

Paul Vinueza Buitrón

Estudio de déficit de habituación
en pacientes con migraña
episódica mediante reflejo de
parpadeo nociceptivo

Director/es

Rodríguez Mena, Diego
Santos Lasasa, Sonia

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Tesis Doctoral

ESTUDIO DE DÉFICIT DE HABITUACIÓN EN
PACIENTES CON MIGRAÑA EPISÓDICA
MEDIANTE REFLEJO DE PARPADEO
NOCICEPTIVO

Autor

Paul Vinueza Buitrón

Director/es

Rodríguez Mena, Diego
Santos Lasaosa, Sonia

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2024



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE DÉFICIT DE HABITUACIÓN EN PACIENTES CON MIGRAÑA EPISÓDICA MEDIANTE REFLEJO DE PARPADEO NOCICEPTIVO

Autor

Paul Ricardo Vinueza Buitrón

Director/es

Sonia Santos Lasaosa

Diego Rodríguez Mena

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2024

A mis hijos Adrián y Derek, los motores de mi vida

AGRADECIMIENTOS

Al concluir una etapa desafiante de mi vida quiero extender un profundo agradecimiento a quienes hicieron posible este sueño, aquellos que junto a mi caminaron en todo momento y fueron una inspiración, apoyo y fortaleza.

En primer lugar, a la doctora Sonia Santos, por su labor como tutora durante la que ha demostrado no solo un gran conocimiento, sino también una comprensión, empatía y mucha paciencia, sin las que este trabajo no hubiera sido posible.

Al doctor Diego Rodríguez, quien facilitó las instalaciones del laboratorio de neurofisiología, personal y lo más valioso del mundo, su tiempo, que usó para involucrarse directamente en aspectos técnicos del estudio, así como en una asesoría que resultó fundamental para el desarrollo de esta tesis.

Al equipo de neurofisiología del Hospital Clínico Lozano Blesa, siempre prestos a ayudarme en todo momento.

A Shysset, mi esposa, mi apoyo fundamental, mi complemento y compañera en este proyecto de nuestra vida juntos; gracias por tu apoyo incondicional, permanente y lleno de amor. Eres nuestro soporte fundamental, y una madre espectacular. Tu fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, ha sido el pilar de este logro.

A mis padres, por el gran esfuerzo depositado en mí a través de tantos años, que ha resultado en un impulso muy poderoso en la búsqueda del conocimiento, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y superación y por estar siempre a mi lado, con una mano presta a ayudar en cualquier dificultad del camino.

A mi hermana, Stephanie, por creer siempre en mí, y tener esa paciencia para escuchar todas las vicisitudes de esta aventura que se llama vida.

Un sincero agradecimiento a todos mis amigos y compañeros que estuvieron conmigo en los momentos de estrés y alegría durante este largo y retador camino. Su apoyo, confianza y soporte han sido invaluable. Cada uno de ustedes ha contribuido a mi fortaleza y ánimo de una manera u otra. Gracias por ser mi punto de apoyo, mi equipo de aliento y, lo más importante, la familia que yo elegí.

Finalmente, pero no menos importante, gracias a todos aquellos pacientes que aportaron con su tiempo para este estudio. Todo este trabajo es por y para ellos.

“El verdadero dolor es el que se sufre sin testigos.”

Marco Valerio Marcial

“Detrás de cada cosa hermosa, hay algún tipo de dolor.”

Bob Dylan

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE GRÁFICOS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
ABREVIATURAS	XV
RESUMEN.	1
1. INTRODUCCIÓN.	5
1.1. Migraña.	5
1.1.1 Epidemiología de la migraña.	5
1.1.2 Impacto en la calidad de vida e impacto económico.	6
1.1.3 Manifestaciones clínicas.	8
1.1.4 Fisiopatología de la migraña.	10
1.1.4.1 Sistema trigémino vascular.	10
1.1.4.2 Modulación de las vías dolorosas trigémino-vasculares.	12
1.1.4.3 Modulación hipotalámica.	15
1.1.4.4 Modulación talámica del dolor	17
1.1.4.5 Procesamiento cortical del dolor	18
1.1.4.6 Relación entre depresión cortical propagada y el sistema trigémino-vascular	19
1.2 Reflejo de parpadeo.....	20
4. OBJETIVOS	29
5. MATERIAL Y MÉTODOS	31
5.1. Diseño del estudio.	31
5.2. Criterios de inclusión para el grupo caso.....	31
5.3. Criterios de exclusión para el grupo caso.	31
5.4. Criterios de inclusión del grupo control.	32
5.5. Criterios de exclusión de grupo control.	32
5.6. Variables a analizar.....	33
5.7. Procedimiento de recolección de datos neurofisiológicos.	33
5.8. Muestra.	36
5.9. Análisis de datos.	36

6. RESULTADOS	37
6.1 Características demográficas y clínicas.	37
6.2. Cálculo de muestra.	39
6.3. Umbrales sensitivos y dolorosos.	39
6.4. Correlación entre variables.	40
6.5. Simetría de latencias izquierda/derecha.	44
6.6. Comparación de la distribución de los datos de los grupos sanos/pacientes migrañosos.	45
6.7. Análisis comparativo entre los grupos sanos/pacientes con migraña mediante análisis de distancias.	48
7. DISCUSIÓN	51
8. CONCLUSIONES	55
9. BIBLIOGRAFÍA	57
10. ANEXOS.....	63
Anexo 1. Aprobación del estudio por parte de CEICA	65
Anexo 2. Consentimiento informado del grupo control	67
Anexo 3. Consentimiento informado del grupo de pacientes con migraña.....	71
Anexo 4. Imágenes de electrodo de estimulación K2.....	75
Anexo 5. Esquema de montaje.....	75
Anexo 6. Ejemplo de registro de señal EMG para reflejo de parpadeo.	77
Anexo 7. Artículo publicado en Revista de Neurología	79
Anexo 8. Aportación en congresos científicos	87

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Flujograma del estudio comparativo.....	35
Gráfico 2. Discapacidad según MIDAS.	38
Gráfico 3. Impacto según HIT-6.....	38
Gráfico 4. Intensidad según escala numérica de dolor.....	39
Gráfico 5. Umbrales según lateralidad y grupo (mA).....	40
Gráfico 6. Correlaciones del grupo casos según 12 barridos.	42
Gráfico 7. Correlaciones del grupo control según 12 barridos.....	44
Gráfico 8. Diagrama de cajas de los controles sanos.	46
Gráfico 9. Distribución de los datos según lugar de estimulación/respuesta y sus latencias en controles sanos.	46
Gráfico 10. Diagrama de cajas de los pacientes con migraña.	47
Gráfico 11. Distribución de los datos según lugar de estimulación/respuesta y sus latencias en pacientes con migraña.	47
Gráfico 12. Distancias según método Manhattan y Euclídiana.....	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas del grupo caso	37
Tabla 2. Matriz de correlaciones del grupo de casos	41
Tabla 3. Matriz de correlaciones del grupo de casos	43
Tabla 4. Comparación de medias según lado y bloque en el grupo control en ms.	45
Tabla 5. comparación de medias según lado y bloque en el grupo casos en ms.	45
Tabla 6. Prolongación de los valores medios de las latencias por bloque según lateralidad	48

ABREVIATURAS

5-HT _{1D}	Receptor 1D de 5-hidroxitriptamina
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
GWAS	Genome wide association studies
Ms	Milisegundos
PACAP	Péptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria
RPc	Reflejo de parpadeo clásico
VPM	Ventroposteromedial

RESUMEN.

Introducción.

La falta de habituación es el fenómeno neurofisiológico interictal más reproducible en migraña episódica. El objetivo de este estudio es evaluar el fenómeno de habituación mediante estudio de reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes con migraña episódica.

Métodos.

Estudio observacional transversal de casos y controles. Los pacientes con migraña episódica fueron seleccionados de manera consecutiva y estudiados durante la fase interictal. Se evaluó el reflejo de parpadeo nociceptivo, se realizó un estudio comparativo de simetría, análisis de distancias Euclidianas y valoración de prolongación de latencias entre bloques de estimulación.

Resultados.

Se incluyeron 31 pacientes y 16 controles sanos, con una edad media de 32,25 y 32,35 años respectivamente. Los controles mostraron simetría izquierda-derecha. Las distancias Euclidianas y Manhattan demostraron que las medias de las latencias por bloque de los grupos son diferentes, y las mismas se incrementan según el número de bloques que se comparen. Las medias de las latencias de los bloques no difieren significativamente en el grupo de pacientes con migraña, a diferencia del grupo de controles sanos.

Conclusión.

Se observó un déficit de habituación en fase interictal en pacientes con migraña episódica frente a controles, medido por la ausencia de prolongación de latencias en el RPn.

ABSTRACT

Introduction.

Lack of habituation is the most reproducible interictal neurophysiological phenomenon in episodic migraine. The aim of this study is to evaluate the habituation phenomenon by examining the nociceptive blink reflex in patients with episodic migraine.

Subjects and methods.

We conducted a cross-sectional observational case-control study. Patients with episodic migraine were selected consecutively and studied during the interictal phase. The nociceptive blink reflex was examined and a study was conducted comparing symmetry, analysis of the Euclidean distances and assessment of latency prolongation between stimulation blocks.

Results.

Thirty-one patients and 16 healthy controls were included, their mean ages being 32.25 and 32.35 years, respectively. The controls displayed left-right symmetry. The Euclidean and Manhattan distances showed that the means of the block latencies of the groups are different and increase according to the number of blocks being compared. The means of the block latencies do not differ significantly in the migraine patient group, in contrast to what is seen in the healthy group.

Conclusion.

Habituation deficit was observed in the interictal phase in patients with episodic migraine compared to controls, as measured by the absence of latency prolongation in the nociceptive blink reflex.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Migraña.

La migraña es una de las cefaleas primarias más frecuentes a nivel mundial, se caracteriza por la presencia de ataques de dolor pulsátil de localización hemicraneal, con hipersensibilidad a estímulos visuales, auditivos y de movimiento. Se ha descrito una fase prodrómica caracterizada entre otros síntomas, por fatiga, irritabilidad, reducción de concentración. La mayor parte de los ataques se suceden de una sensación de malestar y cansancio que definen el postdromo.

1.1.1 Epidemiología de la migraña.

La cefalea, y dentro de ella la migraña, se sitúa entre los trastornos más prevalentes a nivel mundial. Según *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors*, en el 2016 casi 3 billones de individuos sufrieron de una cefalea tipo migraña o tipo tensional. La migraña ocasionó 45,1 millones de años de discapacidad vividos, fue la primera causa de discapacidad en menores de 50 años, y es la 6ª enfermedad más prevalente, afectando al 20,2% de las mujeres y 9,4% de los hombres, por lo que, además, es una de las enfermedades más discapacitantes (GBD 2016 Headache Collaborators, 2018; Martelletti et al., 2018; Vuralli, Ayata, & Bolay, 2018). Su prevalencia varía según el lugar, es mayor en EEUU y Europa y menor en África (2-9%), Asia y Sudamérica (9%) con excepción de estudios en Korea que reportan >20% en ambos sexos; estas discrepancias pueden corresponder a factores metodológicos así como a diferencias culturales y factores ambientales (Baigi & Stewart, 2015; Manzoni & Stovner, 2010). Es un gran problema de salud pública en todos los grupos etarios, pero sobre todo afecta a las mujeres jóvenes

de edad media (GBD 2016 Headache Collaborators, 2018). El pico de prevalencia para ambos sexos está en el rango de los 25-55 años, y el *ratio* oscila entre el 2,5:1 a 3.3-1 según la edad, siendo incrementándose en la franja de los 18-29 años (Baigi & Stewart, 2015). Se han realizado múltiples estudios para intentar establecer la relación entre el estatus socioeconómico y las migrañas, pero presentan una gran variabilidad en resultados, desde una relación inversa según ingreso económico familiar (Baigi & Stewart, 2015; Stovner, André, & Eurolight Steering Committee, 2008) hasta una falta total de relación (Manzoni & Stovner, 2010).

En un estudio en Copenhague con 12 años de seguimiento se encontró una incidencia anual de 8.1 por 1000 personas-año con un ratio mujer:hombre de 6:1, la incidencia más alta se observó en el grupo de mujeres 25-34 años (22.8 por 1000 personas-año), con una disminución muy marcada conforme se incrementa la edad (Baigi & Stewart, 2015).

1.1.2 Impacto en la calidad de vida e impacto económico.

Dado que la incidencia de la migraña es mayor en la edad económicamente productiva (entre los 25 y los 55 años) (Berra et al., 2015; Bonafede et al., 2017), esta cefalea primaria comporta un impacto económico alto, tanto a nivel individual como en sociedad.

Los pacientes con cefalea (frente a aquellos que no la padecen) ocasionan un coste de enfermedad directo (87%) mayor en atención primaria. En estudios realizados al respecto en la población estadounidense, como *The American Migraine Prevalence and Prevention* (AMPP) se reporta un coste total, costes directos e indirectos, de \$1757 por

persona y por año en el caso de migraña episódica, y \$7750 en el caso de la cefalea crónica diaria (Munakata et al., 2009). En la población europea el coste medio por persona y por año de la migraña episódica es de €1222, y en España llega a €1425 (Berra et al., 2015). De estos costes, alrededor del 72-98% corresponden a costes indirectos, es decir, los debidos a pérdida en productividad ya sea por ausencia laboral o disminución de eficiencia en el trabajo. Los costes directos son los derivados de la consulta médica, estudios diagnósticos, ingresos hospitalarios y tratamientos, siendo este último el más importante (Stovner et al., 2008).

