



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Psicologia

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Habituaçión Auditiva en Pacientes con Migraña

Sergio Antonio Littarelli Nievas

**Grau de Psicologia**

Any acadèmic 2015-16

DNI de l'alumne: X5076888Y

Treball tutelat per Carolina Sitges Quirós  
Departament de Psicologia

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Paraules clau del treball:

Migraña, habituación auditiva, modulación sensorial, potenciales evocados, excitabilidad cortical, ERPs, P50, N100, P300.

# Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Métodos.....</b>	<b>6</b>
2.1. Participantes.....	6
2.2. Protocolo de estimulación auditiva.....	7
2.3. Registro de la actividad cerebral mediante electroencefalografía.....	7
2.4. Procesamiento de los datos.....	8
2.5 Análisis estadístico.....	8
<b>3. Resultados.....</b>	<b>9</b>
3.1. Datos sociodemográficos y clínicos.....	9
3.2. Habitación cortical auditiva.....	10
3.3. Excitabilidad cortical auditiva.....	10
3.4. Velocidad de procesamiento de la información.....	11
<b>4. Discusión.....</b>	<b>13</b>
<b>5. Referencias.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Anexos.....</b>	<b>23</b>

# Habitación Auditiva en Pacientes con Migraña

Sergio Antonio Littarelli Nievas

## Resumen

La migraña es una enfermedad frecuente caracterizada por episodios de cefalea intensa y de compleja etiología, en la que se ha propuesto que el estudio de la actividad cerebral cortical puede tener un papel relevante en su comprensión. El objetivo del presente estudio es examinar la actividad cerebral elicitada por un paradigma de estimulación auditiva emparejada en pacientes con migraña durante la fase interictal, analizando el proceso de habituación, la excitabilidad cortical y la velocidad del procesamiento de la información. Diez personas con migraña (8 mujeres) de edades comprendidas entre los  $24.63 \pm 4.88$  años, y diez personas sanas (8 mujeres) de edades comprendidas entre los  $24.04 \pm 3.92$  participaron en una sesión durante la cual la actividad cerebral fue registrada mediante electroencefalografía mientras se presentaron 40 ensayos de estímulos auditivos emparejados binauralmente de 70 dB de intensidad. Se encontraron diferencias en la excitabilidad cortical en los componentes P50 y N100, apuntando hacia una hiperexcitabilidad en migraña, así como una mayor latencia en el componente N100 en los controles sanos. No se encontraron diferencias significativas en el proceso de habituación entre los pacientes con migraña y el grupo control. Estos resultados apoyan parcialmente lo hallado en diversos estudios realizados hasta la fecha. Las diferentes limitaciones y posibles líneas futuras son discutidas.

**Palabras clave:** Migraña, habitación auditiva, modulación sensorial, excitabilidad cortical, potenciales evocados, ERPs, P50, N100, P300.

## **Abstract**

Migraine is a common disease characterized by episodes of severe headache and complex etiology, in which it has been proposed that the study of cerebral cortical activity may play an important role in their understanding. The aim of this study is to examine brain activity elicited by a paired auditory stimulation paradigm in migraineurs during the interictal phase, analyzing the habituation process, cortical excitability and information processing velocity. Ten migraine patients (8 females) aged  $24.63 \pm 4.88$  years, and ten healthy subjects (8 females) aged  $24.04 \pm 3.92$  participated in a session during which brain activity was recorded using electroencephalography while 40 paired auditory stimuli trials were presented binaurally at 70 dB. Differences in cortex excitability were found in P50 and N100 components, pointing towards an hyperexcitability in migraine, and a longer latency in N100 at the control group. No significant differences in the habituation process between migraineurs and control group were found. These results confirm partially what was found in several studies to date. The various limitations and possible future research directions are discussed.

**Key words:** Migraine, auditory habituation, sensory gating, cortical excitability, event-related potentials, ERPs, P50, N100, P300.

## 1. Introducción

La migraña, como un tipo de cefalea primaria, es una enfermedad paroxística recurrente caracterizada por ataques (período ictal) y períodos libres de dolor variables (interictales). La fase ictal se caracteriza por la aparición de un tipo dolor de cabeza comúnmente unilateral de carácter pulsátil e intenso, que suele afectar a la región periorbitaria, frontotemporal y en menor medida, a la región occipital. Además, en ocasiones este dolor irradia hacia zonas oculares o mandibulares (Sharav & Benoliel, 2011). Estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia y enorme impacto socioeconómico y personal. Según el *Global Burden of Disease Study* (Vos et al., 2015), es el tercer trastorno más prevalente y la sexta causa de incapacidad en el mundo, medido por años vividos con discapacidad. La Organización Mundial de la Salud [OMS] (2011) calcula que a nivel mundial, el 11% de los adultos padecen migraña, con una tasa tres veces más alta en mujeres que en hombres. La combinación de una prevalencia alta, un dolor intenso y síntomas neurológicos debilitantes aumenta la repercusión social de la migraña por encima de la de otras cefaleas primarias (Sharav & Benoliel, 2011), la cual, además, se ha visto asociada a elevados niveles de depresión y ansiedad (Ligthart et al., 2013).

La fisiopatología de la migraña es compleja y no se comprende completamente. Se sabe que involucra centros de control a nivel del tronco cerebral y que implica la activación del sistema trigémino-vascular. En este sistema juegan un papel importante los aferentes trigeminales y la dilatación de los vasos meníngeos. Esta dilatación está asociada a una inflamación neurógena y a una liberación de péptidos vasoactivos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que es un potente vasodilatador (Cutrer & Smith, 2013; Sharav & Benoliel, 2011). Por otro lado, la disfunción de la excitabilidad cortical parece jugar un papel importante en la etiopatogénesis de la migraña. Técnicas neurofisiológicas como los potenciales evocados (ERPs, en inglés), y más recientemente, las técnicas de estimulación cerebral no invasivas como la estimulación magnética transcraneal (TMS, en inglés) y la estimulación transcraneal con corriente directa (TDCS, en inglés) han hecho contribuciones importantes a la comprensión de esta patología (Brighina et al., 2009).

La habituación representa la forma de aprendizaje implícito más simple, permitiendo a los organismos aprender características de los estímulos nuevos. En estudios con modelos animales, cuando un nuevo estímulo es presentado, si es irrelevante o inocuo, después de una exposición sucesiva, el animal lo ignora (Brighina et al., 2009). Este fenómeno está considerado como útil para el estudio de los sustratos neurales de la conducta, los mecanismos de los procesos de

aprendizaje, o el procesamiento de la información del Sistema Nervioso Central (SNC) (Coppola et al., 2013). La habituación puede ser estudiada en humanos por medio de la estimulación por ERPs. Esta habituación se expresa por una reducción en la amplitud de la respuesta evocada a una estimulación repetitiva y se observa en sujetos sanos, mientras que se ha visto consistentemente deteriorada en pacientes con migraña (Brighina et al., 2009). Esta alteración en la respuesta de habituación ha sido descrita en estudios de potenciales auditivos (Ambrosini et al., 2003; Singh et al., 2015; Wang, Timsit-Berthier & Schoenen, 1996;), visuales (Chen et al., 2009; Coppola et al., 2007; Di Clemente et al., 2005; Evers et al., 1997; Sand & Vingen, 2000), somatosensoriales (Coppola et al., 2005; Coppola et al., 2010; Ozkul & Uckardes, 2002) y nociceptivos por medio de las técnicas de potenciales evocados por láser (Tommaso, 2008). Además, se ha visto que la habituación deteriorada afecta también a las actividades reflejas, como el reflejo de parpadeo, inducido tanto por una estimulación somatosensorial (De Marinisa, Pujiaa, Natalea, D'arcangelob & Accorneroa, 2003) como nociceptiva, donde además se encontró una habituación normalizada en el periodo ictal (Katsarava, Giffin, Diener & Kaube, 2003; Di Clemente, Coppola, Magis, Fumal, De Pasqua & Schoenen, 2005; Di Clemente et al., 2007). Esta falta de habituación se ha encontrado también en otras enfermedades como la fibromialgia (Choi, Lim, Kim & Chung, 2016; Montoya et al., 2006) y algunos trastornos psicopatológicos como la esquizofrenia, (Akdag et al., 2003; García-Anaya, Apiquian y Fresán, 2006; Meincke, Light, Geyer, Braff & Gouzoulis-Mayfrank, 2004; Taiminen et al., 2000; Williams, Blackford, Luksik, Gauthier & Heckers, 2013), la depresión (Michael et al., 2004; Taiminen et al., 2000), el trastorno esquizotípico (Cadenhead, Geyer & Braff, 1993) y el trastorno límite de la personalidad (Norra et al., 2003).

