Sujetos		
	Controles	MC	ME
Número sujetos	18	35	33
Edad (m[SD])	27.22 [9.44]	42.62 [12.05]	35.96 [12.04]
Género [H:M]	8:10	7:28	10:23

## 5.2.2 Datos neurofisiológicos

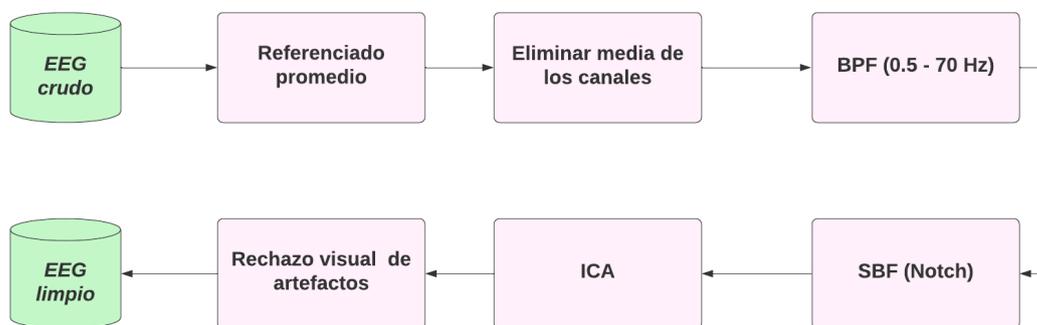
Las señales de EEG fueron registradas haciendo uso del electroencefalógrafo digital BrainVision®, Brain Products GmbH. Se registró la actividad cerebral en 28 electrodos (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, C3, C4, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2, FC5, FC1, FC2, FC6, T7, T8, CP1, CP5, Oz, CP2, CP6, Cz; posicionados de acuerdo con el sistema internacional 10-10), a una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Para registrar las señales se llevó a cabo un montaje referencial de los electrodos, siendo Cz la referencia para captar las diferencias de potencial. Para obtener las señales, se utilizó el paradigma de registro de la actividad basal de los sujetos durante un tiempo de 10 minutos. Los sujetos debían permanecer sentados, despiertos y con los ojos cerrados para evitar artefactos de tipo ocular en las señales.

## 5.3 Preprocesado de las señales

El preprocesado de las señales es la etapa previa al procesado de estas para extraer características que pueden ser empleadas con diversas finalidades como la caracterización de una enfermedad o la ayuda al diagnóstico. El cometido de esta etapa es la preparación de los datos con el fin de facilitar el análisis posterior.

### 5.3.1 Filtrado y rechazo de artefactos

Durante esta etapa se realiza un filtrado y un rechazo de artefactos con el fin de aislar la información que proviene exclusivamente de la actividad cerebral. El preprocesado varía en función del objetivo del posterior procesado de las señales. Como se puede ver en el diagrama de flujo de la **figura 11**, se ha realizado el siguiente módulo de preprocesado:



**Figura 11.** Diagrama de flujo del preprocesado de las señales EEG. BPF: Band Pass Filter, filtro paso banda. SBF: Supressed Band Filter, filtro elimina banda. ICA: Independent Component Analysis, análisis de componentes independientes.

- 1) **Referenciado promedio.** Para realizar el registro se utiliza un montaje referencial de los electrodos, siendo Cz el electrodo de referencia, por lo tanto, no se registra la diferencia de potencial en dicho electrodo. Para recuperar la actividad de Cz, se vuelve a realizar un referenciado promedio. Esto implica que la diferencia de potencial registrada en los electrodos pasa a tener como referencia el promedio de las diferencias registradas en primera instancia. Por consiguiente, se recupera la actividad en Cz para su posterior procesado.
- 2) **Eliminación de la media de las señales.** En las señales de EEG existe una deriva de la línea base que se produce debido al *offset* que se suma a la señal. El *offset* es un voltaje que se le suma a la señal para obtener un desplazamiento en amplitud. Suele ser causado por los componentes hardware presentes en el sistema de registro, por ejemplo, los amplificadores operacionales (Sarkar et al., 2018).
- 3) **Filtrado paso banda.** Este filtrado se lleva a cabo para limitar el ancho de banda de la señal al rango comprendido entre 0,5 y 70 Hz. De esta forma, se evita captar ruido de alta frecuencia. Además, la potencia espectral correspondiente a la actividad eléctrica cerebral se encuentra comprendida en dicho rango, por lo que no se perdería información relevante. Esta etapa se lleva a cabo haciendo uso de un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) paso banda con ventana de Hamming y de orden 2000. Los filtros FIR tienen la ventaja de que introducen en la señal un desfase constante y por tanto permiten realizar un filtrado *zero-phase*, a diferencia de los IIR (*Infinite Impulse Response*). Sin embargo, se requiere mayor orden de filtro para conseguir el comportamiento de un filtro ideal y por lo tanto supone mayor coste computacional en el filtrado. Un filtrado *zero-phase* filtra la señal dos veces en sentidos opuestos; de esta forma elimina el desfase introducido en la señal dado que los desfases introducidos en ambos filtrados son constantes, iguales y opuestos.
- 4) **Filtrado rechazo banda (Filtro tipo *Notch*).** Se realiza para eliminar las componentes espectrales de alrededor de 50 Hz y así poder paliar las interferencias introducidas en la señal por la oscilación de la red eléctrica. Durante este proceso, se utiliza un filtro FIR con ventana Hamming y de orden 2000. Al igual que en la etapa anterior del preprocesado, se ha realizado un filtrado *zero-phase*. Antes de realizar el filtrado, se diseñaron 7 filtros con distintos anchos de banda de la banda eliminada para comprobar cual se adaptaba mejor al ruido eléctrico. El ancho de banda más empleado en las señales de la base de datos es el comprendido entre 49.8 – 50.2 Hz.

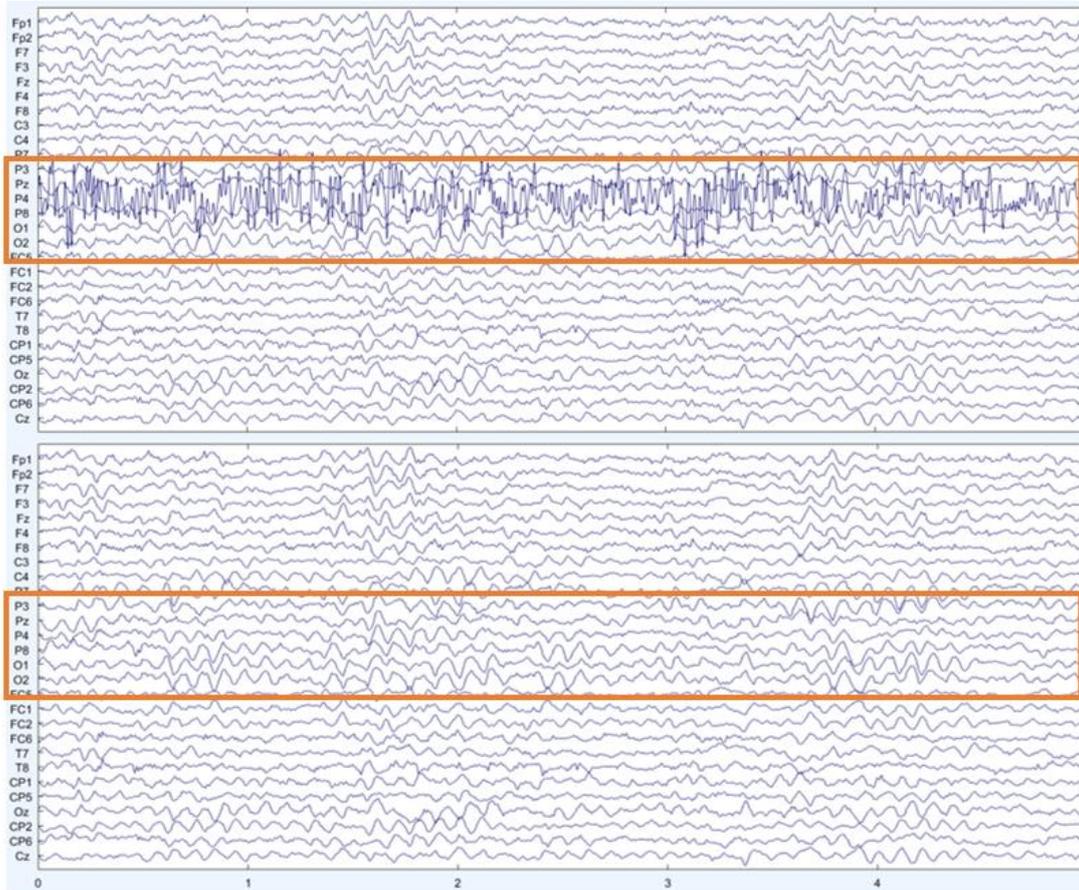
- 5) **Análisis de componentes independientes (ICA).** ICA es un algoritmo empleado en la separación ciega de fuentes (*Blind Source Separation, BSS*). La BSS es un problema de inferencia inductiva, es decir, no existe información suficiente para hallar la solución al problema; sin embargo, se utiliza cualquier información disponible para inferir una posible solución (Naik, 2011). Este problema consiste en separar las fuentes originales que forman una señal sin conocer el proceso de mezcla o de dependencia estadística entre fuentes. En concreto, ICA separa las componentes independientes que forman la señal de EEG asumiendo que esta tiene independencia estadística y no sigue una distribución normal o gaussiana (Naik, 2011).

Para realizar esta etapa de preprocesado, en primer lugar, se separan las componentes independientes de las señales y mediante inspección visual se eliminan aquellas cuyo contenido no se corresponde con actividad EEG, como actividad cardíaca, ocular, ruido de impedancia de los sensores, etc. En la **tabla 3**, se muestran el número medio de componentes eliminadas en cada grupo. Por último, se reconstruyen las señales con las componentes que no han sido eliminadas. Se puede observar en la **figura 12** una época de 5 segundos con ruido de impedancia en P4 (abajo) y la misma época con dicho electrodo libre de ruido (arriba) gracias a la eliminación de la componente que capturaba el ruido.

- 6) **Rechazo visual de artefactos.** Una vez realizados los pasos anteriores, se segmentará la señal en épocas de 5 segundos. A continuación, se lleva a cabo una inspección visual de las distintas épocas y en el caso de que haya ruido de algún tipo que enmascare la señal de interés se eliminará dicha época. Con esta etapa del preprocesado se pretende eliminar ruido que no haya sido erradicado mediante el análisis de componentes independientes, porque no se le haya podido aislar en una sola componente, como ruido muscular o de movimiento de cables.

**Tabla 22.** Análisis de componentes independientes de las 86 señales de la base de datos. Se muestra la media y la desviación típica de las componentes eliminadas en cada uno de los grupos. *m*: media; *SD*: desviación estándar (*standard deviation*).

Análisis de componentes independientes (ICA)	Sujetos		
	Controles	MC	ME
Número sujetos	18	35	33
Componentes eliminadas (m[SD])	2.56[1.53]	3.47[2.41]	2.75[1.78]



*Figura 12. En la parte superior de la imagen se muestra el canal P4 contaminado por ruido de impedancia de alta frecuencia. En la parte inferior, se aprecia el mismo registro después de eliminar la componente independiente que encapsulaba el ruido de impedancia en P4.*

### 5.3.2 Método de localización de fuentes: sLORETA

La señal registrada en los sensores del cuero cabelludo es diferente a la señal emitida por los núcleos neuronales sincronizados, denominados fuentes cerebrales (Song et al., 2015). Como se comentó en capítulos anteriores de este TFG, la señal a nivel de sensor se ve influida por los fenómenos de conducción de volumen y dispersión de campo (Rodríguez et al., 2020; Song et al., 2015). Debido al efecto de la conducción de volumen los sensores captan actividad eléctrica de generadores neuronales localizados en diversas partes de la corteza cerebral (Buzsáki et al., 2012). Por otro lado, el efecto de dispersión de campo consiste en atenuación que sufre la señal eléctrica desde su fuente de origen hasta el sensor, ya que atraviesa tejidos biológicos con distintas conductividades (Buzsáki et al., 2012).

Los efectos de conducción de volumen y dispersión de campo afectan al análisis de las señales EEG registradas (Rodríguez et al., 2020; Song et al., 2015). Por lo tanto, para paliar sus efectos se realiza una localización de fuentes que permita trabajar sobre señales a nivel de fuente generadora original. Sin embargo, estos dos fenómenos no afectan por igual a los niveles de análisis de la actividad eléctrica neuronal (Rodríguez et al., 2020). Las métricas de conectividad funcional son menos sensibles a sus efectos, es decir existe una alta correlación entre esos parámetros a nivel de sensor y a nivel de fuente, mientras que los parámetros de red son sensibles a dichos efectos mostrando baja correlación entre sensor y fuente (Rodríguez et al., 2020; Lai et al., 2018).

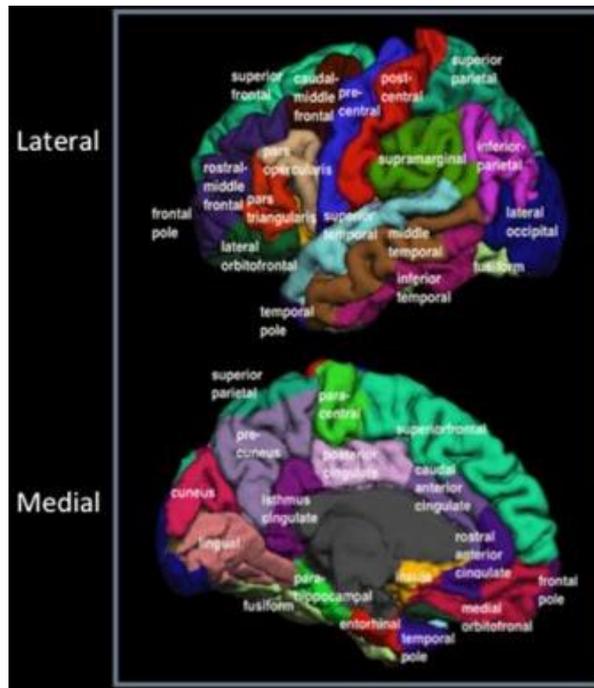
(Rodríguez et al., 2020; Lai et al., 2018). Por último, en el estudio (Rodríguez et al., 2020) se evidencia que no existen diferencias significativas entre los parámetros de activación local de señales a nivel de fuente o a nivel de sensor.

Existen dos enfoques metodológicos principales para localizar las fuentes cerebrales (Rodríguez et al., 2020): el dipolo de corriente equivalente (DCE) y los métodos lineales distribuidos (MLD). El DCE asume que las señales cerebrales son generadas por un pequeño número de dipolos y se utiliza para localizar fuentes focales (Rodríguez et al., 2020). Por otro lado, los MLD no limitan el número de fuentes neuronales que se pueden considerar simultáneamente (Rodríguez et al., 2020). Los MLD se utilizan cuando las fuentes pueden estar activas en todo el cerebro o no hay una hipótesis previa sobre la distribución de las fuentes, como en registros en estado de reposo.

La localización de fuentes es un proceso complejo que requiere los siguientes pasos (Rodríguez et al., 2020):

- Escoger un modelo anatómico. Puede ser obtenido mediante resonancia magnética del propio paciente o utilizando plantillas.
- Elegir un segundo modelo donde se incluya el número de fuentes, su localización y su orientación.
- Combinar ambos modelos.
- Elegir el algoritmo de localización de fuentes más adecuado a las características del estudio.

En función del número de fuentes que se pretende estimar, existen diversos algoritmos de localización de fuentes. En el presente TFG, se emplea el método *Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA). Este algoritmo limita su número de soluciones bajo la asunción de que las neuronas vecinas están sincronizadas (Becker et al., 2014; Rodríguez et al., 2020.; Pascual-Marqui, 2002). En este caso, se utiliza como modelo de fuentes generadoras la ICBM152 del Instituto Neurológico de Montreal, la cual se ha obtenido mediante un promedio de 152 resonancias magnéticas. Con esta plantilla se genera un modelo de 15000 fuentes proyectadas en 68 regiones corticales utilizando como modelo anatómico el atlas de Desikan-Killiany, mostrado en la **figura 13** (Lai et al., 2018). A las 68 regiones corticales donde se han proyectado las fuentes cerebrales se las conoce como regiones de interés (ROIs, *regions of interest*).