Aproximadamente la quinta parte de hombres y dos tercios de mujeres europeos que sufren migraña han reportado perder más del 10% de días laborables (Steiner et al., 2014). Los reportes realizados varían muy poco entre los diferentes países, con 1,5-4,2 días de ausencia al año por paciente con migraña, con una pérdida de 270 días de trabajo por cada 1000 personas por año (Stovner et al., 2008). Trabajar con migraña supone una pérdida de alrededor del 35% de la productividad (Stovner et al., 2008).

El 86% de los pacientes con migraña describen, en un estudio en Europa del este, que su vida sería mejor si no sufrieran de migraña. La calidad de vida, medida a través de SF-36, ha demostrado ser peor en todos los estudios realizados, en diversos países, predominantemente en las dimensiones dolor corporal, limitación de rol físico y funcionamiento social. Un 60% de los pacientes reportan un impacto sobre la habilidad de llevar a cabo tareas del hogar por culpa de la migraña, así como en 20% de sus parejas (Stovner et al., 2008).

1.1.3 Manifestaciones clínicas.

De manera general, podemos diferenciar cuatro fases en el ataque de migraña, que a veces se solapan y comparten síntomas comunes:

- Síntomas premonitorios: pueden aparecer hasta 72 horas previas al inicio del dolor e incluyen, entre otros, cambios de humor y actividad, rigidez cervical, fatiga, irritabilidad, bostezos repetitivos, antojos de comida, y fonofobia (Burstein, Nosedá, & Borsook, 2015; Goadsby et al., 2017; Puledda, Messina, & Goadsby, 2017). Un mejor conocimiento e identificación de estos síntomas podría permitir, en ocasiones, que los pacientes predijeran sus ataques correctamente hasta 12 horas antes de su establecimiento (Dodick, 2018). Acompañan síntomas directamente relacionados a la función hipotalámica, troncoencéfalo, sistema límbico y ciertas áreas corticales, y se piensa que los neurotransmisores involucrados son la vasopresina, orexinas y el sistema dopaminérgico (May, 2017).
- Aura: focalidad neurológica transitoria que puede preceder al dolor. Tiene una frecuencia estimada de un tercio del total de los pacientes con migraña. Según la ICHD-3 al menos uno de los síntomas debe ser unilateral, desarrollarse durante más de 5 minutos y durar entre 5 y 60 minutos (“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.,” 2018). Los fenómenos más comunes son los visuales, siguiendo en orden de frecuencia los trastornos sensitivos, de lenguaje y motores. A pesar de los criterios descritos, estudios prospectivos objetivan que un 26% de los pacientes tienen un aura que dura más de una hora, y que el 5% de las auras sobrepasan las 4 horas. En las auras motoras

en pacientes con migraña hemipléjica, la duración se puede prolongar hasta 72 horas. Por otro lado, es bastante común que la fase de aura y de cefalea se superpongan (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017).

- Cefalea: es de localización unilateral, de 4-72 horas de duración, y se acompaña de náusea, fotofobia y sonofobia, de carácter pulsátil, de intensidad moderada-grave, que empeora con la actividad física (“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition,,” 2018). La cualidad del dolor o su localización depende de la zona de la duramadre involucrada: la estimulación del seno longitudinal superior provoca dolor en la zona periorbitaria, en el caso de la arteria meníngea media el dolor se refiere a las zonas parietal o temporal, una estimulación en el piso de la fosa posterior, así como en los senos sigmoideo, transversal u occipital, provoca dolor en la región occipital. Las sustancias inflamatorias infiltradas en dura madre son capaces de provocar una sensibilización, tanto periférica como central, de las neuronas trigemino-vasculares durante horas, causando una hipersensibilidad a la estimulación mecánica de los vasos duros, e incrementando el campo receptivo dural intracraneal. Este fenómeno explica el motivo por el cual los pacientes con migraña tienden a permanecer quietos, pues, los movimientos o esfuerzos provocan una exacerbación de dolor. Así pues, las neuronas nociceptivas periféricas liberan neuropéptidos vasoactivos (CGRP, PACAP-38) al ser estimuladas, causando una activación del sistema trigémino vascular (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017).

- Postdromos: esta fase, que se prolonga hasta 48 horas después de finalizar el dolor, no está muy bien caracterizada en la literatura. Se ha descrito sintomatología general tipo astenia, dificultad para la concentración y rigidez cervical, que persiste a pesar del tratamiento efectivo. El paciente puede presentar también euforia o disforia, además de alteraciones del apetito o de la osmorregulación (May, 2017).

1.1.4 Fisiopatología de la migraña.

La migraña es una condición genéticamente determinada (si bien la herencia es poligénica) que altera tanto la estructura (Magon et al., 2015) como el funcionamiento cerebral (Goadsby et al., 2017), estableciendo una patología que trasciende al dolor. Estas alteraciones, de manera progresiva, incrementan la sensibilidad o hiperexcitabilidad de múltiples sectores cerebrales por medio de una compleja interacción entre las diferentes vías de señalización molecular.

1.1.4.1 Sistema trigémino vascular.

Si bien es cierto que el cerebro es un órgano indoloro, las estructuras a su alrededor están inervadas por plexos ricos en fibras nociceptivas que se originan en el ganglio trigeminal y convergen en el complejo trigéminocervical. La génesis del dolor en la migraña depende de la activación y sensibilización de los aferentes sensitivos trigeminales que inervan los vasos meníngeos y las arterias cerebrales. Los nervios involucrados son las fibras no miélicas tipo C, y pobremente miélicas tipo A δ , derivadas principalmente de la rama oftálmica del nervio trigémino, y en menor medida,

de las ramas maxilar y mandibular. Estas fibras se proyectan sobre las neuronas de segundo orden situadas a nivel del núcleo caudal o espinal del trigémino. Este núcleo recibe también aferencias cervicales (hasta C3) conformando el denominado complejo trigémino-cervical. En este complejo se liberan neuropéptidos vasoactivos como CGRP neurokinina A, sustancia P y PACAP (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017; Pietrobon & Moskowitz, 2013; Puledda et al., 2017; Puledda, Silva, Suwanlaong, & Goadsby, 2023) que provocan una vasodilatación de los vasos duros y piales. Esta convergencia de estructuras intracraneales y extracraneales (piel, músculos paraespinal y pericraneal) puede explicar la distribución de la percepción del dolor en el frontal, temporal y además parietal, occipital y regiones cervicales superiores (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017; Puledda et al., 2023)

El CGRP se expresa no solo a nivel periférico, sino también a nivel de sistema nervioso central, por lo que se le atribuye un cierto papel en la modulación central de los mecanismos de dolor (Puledda et al., 2023).

Toda la información nociceptiva de las estructuras cráneo-vasculares que converge en el sistema trigémino cervical asciende por medio de las neuronas de segundo orden, y conecta de manera directa a otras áreas, tanto de troncoencéfalo como núcleos talámicos e hipotalámicos, involucradas en el procesamiento del dolor demás características que componen el espectro migrañoso (Puledda et al., 2023).

Las conexiones ascendentes pasan por los núcleos pontinos: rostro ventromedial, núcleo del rafe medio, parabraquial y *locus coeruleus* (que son estaciones de relevo importante para las proyecciones dopaminérgicas desde los sistemas mesoestriatal y mesocorticolímbico); y núcleos mesencefálicos como la sustancia gris periacueductal y núcleo cuneiforme. La información sensitiva y nociceptiva de la cabeza y demás estructuras orofaciales llega al hipotálamo a través del complejo trigémino cefálico y el

tracto trigémino hipotalámico a través de neuronas trigéminovasculares de segundo orden; los núcleos involucrados son el anterior, lateral, ventromedial y supraóptico. (Goadsby et al., 2017; May, 2017).

Se activa entonces la matriz del dolor, que incluye al tálamo, áreas somatosensoriales primaria y secundaria, corteza cingulada anterior, corteza prefrontal e insular, que integran la respuesta sensorial, afectiva y cognitiva. La amígdala recibe proyecciones desde el núcleo parabraquial y de las láminas I y II del núcleo caudal del trigémino y contribuye al componente emocional asociado al ataque de migraña y a la sintomatología ansiosa y depresiva asociada.

La información obtenida, especialmente desde la división oftálmica del trigémino, se organiza de forma somatotópica en las regiones corticales. El resto de los núcleos talámicos involucrados, es decir, posterior, posterolateral y dorsolateral, proyectan a las áreas somatosensoriales primaria y secundaria, a la corteza motora, asociativa parietal, retrosplenial, auditiva, visual y entorrinal, por lo que participan de la clínica cognitiva, motora, la alodinia, fotofobia, sonofobia y osmofobia durante el ataque de migraña (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017; Pietrobon & Moskowitz, 2013).

1.1.4.2 Modulación de las vías dolorosas trigémino-vasculares.

Las vías ascendentes de información nociceptiva están condicionadas por mecanismos de modulación endógena que determinan su percepción final. El troncoencéfalo puede tener un efecto facilitador, lo que contribuye al dolor crónico, y un influjo inhibitorio en el procesamiento nociceptivo espinal.

En el reflejo trigémino autonómico participa el núcleo salivatorio superior, el cual recibe una conexión refleja desde el núcleo del trigémino. Sus neuronas son parte de la vía craneal vasodilatadora parasimpática, que proyectan sobre la rama petrosa mayor del nervio facial a través del ganglio esfenopalatino, innervando vasos craneales, dura madre y glándula lacrimal, activan también, de manera indirecta a los aferentes trigeminales desde la dura madre hasta el complejo trigémino cervical. A su vez tiene conexiones bidireccionales con los núcleos hipotalámicos paraventricular, lateral, parabraquial, así como áreas corticales y límbicas; es decir áreas que están involucradas en alimentación, sueño, estrés, contribuyendo a los mecanismos desencadenantes de la migraña. Las neuronas que se proyectan desde las neuronas pregangliónicas parasimpáticas en el núcleo salivatorio superior hacia los vasos extracraneales liberan péptido vasoactivo intestinal y PACAP, siendo mediadores, al menos en parte, de los síntomas autonómicos asociados de las cefaleas primarias (Ashina et al., 2021; Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017). Los receptores de 5-HT_{1D} y CGRP en las neuronas del ganglio esfenopalatino que innervan la glándula lacrimal y el ganglio trigeminal, modulan la activación trigeminovascular y los síntomas autonómicos, motivo por el cual se cree que los triptanes son capaces de atenuar los síntomas migrañosos (Puledda et al., 2017). En definitiva, el núcleo salivatorio superior puede activar las neuronas del sistema trigémino vascular, modular la respuesta de las señales nociceptivas y realizar cambios a nivel cortical.

El núcleo ventromedial espinal se localiza en el bulbo raquídeo, tiene una alta concentración de opioides endógenos que participa en el control del procesamiento del dolor, recibe proyecciones bidireccionales desde la sustancia gris periacueductal, así como el asta medular posterior. Sus neuronas divididas en “ON”, “OFF” y “NEUTRAS” controlan de manera descendente a las neuronas nociceptivas de la médula espinal. Las neuronas de tipo “ON” facilitan a las neuronas que reciben información nociceptiva, y

son inhibidas por opioides. Las del tipo “OFF” tienen una actividad activa de tipo tónica, su descarga inhibe la llegada de la información nociceptiva y son activadas por opioides. Las de tipo “NEUTRO” puede funcionar como cualquiera de los otros tipos con información nociceptiva proveniente de la cara. Estas neuronas influyen directamente en el sistema trigémino-vascular al ejercer control sobre la información nociceptiva que llega desde la dura madre al complejo trigémino-cervical (Goadsby et al., 2017).

En el bulbo raquídeo se encuentra el núcleo del rafe magno, que también forma parte del sistema de modulación del dolor endógeno. Es la principal fuente de proyecciones serotoninérgicas dirigidas al complejo trigémino-cervical y a la médula espinal; de la misma manera tiene neuronas en “ON” y “OFF”. Al ser estimulado inhibe la respuesta neuronal nociceptiva de la duramadre y la zona periorbital (Goadsby et al., 2017; Lovick & Robinson, 1983).

La sustancia gris periacueductal participa en la modulación de las respuestas nociceptivas del sistema trigémino-vascular en conjunto con el mesencéfalo dorsal. Sus neuronas proyectan de manera directa a la asta dorsal de la médula y bulbo, y de manera indirecta a través del núcleo ventromedial espinal a la vía descendente endógena del procesamiento del dolor. Tiene, también, conexiones con el hipotálamo, tálamo y corteza cerebral, donde se asocia a niveles superiores del procesamiento del dolor (Goadsby et al., 2017; Puledda et al., 2017).

La respuesta espinal nociceptiva difiere de la nociceptiva trigémino vascular ya que la modulación descendente de la sustancia gris periacueductal ventrolateral afecta tan solo a las respuestas evocadas en la dura madre por las fibras A δ del sistema trigémino vascular, así como al tono basal del trigémino, pero no altera las respuestas nociceptivas o inocuas cutáneo faciales de las fibras C(Goadsby et al., 2017).

1.1.4.3 Modulación hipotalámica.

El hipotálamo forma parte del control de sistemas fisiológicos como el balance de la sed y agua, electrolitos, ritmos circadianos, apetito y gasto de energía; de esta manera participa en los síntomas premonitorios y tempranos del ataque de migraña. Todo ello indica que el inicio del ataque es central pero el dolor se origina en el sistema nervioso periférico. Tiene conexiones recíprocas con el complejo trigémino-cervical, así como con el resto de las estructuras involucradas en el procesamiento del dolor. Estudios de imagen funcional realizados en fase interictal mostraron que dichas conexiones son más importantes en los pacientes con migraña frente a los controles sanos (Dodick, 2018).