Coppola et al. (2005) propusieron que el mecanismo fisiopatológico de este déficit en la habituación en diferentes modalidades sensoriales podía estar causado por una actividad rítmica anormal entre el córtex y el tálamo, a la que nombraron disritmia tálamo-cortical. Más recientemente, en una extensa revisión, Coppola et al. (2013) se reafirmaron en esta hipótesis, y concluyeron que esta disritmia además explicaría el hecho de que este procesamiento de la información anormal alcanza su máximo pocos días antes del comienzo del ataque de migraña y se normaliza durante el ataque (fase ictal). Anteriormente, Schoenen et al. (1996) propusieron la teoría del “techo” de la activación neuronal, para explicar la falta de habituación en migraña como consecuencia de un reducido nivel de pre-activación en la corteza sensorial. En este sentido, se han obtenido resultados a favor de esta hipótesis analizando las oscilaciones de alta frecuencia (HFOs, en inglés), tanto para la modalidad somatosensorial (Coppola et al., 2005), como ante estímulos visuales (Coppola et al., 2007). Además los autores encontraron una reducida amplitud en el

componente temprano de las HFOs en potenciales evocados somatosensoriales, debida a una activación tálamo-cortical, así como una reducida habituación en el componente tardío de las bandas de oscilaciones gamma (GBOs, en inglés) en potenciales evocados visuales, debida a una activación cortical visual. Más evidencias a favor de la teoría comentada anteriormente las han presentado Ambrosini et al. (2003). Estudiando potenciales evocados auditivos, estos autores encontraron que los pacientes con migraña presentaban unas respuestas cerebrales de menor amplitud ante un primer bloque de estímulos en los componentes N100 (60-150 ms post-estímulo), y P200 (120-200 ms post-estímulo), con una estimulación auditiva de 50, 60 y 70 dB. Los autores concluyen que si la migraña estuviera caracterizada por una hiperexcitabilidad de la corteza auditiva, existiría una amplitud mayor en estos pacientes en relación a los controles en este primer bloque de estímulos. Cabe destacar, sin embargo, que la existencia de un nivel de pre-activación cortical reducido no ha sido confirmado por otros autores (Sand & Vingen, 2000; Lang, Kaltenhäuser, Neundörfer & Seidler, 2004).

Este déficit de habituación se ha encontrado en diversos componentes de los ERPs auditivos. Así, por ejemplo, Singh et al. (2015), mediante un paradigma tipo *oddball*, en el que se presentaron tonos puros binauralmente a una intensidad de 70 dB y una frecuencia de 0.5 Hz, hallaron un aumento de latencia del componente P300 en los ERPs auditivos en pacientes con migraña, cefalea tensional y cefalea en racimos. Por otro lado, Siniatchkin, Kropp & Gerber (2003), utilizando un paradigma combinado de condicionamiento-evaluación y un paradigma tipo *oddball*, encontraron un déficit de habituación del componente P50 en la condición del estímulo distractor (“*non-target*”), y una habituación reducida de la onda P300 en la condición del estímulo diana (“*target*”), concluyendo que existen alteraciones en el procesamiento de la información tanto a un nivel automático, como en niveles cognitivos. Judit, Sandor & Schoenen (2000) hallaron un déficit de habituación ante estímulos auditivos, reflejado por una elevada dependencia a la intensidad entre el estímulo auditivo y los ERPs, donde además se vio un proceso de normalización durante la fase ictal. En esta misma línea, Ambrosini, De Pasqua, Áfra, Sandor & Schoenen (2001) hallaron una habituación reducida del potencial evocado auditivo P50 mediante un paradigma de estimulación auditiva en el cual se presentaron estímulos auditivos emparejados.

Dada esta falta de consenso sobre los mecanismos neurofisiológicos implicados en la migraña, el objetivo de este estudio es examinar la actividad cerebral elicitada por un paradigma de estimulación auditiva emparejada en pacientes con migraña durante la fase interictal, analizando la habituación de la respuesta cerebral en varias ventanas temporales posteriores a la presentación de

los estímulos auditivos emparejados y, por tanto, estudiando la capacidad para inhibir información sensorial irrelevante. Mediante el análisis de las amplitudes de los ERPs también se desea analizar la excitabilidad cortical ante esta estimulación auditiva, y, finalmente, con el objetivo de estudiar la velocidad de procesamiento de la información, se analizarán las latencias de los ERPs. En base a la literatura existente acerca de este tema expuesta anteriormente, se espera encontrar una habituación reducida en un grupo de pacientes con migraña en comparación a un grupo control de sujetos sanos en los componentes P50, N100 y P300 de los potenciales evocados auditivos, junto con una menor amplitud en los ERPs en los componentes P50 y N100, indicando un nivel reducido de pre-activación cortical. Por último esperamos encontrar una mayor latencia en el componente P300 en los pacientes con migraña en relación al grupo control, asociada a una ralentización del procesamiento de la información.

## **2. Métodos**

### ***2.1. Participantes***

La muestra final estaba formada por 10 personas con migraña (8 mujeres) de edades comprendidas entre los  $24.63 \pm 4.88$  años, y 10 personas sanas (8 mujeres) de edades comprendidas entre los  $24.04 \pm 3.92$  años. Los criterios de exclusión fueron estar embarazada, presentar alguna enfermedad neurológica, consumir opioides, presentar historia de abuso de alcohol, y/o presentar otra enfermedad asociada a dolor. En el grupo control, además se excluyeron aquellos sujetos que presentaban dolores de cabeza con regularidad (más de uno al mes) o presentaban parientes de primer grado con migraña. Una paciente con migraña reportó padecer un enfermedad de dolor comórbido (dolor cervical) y un sujeto control reportó padecer una media de cuatro episodios de cefalea al mes, por lo que ambos participantes fueron excluidos de la muestra inicial. Todos los participantes completaron las versiones en castellano del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) (Beck, Steer & Brown, 1996), del Inventario de Estado-Rasgo de Ansiedad (STAI) (Spielberger, 1968) y del Inventario de Lateralidad de Edimburgo (EHI) (Oldfield, 1971; Bryden, 1977). Los pacientes con migraña también contestaron un cuestionario breve creado para esta investigación, con el objetivo de conocer las características básicas de la migraña. A todos los participantes se les tomó la presión arterial y la temperatura justo antes del registro electroencefalográfico, como variables de control. En el momento del reclutamiento, los sujetos fueron informados de los detalles del estudio mediante un folleto informativo sobre las características y objetivos del estudio. Una vez que los sujetos aceptaron participar, cada sujeto entregó un consentimiento escrito. Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de

Helsinki (1991) y fue aprobado por el Comité Ético de la Universitat de les Illes Balears.

## ***2.2. Protocolo de estimulación auditiva***

El experimento completo consistió en un registro de 8 minutos de duración. En este tiempo se presentaron 40 ensayos. Un ensayo consistió en dos estímulos idénticos (S1 y S2) proporcionados con un intervalo interestimular aleatorizado de  $550 \text{ msec} \pm 50 \text{ msec}$ , y separados por un intervalo fijo de 12 segundos. El estímulo auditivo consistió en dos tonos de 1000 Hz a 70 dB aproximadamente y 100 ms de duración, presentados a través de auriculares circumaurales, mientras el sujeto permanecía sentado en un sillón, dentro de una cabina con aislamiento acústico y electromagnético, observando una cruz de fijación en una pantalla situada en el centro de su campo visual. Al final del experimento se comprobó que ninguno de los sujetos hubiera experimentado algún dolor o molestia por la técnica de estimulación.