*Figura 13. Imagen que muestra las 68 regiones corticales de interés o ROIs, donde se proyectan las fuentes neuronales de acuerdo con el atlas Desikan-Killiany. Se muestran los planos medial y lateral del cerebro. Imagen adaptada de (Hopkins et al., 2017)*

## 5.4 Extracción de características

De acuerdo con la hipótesis de partida de este trabajo, la estructura neurofisiológica puede ser que se altere con la presencia de migraña. Esta se puede caracterizar en base a dos niveles: activación local y sincronización global. Por un lado, la activación local permite medir características espectrales, dinámicas y no lineales presentes en la actividad eléctrica cerebral registrada en cada región de interés (ROI). Por otro lado, el nivel de sincronización global caracteriza la sincronización existente entre las distintas ROIs mediante la conectividad funcional (CF) entre pares de ROIs para cada banda de frecuencia, varias propiedades de red y la estructura multiplex de la CF, entendiéndose esta como la red que se forma mediante interacciones entre todas las ROIs entre diferentes bandas de frecuencia.

A continuación, se muestran todos los parámetros empleados en la construcción de las redes de asociación para los diferentes niveles de análisis:

### 5.4.1 Nivel de activación local

#### 1) *Parámetros espectrales*

Estas métricas permiten medir características intrínsecas del contenido espectral de la señal. Se calculan a partir de la PSD (*Power Spectrum Density*) normalizada.

- **Potencia relativa (RP):** mide la potencia espectral en ciertos rangos de frecuencia,

normalizada por la potencia espectral total (Ruiz-Gómez et al., 2018). Se calcula en las bandas de frecuencia más comunes en la literatura: delta ( $\delta$ , 1-4 Hz), zeta ( $\theta$ , 4-8 Hz), alfa ( $\alpha$ , 8-13 Hz), beta 1 ( $\beta_1$ , 13-19 Hz), beta 2 ( $\beta_2$ , 19-30 Hz) y gamma ( $\gamma$ , 30-70 Hz).

- **Frecuencia mediana (MF):** calcula la frecuencia que comprende el 50% de la potencia de la densidad espectral normalizada (PSDn) (Poza et al., 2012).
- **Frecuencia alfa individual (IAF):** este parámetro calcula la frecuencia del pico alfa. Se interpreta como la frecuencia que comprende el 50% de la potencia de la banda alfa extendida (4-15 Hz) (Poza et al., 2012; Ruiz-Gómez et al., 2018).
- **Frecuencia de transición (TF):** se considera la frecuencia que representa la mínima potencia en la banda zeta, y se calcula como la MF en el intervalo comprendido entre 1 Hz y la IAF (Poza et al., 2007).
- **Frecuencia del borde espectral del 95% (SEF95):** SEF95 estima la frecuencia que comprende el 95% de la potencia espectral (Poza et al., 2007; Rodríguez-González et al., 2021).
- **Entropía espectral (SE):** este parámetro es una medida de la uniformidad de la PSD mediante la entropía de Shannon (Poza et al., 2007; Rodríguez-González et al., 2021). Es un indicador de la irregularidad del espectro de la señal (Poza et al., 2007).
- **Entropía de Tsallis (TsE):** este parámetro es una extensión de la definición de entropía de Shannon. No es logarítmica ni extensiva, lo que significa que se pueden evaluar interacciones a largo plazo (Al-Nuaimi et al., 2018; Poza et al., 2008).
- **Entropía Escort-Tsallis (ETsE):** es una extensión de TsE. Se la ha modificado para que cumpla con la distribución Escort y así poder detectar información que podría pasar desapercibida en la distribución original (Di Sisto et al., 1999).
- **Entropía de Rènyi (RSE):** este parámetro también es una extensión de la definición de entropía de Shannon. Es una entropía aditiva, basada en la transformación logarítmica de una distribución de probabilidad dada (Poza et al., 2008).
- **Varianza espectral:** es el segundo momento estadístico de una distribución de probabilidad y evalúa el grado de dispersión de los datos (Safi & Safi, 2021).
- **Asimetría espectral:** es el tercer momento estadístico de una distribución de probabilidad y evalúa la asimetría de esa distribución (Safi & Safi, 2021).
- **Kurtosis espectral:** se corresponde con el cuarto momento estadístico de una distribución de probabilidad y evalúa cómo se distribuyen los datos en las colas de la distribución (Safi & Safi, 2021).

## 2) *Parámetros no lineales*

Los fenómenos de umbral de excitación neuronal y saturación dotan al cerebro con una funcionalidad no lineal (Stam, 2005). Por lo tanto, para captar la dinámica neuronal no es suficiente con el uso de medidas lineales, sino que también es necesario emplear las

siguientes medidas no lineales (Stam & van Straaten, 2012):

- **Complejidad de Lempel-Ziv (LZC):** evalúa el número de subsecuencias y su tasa de recurrencia, después de aplicar una binarización (Abásolo et al., 2006; Al-Nuaimi et al., 2018). Esta medida captura la estructura temporal de la secuencia y ha sido ampliamente utilizada para evaluar la complejidad de la actividad cerebral (Abásolo et al., 2006).
- **Medida de tendencia central (CTM):** estima la variabilidad de la diferencia entre una muestra y la siguiente dentro de una serie temporal. CTM se calcula como el número de valores de variabilidad inferiores a un determinado umbral o radio, dividido por el número total de valores de variabilidad. Se ha utilizado en estudios previos para caracterizar la variabilidad de la actividad cerebral (Abásolo et al., 2006; Ruiz-Gómez et al., 2018).
- **Auto información mutua (AMI):** este parámetro es una particularización de la información mutua cuando se aplica a versiones desplazadas en el tiempo de la misma secuencia. Está basado en la teoría de la información de Shannon y estima en qué medida una versión desplazada en el tiempo de la señal puede ser predicha por la original (Ruiz-Gómez et al., 2018).
- **Dimensión fractal de Higuchi (HFD):** Es un algoritmo eficiente para medir la dimensión fractal (FD) de series de tiempo discretas (Higuchi, 1988). La FD se utiliza para cuantificar la complejidad y auto-similitud de una secuencia dada.
- **Dimensión fractal de Katz (KFD):** consiste en otro algoritmo que mide la FD mediante la extensión planar de la forma de onda, es decir, el diámetro de la forma de onda (Katz, 1988; Raghavendra & Narayana Dutt, 2009). Este método es capaz de caracterizar secuencias complejas como la actividad cerebral (Katz, 1988).
- **Entropía aproximada (ApEn):** cuantifica la regularidad en secuencias y series temporales. Sin embargo, puede introducir un sesgo en los cálculos al incluir secuencias de auto-similitud (Montesinos et al., 2018).
- **Entropía muestral (SampEn):** esta medida cuantifica la irregularidad de una serie de tiempo corta o ruidosa (Ruiz-Gómez et al., 2018). SampEn supera el problema de auto-similitud presente en ApEn, eliminando el sesgo generado (Montesinos et al., 2018).
- **Entropía difusa (FuzzyEn):** FuzzyEn proporciona información sobre cómo cambia una señal a lo largo del tiempo al compararla con una versión desplazada de sí misma (Monge et al., 2015; Ruiz-Gómez et al., 2018). Estima la similitud entre dos vectores mediante una función exponencial, mientras que en la SampEn y ApEn se emplea la función de *Heaviside* (Monge et al., 2015).

### 3) *Parámetros de dinámica*

Las señales de EEG son generadas por un sistema biofísico complejo y dinámico, el cerebro. Por lo tanto, el cálculo de características dinámicas o variantes en el tiempo es esencial para captar información relevante de las oscilaciones de la actividad eléctrica cerebral.

- **Movilidad de Hjorth:** la movilidad de Hjorth, equivalente a la varianza de la señal, analiza el grado de dispersión presente en los datos (Hjorth, 1970).
- **Complejidad de Hjorth:** proporciona información sobre la desviación estándar de la pendiente normalizada por la desviación estándar de la amplitud de la señal (Hjorth, 1970).
- **Actividad de Hjorth:** informa sobre las pendientes estándar que se generan durante el tiempo requerido para generar una amplitud estándar dada por la movilidad (Hjorth, 1970). Se calcula como la movilidad de la primera derivada, normalizada por la movilidad de la serie temporal (Hjorth, 1970; Safi & Safi, 2021).
- **Varianza temporal:** analiza la dispersión de los datos de la serie temporal (Safi & Safi, 2021). En este TFG, se aplica la varianza temporal a la señal original, la primera derivada y la segunda derivada de la señal.
- **Asimetría temporal:** evalúa la asimetría de la distribución de una serie temporal (Safi & Safi, 2021). También se aplica la asimetría temporal a la señal original, la primera derivada y la segunda derivada de la señal.
- **Kurtosis temporal:** analiza la concentración de datos en la distribución de la serie temporal en torno a la zona central (Safi & Safi, 2021). En este trabajo, se aplica la kurtosis temporal a la señal original, la primera derivada y la segunda derivada de la señal.

## 5.4.2 Nivel de sincronización global

### 1) *Conectividad funcional*

La conectividad funcional permite cuantificar deficiencias en los circuitos neuronales cerebrales provocadas por la enfermedad en cuestión, en este caso la migraña.

- ***Phase-lag index (PLI)***: evalúa la asimetría de la distribución de las diferencias entre las fases instantáneas de las series temporales (Núñez et al., 2019; Stam et al., 2007). Estas diferencias se calculan entre cada par de regiones de interés (ROI). Los valores de PLI pueden variar entre 0 y 1, donde valores más altos indican un acoplamiento más fuerte (Núñez et al., 2019; Stam et al., 2007). Una de sus principales ventajas es su robustez ante los efectos de conducción de volumen (Núñez et al., 2019; Stam et al., 2007).
- ***Amplitude envelope correlation (AEC)***: representa la correlación entre las envolventes de dos series temporales (Núñez et al., 2019). Para eliminar el efecto de dispersión de campo y conducción de volumen, las series temporales se ortogonalizan antes de calcular el valor final de AEC.

### 2) *Parámetros de red dependientes de la frecuencia*

Los parámetros de conectividad funcional se representan formando redes de conectividad entre diferentes regiones cerebrales. Se calculan parámetros de estas redes

con el fin de cuantificar las características de estas, además de sus cambios globales.

- **Grado promedio de nodo:** el grado de un nodo es el número de enlaces que se conectan a ese nodo. Esta métrica es el promedio de los valores de grado de todos los nodos de la red (Rubinov & Sporns, 2010).
- **Fuerza promedio de los nodos:** esta medida se calcula como la suma de los pesos de todos los enlaces conectados a un nodo (De Haan et al., 2012). Este parámetro es el promedio de la fuerza de todos los nodos.
- **Longitud promedio del camino característico (CPL):** representa el valor promedio de la longitud del camino más corto entre cada par de nodos en la red (Stam et al., 2009). El valor de PL se normaliza mediante el PL promedio de 50 redes aleatorias derivadas de la red original.
- **Coefficiente de agrupamiento (CIC):** representa la probabilidad de que los vértices conectados a un nodo en particular también estén conectados entre sí (Stam et al., 2009). El valor final de CIC se calcula como el promedio de todos los ROIs. Al igual que PL, el valor de CIC se normaliza mediante el CIC promedio de 50 redes aleatorias construidas a partir de la original.
- **Densidad global:** la densidad global, también conocida como *wiring cost*, se calcula como la proporción entre los enlaces presentes en una red y el número máximo de conexiones posibles en dicha red, que corresponde a una red completamente conectada (Rubinov & Sporns, 2010).
- **Closeness centrality (CC):** se define como el inverso del PL promedio de cada par de nodos (Rubinov & Sporns, 2010). El valor de CC final es el promedio de todos los ROIs.
- **Betweenness centrality (BC):** se define como el número de veces que un nodo actúa como puente a lo largo del camino más corto entre otros dos nodos (Rubinov & Sporns, 2010). Se calcula el promedio de BC para todos los nodos de la red.
- **Graph entropy (GE):** esta medida representa una extensión de la definición de la entropía de Shannon aplicada a los grafos de conectividad. El cálculo de GE se basa en el histograma de probabilidad relativa, el cual refleja la distribución de conectividad de la red. Es importante ajustar el número de divisiones y el ancho de los "bins" del histograma de manera individual para cada banda de frecuencia (Revilla-Vallejo et al., 2021). En este caso, se tomaron como referencia resultados previos para establecer dichos valores (Revilla-Vallejo et al., 2021).
- **Small World index (SW):** el concepto de "mundo pequeño" se refiere a una característica de las redes que combina tanto propiedades de segregación como de integración (Rubinov & Sporns, 2010). Para facilitar el análisis, se propone un índice de SW. Este índice se calcula como la relación entre el coeficiente de agrupamiento (CIC) y la longitud del camino característico (PL), ambos normalizados mediante técnicas de surrogación de datos (Lubeiro et al., 2017; Rubinov & Sporns, 2010).

### 3) *Parámetros derivados de redes multiplex*

Existe evidencia de la interacción neuronal entre diversas bandas de frecuencia (Yu et al., 2017). Este fenómeno también es evidente en las redes cerebrales dependientes de la frecuencia, donde se puede obtener una estructura de múltiples capas al considerar la red funcional en cada banda de frecuencia característica (Yu et al., 2017). Al emplear este enfoque, se pueden calcular diversas propiedades multiplex para explorar la organización de la red cerebral en diferentes niveles, tanto para métricas de acoplamiento basadas en fase (PLI) como para aquellas basadas en amplitud (AEC).

- ***Overlapped weighted degree (OWD)***: esta métrica se deriva de las medidas de centralidad en el contexto de redes multiplex (Yu et al., 2017). Consiste en el grado ponderado en cada banda de frecuencia y se calcula como la suma de todos estos valores (Yu et al., 2017).

- **Coeficiente de participación**: parámetro que se utiliza para evaluar la homogeneidad de la distribución del grado de los nodos en todas las capas de la red (es decir, las diferentes bandas de frecuencia) (Yu et al., 2017). También, se calcula un promedio para obtener un único coeficiente de participación entre capas (Yu et al., 2017).

En conclusión, estas métricas se emplean con el fin de analizar diversos aspectos de las señales cerebrales y evaluar la complejidad, regularidad, conectividad y organización de la actividad neuronal. Cada una de estas medidas proporciona información única y puede revelar patrones y características específicas presentes en las señales cerebrales.

## 5.5 Redes de asociación

Las redes de asociación son grafos que permiten caracterizar la correlación existente entre dos o más variables, entendiendo correlación como la asociación o relación entre dos variables en términos de dirección e intensidad (Sáenz & Tamez, 2014). Los índices de correlación más utilizados son Pearson, Spearman y Kendall (Sáenz & Tamez, 2014).

### 5.5.1 Red electrofisiológica

El objetivo principal de este TFG es caracterizar la estructura neurofisiológica tanto de los controles como de los sujetos con MC y ME. Para ello, se utilizan las redes de asociación, una herramienta derivada de la teoría de grafos que se explicó a lo largo del capítulo 4 de esta memoria. Las redes de asociación tratan de cuantificar y representar las relaciones existentes entre las variables electrofisiológicas implicadas en el análisis. Dichas variables se han representado mediante nodos, y sus asociaciones con enlaces. Los nodos suelen representarse mediante círculos cuya anchura dependerá del grado de nodo, es decir, el número de conexiones que llegan a ese nodo. Por otro lado, los enlaces tienen un grosor dependiente al valor de la asociación entre las variables que unen.

Se utilizan grafos semiponderados en la construcción de la red. Son aquellos que muestran el valor de las asociaciones estadísticamente significativas, en este caso, solo se muestran asociaciones mayores a 0.8. De esta manera, se evita analizar asociaciones

que han podido darse por azar y no porque realmente las variables estén correlacionadas.