En los núcleos del hipotálamo posterior se producen las orexinas A y B, neuropéptidos involucrados en la regulación del sueño, alimentación, vigilia y del sistema autonómico. En esta zona del hipotálamo, las orexinas modulan de manera diferencial las respuestas nociceptivas trigémino-vasculares, de manera que la orexina A inhibe las respuestas neuronales a estímulos eléctricos y térmicos, duros y cutáneos del complejo trigémino-cervical contribuyendo al déficit de habituación, mientras que la orexina B las facilita. Los antagonistas de la somatostatina, infiltrados en el hipotálamo posterior, inhiben la entrada de estímulos nociceptivos duros y faciales en el complejo trigémino-cervical (Goadsby et al., 2017; May, 2017).

El núcleo paraventricular del hipotálamo tiene un efecto modulador en el tráfico nociceptivo del sistema trigémino-vascular con proyecciones descendentes al núcleo salivatorio superior y núcleo caudal del trigémino, de manera que puede modular o iniciar los procesos autonómicos, nociceptivos y relacionados al estrés de la migraña (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017).

Tanto el ayuno como la hipoglicemia afectan la activación neuronal en el núcleo del tracto solitario y pueden alterar la modulación descendente de las neuronas del sistema trigémino-vascular, que a su vez altera el apetito durante la migraña (Marmura, 2018). Así también, el núcleo del tracto solitario está involucrado con el arco reflejo emético que puede ser parte de un proceso adaptativo, pues, el vómito, siendo un síntoma común en la migraña, puede mejorar o incluso detener un ataque de migraña (Goadsby et al., 2017).

Se ha observado una excitabilidad incrementada en pacientes con migraña en respuesta a un amplio rango de estímulos, sean visuales, somatosensoriales, auditivos, así como las respuestas de los reflejos troncoencefálicos a los estímulos nociceptivos. A partir de esta premisa se demostró una falta de habituación a la respuesta de estimulación repetitiva en comparación con controles sanos (Dodick, 2018). Los pacientes con migraña tienen respuestas neuroendocrinas incrementadas, como manifestación de una hipersensibilidad de vías diencefálicas y del troncoencéfalo, provocando un procesamiento o interpretación inapropiadas de la información estresante (Goadsby et al., 2017). Las células de la división parvocelular del núcleo hipotalámico paraventricular proyectan sobre neuronas pregangliónicas simpáticas y parasimpáticas del troncoencéfalo y la médula espinal, específicamente en regiones del complejo trigémino-cervical, y tienen un rol muy importante en la respuesta homeostática al estrés (Robert et al., 2013). La activación de neuronas corticotropas en el núcleo hipotalámico paraventricular dependen del sistema límbico y de las vías ascendentes del troncoencéfalo que son activadas por estresores y recogen estímulos viscerales y sensitivos respectivamente (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017). En definitiva, la activación hipotalámica de las neuronas parvocelulares desencadena los eventos que determinan la activación del sistema trigémino-vascular y finalmente, explica la baja tolerancia al estrés de los pacientes que sufren de migraña inducida por la misma.

1.1.4.4 Modulación talámica del dolor

El tálamo es una estación nociceptiva intermedia, donde la información que llega desde la dura madre y otras regiones cutáneas es conducida por medio de neuronas trigémino-vasculares de segundo orden hacia una gran variedad de áreas corticales. Puede modular la percepción de la experiencia dolorosa y armonizar el ingreso de estímulos nociceptivos, tanto trigémino-vasculares como espinales, mediante la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores excitatorios e inhibitorios que pueden cambiar la activación de las neuronas del modo ráfaga a modo tónico (Dodick, 2018; Puleda et al., 2017).

La administración directa de triptanes en el núcleo VPM, así como la acción farmacológica usual de los preventivos, provocan una inhibición de la entrada de estímulos nociceptivos trigémino-talámicos duros. En este núcleo se encuentran receptores de la vía glutamatérgica de tipo Kainato, por medio de las cuales se produce el mayor efecto farmacológico del topiramato. (Goadsby et al., 2017; Puleda et al., 2017).

El tálamo tiene la función particular de permitir la propagación de la alodinia cutánea más allá del sitio del dolor hacia regiones contralaterales cefálicas y extracefálicas mediante la sensibilización de las neuronas talámicas, particularmente en los núcleos posterior, VPM y laterales. De esta manera la percepción somatosensorial de las señales trigémino-vasculares y espinales pueden ser alteradas como producto de la sensibilización de las neuronas talámicas (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017).

La sensibilización central es el sustrato fisiopatológico de la alodinia en pacientes que sufren de migraña. A nivel de ganglio de Gasser y en el asta dorsal de la médula espinal se pueden encontrar neuronas, tanto centrales como periféricas, y son en estas estructuras donde se produce la sensibilización al cambiar el umbral e incrementar la

respuesta, que a su vez expande a campos receptivos neuronales de segundo orden (Aguggia, 2012). También se puede señalar que la activación neuronal es más persistente durante el ataque de migraña que en la fase intercrítica. Conforme se cronifica la migraña, es posible que la sensibilización de las neuronas talámicas sea más común, menos transitoria y con pobre recuperación tras los ataques (Goadsby et al., 2017; Puledda et al., 2017).

El tálamo recibe proyecciones desde las células retinianas ganglionares, y a su vez proyecta a la corteza somatosensorial, visual y de asociación. A estas estructuras se suman el núcleo del trigémino y el colículo superior para formar juntos la matriz de “luz-dolor”, siendo este el sustrato neural para la exacerbación del dolor en la migraña por medio de la luz (Schiano di Cola et al., 2022).

1.1.4.5 Procesamiento cortical del dolor

Existen proyecciones descendentes desde la ínsula y la corteza somatosensorial primaria hacia las láminas I-II y III-IV, respectivamente, del núcleo caudal del trigémino contralateral (KUYPERS, 1958). La depresión cortical propagada puede inhibir la actividad neuronal del núcleo del rafe magno, además, si el fenómeno es repetitivo, puede revertir los efectos inhibitorios descendentes que el núcleo del rafe magno tiene sobre las respuestas nociceptivas dures trigémino-vasculares (demostrando el efecto de modulación cortico-núcleo del rafe sobre los estímulos nociceptivos trigémino-vasculares). De la misma manera, se ha hipotetizado que la presencia de una deshabitación cortical extensa contribuye al déficit de habituación (Goadsby et al., 2017; Puledda et al., 2017, 2023).

La corteza visual presenta una hiperexcitabilidad a la luz, tanto ictal como interictal, por proyecciones que provienen desde tálamo posterior donde convergen las señales fóticas con señales nociceptivas trigémino-vasculares (Puledda et al., 2017).

La disritmia tálamo-cortical está relacionada con los mecanismos subyacentes de la ausencia de habituación característica de la migraña, por medio de la cual los estímulos repetitivos causan un incremento en las latencias de las respuestas sensitivas. Estudios con GWAS plantean un posible componente genético en excitabilidad cortical anormal y la plasticidad alterada (Puledda et al., 2023).

1.1.4.6 Relación entre depresión cortical propagada y el sistema trigémino-vascular

Entre el 25-30% de los pacientes presenta sintomatología focal neurológica en forma de fenómenos visuales, sensitivos, motores y de funciones cerebrales superiores, que precede a la cefalea en 30-60 minutos. Está caracterizada por una onda lenta de propagación de despolarización neuronal y glial que recorre a una velocidad de 2-6 mm/min, a la que se asocia una onda de hiperemia, seguido por una inhibición de la actividad cortical de 30 minutos aproximadamente. La depresión cortical propagada se inicia con una elevación extracelular de potasio, producto de una despolarización y repolarización neuronal repetitiva, que mantiene despolarizadas a las mismas por 30-50 segundos. Como resultado de la depresión cortical propagada, hay un cambio en la homeostasis cerebral local, con incremento de potasio e hidrógeno extracelular, liberación de ácido araquidónico, glutamato, serotonina y óxido nítrico, y disminución de sodio extracelular por disrupción de los gradientes iónicos de membrana celular. La hiperperfusión es el resultado del incremento de requerimientos energéticos que luego responde a la hiperpolarización con oligohemia cortical, aunque este último fenómeno

puede ser que no sea una respuesta directa al no existir, en esta fase, un adecuado acoplamiento neurovascular (Dodick, 2018; Goadsby et al., 2017).

En conjunto, es posible que la combinación de una activación trigémino-vascular por la depresión cortical propagada y una disregulación de la modulación central del dolor sea el nexo de la relación entre la depresión cortical propagada y la migraña. También es posible que el aura (la depresión cortical propagada) sea tan solo uno más de los múltiples desencadenantes de la migraña.

1.2 Reflejo de parpadeo

El reflejo de parpadeo trigémino-facial es la respuesta motora de los músculos orbiculares inervados por el nervio facial ante un estímulo eléctrico sobre el nervio supraorbitario que conduce a través del trigémino, formando un arco reflejo en el troncoencéfalo con tres componentes medibles. El primero, R1, es el componente oligosináptico ipsilateral pontino, cuyos aferentes llegan al núcleo sensitivo del trigémino a nivel pontino para ser transmitidos posteriormente al núcleo del nervio facial (Kaube, Katsarava, Käufer, Diener, & Ellrich, 2000; Yildirim, Sayin, Cögen, Odabas, & Tombul, 2011). Normalmente se registra en un tiempo menor a los 13 milisegundos tras la estimulación (Leon-Sarmiento, Gutierrez, & Bayona-Prieto, 2009). Los aferentes de R2 transmiten al tracto espinal en la protuberancia y el bulbo para posteriormente alcanzar la región caudal del núcleo espinal del trigémino y finalmente llegar al núcleo del facial en la formación reticular a través de vías polisinápticas bilaterales, reflejando que la actividad del trigémino esta mediada por interneuronas excitatorias bulbopontinas (Magis et al., 2013; Yildirim et al., 2011). Se registra máximo a los 41 y 44 milisegundos, ipsilateral y contralateral respectivamente (Leon-Sarmiento et al., 2009).

Este estudio neurofisiológico tiene múltiples aplicaciones en la valoración de enfermedades que pueden afectar de manera directa o indirecta el reflejo de parpadeo. Entre ellas, por ejemplo, cabría citar las polineuropatías desmielinizantes en las que se demuestra una prolongación de las respuestas, tanto de R1 como de R2, o la esclerosis múltiple, donde existe una prolongación predominante de este último. Una prolongación aislada de R2 se ha descrito en la enfermedad de Huntington, pero en cambio, en la enfermedad de Parkinson se observa una reducción de las latencias, más notorio cuanto más avanzada es la enfermedad (Esteban & Giménez-Roldán, 1975; Leon-Sarmiento et al., 2009). En cuanto a la parálisis facial, el estudio tiene valor pronóstico, y localiza la lesión en sistema periférico o intraaxial. También tiene un uso clínico en la neuropatía del trigémino secundaria, procesos del ángulo pontocerebeloso, lesiones de tronco, espasmo hemifacial, y lesiones centrales suprasegmentarias. Finalmente, a nivel de investigación permite estudiar la excitabilidad basal, que mide la habituación ante estimulación repetitiva (Leon-Sarmiento et al., 2009; Pearce, 2008).

Frente al reflejo de parpadeo clásico, existe un reflejo nociceptivo, utilizado en investigación para la evaluación de la modulación en el procesamiento del dolor (von Dincklage, Koppe, Kotsch, Baars, & Rehberg, 2010). La evidencia de que R2 es mediado por nociceptores parte del conocimiento de la velocidad de conducción de las fibras A α y A β que se sitúa en torno a 70-120m/s y 40-70cm/s respectivamente, y la longitud del arco reflejo que es de aproximadamente 47cm. Con estos datos, la latencia de respuesta de R2 debería ser de 9,4ms y la diferencia no puede ser explicada únicamente por el retraso en las múltiples sinapsis bulbopontinas, por lo que se plantea que son las fibras A δ , por su menor velocidad de conducción, las fibras aferentes de este reflejo (Ellrich, Bromm, & Hopf, 1997). Es así como el componente R2 puede ser provocado mediante

un estímulo doloroso a través del calor de un láser infrarrojo (Ellrich et al., 1997; Ferraro et al., 2012), que activa selectivamente los nociceptores del nervio trigémino y es conducido por fibras aferentes A δ , con un 10% de contaminación (Holle et al., 2012), hasta la porción caudal de núcleo espinal del trigémino. La estimulación por láser no provoca una respuesta R1 (Ellrich et al., 1997).

Además de una conducción por fibras diferentes, el reflejo de parpadeo clásico involucra mecanorreceptores de umbral bajo (Kaube et al., 2000) en situación más rostral a nivel de la oliva inferior del bulbo, como el subnúcleo interpolar, responsable de la sensibilidad propioceptiva de los músculos de la masticación y mecanorrecepción de la pulpa dentaria. Las interneuronas de amplio rango dinámico del reflejo de parpadeo nociceptivo (Kaube et al., 2000) se encuentran en el subnúcleo *caudalis*, responsable de la sensibilidad al dolor y la temperatura, por lo que son dos los arcos reflejos implicados (Holle et al., 2012).

Para evitar el riesgo de quemadura por el uso del láser, Kaube et al. probó un tipo de electrodo de superficie que provoca una sensación punzante doloroso, mediante una corriente de alta densidad. Comprobó la estimulación predominante de las fibras A δ a través del uso de anestésico tópico, comparando las latencias tanto de la estimulación eléctrica normal como del electrodo mencionado, que además, se superponen a los resultados de la estimulación por láser, sin necesitar una transducción de energía térmica, sino una despolarización directa (Kaube et al., 2000).