## ***2.3. Registro de la actividad cerebral mediante electroencefalografía***

La actividad cerebral se registró mediante un equipo electroencefalográfico monopolar de 17 electrodos colocados acorde con el Sistema Internacional 10-20, y con los electrodos de referencia en los mastoides. Sólo los datos de 6 electrodos localizados sobre la línea central (C3, Cz y C4), y el área frontal (F3, Fz y F4) fueron analizados estadísticamente para el propósito de este estudio. También se contó con un canal de registro electrooculográfico, obtenido localizando un electrodo por encima y otro por debajo del ojo izquierdo, con el objetivo de controlar los artefactos producidos por los movimientos oculares y más concretamente, por los parpadeos. El electrodo de tierra estaba situado posteriormente a la localización del electrodo Fpz. La impedancia se mantuvo por debajo de 10 KOhms. Las señales fueron amplificadas mediante el amplificador BrainAmp (Brain Products, Munich, Alemania) a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. La señal electroencefalográfica fue segmentada en periodos de 600 milisegundos de duración (-100 - 500 ms relativos al inicio del estímulo), también se corrigieron los artefactos por movimientos oculares (según Gratton & Coles, 1983). Posteriormente, la señal fue filtrada digitalmente (filtro de paso bajo de 0.5 Hz, filtro de paso alto de 30 Hz) y filtro tipo Notch de 50 Hz. Se corrigieron artefactos descartando amplitudes fuera del rango entre  $100\mu\text{V}$  y  $-100\mu\text{V}$ . Además se realizó una corrección en relación a la línea base (-100 ms). Finalmente, se realizó el promedio de las amplitudes en cada canal para el primer estímulo del par (S1) y el segundo (S2).

#### **2.4. Procesamiento de los datos**

Las amplitudes de los ERPs auditivos fueron analizadas en tres ventanas temporales posteriores al inicio de cada condición estimular (S1 y S2) y para cada grupo (Migraña y Control). Dado que la inspección visual de los componentes analizados mostraba diferencias de latencia, se usaron ventanas temporales diferentes para la condición S1 y S2. Para la condición S1, se examinaron las amplitudes globales máximas de los componentes P50 (comprendido entre los 43-109 ms), N100 (comprendido entre los 116-177 ms) y P300 (comprendido entre los 196-310 ms). Para la condición S2, se examinaron los mismos componentes, pero en el caso del componente P50, la ventana temporal se situó entre los 30-85 ms, para el componente N100, entre los 115-167 ms, y para el componente P300, entre los 166-260 ms.

#### **2.5. Análisis estadístico**

Para examinar la habituación cortical auditiva, se realizó la resta en los datos de amplitud de S2-S1, y se analizaron estadísticamente en cada uno de los componentes de los ERPs por separado, usando el factor entre «Grupo» (Migraña vs. Control) y el factor intra «Localización del electrodo» (6 electrodos). Para examinar la excitabilidad cortical auditiva, se analizó estadísticamente la amplitud en cada uno de los componentes y en cada uno de los estímulos por separado, usando el factor entre «Grupo» (Migraña vs. Control) y el factor intra «Localización del electrodo» (6 electrodos). Por último, con el propósito de examinar la velocidad de procesamiento, se analizó estadísticamente la latencia de los componentes de los ERPs por separado, usando el factor entre «Grupo» (Migraña vs. Control) y el factor intra «Localización del electrodo» (6 electrodos). Dado el reducido tamaño de ambos grupos (n=10), para los tres tipos de análisis, los efectos de estos factores fueron examinados utilizando comparaciones de medianas por vía no paramétrica, mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Con el objetivo de conocer si existían diferencias significativas en los niveles de depresión, ansiedad (estado y rasgo), lateralidad, temperatura y presión arterial, se llevaron a cabo comparaciones de medianas por vía no paramétrica a través de la prueba U de Mann-Whitney, entre el grupo de pacientes con migraña y el grupo control, en las puntuaciones directas obtenidas en las pruebas BDI, STAI-estado, STAI-rasgo, EHI, así como la temperatura (°C), y la presión sistólica y diastólica (mmHg) (véase la Tabla 1).

### 3. Resultados

#### 3.1. Datos sociodemográficos y clínicos

Las diferencias inter-grupo de los datos sociodemográficos y clínicos no fueron estadísticamente significativas en las diferentes variables analizadas ( $p > .05$ ) (véase la Tabla 1).

**Tabla 1**

Datos demográficos y clínicos del grupo de pacientes con migraña y el grupo control de sujetos sanos.

	Pacientes con migraña (n=10)	Controles (n=10)	U	p
Edad, años				
Rango	17.43 - 31.88	21.47 - 34.49		
Media ± DE	24.63 ± (4.88)	24.04 ± (3.92)	47	.821
BDI-II				
Rango	5 - 21	1 - 15		
Media ± DE	9.90 ± (4.84)	6.30 ± (4.16)	26	.074
STAI				
Rango	4 - 25	1 - 25		
Ansiedad estado ( Media ± DE)	13.90 ± (6.93)	11.60 ± (8.11)	37	.343
Rango	8 - 31	4 - 25		
Ansiedad rasgo (Media ± DE)	17.60 ± (8.15)	16.60 ± (8.03)	48.5	.909
EHI				
Media ± DE	17.00 ± (3.33)	18.80 ± (2.93)	35	.270
Temperatura (°C)				
Media ± DE	36.43 ± (.56)	36.54 ± (.23)	49.5	.969
Presión arterial (mmHg)				
Sistólica (Media ± DE)	108.70 ± (14.93)	107.20 ± (10.90)	49.5	.970
Diastólica (Media ± DE)	71.20 ± (7.26)	68.40 ± (9.38)	38	.362
Intensidad del dolor (escala 1-10)				
Media ± DE	7.40 ± (.96)	-	-	-
Tiempo de evolución del dolor, años				
Media ± DE	10.50 ± (5.96)	-	-	-
Frecuencia de episodios de migraña (mensual)				
Media ± DE	2.15 ± (1.53)	-	-	-
Duración de los episodios, horas				
Media ± DE	15.80 ± (21.72)	-	-	-
Tiempo desde el último ataque, días				
Media ± DE	11.50 ± (8.23)	-	-	-
Tiempo hasta el siguiente ataque, días				
Media ± DE	8.40 ± (6.02)	-	-	-
Medicación, (%)				
ISRS/IRSN/ Triptanes/ otros agonistas de 5-HT	4 (40)	-	-	-
AINEs	8 (80)	-	-	-
Benzodiazepinas	1 (10)	-	-	-

DE= desviación estándar; ISRS = inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRSN = inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; 5-HT = serotonina; AINEs = antiinflamatorios no esteroideos.

### 3.2. *Habitación cortical auditiva*

Las diferencias en la reducción de la amplitud de S1 a S2 no fueron estadísticamente significativas en ningún electrodo para ninguno de los componentes analizados, todas las comparaciones obtuvieron un valor  $p > .05$ , como se muestra en la Tabla A1 (ver Anexos). La representación gráfica de los ERPs en el electrodo Cz se muestra en la Figura 1.

### 3.3. *Excitabilidad cortical auditiva*

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el electrodo F3,  $U=21$ ,  $p=.028$  (bilateral) y el electrodo Fz,  $U=24$ ,  $p=.049$  (bilateral) correspondientes al componente P50, mostrado en la Tabla 2 y Tabla A2 (Anexos). No se encontraron diferencias de amplitud del estímulo S1 entre el grupo de pacientes con migraña y el grupo control en los componentes N100 y P300. La representación gráfica se muestra en la Figura 2. Del mismo modo, se realizó una comparación inter-grupo para la variable «Amplitud de S2» y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la amplitud del componente N100 en los electrodos F4,  $U=21$ ,  $p=.028$  (bilateral), Cz,  $U=20$ ,  $p=.023$  (bilateral), y C4,  $U=22.5$ ,  $p=.038$  (bilateral), como se muestra en la Tabla 3. No se hallaron diferencias significativas en los componentes P50 y P300 (ver Tabla A3, Anexos).

**Tabla 2**

Medias y desviaciones estándar (DE) de la amplitud ( $\mu\text{V}$ ) del componente P50 elicitado por el estímulo S1, en el grupo de pacientes con migraña y el grupo control.