### 5.5.1.1 Correlación parcial de Spearman

Para calcular la matriz de adyacencia de las redes de asociación, es necesario cuantificar las asociaciones entre variables de la red. En este caso, se hace uso de la correlación parcial de Spearman. Es una medida no paramétrica de la asociación entre múltiples variables aleatorias, pero permite controlar la influencia de una o varias variables no deseadas (Sáenz & Tamez, 2014). En este caso, se pretende controlar el efecto de las edades de los sujetos en las asociaciones calculadas.

Se ha utilizado la correlación parcial de Spearman, ya que no requiere que la distribución de los datos sea normal (Sáenz & Tamez, 2014). Además, es poco sensible a valores sesgados o *outliers*, a diferencia de la correlación lineal de Pearson. Asimismo, la correlación de Spearman mide relaciones no lineales entre variables, concretamente mide relaciones monótonas.

El coeficiente de correlación de Spearman rho ( $\rho$ ) se calcula en base a la siguiente expresión:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum D^2}{N(N^2 - 1)},$$

donde  $N$  es el número de datos de las dos variables a analizar y  $D$  la diferencia de rango de las variables.

Los valores de la correlación pueden tomar un valor entre +1 y -1. Un valor de  $\rho = +1$  indica asociación positiva máxima; un valor  $\rho = -1$  indica una perfecta asociación negativa. Por el contrario, si  $\rho = 0$  no existe asociación entre ambas variables. En conclusión, cuanto más se aproxime  $\rho$  a cero más débil será la asociación.

## 5.6 Bootstrapping

El *bootstrapping* es una técnica estadística empleada para obtener la distribución empírica de un estadístico a partir de una muestra de datos (Hesterberg, 2011). Haciendo uso de esta distribución, se pueden calcular intervalos de confianza, errores estándar, sesgos o varianzas de estadísticos muestrales, como la mediana o la desviación típica. También permite realizar contrastes de hipótesis sobre dichos estadísticos. La técnica de *Bootstrap* se basa en la idea del remuestreo con reemplazo, es decir, a partir de una muestra de datos original de tamaño  $n$ , genera  $B$  muestras del mismo tamaño, denominadas muestras de *bootstrap*.  $B$  es lo que se conoce como número de *bootstrap*. Cada uno de los elementos de la muestra original tendrán la misma probabilidad de ser escogidos para formar parte de las muestras de *bootstrap* que se obtienen.

Esta técnica estadística es muy útil cuando se estudian conjuntos pequeños de datos, ya que permite obtener información sobre distribuciones de probabilidad sin realizar supuestos teóricos (Hesterberg, 2011). Sin embargo, para poder hacer inferencia sobre la población, es necesario que la muestra sea representativa de esta (Hesterberg, 2011).

### 5.6.1 Cálculo de redes

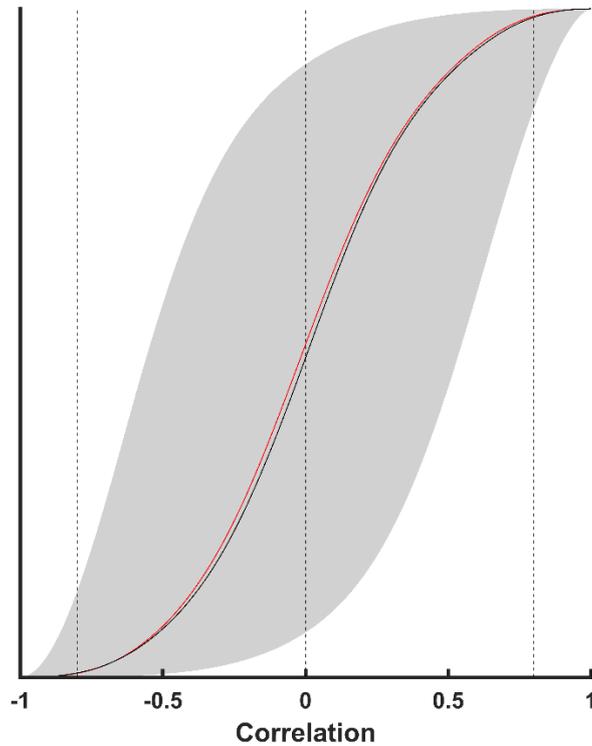
Se emplea la técnica de *bootstrap* en la generación de las redes de asociación para eliminar el sesgo que introduce el orden en que se disponen los sujetos en la matriz de adyacencia y para poder hacer inferencia poblacional a partir de las redes calculadas sobre las muestras. Se llevan a cabo 50 iteraciones de *bootstrap* ( $B = 50$ ), es decir, se han generado 50 redes a partir de 50 muestras distintas. Como se ha comentado anteriormente, no se tiene el mismo número de sujetos para todos los grupos, por lo tanto, el tamaño muestral escogido es el número menor de sujetos de entre los 3 grupos. En este caso, se ha escogido un tamaño muestral de 18 sujetos ( $n = 18$ ). Por último, con el fin de caracterizar todos los sujetos de un mismo grupo, se representa la mediana de las redes calculadas.

### 5.6.2 Análisis de la estabilidad de las redes

En última instancia, con el fin de examinar el grado de robustez de las redes de asociación se compara la red generada con ella misma pero obtenida con diferentes muestras. Para ello, se vuelve a hacer uso de *bootstrapping*. En este caso, también se emplea un número de *bootstrap* igual a 50, además de un tamaño muestral de 18 sujetos. En la **figura 14**, se representa una figura de estabilidad típica, la cual permite comprobar de manera gráfica la robustez de la red.

Para generar esta figura de estabilidad, en primer lugar, se han convertido las matrices de adyacencia generadas mediante *bootstrap* en vectores de correlaciones ordenadas de menor a mayor. En segundo lugar, se ha calcula el vector de correlaciones de la matriz mediana de las 50 redes, el cual se representa con la línea de color rojo. Asimismo, se ha calculado el intervalo de confianza al 95% para cada una de las redes generadas. El vector de correlaciones de la matriz original se representa en color negro a lo largo del eje de correlaciones (eje horizontal). Cuanto más similares sean las correlaciones de las redes calculadas por *bootstrap* y las de la red original, más estable será la original. Por otro lado, cuanto más estrecho sea el intervalo de confianza obtenido, más precisa será la estimación efectuada.

La **figura 14** representa la figura de estabilidad de una red, en la cual se muestra que es estable para correlaciones mayores de 0.8 y menores de -0.8, ya que, ningún valor de correlación dentro del intervalo de confianza del 95% es igual a cero en estos tramos de la gráfica, por tanto, son valores de asociación significativos y no dados por puro azar. En conclusión, si se tomasen distintas muestras de la matriz inicial umbralizada a 0.8 en valor absoluto, se obtendrían redes de asociación bastantes similares y, por tanto, la red original será estable.



**Figura 14.** Ejemplo de figura de estabilidad de una red de asociación obtenida mediante 50 iteraciones de Bootstrap. Se representan en negro los valores de la red obtenida y en rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son significativos.

## 5.7 Análisis de red

Para evaluar las propiedades globales de la estructura neurofisiológica y las alteraciones asociadas a migraña en cada uno de los tres grupos de sujetos, se lleva a cabo un análisis de las redes de asociación basado en parámetros de red derivados de la teoría de grafos. Con el fin de comprobar si existen diferencias significativas entre grupos, es necesario obtener una distribución de los valores de las métricas de red. Para ello, se calculan los parámetros de red sobre cada una de las 50 redes generadas en cada iteración de *bootstrap*. Sin embargo, antes de llevar a cabo el cálculo de las métricas de red, se eliminan los nodos desconectados y se normalizan por la densidad de nodo global de la red, eliminando así el efecto de la diferencia de tamaño de los nodos.

Se han extraído 4 parámetros de red (Gomez-Pilar et al., 2018):

- **Modularidad:** permite cuantificar si la red está dividida en comunidades más reducidas, de tal manera que estas redes posean una alta intraconectividad, pero baja interconectividad.
- **Clustering coefficient (CIC):** mide el grado de segregación de la red, es decir, cuantifica la presencia de grupos con alta intraconectividad.
- **Eigenvector centrality (EVC):** mide el grado de centralidad de la red, es decir, la capacidad de los nodos para mantener la integridad estructural de la red.

- *Characteristic path length (PL)*: calcula el grado de interconexión entre pares de nodos. Permite cuantificar la integración de la red.

### 5.7.1 Métodos de análisis estadístico

Se realiza un análisis estadístico de los parámetros de red de cada grupo de sujetos con el fin de comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En primer lugar, se analizan la normalidad y homocedasticidad de las distribuciones mediante el uso de las pruebas de *Kolmogorov-Smirnov* y *Bartlett*, respectivamente. En base a los resultados de estas pruebas, se utilizan tests estadísticos no paramétricos para este análisis, ya que no se cumplen las hipótesis de normalidad y homocedasticidad. En este caso, se emplea la prueba U de Mann Whitney. Esta prueba se basa en la ordenación de los datos según su magnitud y reemplazo de estos por la cantidad de los rangos correspondientes (MacFarland & Yates, 2016). Mediante este análisis estadístico entre los grupos, se puede obtener el valor de probabilidad, también conocido como *p*-valor. Si alguno de los *p*-valores resultantes es inferior al nivel de significancia establecido en 0.05, entonces se puede afirmar que existen diferencias significativas entre los grupos comparados. En este caso, la probabilidad de rechazar la hipótesis nula (dependencia estadística entre grupos) siendo cierta, es de un 5%. Sin embargo, al realizarse más de 2 comparaciones entre grupos aumenta esta probabilidad, siendo más posible la aparición de errores de tipo I (falsos positivos). Como en este análisis se realizan múltiples comparaciones es necesario hacer uso de la corrección de Bonferroni, la cual controla la aparición de falsos positivos en el estudio.

# Capítulo 6. Resultados

## 6.1 Introducción

En este capítulo, se muestran los resultados obtenidos de aplicar los métodos explicados en el capítulo anterior sobre la base de datos. En primer lugar, se representan las redes de asociación generadas a partir de los parámetros de la señal EEG de los tres grupos de sujetos. Después, se realiza un análisis estadístico de los parámetros de red de cada una de ellas. Por último, se muestran y explican las figuras de estabilidad de las redes.

## 6.2 Redes electrofisiológicas

A continuación, se muestran las redes de asociación obtenidas para realizar un análisis global de la estructura neurofisiológica en sujetos de control, pacientes con MC y pacientes con ME. Para poder diferenciar los subniveles de análisis se utiliza un código de colores que consiste en representar con colores fríos los parámetros de activación local y con colores cálidos los de sincronización global. Se emplea color azul grisáceo en parámetros espectrales, azul oscuro en no lineales, azul claro en dinámica, marrón para la conectividad funcional, amarillo en los parámetros de red y, por último, naranja en las métricas de organización multiplex.

La **figura 15** se corresponde con la red de asociación de los sujetos de control. En ella se aprecia segregación entre los niveles de activación local y sincronización global. Por un lado, se forma un clúster de gran tamaño debido a la correlación entre los subniveles espectral, no lineal y dinámica. Sin embargo, también se diferencian clústeres de dinámica algo alejados del clúster principal correspondiente a la activación local. Estos muestran asociación sobre todo con parámetros de conectividad funcional en las distintas ROIs. Por otro lado, se muestran en la parte inferior izquierda de la figura, tres clústeres diferenciados que corresponden al nivel de sincronización global. El primero de ellos está principalmente formado por los parámetros de red, multiplex y los de conectividad funcional. Entre medias se aprecia un clúster diferenciado de parámetros multiplex que tiene alguna conexión con el primer clúster. Un poco más abajo se encuentran congregadas las medidas de conectividad funcional en un clúster que presenta alguna conexión con la activación local.

En términos generales, visualmente la red de controles presenta poca distancia interclúster y alta densidad de enlaces en el grafo. Apenas se aprecian módulos pequeños y segregados.

En la **figura 16** se muestra la red de asociación para el grupo de sujetos con MC. En primer lugar, se aprecia una segregación del clúster principal correspondiente a la activación local en clústeres más pequeños y extendidos a lo largo de la red. En cuanto a la sincronización global, se puede observar como el clúster formado por parámetros de red, parámetros multiplex y de conectividad funcional se desplaza hacia el clúster principal de activación local, lo cual indica mayor asociación entre ambos niveles de análisis. Por último, se aprecia como el clúster de conectividad funcional mencionado

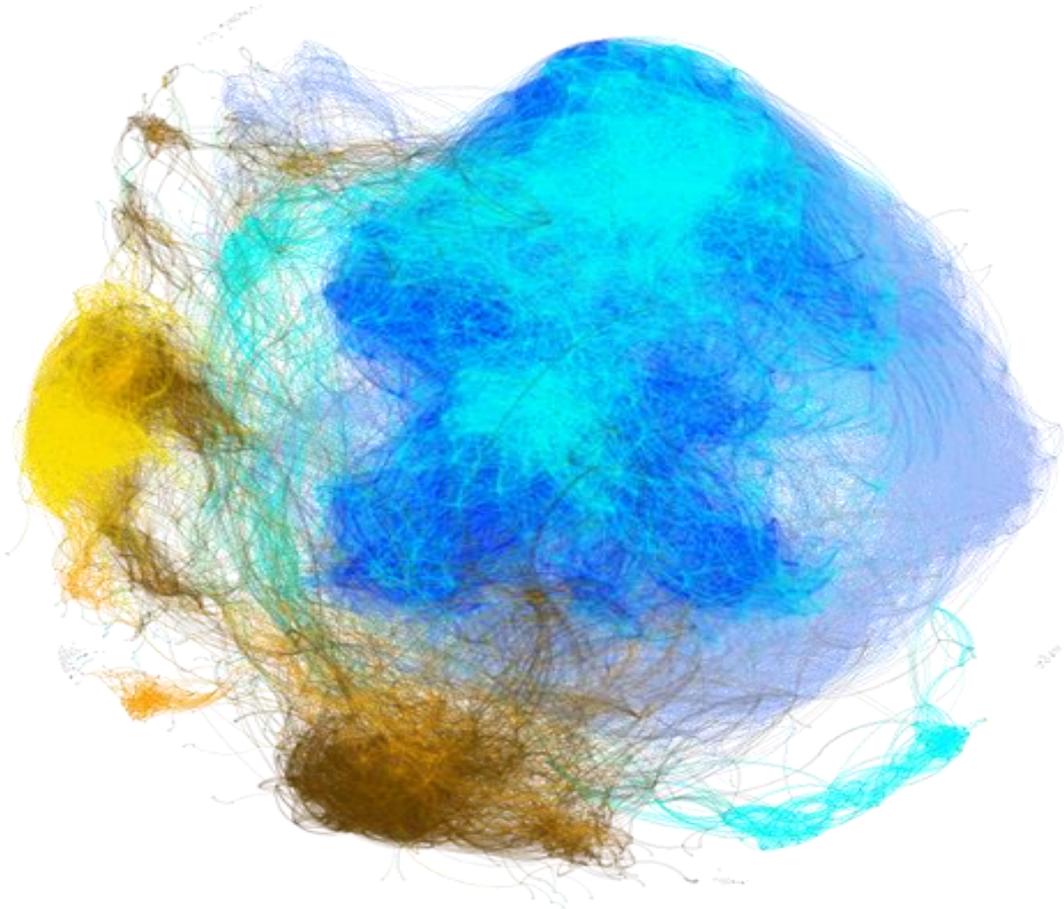
en los controles se ha dividido en módulos más pequeños. A su vez, estos están interconectados entre sí y con el clúster que se ha desplazado.

En general, mediante inspección visual se aprecia que la red muestra menor densidad de enlaces llegando a haber clústeres con muy pocos nodos. También, se aprecia mayor modularidad con respecto a los controles.

Por último, en la **figura 17** se visualiza la red de asociación para el grupo de sujetos con ME. No se aprecian excesivas diferencias gráficas con respecto a la red de la MC. Sin embargo, aumenta la formación de clústeres en el nivel de activación local, sobre todo de los parámetros espectrales y no lineales. Además, se preserva el clúster central de sincronización global y éste establece conexiones con módulos exteriores correspondientes a la conectividad funcional. En líneas generales, esta red presenta alta modularidad como la de los sujetos crónicos y menor densidad de enlaces con respecto a los controles.