El mecanismo fisiopatológico que subyace en el déficit de habituación de los pacientes con migraña en situación interictal no está, a día de hoy, suficientemente explicado, y se plantean diferentes teorías. En primer lugar, podría existir una hipoactividad de las vías monoaminérgicas corticopontinas, que provocaría una desconexión funcional del tálamo ocasionando una disritmia tálamo-cortical; la

información se procesaría de forma patológica fuera del ataque, entre el troncoencéfalo, tálamo y corteza cerebral, contribuyendo al déficit de habituación (Coppola, Di Lorenzo, Schoenen, & Pierelli, 2013; Perrotta et al., 2015). Por otro lado, el núcleo paraventricular modula el tráfico nociceptivo del sistema trigémino-vascular con proyecciones descendentes al núcleo salivatorio superior y caudal del trigémino, contribuyendo al inicio de los procesos autonómicos, nociceptivos y relacionados con el estrés. El núcleo posterior modula también las respuestas nociceptivas trigémino-vasculares, inhibe las respuestas neuronales a estímulos eléctricos y térmicos procedentes de la duramadre y piel del complejo trigémino-cervical, por medio de la orexina A, contribuyendo al déficit de habituación (Goadsby et al., 2017)

Se hipotetiza que, desde una base genética, se pierde el balance entre la habituación y sensibilización. Durante el ataque de migraña, la habituación se normaliza y la sensibilización de las vías de dolor se incrementa, ambas moduladas por sistemas de control supraespinales (Katsarava, Giffin, Diener, & Kaube, 2003; Kaube et al., 2002; Perrotta et al., 2015).

El presente estudio tiene como objetivo comparar la latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes que presentan migraña episódica durante la fase intercrítica frente a controles sanos.

2. JUSTIFICACIÓN

2. Justificación del estudio

En virtud de lo expuesto en el primer capítulo de este trabajo se observa la relevancia del estudio de la migraña episódica desde un punto de vista neurofisiológico, pues, hasta el momento no existe en la práctica clínica diaria un biomarcador fiable para el estudio de la migraña episódica.

El presente trabajo tiene como particularidad el uso de un electrodo concéntrico monopolar que estimula de manera preferente las fibras nerviosas tipo A δ , óptimo para evaluar una enfermedad cuya característica principal es el dolor. Además, evita otros métodos más cruentos, permitiendo de esta manera, estudiar las cefaleas con una técnica segura y reproducible.

Dado que se trata de datos biológicos con magnitudes muy pequeñas, hemos utilizado un análisis discriminante mediante el cálculo de las distancias Euclidiana y de Manhattan para determinar la existencia de una segregación adecuadamente los grupos de migraña episódica y controles sanos.

Se pretende analizar si esta herramienta es capaz de determinar la existencia de diferencias entre los grupos de pacientes con migraña y controles sanos, lo que podría repercutir en un uso futuro de la misma como método, sea de apoyo diagnóstico, como de control de tratamiento.

3. HIPÓTESIS

- Los umbrales de dolor son diferentes en los controles sanos en comparación con pacientes con migraña crónica.
- La latencia del reflejo del parpadeo nociceptivo es mayor en los controles sanos en comparación con pacientes con migraña episódica.
- Los pacientes con migraña episódica presentan déficit de habituación para el reflejo de parpadeo nociceptivo.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal:

- 4.1.1. Comparar la latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes con migraña episódica frente a controles sanos.

4.2. Objetivos secundarios:

- 4.2.1. Determinar la presencia de un déficit de habituación en los pacientes con migraña episódica.
- 4.2.2. Determinar las diferencias en los umbrales sensitivo y doloroso en el reflejo de parpadeo nociceptivo entre pacientes con migraña episódica y controles sanos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio.

Estudio observacional transversal de casos y controles.

5.2. Criterios de inclusión para el grupo caso.

- Mayor de 18 y menor de 65 años.
- Diagnóstico de migraña episódica de acuerdo con los criterios de la “III International Classification of Headache Disorders” (ICHD-III)(“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.,” 2018).
- Aceptar de forma voluntaria participar en este estudio.

5.3. Criterios de exclusión para el grupo caso.

- Trastornos cognitivos, psiquiátricos o dolor crónico.
- Ausencia de colaboración.
- Uso de medicación preventiva para migraña y/o neuromoduladores en los últimos 6 meses.
- Tabaquismo activo.
- Antecedente de parálisis facial periférica.
- Negarse a participar en el estudio.

5.4. Criterios de inclusión del grupo control.

- Mayor de 18 y menor de 65 años.
- Aceptar de forma voluntaria participar en este estudio.
- No cumplimiento de los criterios diagnósticos de cefalea primaria establecidos por la III International Classification of Headache Disorders” (ICHD-III)(“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.,” 2018).

5.5. Criterios de exclusión de grupo control.

- Presencia de enfermedades que alteren los resultados del reflejo de parpadeo.
- Trastornos cognitivos, psiquiátricos o dolor crónico.
- Incapacidad para dar su consentimiento informado.
- Tabaquismo activo.
- Negarse a participar en el estudio.

Ninguno de los pacientes o controles sanos estaba recibiendo tratamiento con betabloqueantes, calcio-antagonistas, antidepresivos, neuromoduladores o psicotropos en el momento de la exploración.

5.6. Variables a analizar.

Se recogieron en ambos grupos variables demográficas. En el grupo caso se recogieron también variables propias de la migraña: número de días de migraña al mes, intensidad del dolor por medio de la escala numérica del dolor, puntuación en las escalas HIT6 y MIDAS, consumo de triptanes y antiinflamatorios no esteroideos al mes. La variable principal fue la latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo expresada en mseg.

5.7. Procedimiento de recolección de datos neurofisiológicos.

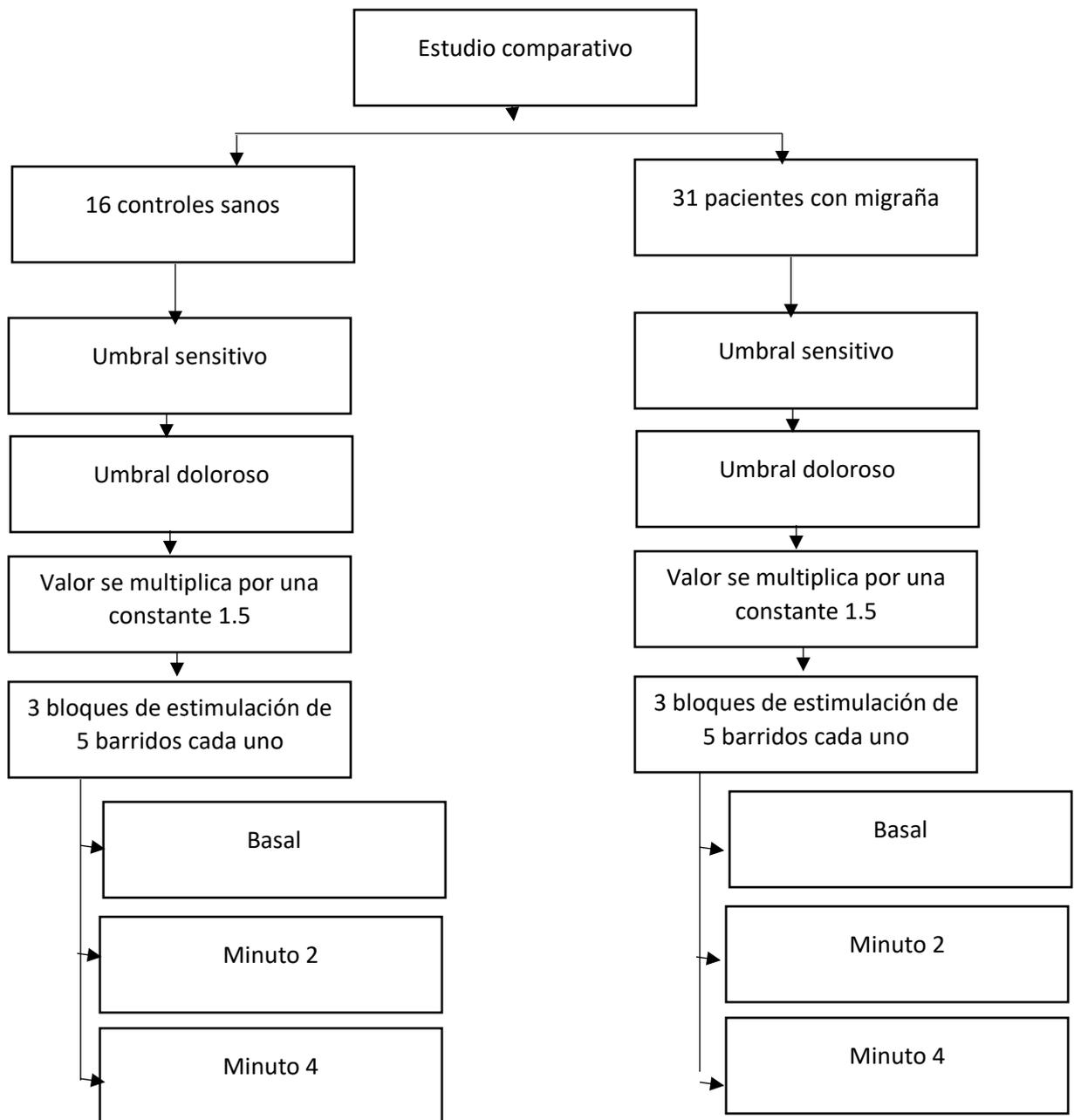
El estudio lo realizaron dos neurofisiólogos expertos ciegos al diagnóstico del sujeto. En el paciente con migraña, el procedimiento se realizó transcurridas al menos 48 horas desde el final de su último ataque y, para los dos brazos, transcurrido el mismo periodo tras la ingesta de analgésicos. No se permitió el consumo de alcohol o cafeína durante las 12 horas previas al estudio.

Se definió la habituación como la disminución de la respuesta ante un estímulo repetitivo, medida mediante la prolongación de latencias en un periodo de tiempo (Ellrich et al., 1997; Yildirim et al., 2011).

La exploración se realizó en todos los casos a las 8:30, en decúbito supino, con los ojos cerrados, con un respaldo a 30°, en una consulta aislada de ruido, temperatura estable y baja intensidad lumínica. Se colocó un electrodo concéntrico planar de estimulación K2 (Electrodo concéntrico para estimulación eléctrica de las fibras nociceptivas de acuerdo al Prof. H. Kaube) (Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany, <http://www.inomed.com>) en la frente baja a 10 mm sobre el foramen supraorbital, para estimular el nervio supraorbital, y los electrodos de registro se localizaron en la zona infraorbital.

Se definieron los umbrales de percepción de estímulo y de percepción de dolor individual mediante 3 bloques de 10 pulsos de onda cuadrada monopolar (estímulos) con una duración de pulso de 0,3-0,5ms y un intervalo interestímulo de 15-17segundos (intervalo aleatorizado 10-15%). El rango de intensidad utilizado fue de 0-2 miliamperios(mA) con incrementos de 0,1mA progresivos, se registraron los umbrales según la percepción del propio paciente obteniéndose un promedio de 3 bloques. Se utilizó una frecuencia de estimulación de 0.5Hz para minimizar la habituación del reflejo provocado por intervención de laboratorio. Para la medición de la latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo se utilizó el valor del umbral nociceptivo multiplicado por una constante de 1,5(de Tommaso & Delussi, 2017; Di Clemente et al., 2005; Kaube et al., 2000). Posteriormente se realizaron 3 bloques de 5 estímulos, uno basal y los siguientes con intervalos de 2 minutos(Katsarava et al., 2002; Kaube et al., 2000). Las intensidades de estimulación >2mA se excluyeron para minimizar la activación de las fibras A β . En todos los casos se midió la latencia ipsilateral y contralateral al estímulo, el cual se realizó de manera bilateral (gráfico 1).

Gráfico 1. Flujograma del estudio comparativo



5.8. Muestra.

Obtenida en muestreo secuencial por conveniencia, la conformaron pacientes valorados de forma consecutiva en la consulta monográfica de cefaleas del servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que cumplieron los criterios de inclusión descritos previamente. Para verificar si el tamaño de la muestra era adecuado, se procedió a realizar un *power-test* con respecto al estudio del grupo de Katsarava (Katsarava et al., 2002). El periodo de inclusión fue en entre enero de 2017 y diciembre de 2017

5.9. Análisis de datos.

Los registros se analizaron con el programa IBM statistics SPSS v22.0.0 y Rstudio versión 4.3.1(2023), para la comparación entre grupos se usó T de Student y Chi-cuadrado para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente que tenían una distribución normal. Para el resto de las variables se utilizó el test U de Mann Whitney y Chi-cuadrado no paramétrico. Para la verificación de la normalidad de cada variable se usó test de Shapiro.

Para el análisis de correlación entre variables se usó el método de Kendall o Spearman según correspondía. Se agruparon las variables por bloques mediante el promedio de sus estímulos. Se retiraron del análisis aquellos datos que resultaron atípicos. En el análisis de simetría de los bloques entre el lado izquierdo y derecho, así como en la determinación de las diferencias entre los bloques 1-2-3 de cada lado, se usó test de Student en caso de distribución normal y el test de Wilcoxon en caso contrario.

Finalmente se procedió realizar un análisis discriminante mediante el cálculo de las distancias Euclidiana y de Manhattan en los promedios de las latencias por cada bloque de estimulación realizado las siguientes combinaciones: Bloque 1, Bloque 1 – Bloque 2, Bloque 1-Bloque 2- Bloque 3.

Se consideró una diferencia estadísticamente significativa un p-valor < 0,05.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado en acuerdo con la declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de ética de Aragón CEICA.