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña	Controles	U	p
		(n=10)	(n=10)		
		Media (DE)	Media (DE)		
P50	F3	1.866 (.763)	1.080 (.863)	21	<b>.028</b>
	Fz	1.869 (.988)	1.274 (1.369)	24	<b>.049</b>
	F4	1.666 (1.187)	1.151 (1.210)	38	.364
	C3	1.541 (.675)	1.046 (.610)	29	.112
	Cz	1.784 (1.098)	1.478 (.865)	47	.821
	C4	1.148 (.705)	1.039 (.808)	44	.650

Resaltados en negrita los valores de  $p < .05$ .

**Tabla 3**

Medias y desviaciones estándar (DE) de la amplitud cerebral ( $\mu\text{V}$ ) del componente N100 elicidado por el estímulo S2, en el grupo de pacientes con migraña y el grupo control.

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña (n=10)	Controles (n=10)	U	p
		Media (DE)	Media (DE)		
N100	F3	-2.335 (1.308)	-2.487 (1.055)	46	.762
	Fz	-3.770 (1.346)	-3.151 (1.697)	38	.364
	F4	-3.510 (1.174)	-2.236 (1.196)	21	<b>.028</b>
	C3	-2.892 (1.046)	-2.573 (.884)	39	.406
	Cz	-4.423 (1.455)	-2.919 (1.279)	20	<b>.023</b>
	C4	-3.163 (1.068)	-2.258 (.616)	22.5	<b>.038</b>

Resaltados en negrita los valores de  $p < .05$ .

### 3.4. Velocidad de procesamiento de la información

Se encontraron diferencias de latencia en el electrodo C4 del componente N100,  $U=24$ ,  $p=.048$  (bilateral), donde el grupo control presentó una mayor latencia, como se muestra en la Tabla 4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la latencia de los componentes P50 y P300 ( $p > 0.05$ ) (ver Tablas A4-A5, Anexos).

**Tabla 4**

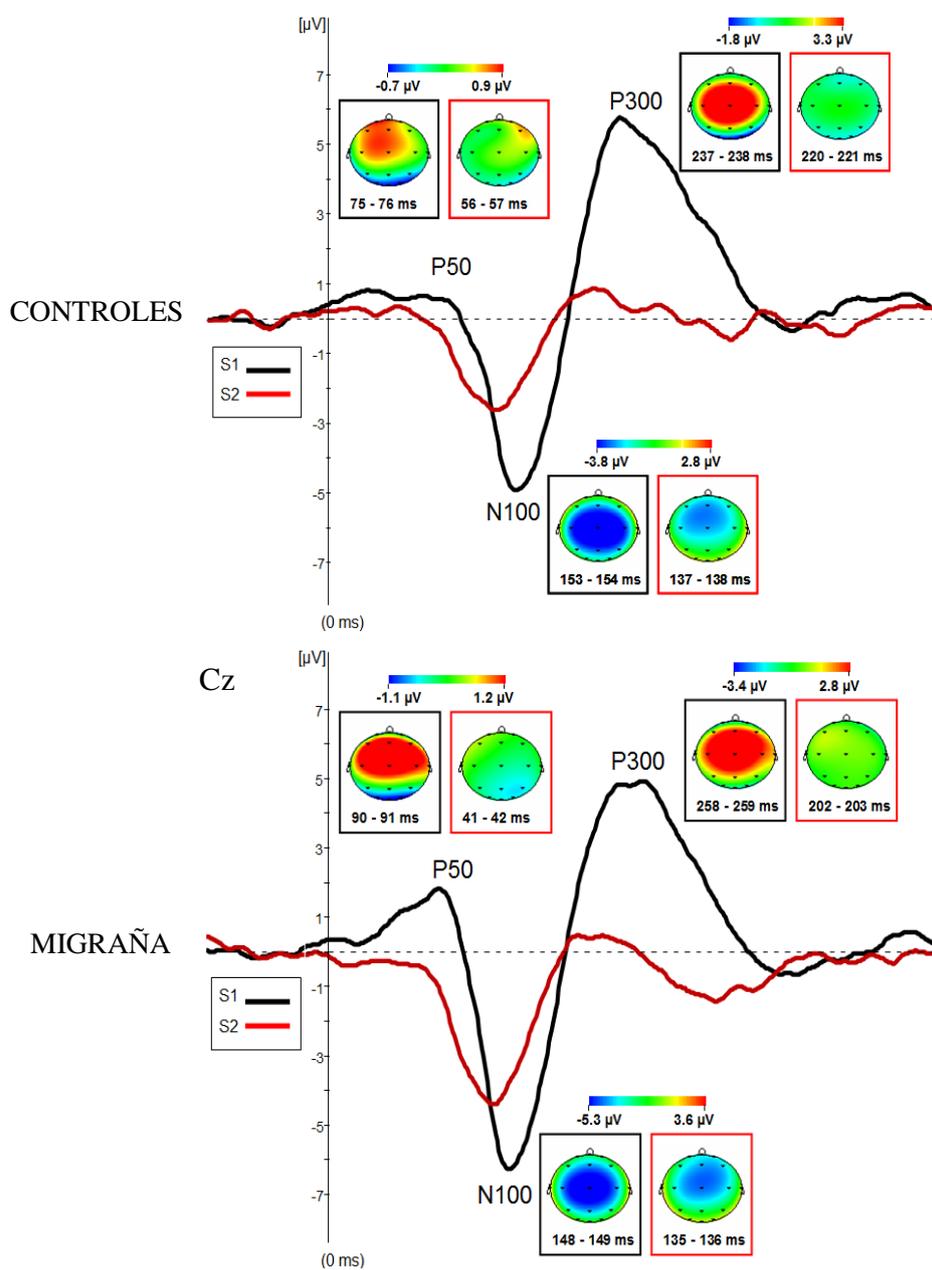
Medias y desviaciones estándar (DE) de la latencia (ms) del componente N100 elicidado por el estímulo S1, en el grupo de pacientes con migraña y el grupo control.

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña (n=10)	Controles (n=10)	U	p
		Media (DE)	Media (DE)		
N100	F3	145.70 (19.983)	141.90 (19.028)	44.5	.677
	Fz	155.20 (18.121)	145.50 (16.242)	35.5	.272
	F4	151.70 (21.066)	139.10 (17.984)	28.5	.103
	C3	147.30 (10.209)	150.50 (14.744)	48.5	.910
	Cz	153.60 (11.236)	156.10 (11.357)	44	.649
	C4	149.50 (16.807)	163.40 (9.628)	24	<b>.048</b>

Resaltados en negrita los valores de  $p < .05$ .