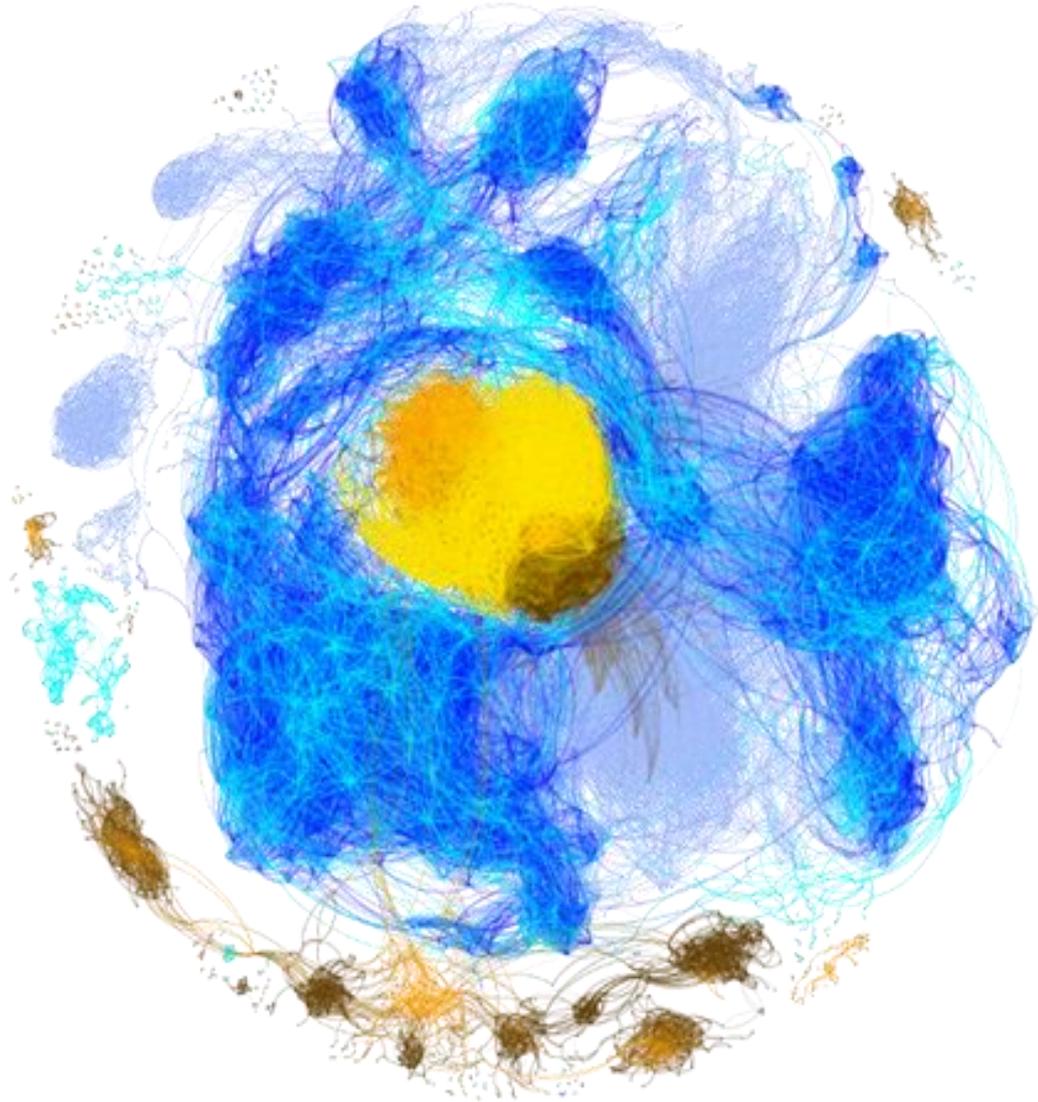
En términos generales, se puede observar que existe una tendencia creciente en modularidad de la red en los grupos de sujetos migrañosos en comparación con los controles. Además, el movimiento del clúster de sincronización global hacia el centro del clúster principal de activación local sugiere un refuerzo en las asociaciones entre ambos niveles de análisis en sujetos con migraña. Otro aspecto clave es la diferencia en la densidad de enlaces entre sujetos y migraña, siendo esta menor en sujetos con migraña. Por último, en controles se aprecia que los clústeres están más agrupados entre ellos; sin embargo, en los dos subtipos de migraña se aprecia visualmente un aumento de la distancia interclúster dando un aspecto más extendido a la red.

# Controles



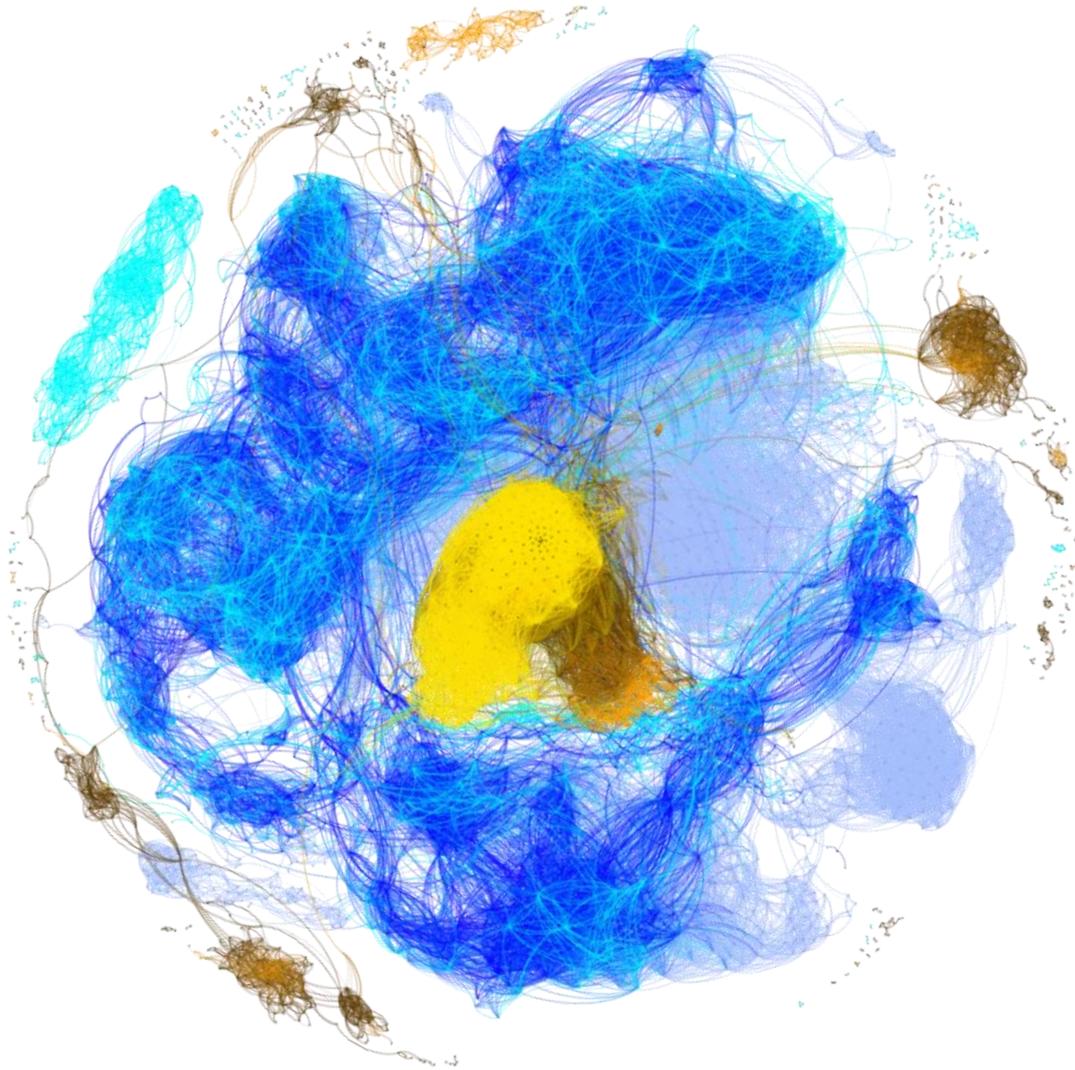
**Figura 15.** Red de asociación mediana obtenida para el grupo de controles sanos. Los colores fríos representan el nivel de activación local: i) azul grisáceo: subnivel espectral; ii) azul oscuro: subnivel no lineal; iii) azul claro: subnivel dinámico. Los colores cálidos representan el nivel de sincronización global: i) marrón: subnivel FC; ii) amarillo: subnivel de parámetros de red; iii) naranja: subnivel de organización multiplex.

# Migraña crónica



**Figura 16.** Red de asociación mediana obtenida para el grupo de migraña crónica. Los colores fríos representan el nivel de activación local: i) azul grisáceo: subnivel espectral; ii) azul oscuro: subnivel no lineal; iii) azul claro: subnivel dinámico. Los colores cálidos representan el nivel de sincronización global: i) marrón: subnivel FC; ii) amarillo: subnivel de parámetros de red; iii) naranja: subnivel de organización multiplex.

# Migraña episódica



**Figura 17.** Red de asociación mediana obtenida para el grupo de migraña episódica. Los colores fríos representan el nivel de activación local: i) azul grisáceo: subnivel espectral; ii) azul oscuro: subnivel no lineal; iii) azul claro: subnivel dinámico. Los colores cálidos representan el nivel de sincronización global: i) marrón: subnivel FC; ii) amarillo: subnivel de parámetros de red; iii) naranja: subnivel de organización multiplex.

## 6.2.1 Análisis estadístico de los parámetros de red

En este apartado se cuantifican las propiedades de red de cada uno de los grupos para poder establecer comparaciones estadísticas objetivas. Se miden cuatro aspectos fundamentales en la caracterización de una red: modularidad, segregación, integración y centralidad. Para ello se emplean los siguientes parámetros de red: modularidad, CIC, *PL* y *EVC*.

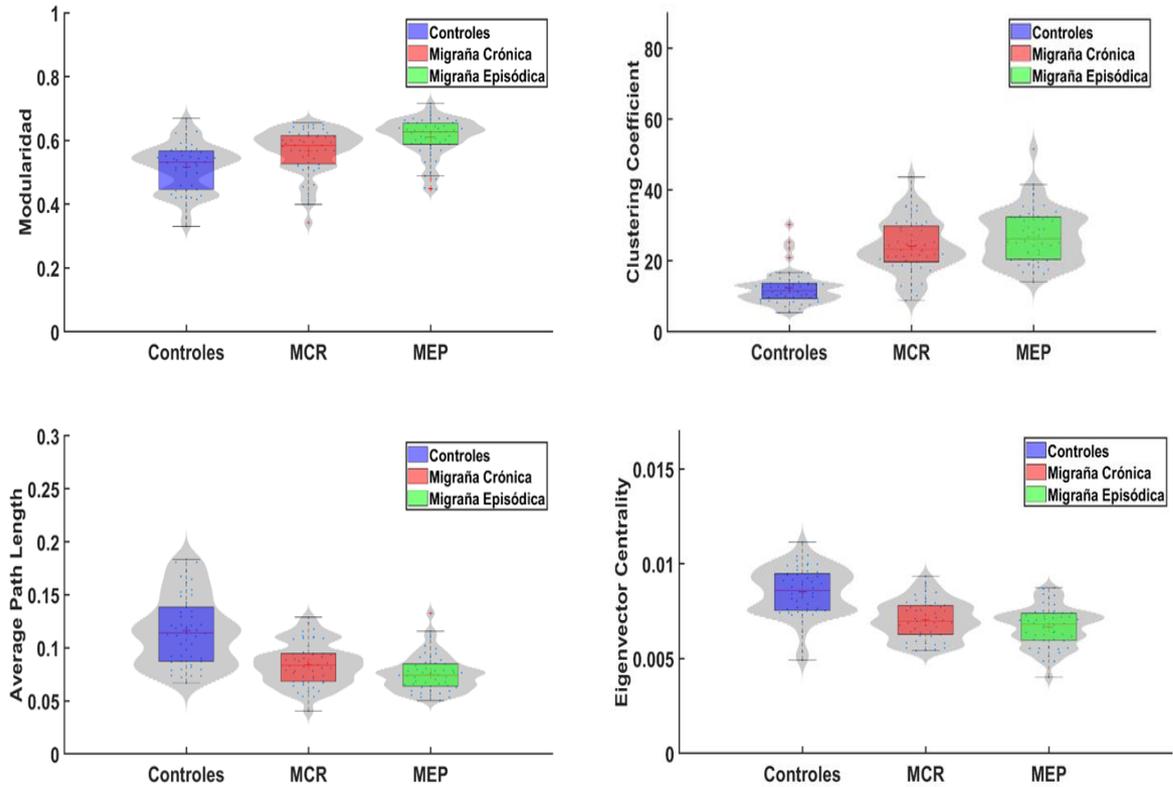
En primer lugar, se realiza una comparación estadística para comprobar si existen diferencias significativas entre grupos en cada parámetro de red. Las distribuciones de dichos valores se muestran en la **figura 18**. En la **tabla 4** se recogen los p-valores obtenidos en el contraste de hipótesis. Principalmente, se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre todos los casos posibles de comparación para el parámetro de modularidad. Tal y como se aprecia en las imágenes de las redes, el grado de modularidad es menor para los controles, seguido de MC y el valor máximo lo presenta la red de sujetos episódicos.

En cuanto al CIC son significativas las diferencias entre controles comparados con casos crónicos y episódicos, por el contrario, entre subtipos de migraña no lo son. Se observa un aumento estadísticamente significativo del CIC en migraña con respecto a los controles.

Por último, en *PL* y *EVC* se muestra una disminución estadísticamente significativa en ambos subtipos de migraña con respecto a los controles. Como en el caso del CIC, las diferencias entre los dos subtipos no son significativas.

**Tabla 23.** P-valores calculados de la comparación entre grupos para cada parámetro de red (test U de Mann Whitney con corrección de Bonferroni). Los valores que representan diferencias estadísticamente significativas entre grupos, para un nivel de significación de 0.05 están en negrita.

<b>Casos</b> <b>Métricas de Red</b>	<b>Controles vs MC</b>	<b>Controles vs ME</b>	<b>ME vs MC</b>
<i>Modularidad</i>	<b>3.89e-04</b>	<b>2.52e-09</b>	<b>4.00e-04</b>
<i>CIC</i>	<b>2.54e-12</b>	<b>2.29e-15</b>	0.086
<i>Path Length</i>	<b>7.29e-07</b>	<b>8.55e-11</b>	0.016
<i>Eigenvector</i>	<b>5.67e-08</b>	<b>4.28e-11</b>	0.107



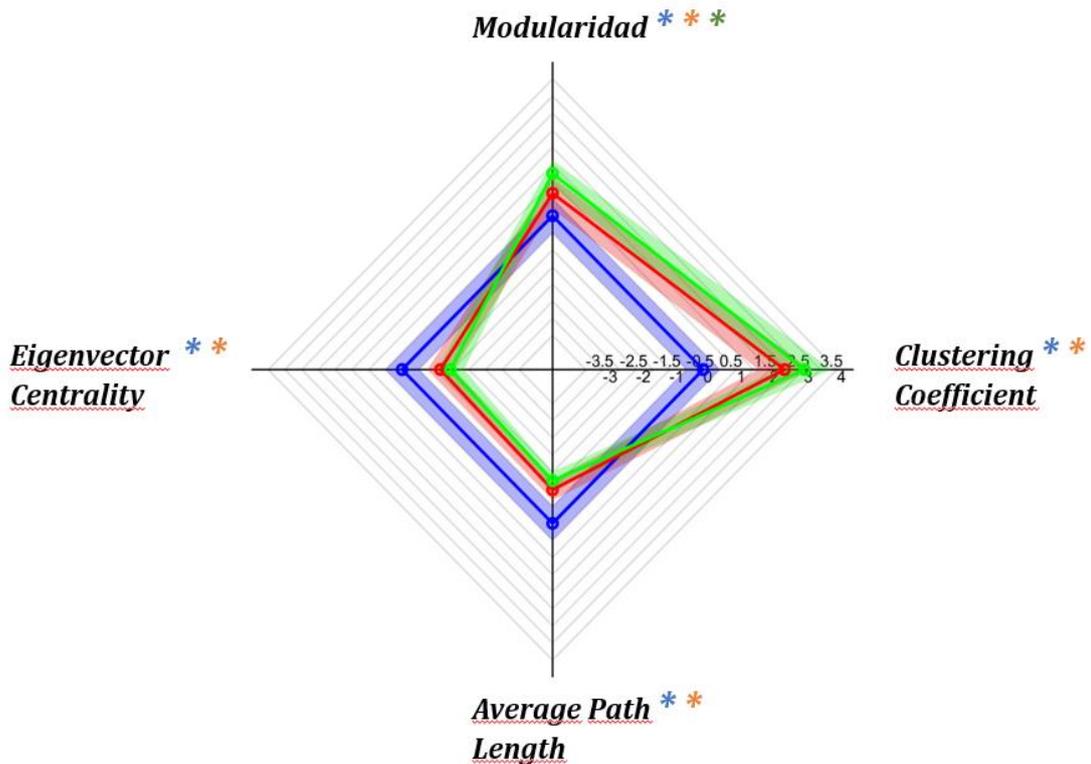
**Figura 18.** Gráfico de distribución de los parámetros de red sin normalizar para los tres grupos de sujetos. En azul se representan los controles, en rojo los crónicos y en verde los episódicos.