6. RESULTADOS

6.1 Características demográficas y clínicas.

Se incluyeron en el grupo control 16 voluntarios sanos, 7 mujeres, 9 hombres, con una edad media de 32,35 años (DE 6,095) y 31 pacientes (25 mujeres, 6 hombres) en el grupo caso, con una edad media 32.25 años (DE 12,129), sin diferencias significativas entre ambos grupos. En la tabla 1 y gráficos 2-4 se muestran las principales características demográficas y clínicas del grupo de casos.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas del grupo caso

N=31	Media	DE
Tiempo de evolución de la migraña (años)	15,34	7,48
DMM	3,16	2,41
Uso de triptanes días/mes	1,06	1,63
Uso de antiinflamatorios días/mes	3,10	2,29
Intensidad	7,26	1,34
MIDAS	13,48	15,85
HIT-6	61,19	10,27

DE: desviación estándar; DMM: días de migraña al mes; HIT-6: *Headache Impact Test*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*

Gráfico 2. Discapacidad según MIDAS.

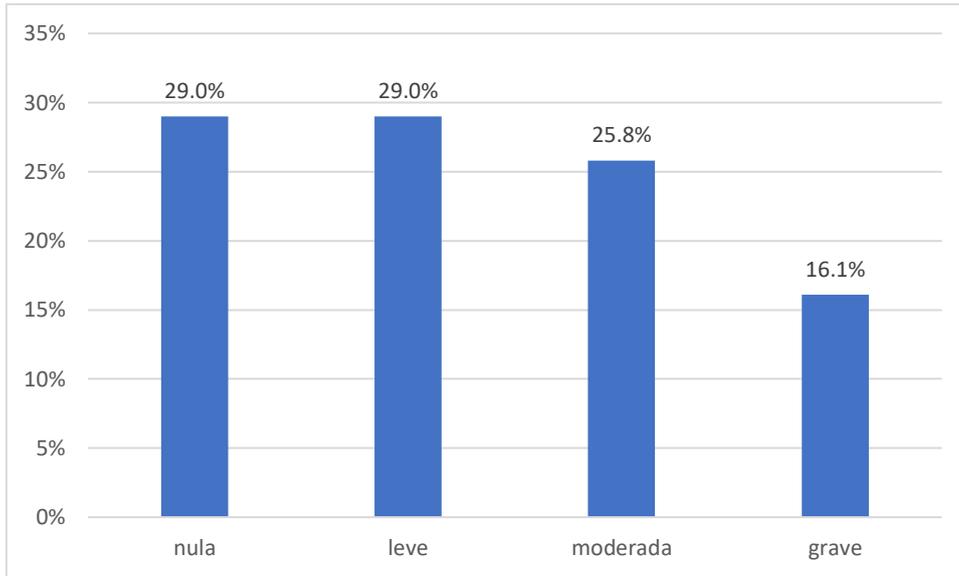


Gráfico 3. Impacto según HIT-6.

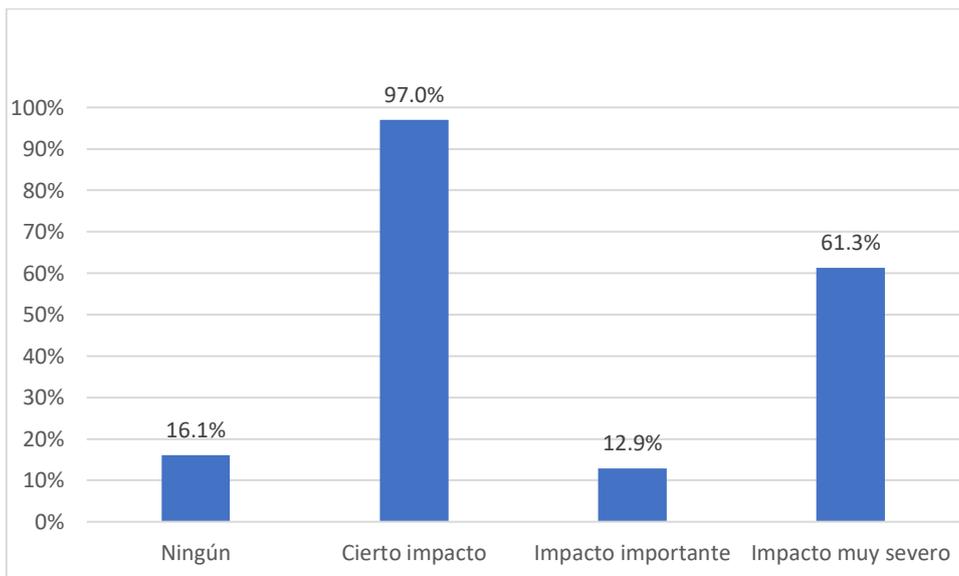
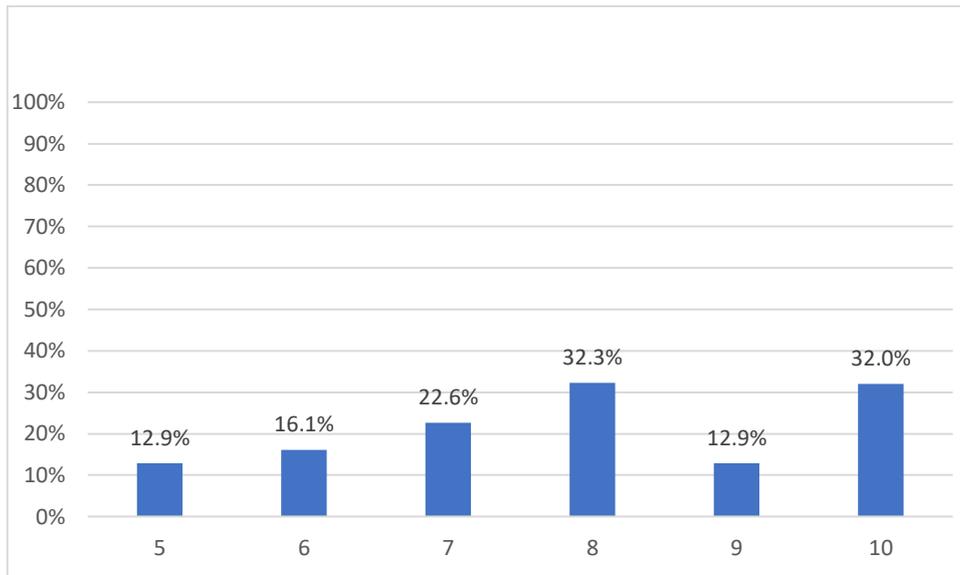


Gráfico 4. Intensidad según escala numérica de dolor.



6.2. Cálculo de muestra.

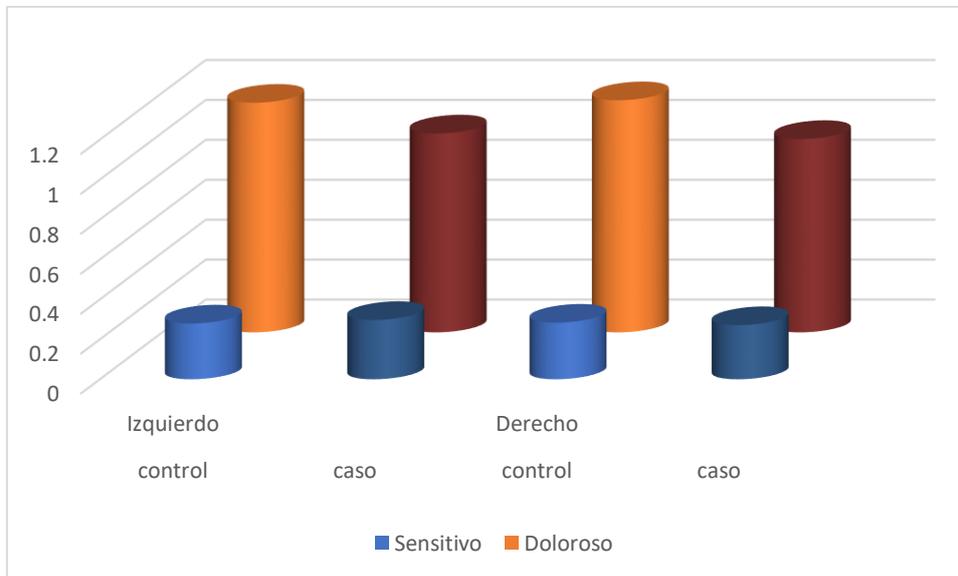
Tomando en cuenta el estudio del grupo de Katsarava et al. (Katsarava et al., 2002) con un tamaño muestral de 41 sujetos, una media de latencias de 44.7 ± 7.3 ms y una media en las diferencias de la respuesta izquierda y derecha de 0.4 ± 2.1 ms, se procedió a construir un *power test*, con un alfa de 0.05, power de 0.8, y una media estandarizada de 0.9. Se verificó la necesidad de 47 sujetos con una proporción de 16:31 individuos, confirmando que nuestra muestra es suficiente para nuestro estudio.

6.3. Umbrales sensitivos y dolorosos.

En los umbrales sensitivos no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.334$ para lado izquierdo y $p=0.159$ para derecho). Sin embargo, sí existe una

diferencia significativa en los umbrales de dolor ($p=0.011$ para lado izq y 0.022 para derecho), siendo menores en el grupo de pacientes con migraña (gráfico 5).

Gráfico 5. Umbrales según lateralidad y grupo (mA).



6.4. Correlación entre variables.

Mediante matrices de correlación de 12 variables se observó una fuerte correlación entre ellos, todos estadísticamente significativos con una $p<0.05$, como se refleja en los gráficos 6 y 7, así como en las tablas 2 y 3, reflejando una imposibilidad de construcción de modelos de regresión para estos datos.

Tabla 2. Matriz de correlaciones del grupo de casos

	ipIzq T1	ipIzq T2	ipIzq T3	conIzq T1	conIzq T2	conIzq T3	ipDer T1	ipDer T2	ipDer T3	conDer T1	conDer T2	conDer T3
ipIzq T1	1.0	0.6	0.4	0.7	0.5	0.3	0.6	0.4	0.4	0.5	0.4	0.5
ipIzq T2	0.6	1.0	0.7	0.5	0.7	0.4	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6
ipIzq T3	0.4	0.7	1.0	0.4	0.6	0.6	0.5	0.6	0.7	0.4	0.5	0.6
conIzq T1	0.7	0.5	0.4	1.0	0.6	0.4	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5
conIzq T2	0.5	0.7	0.6	0.6	1.0	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
conIzq T3	0.3	0.4	0.6	0.4	0.5	1.0	0.3	0.4	0.5	0.3	0.6	0.7
ipDer T1	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5	0.3	1.0	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4
ipDer T2	0.4	0.6	0.6	0.5	0.6	0.4	0.6	1.0	0.8	0.6	0.7	0.5
ipDer T3	0.4	0.6	0.7	0.5	0.6	0.5	0.6	0.8	1.0	0.5	0.6	0.5
conDer T1	0.5	0.5	0.4	0.6	0.6	0.3	0.5	0.6	0.5	1.0	0.6	0.4
conDer T2	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.4	0.7	0.6	0.6	1.0	0.6
conDer T3	0.5	0.6	0.6	0.5	0.6	0.7	0.4	0.5	0.5	0.4	0.6	1.0

ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha; T: bloque

*Todas las correlaciones son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

Gráfico 6. Correlaciones del grupo casos según 12 barridos.



ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha; T: bloque

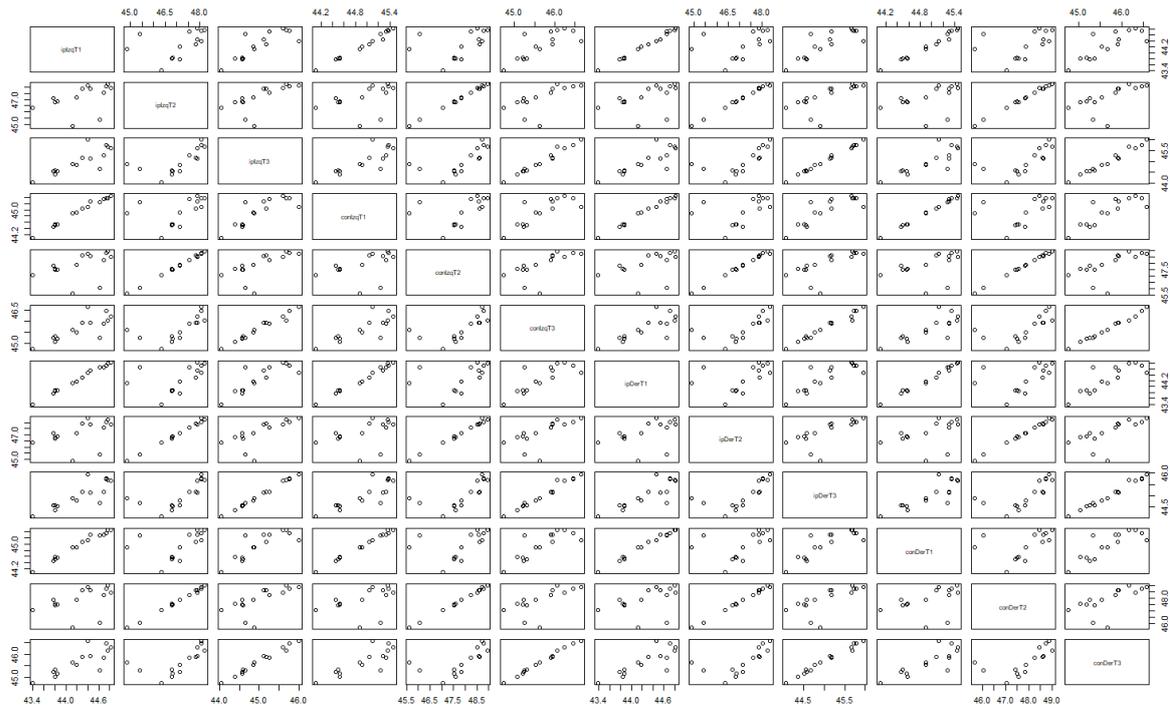
Tabla 3. Matriz de correlaciones del grupo de casos