**Figura 1**

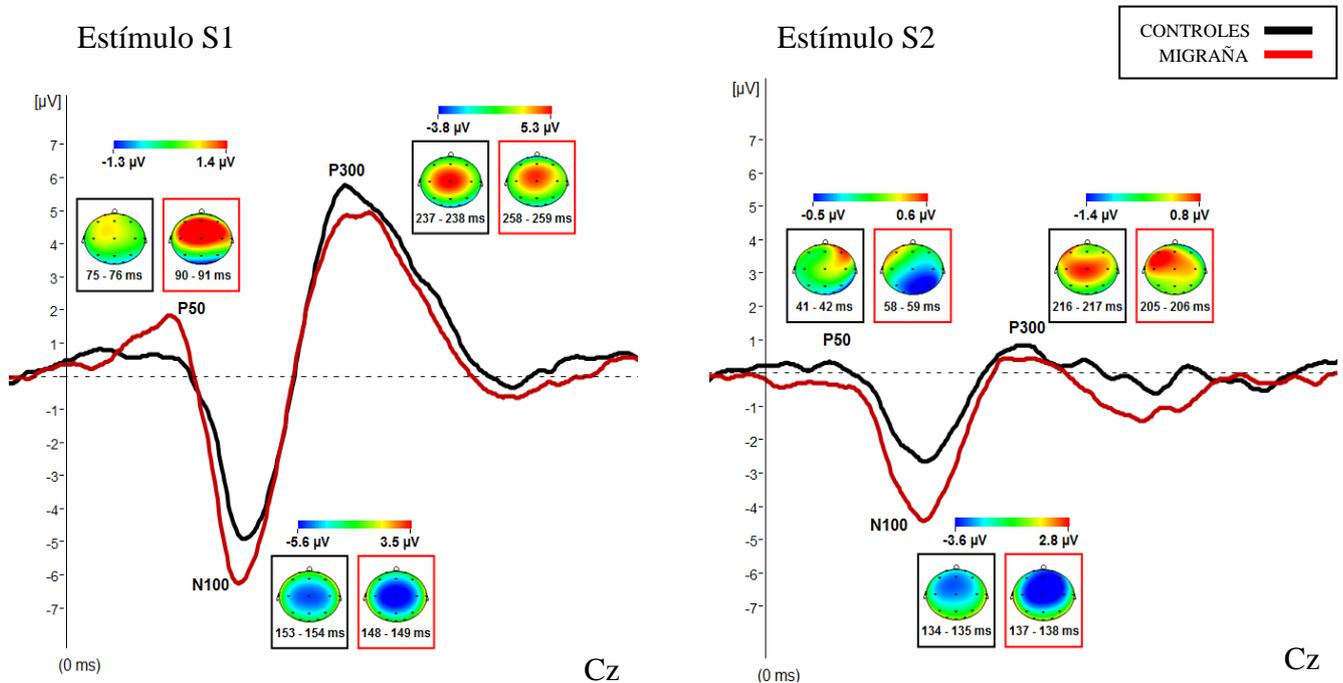
ERPs de los componentes P50, N100 y P300 en el electrodo Cz, ante el primer estímulo (línea negra) y el segundo estímulo (línea roja), en el grupo de pacientes con migraña y en el grupo control.



El eje de ordenadas indica la amplitud de la actividad eléctrica en micro-voltios ( $\mu\text{V}$ ) y el momento de presentación del estímulo (0 ms); el eje de abscisas representa el tiempo en mili-segundos (ms). Los recuadros representan la distribución de la amplitud del potencial evocado en el punto de máxima amplitud, que se indica en ms para cada componente.

**Figura 2**

ERPs de los componentes P50, N100 y P300 en el electrodo Cz, en el grupo control (línea negra) y los pacientes con migraña (línea roja), en S1 (izquierda) y S2 (derecha).



El eje de ordenadas indica la amplitud de la actividad eléctrica en micro-voltios ( $\mu\text{V}$ ) y el momento de presentación del estímulo (0 ms); el eje de abscisas representa el tiempo en mili-segundos (ms). Los recuadros representan la distribución de la amplitud del potencial evocado en el punto de máxima amplitud, que se indica en ms para cada componente.

#### 4. Discusión

En el presente estudio se han investigado los efectos de una estimulación auditiva repetitiva sobre la actividad electroencefalográfica en un grupo de pacientes con migraña y un grupo de controles sanos mediante un paradigma de estímulos auditivos emparejados. Los datos neurofisiológicos sugieren que la falta de habituación durante una estimulación repetitiva, a pesar de una amplitud de respuesta normal o ligeramente más baja al estímulo inicial, es una propiedad funcional del cerebro de los pacientes con migraña que probablemente está determinada genéticamente (Coppola et al., 2013), por lo que la carga genética parece tener un papel importante en los mecanismos que producen un proceso de habituación alterado. En este sentido, Siniatchkin, Kropp & Gerber (2001) encontraron que sujetos sin sintomatología migrañosa, pero con parientes de primer grado con migraña, presentaban el mismo déficit de habituación que ocurre en este tipo de pacientes. Este mismo deterioro lo observaron Di Clemente et al. (2007) ante el reflejo de parpadeo nociceptivo. Por ello, en este estudio se tuvo en cuenta que ninguno de los sujetos que formaron parte del grupo

control presentara parientes de primer grado diagnosticados de migraña, así como otras variables que pudieran influir en los resultados obtenidos, como son la depresión y la ansiedad, que se pasarán a comentar en detalle a continuación. El déficit de habituación encontrado en numerosos estudios, se ha observado en la fase interictal, mientras que se ve reducido en la fase ictal (para una revisión, véase Brighina et al., 2009; Coppola et al., 2013). Por ello, en el presente trabajo también se controló que los registros electroencefalográficos únicamente se realizaran durante días en los que no ocurrió un episodio de migraña.

En cuanto al fenómeno de habituación cortical auditiva, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con migraña y el grupo de controles sanos en los componentes P50, N100 ni P300. Estos datos no concuerdan con los obtenidos por otros autores que mostraron una reducción en la amplitud de la respuesta de habituación sensorial en este tipo de pacientes (Brighina et al., 2009) y, más concretamente, un déficit de habituación en el componente P50 ante estímulos auditivos (Ambrosini, De Pasqua, Áfra, Sandor & Schoenen, 2001) y ante estímulos visuales (véase, por ejemplo, Coppola et al., 2007). Este componente se ha asociado a la modulación sensorial pre-atencional (“*sensory gating*”, en inglés). La etapa pre-atencional es una fase temprana que se caracteriza por ser automática e involuntaria, por no requerir una percepción consciente por parte del sujeto ni mostrar interferencia por otras operaciones cognitivas realizadas en paralelo (Schubert et al., 2008). Por tanto, estos estudios indican que existe un déficit en el procesamiento temprano de la información en pacientes con migraña, que no ha podido ser demostrado en el presente trabajo. Por otro lado, componentes que aparecen de manera más tardía a la presentación del estímulo, como el N100 y el P300, se han asociado a un procesamiento más consciente de la información, en el cual elementos como las expectativas de aparición del estímulo, su valoración o los procesos atencionales modulan sus características (Bledowski, 2004). En esta línea, otro componente analizado en este trabajo fue el N100, en el cual tampoco se encontró una menor respuesta de habituación en el grupo de pacientes con migraña en comparación con el grupo control, en desacuerdo con otros estudios, como el de Ambrosini et al. (2003) o Wang, Timsit-Berthier & Schoenen (1996), que presentaron repetidamente estímulos auditivos de 40 y 70 dB, encontraron una amplitud disminuida de los componentes N100 y P200 en los controles sanos y aumentada en los pacientes con migraña ante estímulos de 70 dB, quienes mostraron un déficit de habituación. Por otro lado, cabe destacar que se ha hallado un déficit de habituación en el componente P300 en pacientes con depresión (Michael et al., 2004; Taiminen et al., 2000) y, a menudo, en los pacientes con migraña también se han reportado niveles elevados de depresión y ansiedad (Ligthart et al.,

2013). Por tanto, este factor emocional podría explicar la falta de concordancia entre los resultados del presente trabajo y otros estudios, ya que, en nuestro caso, no existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes y el grupo control en cuanto a las variables de depresión, ansiedad-rasgo o ansiedad-estado.

En relación al fenómeno de excitabilidad cortical, se encontraron diferencias de amplitud ante el primer estímulo (S1) en el componente P50, donde los pacientes con migraña mostraron una mayor amplitud en dos electrodos frontales (F3 y Fz). También se encontró que los pacientes con migraña presentaron una mayor amplitud ante el segundo estímulo (S2) en el componente N100 en un electrodo frontal (F4) y dos centrales (Cz y C4). Schoenen et al. (1996) propusieron la teoría del “techo” de la activación neuronal, para explicar la habituación reducida mostrada en los pacientes con migraña como consecuencia de un reducido nivel de pre-activación en la corteza sensorial. En este sentido, se han obtenido resultados a favor de esta hipótesis analizando HFOs (Coppola et al., 2005; Coppola et al., 2007), así como ERPs auditivos (Ambrosini et al., 2003) y visuales (Coppola et al., 2015). Algunos autores (para una revisión, véase Coppola, Pierelli & Shoenen, 2007) proponen que la corteza sensorial de los pacientes con migraña reacciona excesivamente a una estimulación repetida, pero no ante un único estímulo, y que la disputa sobre la hiper- o hipoexcitabilidad cortical es un error semántico. Estos autores proponen que la corteza sensorial presenta un estado de hipoactividad, pero es hiper-reactiva ante la estimulación repetida. Existe una gran heterogeneidad en los resultados obtenidos en relación a la excitabilidad cortical en estos pacientes, así como su posible implicación en su patofisiología (Brighina et al., 2009). Así, por ejemplo, Lang, Kaltenhäuser, Neundörfer & Seidler (2004), registrando mediante electroencefalografía la respuesta evocada por una estimulación eléctrica del nervio medio, encontraron que la corteza somatosensorial primaria de estos pacientes era hiperexcitable, y la cantidad de neuronas que se activaban correlacionó con la frecuencia mensual de los episodios de migraña. Por otro lado, a favor de la noción de que la corteza cerebral de estos pacientes presenta un nivel de bajo de pre-activación, se han hecho contribuciones importantes gracias al uso de la TMS y la TDCS, consiguiendo normalizar el proceso de habituación en el periodo interictal y mejorar las características clínicas de la cefalea tras una estimulación continuada (Viganò et al., 2013). En resumen, los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que existe un estado cortical de hiperexcitabilidad en los pacientes con migraña, que se vería reflejado en una mayor amplitud del componente P50 ante el primer estímulo (S1) y una mayor amplitud del componente negativo N100 ante el segundo estímulo (S2).