En la **figura 19** se presentan las diferencias relativas entre grupos respecto a los controles en un gráfico poligonal. Para ello se normalizan previamente los datos por controles debido a la diferencia de rangos de variación de los parámetros. Se lleva a cabo mediante la siguiente expresión:

$$V_{normalizado} = \frac{V_x - \overline{V_{CS}}}{\sigma_{CS}},$$

Donde  $V_{normalizado}$  representa el valor normalizado de un parámetro específico de la red,  $V_x$  denota el valor original, y  $\overline{V_{CS}}$  y  $\sigma_{CS}$  son, respectivamente, la media y la desviación estándar del parámetro de los controles.

Se observa que el gráfico poligonal se desplaza hacia la derecha en ambos subtipos de migraña con respecto a los controles, lo cual implica un aumento en parámetros como el CIC y el modularidad, además de una disminución del *EVC* y *PL*.



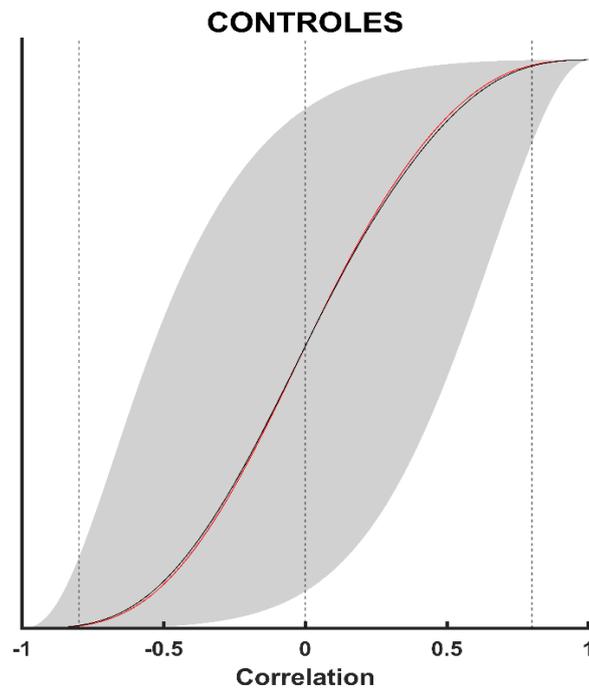
**Figura 19.** Gráfico poligonal con los valores de los parámetros de la red normalizados, donde la línea azul representa al grupo de control, la línea roja al grupo de sujetos crónicos y la verde al grupo de sujetos episódicos. Los asteriscos representan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p$ -valor  $< 0.05$ , prueba de U de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni): el azul representa diferencias significativas entre controles y MC, el naranja entre controles y ME, y el verde entre MC y ME.

## 6.2.2 Estabilidad de las redes

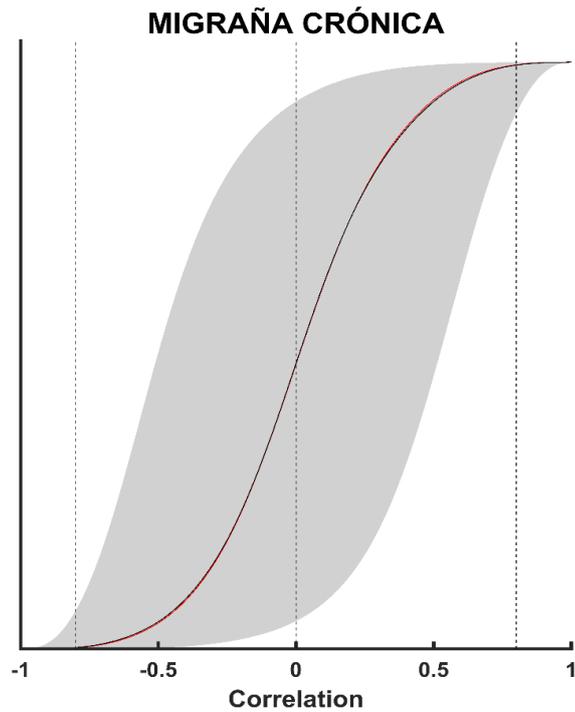
Por último, se analiza el grado de robustez de las tres redes representadas. Para ello, se llevan a cabo 50 iteraciones de *bootstrap*, calculando 50 redes a partir de los sujetos de la red original. De esta forma se puede comprobar si las asociaciones de la red se han dado debido a la existencia de estas o, por el contrario, se han dado por azar.

Para generar las figuras de estabilidad, en primer lugar, se han convertido las matrices originadas por *bootstrap* en vectores de correlaciones ordenadas de menor a mayor. En segundo lugar, se calcula el vector de correlaciones de la matriz mediana de las 50 redes, el cual se representa con la línea de color rojo. Para las redes de *bootstrap* se ha calculado también el intervalo de confianza al 95%. Por último, el vector de correlaciones de la matriz original se representa en color negro a lo largo del eje de correlaciones. Cuanto más similares sean las correlaciones de *bootstrapping* y de la red original, más estables serán las redes. Por otro lado, cuanto más estrecho sea el intervalo de confianza obtenido, más precisa será la estimación efectuada.

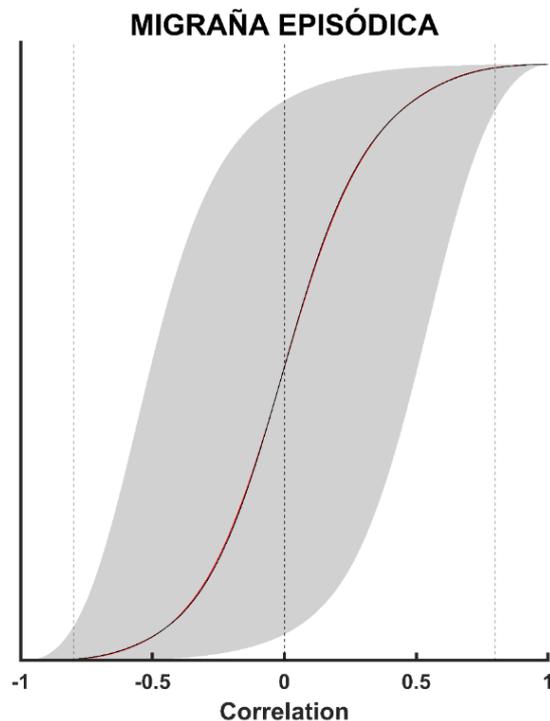
En las **figuras 20, 21 y 22**, se puede comprobar que las redes de controles, MC y ME son estables para correlaciones mayores de 0,8 y menores de - 0.8, ya que, las curvas negra y roja son prácticamente coincidentes. Además, ningún valor de correlación dentro del intervalo de confianza del 95% es igual a cero en estos tramos de la gráfica, por lo tanto, son valores de asociación significativos y no dados por puro azar. En conclusión, si se toman muestras reordenadas de la matriz inicial umbralizada a 0.8 en valor absoluto, se obtendrán redes de asociación bastantes similares y, por tanto, la red original es estable para ese rango de correlaciones.



**Figura 20.** Gráfica de la estabilidad de la red de controles. Se representan en negro los valores de la red obtenida y en rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son significativos.



**Figura 21.** Gráfica de la estabilidad de la red de sujetos con migraña crónica. Se representa en negro los valores de la red obtenida. En rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son significativos.



**Figura 22.** Gráfica de la estabilidad de la red de sujetos con migraña episódica. Se representa en negro los valores de la red obtenida. En rojo, la mediana de las redes obtenidas con bootstrap. En gris, el rango intercuartílico del 95% de las redes obtenidas con bootstrap. En negro discontinuo, valor a partir del cual los valores de asociación de la red obtenida son significativos.

# Capítulo 7. Discusión y conclusiones

## 7.1 Introducción

En multitud de estudios se han observado cambios electrofisiológicos debido a la aparición de migraña. Sin embargo, en dichos estudios los análisis realizados se han basado en el análisis de una o varias características de la señal de EEG, por ejemplo, dinámica o no linealidad. En este caso, se ha pretendido comparar las relaciones existentes entre los distintos niveles y subniveles de análisis de señal, dado que el cerebro es un órgano que trabaja de forma integrada. A pesar de que ciertas zonas corticales se especializan más en el procesamiento de información de naturaleza distinta (lenguaje, información visual, motora, etc.), la realización de un análisis global de la estructura neurofisiológica por medio de las redes de asociación permite aportar una visión más amplia acerca de la neurofisiología. Esta caracterización de la estructura neurofisiológica de sujetos sanos y con migraña permite apreciar los cambios fisiopatológicos ligados a la aparición de la enfermedad y a la frecuencia de ataques.

En el capítulo final de esta memoria, se discuten los cambios observados en las redes de asociación, teniendo en cuenta el análisis estadístico de sus parámetros de red. Además, se exponen las limitaciones del estudio y se proponen diversas líneas futuras para solventar dichas limitaciones. Por último, se comprueban el cumplimiento de los objetivos fijados inicialmente para este trabajo y se extraen conclusiones del mismo.

## 7.2 Discusión de resultados

En este TFG se introduce una metodología novedosa que permite explorar las alteraciones en la estructura neurofisiológica causadas por los subtipos de migraña (MC y ME), analizando las relaciones existentes entre diversos subniveles de análisis de señales de EEG. Los resultados muestran que cualquiera de los dos subtipos de migraña induce cambios globales en la estructura neurofisiológica de la actividad neuronal.

### 7.2.1 Diferencias entre controles y migraña

Las redes de asociación reflejan un mapa de relaciones existentes entre diferentes propiedades de las señales eléctricas cerebrales registradas en estado de reposo. Estos mapas o redes describen la funcionalidad cerebral en términos de integración, modularidad, segregación y centralidad. Para comprobar las alteraciones globales de red que se producen por la presencia de migraña, se calculan diferentes parámetros de red. Los resultados muestran un patrón de variación de los parámetros muy similar para MC y ME con respecto a los controles, tal y como se aprecia en la **figura 19**. La estructura neurofisiológica de la migraña se caracteriza por una disminución estadísticamente significativa del *EVC* y *PL*, es decir, las redes de los grupos crónicos y episódicos poseen menor centralidad y mayor integración que la red de controles. Por otro lado, en migraña se aprecia un aumento estadísticamente significativo con respecto a los controles de los parámetros *CIC* y modularidad. Esto se traduce en redes con mayor número de nodos y de interconexiones entre los mismos, en comparación con la red de

controles.

En primer lugar, dado que las redes de sujetos con migraña presentan mayor integración y segregación (*PL* bajo y *CIC* alto, respectivamente) que los controles, estas tienen un coeficiente de *SW* mayor. Esto implica que las redes de ambos subtipos de migraña poseen características *SW*, una topología de red óptima que se da en multitud de sistemas complejos de la naturaleza, y que se caracteriza por un equilibrio óptimo en términos de activación local y comunicación global en comparación con otras configuraciones de red (Stam & van Straaten, 2012). Sin embargo, se ha demostrado en numerosos estudios la existencia de propiedades *SW* en redes cerebrales sanas. Tanto en redes funcionales, cuantificadas a través de *MEG* y *fMRI*; como en redes estructurales, obtenidas gracias a técnicas de resonancia magnética estructural (en concreto, correlaciones de espesor cortical y tractografía *DTI*) (Eguíluz et al., 2005; Hagmann et al., 2007, 2008; Stam, 2004; Stam & van Straaten, 2012). Esto es importante ya que el fuerte agrupamiento de redes de mundo pequeños podría respaldar la segregación en módulos jerárquicos característicos de las redes cerebrales en sujetos sanos, y la longitud de camino corta podría respaldar la integración que se supone que es necesaria para un procesamiento de información óptimo en las redes (Stam & van Straaten, 2012).

Para llevar a cabo esta discusión se parte de la premisa de que las redes cerebrales de controles sanos poseen una topología óptima. Esto implica propiedades estructurales y funcionales óptimas de los conjuntos de neuronas. Si los osciladores neuronales distribuidos por el cerebro son capaces de llevar a cabo la transmisión de información de forma óptima, entonces se supone que el nivel neurofisiológico de la sincronización global será óptimo a priori. Además, como la transmisión de información en las redes también depende de la activación eléctrica de las diferentes fuentes generadoras (las 68 ROIs descritas en este trabajo), se sugiere que el nivel de activación local sea óptimo. Por tanto, la red de asociación de sujetos sanos formada por las relaciones existentes entre estos dos niveles podría tener también una topología óptima.

No obstante, se aprecia en los resultados que las redes de migraña han adquirido un índice de *SW* mayor que la de controles, por lo tanto, son más eficientes en la comunicación entre regiones cerebrales dado que presentan un mayor grado de integración y segregación. Es decir, la mayoría de las regiones no son vecinas entre sí, y sin embargo la mayoría de ellas pueden ser alcanzadas desde cualquier región de origen a través de un número relativamente bajo de enlaces.

Por otra parte, la especialización de la red se mide en base a la modularidad y la centralidad. En primer lugar, la centralidad mide el número de nodos centrales o críticos que posee la red, es decir, aquellos que son considerados más importantes en la organización de la misma. A estos nodos centrales se les denomina “*hubs*” y juegan un papel principal en la resiliencia de la red ante los cambios que se efectúen sobre ella (Rubinov & Sporns, 2010). Por otra parte, la modularidad cuantifica la formación de subgrupos funcionales en una red (de Haan et al., 2012). En este caso, los valores de centralidad obtenidos para ambos grupos de migraña son significativamente más bajos que los obtenidos para los controles, lo cual indica la presencia de un menor número de nodos con propiedades “*hub*”. Por lo tanto, la integridad de las redes de los grupos de migraña es más robusta que la de controles, ya que, la alteración de los nodos centrales supondría menos cambios estructurales en la red. Además, la pérdida de centralidad puede estar asociada con la pérdida de características jerárquicas en las relaciones entre

diferentes niveles. Por otra parte, se observa un aumento estadísticamente significativo en la modularidad de los grupos de migraña, lo cual indica la presencia de un mayor número de subgrupos especializados en la red. Este cambio sugiere una pérdida de globalidad en el sistema (el cerebro), el cual empieza a trabajar dividido en módulos de ROIs más especializados.

Se ha demostrado que la cronificación de la migraña conduce a la neuroplasticidad en las áreas de dolor de procesamiento de alto nivel (cortezas somatosensoriales primaria y secundaria, la ínsula, la corteza cingulada anterior y la corteza frontal medial), debido a los repetitivos cambios fisiológicos que sufre el cerebro durante los ataques (Pan et al., 2022). Estos cambios podrían conducir a una reestructuración para mantener la integridad de la funcionalidad cerebral frente al efecto de la migraña, y así poder mantener los procesos cognitivos a pesar de la patología, siendo esta la posible razón por la que las redes patológicas se vuelven más eficientes en términos de características SW.