	ipIzq T1	ipIzq T2	ipIzq T3	conIzq T1	conIzq T2	conIzq T3	ipDer T1	ipDer T2	ipDer T3	conDer T1	conDer T2	conDer T3
ipIzq T1	1.0	0.5	0.8	1.0	0.5	0.8	1.0	0.6	0.8	1.0	0.7	0.8
ipIzq T2	0.5	1.0	0.7	0.5	0.9	0.7	0.5	0.9	0.7	0.5	0.9	0.7
ipIzq T3	0.8	0.7	1.0	0.8	0.6	1.0	0.8	0.8	1.0	0.8	0.8	1.0
conIzq T1	1.0	0.5	0.8	1.0	0.5	0.8	1.0	0.6	0.8	1.0	0.7	0.8
conIzq T2	0.5	0.9	0.6	0.5	1.0	0.6	0.5	0.9	0.6	0.5	1.0	0.6
conIzq T3	0.8	0.7	1.0	0.8	0.6	1.0	0.8	0.8	1.0	0.8	0.8	1.0
ipDer T1	1.0	0.5	0.8	1.0	0.5	0.8	1.0	0.6	0.8	1.0	0.6	0.8
ipDer T2	0.6	0.9	0.8	0.6	0.9	0.8	0.6	1.0	0.8	0.6	1.0	0.8
ipDer T3	0.8	0.7	1.0	0.8	0.6	1.0	0.8	0.8	1.0	0.8	0.8	1.0
conDer T1	1.0	0.5	0.8	1.0	0.5	0.8	1.0	0.6	0.8	1.0	0.7	0.8
conDer T2	0.7	0.9	0.8	0.7	1.0	0.8	0.6	1.0	0.8	0.7	1.0	0.8
conDer T3	0.8	0.7	1.0	0.8	0.6	1.0	0.8	0.8	1.0	0.8	0.8	1.0

ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha; T: bloque

*Todas las correlaciones son estadísticamente significativas ($p < 0.05$)

Gráfico 7. Correlaciones del grupo control según 12 barrios.



ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha; T: bloque

6.5. Simetría de latencias izquierda/derecha.

Para verificar la simetría de las mediciones, se compararon los bloques según su número de orden y lateralidad, comprobando, en ambos grupos, que no hay diferencias significativas (Tabla 4-5). De esta manera, las 12 variables originales se agruparon en 6 variables al eliminarse la lateralidad izquierda/derecha.

Tabla 4. Comparación de medias según lado y bloque en el grupo control en ms.

		Izquierda	Derecha	Valor p
Bloque 1	Ipsilateral	44.3	44.3	0.91
	Contralateral	45	45	0.94
Bloque 2	Ipsilateral	47.2	47.2	0.96
	Contralateral	47.9	47.9	0.93
Bloque 3	Ipsilateral	45.1	45	0.99
	Contralateral	45.7	45.7	0.99

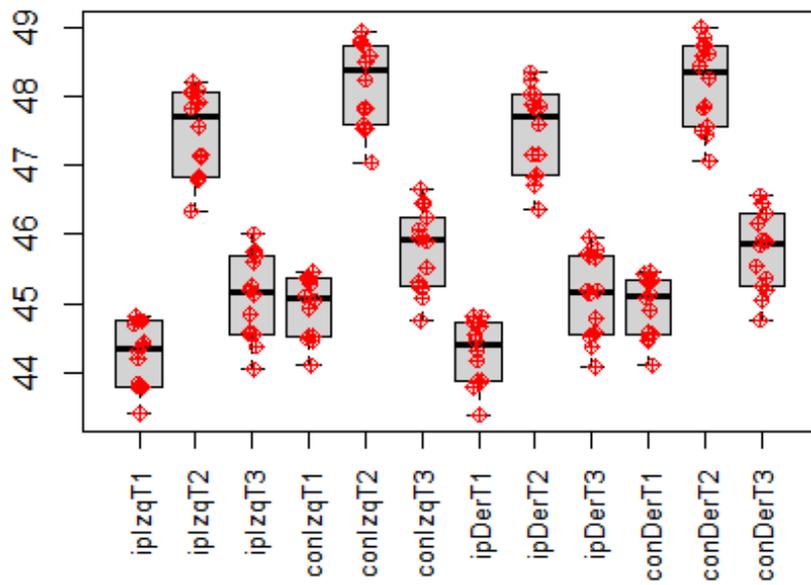
Tabla 5. comparación de medias según lado y bloque en el grupo casos en ms.

		Izquierda	Derecha	Valor p
Bloque 1	Ipsilateral	43.8	43.8	0.78
	Contralateral	44.5	44.6	0.94
Bloque 2	Ipsilateral	44	43.9	0.88
	Contralateral	44.9	44.9	0.84
Bloque 3	Ipsilateral	44.2	44.1	0.79
	Contralateral	44.8	45	0.80

6.6. Comparación de la distribución de los datos de los grupos sanos/pacientes migrañosos.

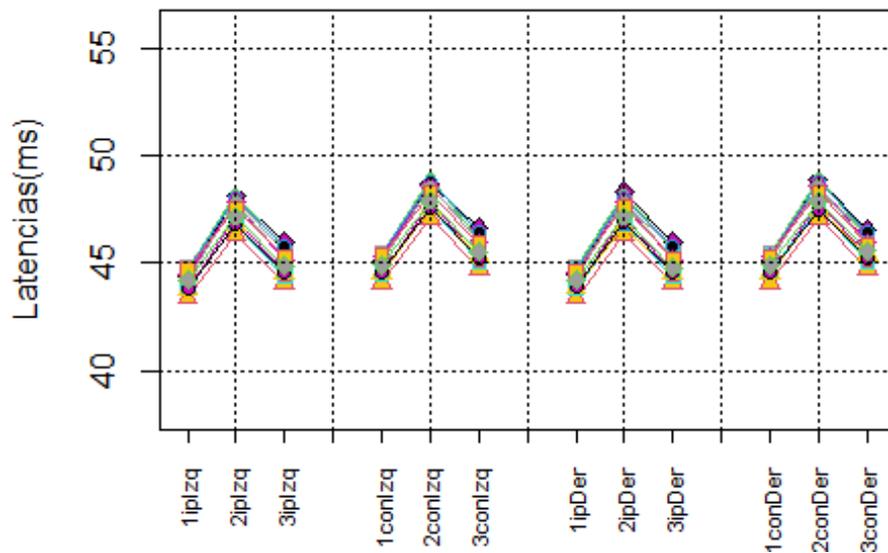
Al analizar los diagramas de cajas y la distribución de los datos se puede observar claramente un desorden manifiesto con una muy amplia dispersión de sus valores en el grupo de pacientes con migraña, que no se observa en el grupo control, en el que se objetiva una distribución con un incremento de las latencias de predominio en el segundo bloque, y presente en la medición de ambos lados, gráficos 8-11.

Gráfico 8. Diagrama de cajas de los controles sanos.



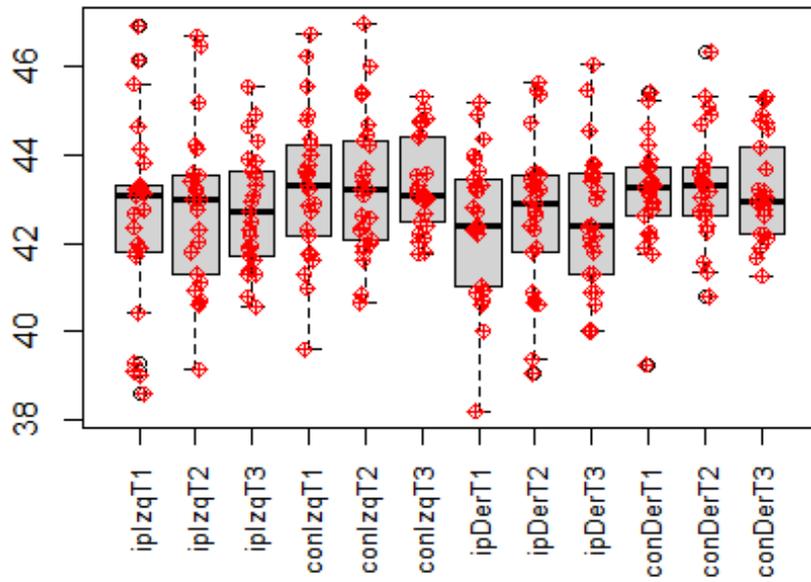
ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha; T: bloque

Gráfico 9. Distribución de los datos según lugar de estimulación/respuesta y sus latencias en controles sanos.



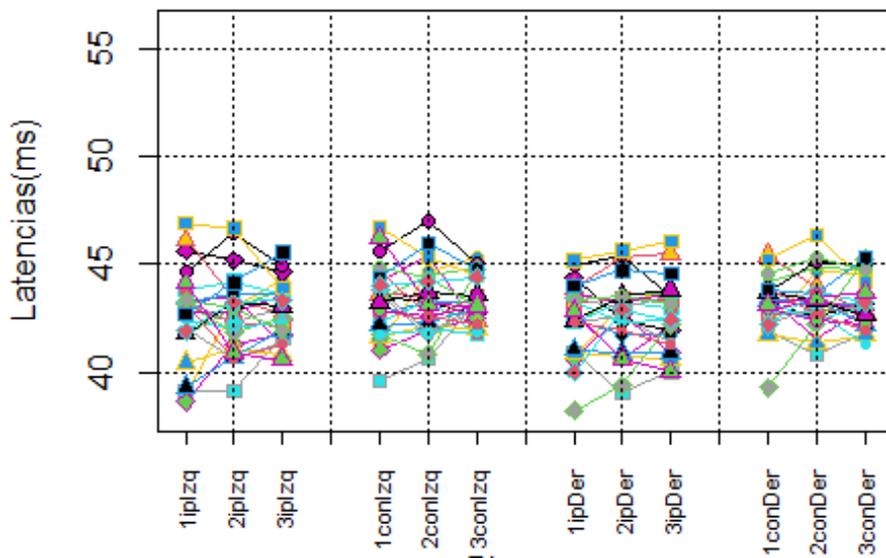
ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha; T: bloque

Gráfico 10. Diagrama de cajas de los pacientes con migraña.



ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha; T: bloque

Gráfico 11. Distribución de los datos según lugar de estimulación/respuesta y sus latencias en pacientes con migraña.



ip: ipsilateral; con: contralateral; izq: izquierda; der: derecha

En el análisis comparativo de las latencias de los diferentes bloques, destaca un incremento de las mismas, tanto de los bloques 2 como del 3 al compararlo con el bloque 1, que se traduce en una prolongación de las latencias, no observada en el grupo caso, con una diferencia estadísticamente significativa, tabla 6.

Tabla 6. Prolongación de los valores medios de las latencias por bloque según lateralidad

		Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3
Controles	Ipsilateral izq	44.3	47.2 (<0.0001)*	45.1 (0.0005)**
	Contralateral izq	45	47.9 (<0.0001)*	45.7 (0.0004)**
	Ipsilateral der	44.3	47.2 (<0.0001)*	45 (0.0007)**
	Contralateral der	45	47.9 (<0.0001)*	45.7 (0.0004)**
Pacientes con migraña	Ipsilateral izq	43.8	44 (0.83)*	44.2 (0.74)**
	Contralateral izq	44.5	44.9 (0.96)*	44.8 (0.92)**
	Ipsilateral der	43.8	43.9 (0.68)*	44.1 (0.7)**
	Contralateral der	44.6	44.9 (0.63)*	45 (0.8)**

* Valor p de comparación de bloque 1 con bloque 2

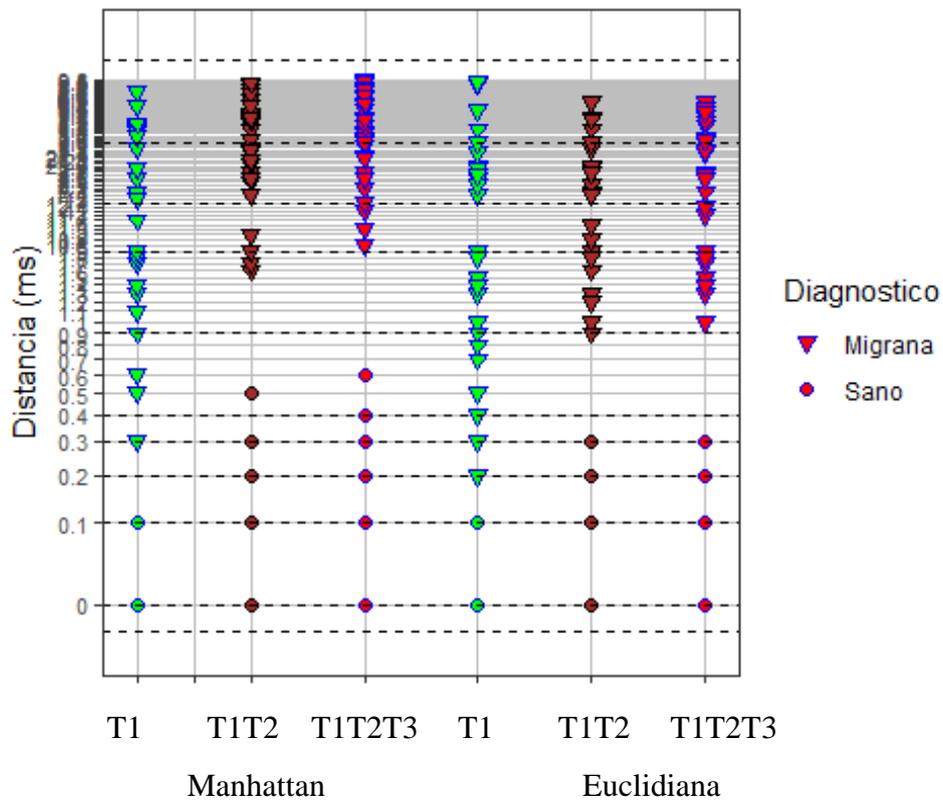
** Valor p de comparación de bloque 1 con bloque 3

6.7. Análisis comparativo entre los grupos sanos/pacientes con migraña mediante análisis de distancias.

En el gráfico 12 se puede observar el desarrollo del análisis de distancias, y ya en la comparación entre Bloque 1- Bloque 2 se obtienen diferencias significativas tanto en Distancia Manhattan como Euclidiana (control <0.5, caso >1.6 y control <0.3, caso >0.9

respectivamente). Estas diferencias se incrementan al estudiar la combinación Bloque 1- Bloque 2 -Bloque 3 (control <0.6 , caso >2.2 y control <0.3 , caso >1.0 ; Manhattan y Euclidiana respectivamente).