En relación a la velocidad de procesamiento, no se encontró una mayor latencia del potencial P300 en los pacientes con migraña. La única diferencia significativa de latencia se encontró en el electrodo C4 del componente N100, donde, en contra de lo esperado, fue el grupo control quien mostró una mayor latencia. A este respecto, resultados contradictorios se han hallado por diferentes autores mediante la aplicación de paradigmas similares. Estudios recientes, como el de Singh et al. (2015), encontraron un aumento de la latencia del componente P300 en pacientes con migraña, cefalea tensional y cefalea en racimos, mediante un paradigma de tipo *oddball* en el que se presentaron estímulos auditivos de 70 dB de intensidad. Sin embargo, en estudios anteriores, como el realizado por Drake, Pakalnis & Padamadan (1989) con una muestra de 30 pacientes con migraña, no se encontró una amplitud reducida en los ERPs N100 ni P300 mediante un paradigma *oddball* en el cual se presentaban estímulos auditivos de 75 dB con un intervalo inter-estimular de 1.1 segundos, ni diferencias significativas en la latencia de estos mismo componentes. Por tanto la reducida velocidad de procesamiento, tal y como es medida por el estudio del componente P300, ha dado lugar a resultados contradictorios, y los resultados de la presente investigación indican que no hay diferencias de latencia entre pacientes con migraña y controles sanos, tal y como es elicitado a través de un paradigma de estimulación auditiva emparejada.

En su conjunto, los resultados obtenidos en este trabajo apoyan únicamente de manera parcial los resultados encontrados por numerosos estudios que indican que existe un procesamiento de la información anormal en pacientes con migraña, caracterizado, en este caso, por una hiperexcitabilidad cortical en los componentes P50 y N100. La discrepancia de los datos obtenidos, respecto a otras investigaciones, puede estar ligada a las diversas limitaciones que deben considerarse a la hora de extrapolar los resultados de este trabajo. En primer lugar cabe destacar el tamaño reducido de la muestra (n=10) en ambos grupos. Esto genera que haya un mayor efecto de posibles diferencias individuales, y, además, requirió el uso de pruebas no-paramétricas, más conservadoras a la hora de rechazar la hipótesis nula. Por otro lado, los pacientes del grupo experimental afirmaban haber sido diagnosticados de migraña y la administración de un breve cuestionario acerca de las características de la cefalea permitió conocer las características clínicas propias de la migraña de los participantes, sin embargo, no se les pidió la entrega de un documento médico en el que se confirmara el diagnóstico por un especialista en el momento del estudio.

De igual modo, el tipo de paradigma y los parámetros técnicos tienen un peso importante en la respuesta cerebral. En nuestro caso, se han aplicado estímulos auditivos emparejados con un intervalo entre 500-550 ms. En próximas investigaciones sería de interés ampliar el intervalo inter-estimular, ya que se ha visto que la habituación cambia en función de éste (Valeriani & Le Petra, 2007). Asimismo, siguiendo los resultados de Ambrosini et al. (2003), la amplitud de los potenciales evocados y el proceso de habituación parece depender de la intensidad a la que se presenten los estímulos auditivos. En este estudio, únicamente se presentaron estímulos de 70 dB aproximadamente. Una variante del paradigma podría consistir en añadir también ensayos en los que se presenten estímulos de menos y de más de 70 dB, para conocer si con estos otros valores sí encontramos diferencias en el procesamiento cerebral de los pacientes con migraña. Además, cabe destacar que existen diversas formas de analizar estadísticamente el proceso de habituación, en nuestro caso se ha generado una variable resultante de restar la amplitud del ERP elicitado por S2 a la elicitada por S1. Otro método ampliamente utilizado es la generación de un índice Qr, resultado de la división de S1/S2. Sería interesante, por otro lado, aplicar un paradigma en el que se presenten tres estímulos, en lugar de dos estímulos emparejados. Esto permitiría no sólo conocer la reducción de la amplitud de los ERPs entre el primer y el segundo estímulo, sino también entre el primero y el tercero, y entre el segundo y el tercero, para así conocer si el proceso de modulación sensorial varía en función del número de estímulos que se presentan. Ya que en este estudio se han recogido datos acerca del tiempo transcurrido desde el último episodio de migraña y hasta el siguiente, a partir del día del registro electroencefalográfico, otro análisis que podría resultar de interés sería llevar a cabo correlaciones entre la amplitud y latencia de los potenciales evocados con el tiempo transcurrido desde el último episodio de migraña, y con el tiempo transcurrido hasta el siguiente ataque, estudiando los cambios producidos en la actividad cerebral en función de la variable tiempo, ya que la distancia entre el anterior y posterior ataque de migraña ha demostrado tener efectos sobre los procesos de habituación y excitabilidad cortical en pacientes con migraña (para una revisión véase Coppola et al., 2013).

En relación al estudio de los componentes tardíos, los resultados del presente estudio parecen indicar que un paradigma de tipo pasivo en el que se presentan estímulos auditivos binauralmente puede no ser adecuado para hallar diferencias entre pacientes con migraña y controles en componentes de larga latencia, en contraposición a paradigmas de tipo *oddball* en los que se presentan estímulos distractores (“*non target*”) y estímulos diana (“*target*”) a los que el sujeto debe prestar atención. Este último paradigma requiere el uso de funciones ejecutivas por parte de los sujetos, y puede ser más adecuado para estudiar las diferencias en potenciales

evocados tardíos, como el P300. Por último, debe tenerse en cuenta además, que la habituación se ha asociado a los niveles reducidos de serotonina (5-HT) (Sand et al., 2008; Sakai, Dobson, Diksic, Aubé & Hamel, 2008). En este sentido, una limitación importante del presente estudio es que el 40% de los sujetos con migraña consumían medicamentos que generan efectos farmacodinámicos en la neurotransmisión de la serotonina (20% consumían ISRS y IRSN, y 20 % agonistas de los receptores de 5-HT, dentro de los cuales 10% fueron triptanes), pudiendo afectar al proceso de habituación en el momento del estudio.