La reestructuración cerebral podría ser explicada mediante una serie de cambios fisiológicos observados en MC y ME. En primer lugar, se ha revelado que los pacientes con MC presentan niveles más altos de ácido N-acetil aspartato en el tálamo y la corteza cingular anterior en comparación con los individuos sanos (Kim et al., 2010). Además, Por otra parte, se ha detectado que los pacientes que padecen ME presentan un marcado descenso en el metabolismo en diversas áreas cerebrales, como la ínsula, la corteza cingular anterior y posterior, las cortezas prefrontal y premotora izquierdas, y la corteza somatosensorial primaria izquierda. Todas estas regiones están relacionadas con el procesamiento central del dolor (Niddam et al., 2018). Estos cambios biológicos podrían tener efectos sobre los osciladores neuronales, afectando a la actividad local y, en consecuencia, a la estructura de relaciones neurofisiológicas.

Adicionalmente, numerosos estudios de neuroimagen basados en DTI o MRI han detectado cambios estructurales en la materia blanca y gris cerebral (Ashina et al., 2021). Se ha demostrado pérdida de volumen en la ínsula bilateral, las cortezas frontal/prefrontal, temporal, parietal y occipital, la corteza cingulada anterior, los ganglios basales y el cerebelo en pacientes con migraña en comparación con los controles (Ashina et al., 2021). También, la frecuencia de los ataques de migraña y la duración de la migraña se han relacionado con la reducción de la materia gris en los lóbulos frontal, temporal y parietal, el sistema límbico, la corteza cingulada anterior, el tronco encefálico y el cerebelo en individuos con migraña (Ashina et al., 2021). Estos cambios volumétricos podrían ser debidos a episodios isquémicos ocurridos en periodos ictales e interictales induciendo una remodelación cerebral mediada por neuroplasticidad (Bashir et al., 2013). Dicha remodelación podría explicar la pérdida de centralidad de la red como una adaptación de la naturaleza hacia una red más robusta a los cambios. Además, el aumento de la modularidad podría estar respaldado por una pérdida de la capacidad de trabajo global del cerebro debida a desconexiones de nodos críticos causadas por una patología neurológica como la migraña (Stam & van Straaten, 2012).

Por último, los cambios estructurales debidos a la aparición de migraña podrían llevar consigo asociados una serie de cambios funcionales en los circuitos neuronales (Coppola et al., 2019). Alteraciones en los lóbulos frontal, temporal, occipital y parietal pueden conducir a comportamientos anómalos de los osciladores neuronales dando

como resultado una actividad eléctrica cortical alterada, pudiendo ser una de las causas de la hiperexcitabilidad cortical en periodo interictal observada en pacientes con migraña (Guerrero Peral, 2012).

## 7.2.2 Diferencias entre MC y ME

En el caso de la comparación entre el grupo de MC y ME, tan solo se aprecia un aumento estadísticamente significativo en el modularidad de la red de episódicos con respecto a la de crónicos. Esto explica la formación de clústeres mejor definidos en migraña episódica. Ambos subtipos muestran una desviación similar con respecto a la red de controles en el resto de los parámetros de red.

Un estudio basado en potenciales evocados realizó un análisis de tiempo-frecuencia de las respuestas de estimulación emocional. Los resultados muestran que MC y ME tienen actividad cerebral anormal en la banda gamma en respuesta a estímulos emocionales negativos durante el periodo interictal, pero no se observaron diferencias significativas entre grupos (Wu et al., 2018). Esto sugiere un procesamiento de las emociones negativas similar y, por tanto, podrían no existir demasiadas diferencias a nivel de actividad cortical. En otro estudio de MEG, se informa de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre MC y ME en el procesamiento de información visual (Chen et al., 2011). Los resultados apoyan a la similitud en la actividad eléctrica neuronal en ambos subtipos. Este es un buen indicador, ya que la migraña suele llevar consigo asociada sensibilidad a estímulos visuales.

Los potenciales evocados son pruebas que evalúan la integridad de las vías sensitivas o motoras estimuladas (Oken & Phillips, 2009). Estas vías no solo están compuestas por fibras nerviosas, también involucran zonas corticales de procesamiento de la información. Varios estudios de neurofisiología basados en potenciales evocados han demostrado cambios en la actividad eléctrica cerebral en pacientes con migraña (Brighina et al., 2009). Además, se discute la posibilidad de que estos se deban a fenómenos de habituación cerebral defectuosa a estímulos externos. Los cambios en la actividad cerebral suponen cambios a nivel de osciladores neuronales, y por tanto en la activación local en las distintas ROIs definidas en las redes de asociación. Dicha alteración de la actividad local quizás modifique las relaciones presentes en la estructura neurofisiológica de los sujetos con migraña, dando lugar a una red de asociación diferente a la de sujetos sanos. Esto implicaría que los estudios de potenciales evocados podrían ser útiles en la caracterización de la actividad neuronal mediante redes de asociación. En consecuencia, como en este caso no se han hallado diferencias entre MC y ME en estudios basados en potenciales evocados, se podría discutir que no existan diferencias significativas entre los dos subtipos de migraña.

No obstante, se han encontrado diferencias significativas en la conectividad funcional entre MC y ME, concretamente en el grado de nodo (Hsiao et al., 2021). Este estudio mostró diferencias significativas en cortezas somatosensoriales primarias y secundarias, ínsula, corteza cingulada anterior y la corteza frontal medial, todas ellas zonas de procesamiento del dolor. También, existe evidencia de un aumento en los niveles de N-acetil-aspartato en el tálamo izquierdo de pacientes con MC en comparación con ME. Este sustrato biológico podría ser un factor diferencial que desencadene posibles diferencias a nivel de activación local.

### 7.2.3 Análisis de replicabilidad de resultados con artículos de metodología similar

En este caso, se analizaron las alteraciones en la estructura neurofisiológica producidas por la MC y la ME en mujeres (Gutiérrez de Pablo, 2022). El autor emplea una metodología muy similar a la presentada en este TFG; sin embargo, solo se aplica a registros de mujeres. En este estudio los resultados también han sido normalizados por los controles por lo que se aprecian diferencias relativas a los mismos. Los resultados muestran variaciones opuestas de los parámetros de red. En el caso de la MC, la tendencia es muy similar a la obtenida en este estudio, aumentando *CIC* y modularidad, y disminuyendo *PL* y *EVC* con respecto a los controles. Sin embargo, en la red de migraña episódica ocurren cambios opuestos, encontrándose la red de controles en un punto medio entre ambas redes patológicas. Para el caso de MC, no solo son similares los resultados en parámetros de red, sino que gráficamente se puede observar un aumento en la modularidad del clúster principal de activación local, además de la aparición de clústeres de pequeño tamaño correspondientes a el nivel de sincronización global. Por lo tanto, se puede decir que los resultados para el caso de migraña crónica se replican en ambos estudios. En el caso de ME, dado que la migraña tiene mayor prevalencia en mujeres que en hombres, es posible que exista un mecanismo fisiopatológico diferente y que, por tanto, apoye las diferencias en la red de ME. Otro estudio muestra una correlación positiva entre alteraciones en diferentes zonas corticales y factores de gravedad de la migraña, tales como la frecuencia de ataques y el número de años padeciendo migraña (Mainero et al., 2011). Cabe destacar que en ninguno de los dos estudios se ha especificado si los sujetos padecen o no aura asociada a la migraña, por lo tanto, también se le podría atribuir a este hecho las diferencias encontradas. Algunas investigaciones indican la existencia de diferencias en las alteraciones de la conectividad funcional en estado de reposo entre individuos con migraña con aura y sin aura. Estas diferencias involucran tanto el córtex visual como regiones extensas relacionadas con el procesamiento visual, como las áreas frontales medias, la ínsula, la circunvolución cingulada anterior, el lóbulo parietal superior y el cerebelo (Ashina et al., 2021).

## 7.3 Limitaciones

Tanto los resultados obtenidos, como su discusión y análisis están sujetos a una serie de limitaciones que se citan a continuación:

- I. Se ha empleado un método nuevo de normalización, similar al *z-score*, basado en los sujetos de control. A pesar de que ha dado buenos resultados, sería bueno comparar con otras técnicas de normalización de datos. Por ejemplo, sustituir la media y la desviación típica por la mediana y el rango intercuartílico.
- II. Las redes han sido generadas usando el valor absoluto de las correlaciones de *Spearman*, eliminando de esta manera información sobre la tendencia de las correlaciones.

- III. Dado que se emplea un gran número de variables para generar las redes de asociación, es probable que algunas de ellas no aporten información relevante en la caracterización de la actividad eléctrica neuronal. Además, el coste computacional es muy elevado. Por lo tanto, sería interesante aplicar metodologías para identificar qué variables pueden ser más relevantes.
- IV. El algoritmo de disposición de nodos empleado es *Force Atlas 2*. Es posible que introduzca un sesgo en la representación de las redes, añadiendo o eliminando algún parámetro de disposición de nodos que permita que estos se distribuyen de una forma distinta. Sería recomendable explorar diferentes algoritmos de posicionamiento, tales como *Fruchterman-Reingold* u otros algoritmos que se encuentren disponibles en Gephi.
- V. El número de iteraciones de *bootstrap* (50) está limitado por los recursos computacionales disponibles. En consecuencia, el análisis de la estabilidad de las redes es limitado, presentando una menor capacidad de generalización.
- VI. El criterio seguido para diagnosticar MC o ME depende de los días de dolor de cabeza, luego es algo subjetivo y difícilmente medible con exactitud. Pueden existir casos con un número similar de días de dolor de cabeza al mes, que pertenezcan a diferentes subtipos.
- VII. No se ha dividido a los pacientes en función de la fase migrañosa en la que se encuentran (preictal, interictal, ictal o posictal). Esto permitiría apreciar cambios en la estructura neurofisiológica de los sujetos en cada uno de los estados de la enfermedad.

## 7.4 Líneas futuras

Se proponen una serie de líneas futuras para mejorar y/o solventar las limitaciones comentadas anteriormente.

En primer lugar, en futuros estudios sería conveniente generar las redes de asociación con correlaciones positivas y negativas por separado. De esta forma, se representa el tipo de relación que existe entre las variables del estudio, aportando matices adicionales en la caracterización de la estructura neurofisiológica.

En segundo lugar, a pesar de que se consigue caracterizar de forma muy completa la actividad neuronal, en futuros estudios sería conveniente incluir más métricas en el procesado de la señal. No obstante, el coste computacional de las redes sería muy elevado, por lo que habría que depurar el código o adquirir nuevo *hardware*. Además, se podría llevar a cabo una selección de características para escoger aquellos parámetros que aporten más información.

Con el objetivo de mejorar la estabilidad de las redes cuando los grados de asociación son inferiores a 0.8, sería beneficioso considerar aumentar varios aspectos, como el número de iteraciones de *bootstrap*, el número de sujetos y el número de parámetros calculados. No obstante, es importante tener en cuenta que estos cambios

incrementarían el coste computacional del estudio.

Para futuros estudios sería conveniente realizar el análisis con redes de asociación a más de una base de datos para poder contrastar los resultados. También, sería interesante incluir datos longitudinales de los sujetos para poder explorar los cambios en la estructura neurofisiológica a lo largo del tiempo. Además, se podría separar hombres y mujeres en la base de datos, ya que, los resultados obtenidos difieren parcialmente de los presentados en (Gutiérrez de Pablo, 2022).

Otra línea futura sería llevar a cabo una correlación de los días de dolor de cabeza al mes de cada sujeto con los resultados obtenidos. De este modo, se realizará una caracterización de la actividad neuronal más exhaustiva que podría aportar información más relevante sobre las alteraciones de la estructura neurofisiológica causadas por la migraña. Por otro lado, también sería conveniente utilizar registros de EEG de pacientes que se encuentren en diferentes fases de la migraña (preictal, interictal, ictal o posictal), así no solo se caracterizarían los subtipos, sino también las diferentes fases migrañosas.

Las redes de asociación también pueden servir como datos etiquetados para poder diseñar algoritmos de aprendizaje automático y así poder realizar tareas de clasificación. Esto supondría una herramienta de ayuda al diagnóstico, permitiendo así la obtención de un diagnóstico más precoz y, por tanto, conllevaría una reducción del coste sociosanitario.

Por último, esta metodología no solo se puede emplear con la migraña, sino que también con otro tipo de enfermedades neurológicas e incluso no neurológicas, como cardíacas, respiratorias, etc.

## **7.5 Cumplimiento de los objetivos del Trabajo Fin de Grado**

El objetivo principal de este TFG es la caracterización de la estructura neurofisiológica en los 3 grupos de sujetos: controles, MC y ME. Para llevar esto a cabo, se analizan dos niveles (activación local y sincronización global) de dicha estructura en base a métricas derivadas del procesado de señal. Para realizar la caracterización de la actividad neuronal, se analiza la asociación entre los distintos factores involucrados mediante una novedosa técnica: redes de asociación. Para la consecución de este objetivo, se fijaron en el primer capítulo de esta memoria una serie de objetivos específicos. A continuación, se analizará su cumplimiento a lo largo de todo el trabajo:

- I. Se ha realizado una búsqueda de información en artículos científicos, libros y tesis doctorales acerca de la migraña. Se ha llevado a cabo una extensa fase de documentación sobre diagnósticos, tratamientos, fisiopatología y demás aspectos de la enfermedad.
- II. Se ha llevado a cabo otra fase de documentación en la cual se han explorado aspectos teóricos sobre las redes de asociación y la teoría de grafos.
- III. Se ha investigado y aprendido acerca de los softwares Matlab y Gephi.

- IV. Se ha adquirido experiencia en el preprocesado de señales de EEG haciendo uso de filtros digitales y de algoritmos de análisis de las componentes independientes.
- V. Se ha utilizado Matlab para realizar todo el proceso de extracción de información de la señal de EEG y para la generación de las redes de asociación.
- VI. Se han representado redes de asociación basadas en las asociaciones existentes entre los parámetros extraídos del procesado de las señales de EEG. Para ello, se ha hecho uso del software Gephi.
- VII. Se han discutido las redes de asociación obtenidas y se las ha comparado mediante un análisis estadístico de sus parámetros de red.
- VIII. Una vez discutidos los resultados, se han extraído conclusiones sobre el estudio. También, se han determinado las limitaciones y las posibles líneas futuras.

En conclusión, se puede apreciar que los objetivos del TFG han sido cumplidos en su totalidad.

## 7.6 Conclusiones

Tras el análisis de los resultados obtenidos se extraen las siguientes conclusiones sobre el estudio realizado:

- I. La presencia de ambos subtipos de migraña (crónica y episódica) produce alteraciones en la estructura neurofisiológica. Esto permite la diferenciación entre controles y pacientes con migraña mediante la utilización de las redes de asociación, las cuales muestran patrones de organización y estructura de los diferentes niveles neurofisiológicos (activación local, interacción entre pares de regiones y organización de red). Además, las redes han demostrado ser robustas mediante el análisis de estabilidad; por lo tanto, se podrían replicar los resultados con otras bases de datos.
- II. No se aprecian diferencias significativas entre ambos subtipos de migraña analizando esta base de datos con la metodología propuesta.
- III. Se han empleado cuatro parámetros para caracterizar las redes de asociación calculadas: *CIC*, *PL*, modularidad y *EVC*. Sin embargo, no todos tienen la misma relevancia a la hora de diferenciar entre grupos de sujetos. De hecho, el único parámetro en el que los 3 grupos han presentado diferencias estadísticamente significativas es la modularidad. Por lo tanto, este parámetro es más sensible a cambios en la estructura neurofisiológica debida a la aparición de MC y ME.

- IV. La metodología de análisis empleada, basada en redes de asociación, permite el análisis de la actividad neuronal en la migraña a partir de la caracterización de la estructura neurofisiológica.
- V. Las redes de migraña presentan características de *SW*, luego son redes con una topología más óptima, en cuanto a comunicación entre ROIs, que la red de controles. Además, también presentan menor centralidad, por lo que tienen un mayor grado de robustez al poseer en su estructura menos nodos críticos. Por último, las redes de migraña presentan un aumento en la modularidad con respecto a los controles, generando mayor especialización y por tanto menor capacidad de trabajo global.