Gráfico 12. Distancias según método Manhattan y Euclidiana



T: bloque; 123: número de bloque

7. DISCUSIÓN

Nuestro estudio tiene como objetivo comparar la latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes con migraña episódica en fase interictal frente a controles sanos, como fenómeno subyacente a un déficit de adaptación a estímulos dolorosos. Se observó una ausencia de prolongación de la latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes con migraña episódica frente a controles sanos, que traduce un déficit de habituación. Además, en el análisis de la distribución de los datos, se observaron comportamientos completamente diferentes entre ambos grupos.

Para mejorar la fiabilidad de los resultados, preferimos usar un método que, de manera selectiva, estimulará las fibras nociceptivas del nervio trigémino, evitando así la contaminación de las respuestas con estímulos sensitivos superficiales. Del mismo modo, incluimos pacientes sin tratamiento preventivo que pudiera interferir en la obtención e interpretación de los hallazgos. Es por ello que fuimos muy estrictos en la selección de la muestra, y se incluyeron solo pacientes con migraña episódica de baja frecuencia.

El protocolo para el estudio de los umbrales incluyó la verificación múltiple de los valores obtenidos para asegurar resultados comparables. En el estudio de Tommaso et al. objetivaron, en pacientes con migraña, umbrales sensitivos de 0,98-1,2mA, y dolorosos de 1,56-1,75mA(de Tommaso & Delussi, 2017), aunque en ambos estudios se utiliza un electrodo de estimulación concéntrico planar, son de casas comerciales diferentes, y al ser de construcción personalizada, podría ser el motivo por el cual ha generado resultados desiguales, pues son numéricamente más elevados que el presente trabajo. Sin embargo, el grupo de Sohn describe unos valores mucho más cercanos a los nuestros para ambos grupos, e incluso se observó un valor mayor en el umbral doloroso

para los controles respecto al grupo de migraña episódica, en este caso la metodología usada, así como el electrodo de estimulación, se asemeja a nuestro estudio (Sohn, Kim, & Choi, 2016).

Los umbrales de dolor, menores en los pacientes con migraña, nos permiten cuantificar la hiperalgesia propia de la migraña, e indirectamente la sensibilización talámica de los núcleos VPM y de regiones laterales (Goadsby et al., 2017). Al no estudiar las fibras responsables de la sensibilidad mecánica, no disponemos de datos en relación con la alodinia.

Varios estudios se han realizado con el objetivo de medir la habituación por medio del reflejo de parpadeo. El grupo de Yildirim centra el estudio de habituación como prolongación de las latencias, y aunque se mide también la amplitud, los resultados y sus conclusiones se enfocan en el primer fenómeno estudiado (Yildirim et al., 2011). El grupo de Ellrich realiza la estimulación del reflejo de parpadeo mediante láser, y comprueba, mediante latencias, la concordancia con las respuestas de las estimulaciones eléctricas (Ellrich et al., 1997). Finalmente, los estudios de Kaube, quien describió la técnica en primer lugar, obtienen conclusiones similares tanto para los análisis de latencias como para el estudio de área bajo la curva, resultados corroborados en los estudios del grupo de Sohn (Sohn et al., 2016). Incluso en estudios de migraña crónica, para los cuales han descrito un sistema de cefalea permanente, se obtienen resultados análogos de los dos análisis (latencias y amplitudes) (Brooks & Fragoso, 2013). Dado que se obtienen las mismas conclusiones a partir del análisis tanto de latencias como de área bajo la curva se decidió, para el presente estudio, usar la prolongación de las latencias como método para verificar la presencia o ausencia de habituación.

En nuestro estudio se buscó diferencias de las medias de las latencias entre los lados derecho e izquierdo, según su número de orden y lateralidad de la medición,

verificando que efectivamente, no hay diferencias significativas, es decir que los valores muestran simetría. Estos resultados se han observado en estudios de otros grupos, como Katsarava y Brooks (Brooks & Fragoso, 2013; Katsarava et al., 2002, 2003). Este último usó los promedios de un bloque de 10 estímulos. Katsarava, sin embargo, utilizó métodos de correlación y coeficientes de regresión para llegar a la misma conclusión. Esta simetría nos permitió reducir a 12 variables que se pudieron estudiar por medio del análisis de distancias.

Desde nuestro conocimiento, no se han realizado estudios con análisis de distancia Manhattan o Euclidiana mediante estudios reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes con migraña y controles sanos. Mediante este análisis hemos determinado una diferencia significativa entre ambos grupos, al considerar a los individuos como vectores en el espacio de las variables y, en este sentido, el elevado valor de la distancia entre dos individuos indica un alto grado de disimilaridad entre ellos.

El grupo de Katsarava (Katsarava et al., 2002) describe un incremento progresivo y significativo de las latencias de R2 al usar intervalos interbloque cortos (2 min), y propone un mecanismo de habituación acumulativa para el reflejo de parpadeo nociceptivo, motivo por el cual este valor se usó en el estudio actual,. En nuestra serie hemos comprobado que las latencias se prolongan de manera significativa en el grupo control, no así en el grupo de pacientes con migraña, cumpliendo así nuestra premisa de déficit de habituación en este grupo.

Avramidis no observó diferencias en las latencias R2 de pacientes con migraña y cefalea tipo tensión, pero, a diferencia del presente trabajo, se utilizó el RPc, con estimulación de todas las fibras del nervio trigémino y se obtuvo a partir del promedio de 5 mediciones (Avramidis, Bougea, Hadjigeorgiou, Thomaidis, & Papadimitriou, 2017). Por otro lado, Yildirim et al. encontraron que la latencia media fue significativamente

mayor en el grupo de pacientes con migraña en comparación con aquellos con cefalea tipo tensión y controles (Yildirim et al., 2011). En este caso también se utilizó el RPe y se señala que, en los pacientes con déficit de habituación, las latencias son significativamente mayores que las de los controles (Yildirim et al., 2011).

Sohn et al., mediante el reflejo de parpadeo nociceptivo, observaron que las latencias son significativamente más prolongadas en los pacientes de migraña crónica, en comparación con el grupo de pacientes con migraña episódica (Sohn et al., 2016). Este fenómeno responde a la normalización que sufre este reflejo desde las 48 horas previas al ataque de migraña, y al incremento en la excitabilidad cortical y reducción de la actividad de las interneuronas inhibitoras corticales que se observa de forma permanente en la migraña crónica.

Las principales limitaciones de este trabajo son el reducido tamaño muestral, la mayor proporción de mujeres en el grupo de pacientes con migraña frente al grupo control. Si bien por las características demográficas de esta enfermedad, existen estudios con la misma limitación (de Tommaso & Delussi, 2017), no haber valorado la existencia de signos y/o síntomas de sensibilización trigeminal como la alodinia cutánea y, finalmente, no disponer de los valores de la amplitud de onda.

En nuestro estudio hemos encontrado, en primer lugar, que los grupos presentan diferencias significativas en las mediciones de las latencias, demostrado mediante estudio de distancias, y en segundo lugar un déficit de habituación en los pacientes con migraña episódica en fase interictal, en comparación con controles sanos, medido como la ausencia de prolongación de latencias en respuesta a la estimulación nociceptiva repetitiva. La utilización del reflejo de parpadeo nociceptivo, a diferencia del reflejo de parpadeo clásico, permite estimular de forma selectiva las fibras nociceptivas del nervio trigémino, y evitar una posible contaminación con estímulos sensitivos superficiales.

8. CONCLUSIONES

1. La latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes con migraña episódica frente a controles sanos presenta un alto grado de disimilaridad entre ellos.
2. Los pacientes con migraña episódica presentan un déficit de habituación, medido como ausencia de prolongación de latencias, en el reflejo de parpadeo nociceptivo
3. El umbral sensitivo no presenta diferencias significativas entre ambos grupos, pero sí existe una diferencia significativa en el umbral de dolor siendo menor en el grupo de pacientes con migraña episódica.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Aguggia, M. (2012). Allodynia and migraine. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 33 Suppl 1, S9-11. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1034-9>
- Ashina, M., Terwindt, G. M., Al-Karagholi, M. A. M., de Boer, I., Lee, M. J., Hay, D. L., ... Goadsby, P. J. (2021). Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *The Lancet*, 397(10283), 1496–1504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32162-0)
- Avramidis, T., Bougea, A., Hadjigeorgiou, G., Thomaidis, T., & Papadimitriou, A. (2017). Blink reflex habituation in migraine and chronic tension-type headache. *Neurological Sciences*, 38(6), 993–998. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2885-x>
- Baigi, K., & Stewart, W. F. (2015). Headache and migraine. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 131, pp. 447–463). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00025-1>
- Berra, E., Sances, G., De Icco, R., Avenali, M., Berlangieri, M., De Paoli, I., ... Nappi, G. (2015). Cost of Chronic and Episodic Migraine. A pilot study from a tertiary headache centre in northern Italy. *The Journal of Headache and Pain*, 16, 532. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0532-6>
- Bonafede, M., Cai, Q., Cappell, K., Kim, G., Sapra, S. J., Shah, N., ... Desai, P. (2017). Factors Associated with Direct Health Care Costs Among Patients with Migraine. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(11), 1169–1176. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.11.1169>
- Brooks, J. B. B., & Fragoso, Y. D. (2013). The blink reflex test does not show abnormalities in a large group of patients with chronic migraine. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71(11), 862–865. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130139>
- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, 35(17), 6619–6629.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>

Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2013, July 30). Habituation and sensitization in primary headaches. *Journal of Headache and Pain*. *J Headache Pain*.

<https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-65>

de Tommaso, M., & Delussi, M. (2017). Nociceptive blink reflex habituation biofeedback in migraine. *Functional Neurology*, 32(3), 123–130.

<https://doi.org/10.11138/FNEUR/2017.32.3.123>

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.

<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.00271.x>

Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>

Ellrich, J., Bromm, B., & Hopf, H. C. (1997). Pain-evoked blink reflex. *Muscle & Nerve*, 20(3), 265–270.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199703\)20:3<265::AID-MUS1>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199703)20:3<265::AID-MUS1>3.0.CO;2-9)

Esteban, A., & Giménez-Roldàn, S. (1975). Blink reflex in Huntington's chorea and Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 52(2), 145–157. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/125518>

Ferraro, D., Vollono, C., Miliucci, R., Viridis, D., De Armas, L., Pazzaglia, C., ... Valeriani, M. (2012). Habituation to Pain in “Medication Overuse Headache”: A CO₂ Laser-Evoked Potential Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(5), 792–807.

<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02151.x>

GBD 2016 Headache Collaborators, G. 2016 H. (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(11), 954–976.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)

Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S.