## 5. Referencias

- Ambrosini, A., De Pasqua, V., Áfra, J., Sandor, P. S., & Schoenen, J. (2001). Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing?. *Neuroscience letters*, *306*(1), 132-134.
- Ambrosini, A., Rossi, P., De Pasqua, V., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2003). Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*, *126*(9), 2009-2015.
- Akdag, S. J., Nestor, P. G., O'Donnell, B. F., Niznikiewicz, M. A., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (2003). The startle reflex in schizophrenia: habituation and personality correlates. *Schizophrenia research*, *64*(2), 165-173.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoechstetter, K., Scherg, M., Wibral, M., Goebel, R., & Linden, D. E. (2004). Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of neuroscience*, *24*(42), 9353-9360.
- Braff, D. L., Grillon, C., & Geyer, M. A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of general psychiatry*, *49*(3), 206-215.
- Brighina, F., Palermo, A., & Fierro, B. (2009). Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. *The journal of headache and pain*, *10*(2), 77-84.
- Cadenhead, K. S., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1993). Impaired startle prepulse inhibition and habituation. *Am. J. Psychiatry*, *150*, 1862-1867.
- Chen, W. T., Wang, S. J., Fuh, J. L., Lin, C. P., Ko, Y. C., & Lin, Y. Y. (2009). Peri - ictal normalization of visual cortex excitability in migraine: an MEG study. *Cephalalgia*, *29*(11), 1202-1211.
- Choi, W., Lim, M., Kim, J. S., & Chung, C. K. (2016). Habituation deficit of auditory N100m in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*.
- Cid, J. M. L. (2014). Cefaleas, evaluación y manejo inicial. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *25*(4), 651-657.
- Coppola, G., Ambrosini, A., Di Clemente, L., Magis, D., Fumal, A., Gerard, P., & Schoenen, J. (2007). Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine: an indication of thalamocortical dysrhythmia?. *Cephalalgia*, *27*(12), 1360-1367.
- Coppola, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., Di Lorenzo, C., Serrao, M., Parisi, V., ... & Pierelli, F. (2015). Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. *The journal of headache and pain*, *16*(1), 1-11.
- Coppola, G., Currà, A., Lorenzo, C., Parisi, V., Gorini, M., Sava, L. S., ... & Pierelli, F. (2010). Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC neurology*, *10*(1), 1.
- Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain*, *14*(1), 65.
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007). Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine?. *Cephalalgia*, *27*(12), 1427-1439.
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2009). Habituation and migraine. *Neurobiology of learning and memory*, *92*(2), 249-259.
- Coppola, G., Vandenheede, M., Di Clemente, L., Ambrosini, A., Fumal, A., De Pasqua, V., & Schoenen, J. (2005). Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*, *128*(1), 98-103.

- Cutrer, F. M., & Smith, J. H. (2013). Human studies in the pathophysiology of migraine: genetics and functional neuroimaging. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(2), 401-412.
- De Marinis, M., Pujia, A., Natale, L., D'arcangelo, E., & Accornero, N. (2003). Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. *Clinical neurophysiology*, 114(5), 889-893.
- Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., & Schoenen, J. (2005). Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 45(10), 1388-1393.
- Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Di Piero, V., & Schoenen, J. (2007). Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine?. *Brain*, 130(3), 765-770.
- Drake, M. E., Pakalnis, A., & Padamadan, H. (1989). Long - latency Auditory Event Related Potentials in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 29(4), 239-241.
- Evers, S., Bauer, B., Suhr, B., Husstedt, I. W., & Grotemeyer, K. H. (1997). Cognitive Processing in Primary Headache A Study on Event-related Potentials. *Neurology*, 48(1), 108-113.
- García-Anaya, M., Apiquian, R., & Fresán, A. (2006). Filtrado sensorial y P50: implicaciones para la neurobiología de la esquizofrenia. *Salud Mental*, 29(1), 64-70.
- Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1987). Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophrenia bulletin*, 13(4), 643-668.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. (2002). Migraine Current Understanding and Treatment. *The New England Journal of Medicine*, 346(4), 257-270.
- Headache classification committee of the international Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 627-808.
- Judit, A., Sandor, P. S., & Schoenen, J. (2000). Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia*, 20(8), 714-719.
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience letters*, 257(2), 73-76.
- Lang, E., Kaltenhäuser, M., Neundörfer, B., & Seidler, S. (2004). Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine—a magnetoencephalographic study. *Brain*, 127(11), 2459-2469.
- Ligthart, L., Gerrits, M. M., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. (2013). Anxiety and depression are associated with migraine and pain in general: an investigation of the interrelationships. *The Journal of Pain*, 14(4), 363-370.
- Meincke, U., Light, G. A., Geyer, M. A., Braff, D. L., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2004). Sensitization and habituation of the acoustic startle reflex in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 126(1), 51-61.
- Michael, N., Ostermann, J., Sörös, P., Schwindt, W., & Pfliegerer, B. (2004). Altered habituation in the auditory cortex in a subgroup of depressed patients by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychobiology*, 49(1), 5-9.
- Montoya, P., Sitges, C., García - Herrera, M., Rodríguez - Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., & Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 54(6), 1995-2003.

- Norra, C., Mrazek, M., Tuchtenhagen, F., Gobbelé, R., Buchner, H., Saß, H., & Herpertz, S. C. (2003). Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. *Journal of psychiatric research, 37*(1), 23-33.
- Ozkul, Y., & Uckardes, A. (2002). Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *European Journal of Neurology, 9*(3), 227-232.
- Panconesi, A. (2008). Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *The journal of headache and pain, 9*(5), 267-276.
- Sakai, Y., Dobson, C., Diksic, M., Aubé, M., & Hamel, E. (2008). Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology, 70*(6), 431-439.
- Sand, T., & Vingen, J. V. (2000). Visual, long - latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre - attack state. *Cephalalgia, 20*(9), 804-820.
- Sand, T., Zhitniy, N., White, L. R., & Stovner, L. J. (2008). Brainstem auditory-evoked potential habituation and intensity-dependence related to serotonin metabolism in migraine: a longitudinal study. *Clinical Neurophysiology, 119*(5), 1190-1200.
- Sharav Y., Benoliel R. (2011). *Dolor Orofacial y Cefalea*. Barcelona, España: Elsevier Mosby.
- Schubert, R., Ritter, P., Wüstenberg, T., Preuschhof, C., Curio, G., Sommer, W., & Villringer, A. (2008). Spatial attention related SEP amplitude modulations covary with BOLD signal in S1—a simultaneous EEG—fMRI study. *Cerebral Cortex, 18*(11), 2686-2700.
- Singh, A., Joshi, D., Yadav, R., Sinha, P., Sharda, V.,...Yadav, A. (2015). Central cognitive processing assessed by P300 in migraine, tension-type headache, and cluster headache. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology, 2*(4), 220-223
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Migraine in childhood—are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing?. *Neuroscience letters, 279*(1), 1-4.
- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. D. (2001). Contingent negative variation in subjects at risk for migraine without aura. *Pain, 94*(2), 159-167.
- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. D. (2003). What kind of habituation is impaired in migraine patients?. *Cephalalgia, 23*(7), 511-518.
- Taiminen, T., Jääskeläinen, S., Ilonen, T., Meyer, H., Karlsson, H., Lauerma, H., ... & Salokangas, R. K. (2000). Habituation of the blink reflex in first-episode schizophrenia, psychotic depression and non-psychotic depression. *Schizophrenia research, 44*(1), 69-79.
- Tommaso, M. (2008) Laser-evoked potentials in primary headaches and cranial neuralgias. *Expert Rev Neurother, 8*(9), 1339–1345.
- Valeriani, M. & Le Petra, D. (2007). Abnormal Brain Excitability in Migraine: A Debat Subject. En Klarke, B. L. Editor (Ed). *Migraine Disorders Research Trends*. (pp. 34-60), New York: Nova Biomedical Books.
- Viganò, A., D'Elia, T. S., Sava, S. L., Auvé, M., De Pasqua, V., Colosimo, A., ... & Magis, D. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *The journal of headache and pain, 14*(1), 1-9.

- Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., ... & Duan, L. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), 743-800.
- Wang, W., Timsit-Berthier, M., & Schoenen, J. (1996). Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine An indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission?. *Neurology*, 46(5), 1404-1409.
- Williams, L. E., Blackford, J. U., Luksik, A., Gauthier, I., & Heckers, S. (2013). Reduced habituation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 151(1), 124-132.
- World Health Organization and *Lifting The Burden. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011*. Geneva: WHO; 2011.
- Xu, Y., Liu, H., Li, F., Sun, N., Ren, Y., Liu, Z., ... & Zhang, K. (2010). A polymorphism in the microRNA-30e precursor associated with major depressive disorder risk and P300 waveform. *Journal of affective disorders*, 127(1), 332-336.

## 6. Anexos

**Tabla A1**

Medias y desviaciones estándar (DE) de la reducción media de amplitud ( $\mu\text{V}$ ) entre el primer (S1) y el segundo estímulo (S2).