Estos cambios quizás sean debidos a una reestructuración cerebral mediada por neuroplasticidad para mantener la integridad de la funcionalidad cerebral frente al efecto de la migraña, y así poder mantener los procesos cognitivos a pesar de la patología. Esta reestructuración cerebral podría estar mediada por los siguientes fenómenos biológicos:

- Los pacientes con MC presentan niveles más altos de ácido N-acetil aspartato en el tálamo y la corteza cingular anterior en comparación con los individuos sanos. Por otra parte, se ha detectado que los pacientes que padecen ME presentan un marcado descenso en el metabolismo en varias áreas cerebrales encargadas del procesamiento del dolor durante los ataques de migraña.
- Cambios estructurales en la materia gris y blanca cerebral en zonas encargadas del procesamiento central del dolor (ínsula, las cortezas frontal/prefrontal, temporal, parietal y occipital, la corteza cingulada anterior, los ganglios basales y el cerebelo), que a su vez podrían provocar cambios funcionales en las redes neuronales. Los cambios funcionales quizás alteran los osciladores neuronales causando la característica hiperexcitabilidad cortical presente en pacientes con migraña.

# Glosario de siglas y acrónimos

<b>AAFP:</b>	<i>American Academy of Family Physicians</i>
<b>AAN:</b>	Academia Americana de Neurología
<b>AEC:</b>	<i>Amplitude Envelope Correlation</i>
<b>AINES:</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>AMI:</b>	<i>Auto Mutual Information</i>
<b>AMPP:</b>	<i>American Migraine Prevalence and Prevention</i>
<b>BC:</b>	<i>Betweenness Centrality</i>
<b>BSS:</b>	<i>Blind Source Separation</i>
<b>CASEIB:</b>	Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica
<b>CC:</b>	<i>Closeness Centrality</i>
<b>CDS:</b>	<i>Cortical Depression Spreading</i>
<b>CIC:</b>	Coeficiente de agrupamiento ( <i>Clustering Coefficient</i> )
<b>CPU:</b>	<i>Central Processing Unit</i>
<b>CTM:</b>	Medida de la tendencia central ( <i>Central Tendency Measure</i> )
<b>DCE:</b>	Dipolo de Corriente Equivalente
<b>DTI:</b>	<i>Difussion Tensor Imaging</i>
<b>EcoG:</b>	Electrocorticograma
<b>EEG:</b>	Electroencefalografía
<b>EPOC:</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
<b>ETsE:</b>	Entropía espectral de Escort-Tsallis ( <i>Escort-Tsallis spectral Entropy</i> )
<b>FFT:</b>	<i>Fast Fourier Transform</i>
<b>fMRI:</b>	Imagen por resonancia magnética funcional ( <i>funcional Magnetic Resonance Imaging</i> )

<b>FuzzyEn:</b>	Entropía Difusa ( <i>Fuzzy Entropy</i> )
<b>GBD:</b>	<i>Global Burden Disease</i>
<b>GE:</b>	<i>Graph Entropy</i>
<b>GPU:</b>	<i>Graphic Processing Unit</i>
<b>HFD:</b>	Dimensión fractal de Higuchi ( <i>Higuchi's Fractal Dimension</i> )
<b>IAF:</b>	Frecuencia Alfa Individual ( <i>Individual Alpha Frequency</i> )
<b>IBMS:</b>	<i>International Burden of Migraine Study</i>
<b>ICA:</b>	Análisis de Componentes Independientes ( <i>Independent Component Analysis</i> )
<b>ICDH:</b>	<i>International Classification of Headache Disorders</i>
<b>IHS:</b>	<i>International Headache Society</i>
<b>IMC:</b>	Índice de Masa Corporal
<b>LCR:</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>LFP:</b>	<i>Local Field Potential</i>
<b>MC:</b>	Migraña crónica
<b>ME:</b>	Migraña episódica
<b>MEG:</b>	Magnetoencefalografía
<b>MF:</b>	Frecuencia Mediana ( <i>Median Frequency</i> )
<b>MLD:</b>	Métodos Lineales Distribuidos
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OWD:</b>	Grado ponderado superpuesto ( <i>Overlapping Weighted Degree</i> )
<b>PL:</b>	Longitud del camino ( <i>Path Length</i> )
<b>PLI:</b>	<i>Phase-Lag Index</i>
<b>PRGC:</b>	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
<b>PSD:</b>	Densidad espectral de potencia ( <i>Power Spectrum Density</i> )

<b>qEEG:</b>	Electroencefalografía cuantitativa ( <i>quantitative electroencephalography</i> )
<b>RP:</b>	Potencia Relativa ( <i>Relative Power</i> )
<b>RSE:</b>	Entropía Espectral de Rènyi ( <i>Rènyi Spectral Entropy</i> )
<b>SE:</b>	Entropía espectral ( <i>Spectral Entropy</i> )
<b>SEF95:</b>	Frecuencia del borde espectral del 95% ( <i>Spectral Edge Frequency</i> )
<b>sLORETA:</b>	<i>Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography</i>
<b>SNC:</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SSVEP:</b>	Potenciales Evocados Visuales en Estado Estacionario ( <i>Steady-State Visual Evoked Potentials</i> )
<b>SW:</b>	<i>Small World</i>
<b>TF:</b>	Frecuencia de Transición ( <i>Transition Frequency</i> )
<b>TFG:</b>	Trabajo de Fin de Grado
<b>TsE:</b>	Entropía espectral de Tsallis ( <i>Tsallis spectral Entropy</i> )

# Bibliografía

- Abásolo, D., Hornero, R., Gómez, C., García, M., & López, M. (2006). Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Medical Engineering and Physics*, 28(4), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2005.07.004>
- Al-Nuaimi, A. H. H., Jammeh, E., Sun, L., & Ifeakor, E. (2018). Complexity Measures for Quantifying Changes in Electroencephalogram in Alzheimer's Disease. *Complexity*, 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/8915079>
- Amat, C. B. (2014). Análisis y visualización de redes con Gephi. *Redes. Revista Hispana Para El Análisis de Redes Sociales*, 25(1), 201–209. <http://revistes.uab.cat/redes/article/view/v25-n1-benito>
- Anttila, V., Wessman, M., Kallela, M., & Palotie, A. (2018). Genetics of migraine. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 148). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00031-4>
- Ashina, S., Bentivegna, E., Martelletti, P., & Eikermann-Haerter, K. (2021). Structural and Functional Brain Changes in Migraine. *Pain and Therapy*, 10(1), 211–223. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00240-5>
- Barceló, M., & Cots, J. (2003). Los agonistas de la serotonina (Triptanes) en el tratamiento de la migraña. *Butlletí d'informació Terapèutica*, 15(7), 27–30. <http://www.gencat.es:8000/salut/depsalut/pdf/esbit703.pdf>
- Bashir, A., Lipton, R. B., Ashina, S., & Ashina, M. (2013). Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 81(14), 1260–1268. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32>
- Bastian, M., Heymann, S., & Jacomy, M. (2009). Gephi: An Open Source Software for Exploring and Manipulating Networks. *Proceedings of the International AAAI Conference on Web and Social Media*, 3(1), 361–362. <https://doi.org/10.1609/icwsm.v3i1.13937>
- Becker, H., Albera, L., Comon, P., Haardt, M., Birot, G., Wendling, F., Gavaret, M., Bénar, C. G., & Merlet, I. (2014). EEG extended source localization: Tensor-based vs conventional methods. *NeuroImage*, 96, 143–157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.043>
- Bermúdez, A. N. (2013). Técnicas de procesamiento de EEG para detección de eventos. *Universidad Nacional de La Plata*, 77–78. <https://doi.org/10.35537/10915/32602>
- Biasiucci, A., Franceschiello, B., & Murray, M. M. (2019). Electroencephalography. *Current Biology*, 29(3), R80–R85. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.052>
- Bjørk, M., Stovner, L. J., Hagen, K., & Sand, T. (2011). What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-

- state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(SUPPL. 191), 56–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01545.x>
- Borsboom, D. (2017). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis: An integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 91–121. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>
- Borsboom, D., Cramer, A. O. J., Schmittmann, V. D., Epskamp, S., & Waldorp, L. J. (2011). The Small World of Psychopathology. *PLoS ONE*, 6(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027407>
- Brighina, F., Palermo, A., & Fierro, B. (2009). Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: Relevance for pathophysiology of migraine. *Journal of Headache and Pain*, 10(2), 77–84. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0095-x>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. 10(maRcH). <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Cady, R., & Dodick, D. W. (2002). Diagnosis and treatment of migraine. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(3), 255–261. <https://doi.org/10.4065/77.3.255>
- Cao, Z., Lin, C. T., Chuang, C. H., Lai, K. L., Yang, A. C., Fuh, J. L., & Wang, S. J. (2016). Resting-state EEG power and coherence vary between migraine phases. *Journal of Headache and Pain*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0697-7>
- Carod-artal, F. J., Irimia, P., & Ezpeleta, D. (2012). Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Revista de neurología*, 54(10), 629-637.
- Chen, W.-T., Lin, Y.-Y., Fuh, J.-L., Hämäläinen, M. S., Ko, Y.-C., & Wang, S.-J. (2011). Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. *Brain*, 134(8), 2387–2395. <https://doi.org/10.1093/brain/awr157>
- Clemens, B., Bánk, J., Piros, P., Bessenyey, M., Vető, S., Tóth, M., & Kondákor, I. (2008). Three-dimensional localization of abnormal EEG activity in migraine: A low resolution electromagnetic tomography (LORETA) study of migraine patients in the pain-free interval. *Brain Topography*, 21(1), 36–42. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0061-6>
- Cohen, A. (2006). Biomedical signals: Origin and dynamic characteristics; frequency-domain analysis. In *Medical Devices and Systems* (pp. 1-1-1-22). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420003864-6>

- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, 40(4), 208–218. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>
- Cohen, M. X. (2019). Analyzing Neural Time Series Data. In *Analyzing Neural Time Series Data*. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9609.001.0001>
- Coppola, G., Di Renzo, A., Petolicchio, B., Tinelli, E., Di Lorenzo, C., Parisi, V., Serrao, M., Calistri, V., Tardioli, S., Cartocci, G., Schoenen, J., Caramia, F., Di Piero, V., & Pierelli, F. (2019). Aberrant interactions of cortical networks in chronic migraine. *Neurology*, 92(22), e2550–e2558. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007577>
- Cutrer, F. M., & Huerter, K. (2007). Migraine aura. *Neurologist*, 13(3), 118–125. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000252943.82792.38>
- Da Silva, A., Costa, E. C., Gomes, J. B., Leite, F. M., Gomez, R. S., Vasconcelos, L. P., Krymchantowski, A., Moreira, P., & Teixeira, A. L. (2010). Chronic headache and comorbidities: A two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache*, 50(8), 1306–1312. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01620.x>
- De Haan, W., Van der Flier, W. M., Koene, T., Smits, L. L., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2012). Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 59(4), 3085–3093. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.055>
- de la Iglesia-Vayá, M., Molina-Mateo, J., Escarti-Fabra, M. J., Martí-Bonmatí, L., Robles, M., Meneu, T., Aguilar, E. J., & Sanjuán, J. (2011). Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnética para el estudio de la conectividad cerebral. *Radiología*, 53(3), 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2010.11.007>
- Deza Bringas, L. (2010). La Migraña. *Acta Médica Peruana*, 27(2), 129–136.
- Di Sisto, R. P., Martínez, S., Orellana, R. B., Plastino, A. R., & Plastino, A. (1999). General thermostistical formalisms, invariance under uniform spectrum translations, and Tsallis q-additivity. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 265(3), 590–613. [https://doi.org/10.1016/S0378-4371\(98\)00561-5](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(98)00561-5)
- Ebell, M. H. (2006). Diagnóstico de la migraña Pregunta clínica Resumen de evidencia. 2–6.
- Eguíluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G. A., Baliki, M., & Apkarian, A. V. (2005). Scale-Free Brain Functional Networks. *Physical Review Letters*, 94(1), 018102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.018102>
- Epskamp, S., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018). Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behavior Research Methods*, 50(1), 195–212. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0862-1>
- F. Perea. (2019). Manual Sistema 10/20 Internacional Anexo. 1–4.

<http://liceaga.facmed.unam.mx/deptos/fisiologia/wp-content/uploads/2019/09/UTI-práctica-7-a.-Electroencefalograma.-AnexoManual.pdf>

- Figuroa-Duarte, A. S., & Campbell-Araujo, O. A. (2015). La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*, 32(2), 87–101. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2015/bis152f.pdf>
- Ge, H. T., Liu, H. X., Xiang, J., Miao, A. L., Tang, L., Guan, Q. S., Wu, T., Chen, Q. Q., Yang, L., & Wang, X. S. (2015). Abnormal cortical activation in females with acute migraine: a magnetoencephalography study. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(1), 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.03.033>
- Gomez-Pilar, J., García-Azorín, D., Gomez-Lopez-de-San-Roman, C., Guerrero, Á. L., & Hornero, R. (2020). Exploring EEG Spectral Patterns in Episodic and Chronic Migraine During the Interictal State: Determining Frequencies of Interest in the Resting State. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 21(12), 3530–3538. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa117>
- Gomez-Pilar, J., Martínez-Cagigal, V., García-Azorín, D., Gómez, C., Guerrero, Á., & Hornero, R. (2022). Headache-related circuits and high frequencies evaluated by EEG, MRI, PET as potential biomarkers to differentiate chronic and episodic migraine: Evidence from a systematic review. *Journal of Headache and Pain*, 23(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01465-1>
- Gomez-Pilar, J., Poza, J., Bachiller, A., Gómez, C., Núñez, P., Lubeiro, A., Molina, V., & Hornero, R. (2018). Quantification of Graph Complexity Based on the Edge Weight Distribution Balance: Application to Brain Networks. *International Journal of Neural Systems*, 28(01), 1750032. <https://doi.org/10.1142/S0129065717500320>
- Grandjean, M. (2015). Gephi: Introduction to network analysis and visualisation.
- Guerrero Peral, Á. (2012). Introducción: una paciente con migraña crónica Migraña crónica: manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial. *S21 Www.Neurologia. Com Rev Neurol*, 54(2), 21–29.
- Gutiérrez de Pablo, V. (2021). Análisis multimodal para la caracterización exhaustiva de la huella fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer. Trabajo fin de Máster, Universidad de Valladolid.
- Gutiérrez de Pablo, V., Gómez, C., Poza Crespo, J., Maturana Candelas, A., Gómez Pilar, J., Revilla Vallejo, M., & Hornero Sánchez, R. (2020). Redes de asociación: una nueva forma de explorar la huella fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer. XXXVIII Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2020). ISBN 978-84-09-25491-0, 405–408.
- Gutiérrez-de Pablo, V., Gómez-Pilar, J., Rodríguez-González, V., Poza, J., Guerrero, A. L., Alves-Ferreira, M., N. Pinto, N., Hornero Sánchez, R., & Gómez, C. (2022). Alteraciones patológicas de la estructura neurofisiológica en los diferentes subtipos de migraña en mujeres. XL Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería

- Biomédica (CASEIB 2022). ISBN: 978-84-09-45972-8, 402- 405.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., & Sporns, O. (2008). Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biology*, 6(7), 159. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- Hagmann, P., Kurant, M., Gigandet, X., Thiran, P., Wedeen, V. J., Meuli, R., & Thiran, J.-P. (2007). Mapping Human Whole-Brain Structural Networks with Diffusion MRI. *PLoS ONE*, 2(7), 597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000597>
- Hesterberg, T. (2011). Bootstrap. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, 3(6), 497–526. <https://doi.org/10.1002/wics.182>
- Higuchi, T. (1988). Approach to an Irregular Time Series on the Basis of the Fractal Theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 31, 277–283.
- Hjorth, B. (1970). EEG analysis based on time domain properties. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 29, 306–310. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(70\)90143-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(70)90143-4)
- Hopkins, W. D., Li, X., Crow, T., & Roberts, N. (2017). Vertex- and atlas-based comparisons in measures of cortical thickness, gyrification and white matter volume between humans and chimpanzees. *Brain Structure and Function*, 222(1), 229–245. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1213-1>
- Hsiao, F.-J., Chen, W.-T., Liu, H.-Y., Wang, Y.-F., Chen, S.-P., Lai, K.-L., Hope Pan, L.-L., Coppola, G., & Wang, S.-J. (2021). Migraine chronification is associated with beta-band connectivity within the pain-related cortical regions: a magnetoencephalographic study. *PAIN*, 162(10), 2590-2598. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002255>
- Issn, J., & Biom, S. (2010). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de Honduras*. 7(1), 1–7.
- Jacomy, M., Venturini, T., Heymann, S., & Bastian, M. (2014). ForceAtlas2, a continuous graph layout algorithm for handy network visualization designed for the Gephi software. *PLoS ONE*, 9(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098679>
- Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer’s disease. *Progress in Neurobiology*, 194, 101878. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878>
- Jimeno, N., Gomez-Pilar, J., Poza, J., Hornero, R., Vogeley, K., Meisenzahl, E., Haidl, T., Rosen, M., Klosterkötter, J., & Schultze-Lutter, F. (2020). Main symptomatic treatment targets in suspected and early psychosis: new insights from network analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4), 884–895. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz140>
- Jimeno, N., Gomez-Pilar, J., Poza, J., Hornero, R., Vogeley, K., Meisenzahl, E., Haidl,