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña	Controles	U	p
		(n=10)	(n=10)		
		Media (DE)	Media (DE)		
N100	F3	1.052 (1.461)	.666 (1.827)	38	.364
	Fz	1.180 (2.275)	.740 (1.978)	42	.545
	F4	.160 (2.207)	.784 (2.110)	42	.545
	C3	1.727 (2.172)	1.664 (.656)	49	.940
	Cz	2.500 (2.976)	2.826 (1.271)	41	.496
	C4	1.457 (2.044)	2.211 (1.503)	37	.326
P50	F3	-.861 (.932)	-.176 (1.225)	30	.131
	Fz	-1.338 (1.194)	-.321 (1.396)	25	.259
	F4	-.838 (1.035)	-.168 (1.452)	30	.131
	C3	-.832 (.889)	-.592 (.759)	46	.762
	Cz	-1.381 (1.182)	-.765 (1.151)	38	.364
	C4	-.796 (.887)	-.469 (1.069)	43	.597
P300	F3	-1.493 (1.902)	-1.971 (2.681)	42	.545
	Fz	-3.331 (2.399)	-3.741 (3.009)	48	.880
	F4	-2.976 (1.860)	-1.923 (2.602)	38	.364
	C3	-3.325 (1.607)	-2.484 (1.977)	35	.257
	Cz	-5.085 (2.712)	-5.460 (3.591)	48	.880
	C4	-2.724 (.977)	-2.327 (1.860)	34	.226

**Tabla A2**

Medias y desviaciones estándar (DE) de la amplitud ( $\mu\text{V}$ ) de los ERPs elicitados por el estímulo S1, en el grupo de pacientes con migraña y el grupo control.

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña	Controles	U	p
		(n=10)	(n=10)		
		Media (DE)	Media (DE)		
N100	F3	-3.388 (1.873)	-3.153 (1.622)	45	.705
	Fz	-4.950 (2.679)	-3.892 (1.791)	38	.364
	F4	-3.671 (2.714)	-3.021 (2.260)	41	.496
	C3	-4.619 (1.573)	-4.238 (1.098)	44	.650
	Cz	-6.923 (3.175)	-5.746 (1.072)	31	.151
	C4	-4.620 (2.653)	-4.470 (1.530)	47	.821
P50	F3	1.866 (.763)	1.080 (.863)	21	<b>.028</b>
	Fz	1.666 (1.187)	1.151 (1.210)	38	.364
	F4	1.869 (.988)	1.274 (1.369)	24	<b>.049</b>
	C3	1.541 (.675)	1.046 (.610)	29	.112
	Cz	1.148 (.705)	1.039 (.808)	44	.650
	C4	1.784 (1.098)	1.478 (.865)	47	.821
P300	F3	2.845 (1.307)	2.939 (2.062)	47	.821
	Fz	4.176 (2.946)	4.292 (3.119)	49	.940
	F4	3.167 (1.936)	2.909 (2.842)	49	.940
	C3	4.226 (1.497)	3.495 (2.524)	34	.226
	Cz	6.247 (2.990)	6.808 (3.884)	44	.650
	C4	3.539 (1.519)	3.070 (1.892)	38	.364

Se resaltan en negrita los valores  $p < .05$ .

**Tabla A3**

Medias y desviaciones estándar (DE) de la amplitud ( $\mu\text{V}$ ) de los ERPs elicitados por el estímulo S2, en el grupo de pacientes con migraña y el grupo control.

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña	Controles	U	p
		(n=10)	(n=10)		
		Media (DE)	Media (DE)		
N100	F3	1.866 (.763)	1.080 (.863)	21	<b>.028</b>
	Fz	1.869 (.988)	1.274 (1.369)	24	<b>.049</b>
	F4	1.666 (1.187)	1.151 (1.210)	38	.364
	C3	1.541 (.675)	1.046 (.610)	29	.112
	Cz	1.784 (1.098)	1.478 (.865)	47	.821
	C4	1.148 (.705)	1.039 (.808)	44	.650
P50	F3	1.004 (.691)	.903 (.875)	40	.450
	Fz	.529 (.846)	.953 (.550)	37	.326
	F4	.828 (.859)	.982 (.761)	35	.257
	C3	.709 (.792)	.454 (.643)	41	.496
	Cz	.402 (1.148)	.713 (.724)	45	.705
	C4	.570 (.504)	.570 (.565)	42	.545
P300	F3	1.352 (1.1764)	.968 (1.885)	42	.545
	Fz	.845 (1.440)	.550 (2.224)	47	.821
	F4	.190 (1.360)	.985 (1.027)	33	.199
	C3	.900 (1.036)	1.011 (.935)	46	.762
	Cz	1.162 (1.802)	1.347 (1.249)	50	1.00
	C4	.804 (1.414)	.742 (.733)	43.5	.623

Se resaltan en negrita los valores  $p < .05$ .

**Tabla A4**

Medias y desviaciones estándar (DE) de la latencia (ms) de los ERPs elicitados por el estímulo S1, en el grupo de pacientes con migraña y el grupo control.

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña	Controles	Valor U	P valor
		(n=10)	(n=10)		
		Media (DE)	Media (DE)		
N100	F3	145.70 (19.983)	141.90 (19.028)	44.5	.677
	Fz	155.20 (18.121)	145.50 (16.242)	35.5	.272
	F4	151.70 (21.066)	139.10 (17.984)	28.5	.103
	C3	147.30 (10.209)	150.50 (14.744)	48.5	.910
	Cz	153.60 (11.236)	156.10 (11.357)	44	.649
	C4	149.50 (16.807)	163.40 (9.628)	24	<b>.048</b>
P50	F3	75.272 (20.229)	71.454 (23.252)	41.5	.519
	Fz	76.727 (20.523)	70.272 (21.161)	38	.363
	F4	80.363 (18.715)	71.818 (18.307)	29	.112
	C3	80.090 (17.375)	68.272 (19.504)	25	.058
	Cz	83.909 (18.533)	80.727 (21.345)	40	.449
	C4	78.636 (14.995)	74.000 (20.523)	46	.762
P300	F3	250.10 (31.932)	251.70 (34.078)	48	.880
	Fz	258.10 (30.493)	260.10 (36.072)	46.5	.791
	F4	259.10 (29.890)	260.10 (26.223)	45	.705
	C3	243.30 (29.253)	246.70 (25.469)	45	.705
	Cz	251.10 (29.542)	260.00 (27.535)	38.5	.384
	C4	257.60 (31.006)	249.30 (22.944)	45.5	.734

Se resaltan en negrita los valores  $p < .05$ .

**Tabla A5**

Medias y desviaciones estándar (DE) de la latencia (ms) de los ERPs elicitados por el estímulo S2, en el grupo de pacientes con migraña y el grupo control.

Componente	Electrodo	Pacientes con migraña	Controles	U	p
		(n=10)	(n=10)		
N100	F3	134.60 (13.922)	135.60 (12.963)	47	.820
	Fz	135.00 (13.432)	137.10 (12.233)	42.5	.570
	F4	132.70 (14.236)	130.30 (9.440)	50	1
	C3	142.50 (11.683)	135.00 (14.560)	31.5	.162
	Cz	133.60 (5.815)	134.10 (10.545)	44	.649
	C4	127.20 (7.757)	136.90 (19.558)	39.5	.427
P50	F3	63.727 (17.624)	67.636 (16.212)	48.5	.910
	Fz	68.090 (15.155)	62.454 (18.538)	35.5	.272
	F4	59.818 (17.244)	53.636 (20.387)	34	.226
	C3	42.454 (13.140)	63.090 (20.240)	25	.058
	Cz	52.181 (21.558)	56.363 (20.190)	49	.939
	C4	61.090 (21.542)	51.909 (15.430)	33	.198
P300	F3	205.30 (25.815)	211.20 (23.948)	41.5	.520
	Fz	212.30 (23.238)	215.90 (27.331)	42.5	.570
	F4	213.30 (23.485)	212.10 (34.805)	46.5	.791
	C3	221.80 (17.447)	226.40 (22.051)	42	.545
	Cz	209.60 (17.790)	216.60 (15.363)	34.5	.241
	C4	214.70 (14.967)	218.80 (22.928)	39.5	.426