- T., Rosen, M., Klosterkötter, J., & Schultze-Lutter, F. (2020). Main symptomatic treatment targets in suspected and early psychosis: New insights from network analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 46(4), 884–895. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz140>
- Katsarava, Z., Buse, D. C., Manack, A. N., & Lipton, R. B. (2012). Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 16(1), 86–92. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0233-z>
- Katz, M. J. (1988). Fractals and the analysis of waveforms. *Computers in Biology and Medicine*, 18(3), 145–156. [https://doi.org/10.1016/0010-4825\(88\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0010-4825(88)90041-8)
- Kim, J., Kim, S., Suh, S.-I., Koh, S.-B., Park, K.-W., & Oh, K. (2010). Interictal Metabolic Changes in Episodic Migraine: A Voxel-Based FDG-PET Study. *Cephalalgia*, 30(1), 53–61. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01890.x>
- Kolaczyk, E. D., & Csárdi, G. (2020). *Statistical Analysis of Network Data with R* (Second Edition). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-44129-6>
- Kossakowski, J. J., Epskamp, S., Kieffer, J. M., van Borkulo, C. D., Rhemtulla, M., & Borsboom, D. (2016). The application of a network approach to Health-Related Quality of Life (HRQoL): introducing a new method for assessing HRQoL in healthy adults and cancer patients. *Quality of Life Research*, 25(4), 781–792. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1127-z>
- Lai, M., Demuru, M., Hillebrand, A., & Fraschini, M. (2018). A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks. *Scientific Reports*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30869-w>
- Lai, M., Demuru, M., Hillebrand, A., & Fraschini, M. (2018). A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks. *Scientific Reports*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30869-w>
- Liao, X., Vasilakos, A. V., & He, Y. (2017). Small-world human brain networks: Perspectives and challenges. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 286–300. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.018>
- Lioi, G., Butet, S., Fleury, M., Bannier, E., Lécuyer, A., Bonan, I., & Barillot, C. (2020). A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14(February), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00037>
- Lisicki, M., D’Ostilio, K., Coppola, G., Nonis, R., Maertens de Noordhout, A., Parisi, V., Magis, D., & Schoenen, J. (2020). Headache Related Alterations of Visual Processing in Migraine Patients. *The Journal of Pain*, 21(5–6), 593–602. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.08.017>
- Lubeiro, A., Gomez-Pilar, J., Martín, O., Palomino, A., Fernández, M., González-Pinto, A., Poza, J., Hornero, R., & Molina, V. (2017). Variation at NRG1 genotype related to modulation of small-world properties of the functional cortical network. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(1), 25–32.

<https://doi.org/10.1007/s00406-015-0659-0>

- MacFarland, T. W., & Yates, J. M. (2016). Introduction to Nonparametric Statistics for the Biological Sciences Using R. In Introduction to Nonparametric Statistics for the Biological Sciences Using R. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-30634-6>
- Mainero, C., Boshyan, J., & Hadjikhani, N. (2011). Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of Neurology*, 70(5), 838–845. <https://doi.org/10.1002/ana.22537>
- Manack, A., Buse, D. C., Serrano, D., Turkel, C. C., & Lipton, R. B. (2011). Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*, 76(8), 711–718. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820d8af2>
- Márquez, E. A., González, M. G., & Guezala, M. A. T. (2019). Diagnostic protocol for acute vision decline. *Medicine (Spain)*, 12(91), 5364–5369. <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.11.023>
- Martí. (1988). Medidas en el sistema nervioso y muscular. In *Introducción a la Bioingeniería*. Marcombo Boixareu.
- Medrano, F., Berrocal, A., & Figuerola, C. G. (2011). Visualización de Grafos Web. 1–24.
- Monge, J., Gómez, C., Poza, J., Fernández, A., Quintero, J., & Hornero, R. (2015). MEG analysis of neural dynamics in attention-deficit/hyperactivity disorder with fuzzy entropy. *Medical Engineering and Physics*, 37(4), 416–423. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2015.02.006>
- Montesinos, L., Castaldo, R., & Pecchia, L. (2018). On the use of approximate entropy and sample entropy with centre of pressure time-series. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 15(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12984-018-0465-9>
- Morales, G., & Artieda, J. (2010). Clinical Neurophysiology: past, present, future. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(0), 9–12. <https://doi.org/10.23938/assn.0153>
- Naik, G. R. (2011). An overview of independent component analysis and its applications. *Informatica (Ljubljana)*, 35(1), 63–81.
- Nappi, R. E., Tiranini, L., Sacco, S., De Matteis, E., De Icco, R., & Tassorelli, C. (2022). Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*, 11(8), 18–25. <https://doi.org/10.3390/cells11081355>
- Nappi, R. E., Tiranini, L., Sacco, S., De Matteis, E., De Icco, R., & Tassorelli, C. (2022). Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*, 11(8), 18–25. <https://doi.org/10.3390/cells11081355>

- Niddam, D. M., Lai, K.-L., Tsai, S.-Y., Lin, Y.-R., Chen, W.-T., Fuh, J.-L., & Wang, S.-J. (2018). Neurochemical changes in the medial wall of the brain in chronic migraine. *Brain*, 141(2), 377–390. <https://doi.org/10.1093/brain/awx331>
- Novo, C., Chacón Guitiérrez, L., & Barradas Bribiesca, J. A. (2010). Mapeo Electroencefalográfico y Neurofeedback. February 2010, 371–412.
- Núñez, P., Poza, J., Gómez, C., Rodríguez-González, V., Hillebrand, A., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2019). Characterizing the fluctuations of dynamic resting-state electrophysiological functional connectivity: Reduced neuronal coupling variability in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease. *Journal of Neural Engineering*, 16(5). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab234b>
- Oken, B. S., & Phillips, T. S. (2009). Evoked Potentials: Clinical. In *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 19–28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00587-8>
- Olesen, J. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Olesen, J., Evers, S., Charles, A., Hershey, A., Lipton, R., First, M., Bolay, H., Lantéri-Minet, M., MacGregor, E., Takeshima, T., & Schytz, H. (2013). III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas. International Headache Society, 23–55.
- Olsen, T. S. (1995). Pathophysiology of the migraine aura: The spreading depression theory. *Brain*, 118(1), 307. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.307>
- Onaral, B., & Cohen, A. (2006). Biomedical signals. *Medical Devices and Systems* (3rd ed., pp. 1–22). CRC Press.
- Ouyang, C. Sen, Chiang, C. T., Yang, R. C., Wu, R. C., & Lin, L. C. (2020). Quantitative electroencephalogram analysis of frontal cortex functional changes in patients with migraine. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 36(7), 543–551. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12213>
- Palacios, L. (2002). Breve historia de la electroencefalografía. *Acta Neurológica Colombiana*, 2(2), 104–107.
- Pan, L. L. H., Hsiao, F. J., Chen, W. T., & Wang, S. J. (2022). Resting State Electrophysiological Cortical Activity: A Brain Signature Candidate for Patients with Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 26(4), 289–297. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01030-0>
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Pereira, N., & Janis, J. E. (2019). Migraña: Efectividad del Tratamiento Quirúrgico.

- Revisión de la Literatura. Revista de Cirugía, 71(6), 578–584.  
<https://doi.org/10.35687/s2452-45492019006569>
- Picton, T. W., & Mazaheri, A. (2006). Electroencephalography (EEG). Encyclopedia of Cognitive Science, 5. <https://doi.org/10.1002/0470018860.s00309>
- Poza, J. (2008). Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer. Tesis Doctoral, Universidad de Valladolid.
- Poza, J., Gómez, C., Bachiller, A., & Hornero, R. (2012). Spectral and Non-Linear Analyses of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Alzheimer's Disease. Journal of Healthcare Engineering, 3(2), 299–322.
- Poza, J., Hornero, R., Abásolo, D., Fernández, A., & García, M. (2007). Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. Medical Engineering and Physics, 29(10), 1073–1083.  
<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.11.006>
- Poza, J., Hornero, R., Escudero, J., Fernández, A., & Sánchez, C. I. (2008). Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with alzheimer's disease using spectral entropies. Annals of Biomedical Engineering, 36(1), 141–152.  
<https://doi.org/10.1007/s10439-007-9402-y>
- Raghavendra, B. S., & Narayana Dutt, D. (2009). A note on fractal dimensions of biomedical waveforms. Computers in Biology and Medicine, 39(11), 1006–1012.  
<https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2009.08.001>
- Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R. M., & Alonso, M. T. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. Anales Del Sistema Sanitario de Navarra, 32 Suppl 3, 69–82.  
<https://doi.org/10.4321/s1137-66272009000600006>
- Revilla-Vallejo, M., Poza, J., Gomez-Pilar, J., Hornero, R., Tola-Arribas, M. Á., Cano, M., & Gómez, C. (2021). Exploring the alterations in the distribution of neural network weights in dementia due to Alzheimer's disease. Entropy, 23(5), 1–16.  
<https://doi.org/10.3390/e23050500>
- Rodríguez, N. S. B. (2009). Fisiopatogenia de la migraña. Dolor, Clinica y Terapia, 6(2), 16–19.
- Rodríguez-González, V., Gómez, C., Hoshi, H., Shigihara, Y., Hornero, R., & Poza, J. (2021). Exploring the Interactions Between Neurophysiology and Cognitive and Behavioral Changes Induced by a Non-pharmacological Treatment: A Network Approach. Frontiers in Aging Neuroscience, 13, 1–15.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.696174>
- Rodríguez-González, V., Gómez, C., Shigihara, Y., Hoshi, H., Revilla-Vallejo, M., Hornero, R., & Poza, J. (2020). Consistency of local activation parameters at sensor- and source-level in neural signals. Journal of neural engineering, 17(5), 056020. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/abb582>

- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rubinov, M., Sporns, O., van Leeuwen, C., & Breakspear, M. (2009). Symbiotic relationship between brain structure and dynamics. *BMC Neuroscience*, 10(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-55>
- Ruiz-Gómez, S. J., Gómez, C., Poza, J., Gutiérrez-Tobal, G. C., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2018). Automated multiclass classification of spontaneous EEG activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Entropy*, 20(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/e20010035>
- S.K., A. (2009). Spectrum of illness: Understanding biological patterns and relationships in chronic migraine. *Neurology*, 72(5 SUPPL. 1), S8–S13.
- Sáenz, K., & Tamez, G. (2014). Métodos y técnicas cualitativas y cuantitativas aplicables a la investigación en ciencias sociales. In *Métodos Y Técnicas Cualitativas Y Cuantitativas Aplicables a La Investigación En Ciencias Sociales*.
- Safi, M. S., & Safi, S. M. M. (2021). Early detection of Alzheimer's disease from EEG signals using Hjorth parameters. *Biomedical Signal Processing and Control*, 65(February 2020), 102338. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102338>
- Saramäki, J., Kivelä, M., Onnela, J. P., Kaski, K., & Kertész, J. (2007). Generalizations of the clustering coefficient to weighted complex networks. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 75(2), 2–5. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.027105>
- Sarkar, P., Laskar, N. M., Nath, S., Baishnab, K. L., & Chanda, S. (2018). Offset voltage minimization based circuit sizing of CMOS operational amplifier using whale optimization algorithm. *Journal of Information and Optimization Sciences*, 39(1), 83–98. <https://doi.org/10.1080/02522667.2017.1372913>
- Sazgar, M., & Young, M. G. (2019). Absolute Epilepsy and EEG Rotation Review: Essentials for Trainees. In *Absolute Epilepsy and EEG Rotation Review: Essentials for Trainees*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03511-2>
- Schwedt, T. J., Chiang, C. C., Chong, C. D., & Dodick, D. W. (2015). Functional MRI of migraine. *The Lancet Neurology*, 14(1), 81–91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70193-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70193-0)
- Smyth, V. O. G., & Winter, A. L. (1964). The EEG in migraine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 16(1–2), 194–202. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(64\)90038-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(64)90038-0)
- Solano Mora, A., Ramírez Vargas, X., & Solano Castillo, A. (2020). Actualización de la Migraña. *Revista Medica Sinergia*, 5(4), e447. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i4.447>

- Song, J., Davey, C., Poulsen, C., Luu, P., Turovets, S., Anderson, E., Li, K., & Tucker, D. (2015). EEG source localization: Sensor density and head surface coverage. *Journal of Neuroscience Methods*, 256, 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.015>
- Spierings, E. L. H. (2003). Pathogenesis of the migraine attack. *Clinical Journal of Pain*, 19(4), 255–262. <https://doi.org/10.1097/00002508-200307000-00009>
- Stam, C. J. (2004). Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: ¿a ‘small-world’ network? *Neuroscience Letters*, 355(1–2), 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.10.063>
- Stam, C. J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, 116(10), 2266–2301. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2005.06.011>
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1067–1087. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Stam, C. J., De Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., Van Cappellen Van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P. A., De Munck, J. C., Van Dijk, B. W., Berendse, H. W., & Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Brain*, 132(1), 213–224. <https://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Stam, C., Jones, B., Nolte, G., Breakspear, M., & Scheltens, P. (2006). Small-World Networks and Functional Connectivity in Alzheimer’s Disease. *Cerebral Cortex*, 17(1), 92–99. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj127>
- Stewart, W. F., Simon, D., Shechter, A., & Lipton, R. B. (1995). Population variation in migraine prevalence: A meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48(2), 269–280. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00128-D](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00128-D)
- Stovner, L. J., Hagen, K., Linde, M., & Steiner, T. J. (2022). The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*, 23(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- Tijms, B. M., Wink, A. M., de Haan, W., van der Flier, W. M., Stam, C. J., Scheltens, P., & Barkhof, F. (2013). Alzheimer’s disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 2023–2036. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.020>

- Till, R. (1992). Introduction to EDI. Proceeding of the Conference on Offshore Safety Response to Cullen, 1–12.
- Visens, L. S. (2014). Actualización en la prevención y tratamiento de la migraña. *Medicina (Argentina)*, 74(2), 147–157.
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., AlMazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., ... Murray, C. J. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Wagemakers, A., Fernández Sanjuán, M., M. Buldú, J., de Luis, O., & Coloma, A. (2011). Redes genéticas sintéticas: De lo simple a lo complejo. *Revista Española De Física*, 21(3).
- Wang. (2011). Sustained activity in hierarchical modular neural networks: self-organized criticality and oscillations. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 17(1), 92–99. <https://doi.org/10.3389/fncom.2011.00030>
- Wu, T., Fan, J., Chen, Y., Xiang, J., Zhu, D., Zhang, J., Shi, J., & Jiang, T. (2018). Interictal Abnormalities of Neuromagnetic Gamma Oscillations in Migraine Following Negative Emotional Stimulation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00169>
- Yu, M., Engels, M. M. A., Hillebrand, A., Van Straaten, E. C. W., Gouw, A. A., Teunissen, C., Van Der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2017). Selective impairment of hippocampus and posterior hub areas in Alzheimer's disease: An MEG-based multiplex network study. *Brain*, 140(5), 1466–1485. <https://doi.org/10.1093/brain/awx050>