- (2017). Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*, 97(2), 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Holle, D., Zillessen, S., Gaul, C., Naegel, S., Kaube, H., Diener, H.-C., ... Obermann, M. (2012). Habituation of the nociceptive blink reflex in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 32(13), 998–1004. <https://doi.org/10.1177/0333102412453955>
- Katsarava, Z., Ellrich, J., Diener, H. ., Kaube, H., Bromm, B., Meier, W., ... Sessle, B. . (2002). Optimized stimulation and recording parameters of human ‘nociception specific’ blink reflex recordings. *Clinical Neurophysiology*, 113(12), 1932–1936. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00307-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00307-3)
- Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H. C., & Kaube, H. (2003). Abnormal habituation of “nociceptive” blink reflex in migraine - Evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia*, 23(8), 814–819. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00591.x>
- Kaube, H., Katsarava, Z., Käufer, T., Diener, H.-C., & Ellrich, J. (2000). A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clinical Neurophysiology*, 111(3), 413–416. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00295-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00295-3)
- Kaube, H., Katsarava, Z., Przywara, S., Drepper, J., Ellrich, J., & Diener, H. C. (2002). Acute migraine headache: Possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology*, 58(8), 1234–1238. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1234>
- KUYPERS, H. G. (1958). Corticobular connexions to the pons and lower brain-stem in man: an anatomical study. *Brain : A Journal of Neurology*, 81(3), 364–388. <https://doi.org/10.1093/brain/81.3.364>
- Leon-Sarmiento, F. E., Gutierrez, C., & Bayona-Prieto, J. (2009). Evaluación neurofuncional del

- tallo cerebral Parte I: reflejo del parpadeo. *Iatreia*, 22, 372–381. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932009000400006&nrm=iso
- Lovick, T. A., & Robinson, J. P. (1983). Bulbar raphe neurones with projections to the trigeminal nucleus caudalis and the lumbar cord in the rat: a fluorescence double-labelling study. *Experimental Brain Research*, 50(2–3), 299–308. <https://doi.org/10.1007/BF00239194>
- Magis, D., Vigano, A., Sava, S., D’Elia, T. S., Schoenen, J., & Coppola, G. (2013). Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia : An International Journal of Headache*, 33(8), 526–539. <https://doi.org/10.1177/0333102413477739>
- Magon, S., May, A., Stankewitz, A., Goadsby, P. J., Tso, A. R., Ashina, M., ... Sprenger, T. (2015). Morphological Abnormalities of Thalamic Subnuclei in Migraine: A Multicenter MRI Study at 3 Tesla. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(40), 13800–13806. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2154-15.2015>
- Manzoni, G. C., & Stovner, L. J. (2010). Epidemiology of headache. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 97, pp. 3–22). [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97001-2](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97001-2)
- Marmura, M. J. (2018). Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 22(12), 81. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0734-0>
- Martelletti, P., Schwedt, T. J., Lanteri-Minet, M., Quintana, R., Carboni, V., Diener, H.-C., ... Vo, P. (2018). My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0946-z>
- May, A. (2017). Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging. *Neurological Sciences*, 38, 125–130. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2866-0>
- Munakata, J., Hazard, E., Serrano, D., Klingman, D., Rupnow, M. F. T., Tierce, J., ... Lipton, R. B. (2009). Economic Burden of Transformed Migraine: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache: The Journal of Head and*

- Face Pain, 49(4), 498–508. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01369.x>
- Pearce, J. M. S. (2008). Observations on the blink reflex. *European Neurology*, 59(3–4), 221–223. <https://doi.org/10.1159/000114053>
- Perrotta, A., Anastasio, M., Coppola, G., Ambrosini, A., De Icco, R., Sandrini, G., & Pierelli, F. (2015). O043. Frequency-dependent habituation deficit of the nociceptive blink reflex in cluster headache and paroxysmal hemicrania. *The Journal of Headache and Pain*, 16(Suppl 1), A91. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-S1-A91>
- Pietrobon, D., & Moskowitz, M. A. (2013, February 10). Pathophysiology of migraine. *Annual Review of Physiology*. *Annu Rev Physiol*. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717>
- Puledda, F., Messina, R., & Goadsby, P. J. (2017). An update on migraine: current understanding and future directions. *Journal of Neurology*, 264(9), 2031–2039. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8434-y>
- Puledda, F., Silva, E. M., Suwanlaong, K., & Goadsby, P. J. (2023). Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*, 270(7), 3654. <https://doi.org/10.1007/S00415-023-11706-1>
- Robert, C., Bourgeois, L., Arreto, C.-D., Condes-Lara, M., Nosedá, R., Jay, T., & Villanueva, L. (2013). Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(20), 8827–8840. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-13.2013>
- Schiano di Cola, F., Ceccardi, G., Bolchini, M., Caratozzolo, S., Liberini, P., Padovani, A., & Rao, R. (2022). Photophobia and migraine outcome during treatment with galcanezumab. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2022.1088036>
- Sohn, J.-H., Kim, C.-H., & Choi, H.-C. (2016). Differences in central facilitation between episodic and chronic migraineurs in nociceptive-specific trigeminal pathways. *The Journal of Headache and Pain*, 17, 35. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0637-6>
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., ...

- Andrée, C. (2014). The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 31. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-31>
- Stovner, L. J., Andrée, C., & Eurolight Steering Committee, O. behalf of the E. S. (2008). Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The Journal of Headache and Pain*, 9(3), 139–146. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0038-6>
- von Dincklage, F., Koppe, P., Kotsch, J., Baars, J. H., & Rehberg, B. (2010). Investigation of threshold and magnitude criteria of the nociceptive blink reflex. *Clinical Neurophysiology*, 121(6), 945–949. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.01.012>
- Vuralli, D., Ayata, C., & Bolay, H. (2018). Cognitive dysfunction and migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0933-4>
- Yildirim, G., Sayin, R., Cögen, E. E., Odabas, F. O., & Tombul, T. (2011). Randomised, controlled blink reflex in patients with migraine and tension type headache. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(10), 978–982. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356030>

10. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del estudio por parte de CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI16/0282

14 de diciembre de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 14/12/2016, Acta Nº 21/2016 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Integridad de la vía nociceptiva del trigémino y sus conexiones bulbares en pacientes con cefalea tipo migraña episódica y crónica, cefalea en racimos.

**Alumno: PAUL RICARDO VINUEZA BUITRON
Director: Sonia Santos Lasaosa**

Centro de realización: HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: Versión 2, de noviembre/2016

**Versión documento de información y consentimiento informado CASOS: Versión 2, de noviembre/2016
Versión documento de información y consentimiento informado CONTROLES: Versión 2, de noviembre/2016**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la correcta obtención del consentimiento de los participantes, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 14 de diciembre de 2016

María González Hinjos
Secretaría del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 2. Consentimiento informado del grupo control

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PARTICIPANTES CONTROLES

Nombre del estudio: **Integridad de las vías del trigémino y sus conexiones bulbares en pacientes con cefalea tipo migraña episódica y crónica, cefalea en racimos.**

Querido participante:

Usted es una persona que no sufre de una cefalea primaria. Nos gustaría invitarle a participar en un estudio que se está llevando cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, cuyo interés principal es conocer mejor acerca de las cefaleas primarias y desarrollar métodos para valorar la evolución de la misma.

El objetivo del estudio es valorar si hay alteraciones en la función del nervio trigémino y sus conexiones en el tronco encéfalo, y cómo estas influyen sobre las cefaleas (migraña episódica, crónica y cefalea en racimos)

Para ello se le realizará una historia médica rutinaria durante la visita programada previamente en consultas de neurología. Se le realizará un estudio de conducción nerviosa en las áreas de influencia del nervio trigémino llamado reflejo del parpadeo; es un estudio no invasivo que consiste en estimular la frente para provocar una respuesta de cierre de párpados que se mide tanto el tiempo como la intensidad. Se utiliza una estimulación eléctrica superficial, de modo que NO se emplean agujas en ningún momento, aunque el estímulo se siente como un pinchazo en la zona, y puede ser algo incomoda, es realizada por personal experto en el tema para minimizar las molestias que se puedan ocasionar.

Para llevar a cabo el estudio, se realizará una visita:

- A citarse según disponibilidad del paciente y espacio físico en el servicio de Neurofisiología Clínica:
 - Se realizará la prueba de reflejo del parpadeo en la planta -1 de Consultas Externas del HCU Lozano Blesa, en el servicio de Neurofisiología Clínica. Este procedimiento dura aproximadamente 30 minutos.

Le solicitamos permiso para:

- Llevar a cabo una breve entrevista y examen médico e incluir dichos datos en una base de datos electrónica
- Realización de estudio de reflejo de parpadeo

VOLUNTARIEDAD

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de tener que dar explicación alguna. Si usted lo solicita, se puede eliminar todo vínculo entre sus datos personales y los datos relativos al estudio de manera que no se lo pueda identificar de ninguna manera.

SEGURO

Dado que este estudio no es un ensayo clínico, ni se va a probar el efecto de ningún fármaco, y que consiste en la realización de pruebas no invasivas, no existe riesgo adicional alguno para su salud por lo que no se contempla ningún seguro.

CONTACTO CLINICO

Si durante la duración de este estudio tiene cualquier duda puede ponerse en contacto con los médicos responsables del estudio, en horas de trabajo o con el servicio de urgencias, si hubiera cualquier emergencia.

CONFIDENCIALIDAD/PROTECCION DE LOS DATOS

Todas las personas involucradas en su atención durante la duración de este estudio están obligadas a mantener la confidencialidad médica y la protección tanto de sus datos, como los de su acompañante. Los resultados de este estudio serán tratados de forma totalmente anónima de cara a la publicación científica.

Se seguirán tanto las directrices Españolas como de la Comunidad Europea y la Declaración de Helsinki para la realización de un proyecto de investigación en humanos.

Cualquier información que pudiera identificarle, como nombre, apellidos o teléfono, se grabará por separado y formará parte de una base de datos aislada con el fin de preservar, al máximo, la confidencialidad.

Su identidad en el registro de la base de datos con sus variables clínicas y de exploraciones complementarias aparecerá codificada. Únicamente podrán identificar sus detalles personales

las personas autorizadas en el proceso de verificación de datos. Los detalles que identifican a los participantes del registro serán siempre mantenidos en absoluta confidencialidad.

La valoración y publicación de los resultados se realizará de forma anónima y mediante estadísticas. Por lo tanto, jamás se hará público ninguno de sus datos personales.

Fecha

Lugar

Nombre del investigador

Firma del Investigador

Teléfono de contacto (si incidencias durante el estudio): 635163283

Fecha de la Versión 2.0, Noviembre 2016

3

Anexo 3. Consentimiento informado del grupo de pacientes con migraña

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Nombre del estudio: **Integridad de la vía nociceptiva del trigémino y sus conexiones bulbares en pacientes con cefalea tipo migraña episódica y crónica, cefalea en racimos.**

Querido participante:

Si usted es un paciente con migraña o cefalea en racimos, queremos ofrecerle la posibilidad de participar en un estudio que se está llevando a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, cuyo interés principal es conocer mejor acerca de las cefaleas primarias y desarrollar métodos para valorar la evolución de las misma.

El objetivo del estudio es valorar si hay alteraciones en la función del nervio trigémino y sus conexiones en el tronco encéfalo, y cómo estas influyen sobre las cefaleas (migraña episódica, crónica y cefalea en racimos)

Para ello se le realizará una historia médica rutinaria durante la visita programada previamente en consultas de neurología. En cuanto a la valoración de la incapacidad ocasionada por las cefaleas, se le plantearán dos cuestionarios, que nos darán información acerca de la calidad de vida que tiene un paciente afecto por una de las cefaleas primarias estudiadas. Se le realizará un estudio de conducción nerviosa en las áreas de influencia del nervio trigémino llamado reflejo del parpadeo; es un estudio no invasivo que consiste en estimular tres zonas en la cara (frente, zona infraorbitaria y mentón) para provocar una respuesta de cierre de párpados que se mide tanto el tiempo como la intensidad. Se utiliza una estimulación eléctrica superficial, de modo que NO se emplean agujas en ningún momento, aunque el estímulo se siente como un pinchazo en la zona, y puede ser algo incomoda, es realizada por personal experto en el tema para minimizar las molestias que se puedan ocasionar.

Para llevar a cabo el estudio, se realizarán en total dos visitas:

- En la primera visita, que será la usual y programada en consultas externas de Neurología, se realizará lo siguiente:
 - Contestar a dudas que hayan surgido tras la explicación del estudio y lectura de esta hoja de información

-
- o Firma del consentimiento informado, si se está de acuerdo en la participación en el estudio
 - o Revisión de su historia médica para valorar el tipo de cefalea y tratamiento farmacológico habitual
 - o Se rellenará dos escalas de impacto a la calidad de vida para los pacientes con cefalea, durante la consulta (tiempo aproximado 10 minutos).
- En la segunda visita (que se citará según disponibilidad del paciente y espacio físico en el servicio de Neurofisiología Clínica):
 - o Se realizará la prueba de reflejo del parpadeo en la planta -1 de Consultas Externas del HCU Lozano Blesa, en el servicio de Neurofisiología Clínica. Este procedimiento dura aproximadamente 30 minutos.

VOLUNTARIEDAD

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de tener que dar explicación alguna. Si usted lo solicita, se puede eliminar todo vínculo entre sus datos personales y los datos relativos al estudio de manera que no se lo pueda identificar de ninguna manera.

SEGURO

Dado que este estudio no es un ensayo clínico, ni se va a probar el efecto de ningún fármaco, y que consiste en la realización de pruebas no invasivas, no existe riesgo adicional alguno para su salud por lo que no se contempla ningún seguro.

CONTACTO CLINICO

Si durante la duración de este estudio tiene cualquier duda puede ponerse en contacto con su médico, en horas de trabajo. Si hubiera cualquier emergencia puede ponerse en contacto con Urgencias.

CONFIDENCIALIDAD/PROTECCION DE LOS DATOS

Todas las personas involucradas en su atención durante la duración de este estudio están obligadas a mantener la confidencialidad médica y la protección de datos. Los resultados de este estudio serán tratados de forma totalmente anónima de cara a la publicación científica.

Se seguirán tanto las directrices Españolas como de la Comunidad Europea y la Declaración de Helsinki para la realización de un proyecto de investigación en humanos.

Fecha de la Versión 2.0, Noviembre 2016

2

Cualquier información que pudiera identificarle, como nombre, apellidos o teléfono, se grabará por separado y formará parte de una base de datos aislada con el fin de preservar, al máximo, la confidencialidad.

Su identidad en el registro de la base de datos con sus variables clínicas y de exploraciones complementarias aparecerá codificada. Únicamente podrán identificar sus detalles personales las personas autorizadas en el proceso de verificación de datos. Los detalles que identifican a los participantes del registro serán siempre mantenidos en absoluta confidencialidad.

La valoración y publicación de los resultados se realizará de forma anónima y mediante estadísticas. Por lo tanto, jamás se hará público ninguno de sus datos personales.

Fecha _____

Lugar _____

Nombre y firma del investigador

Nombre y Firma del Paciente

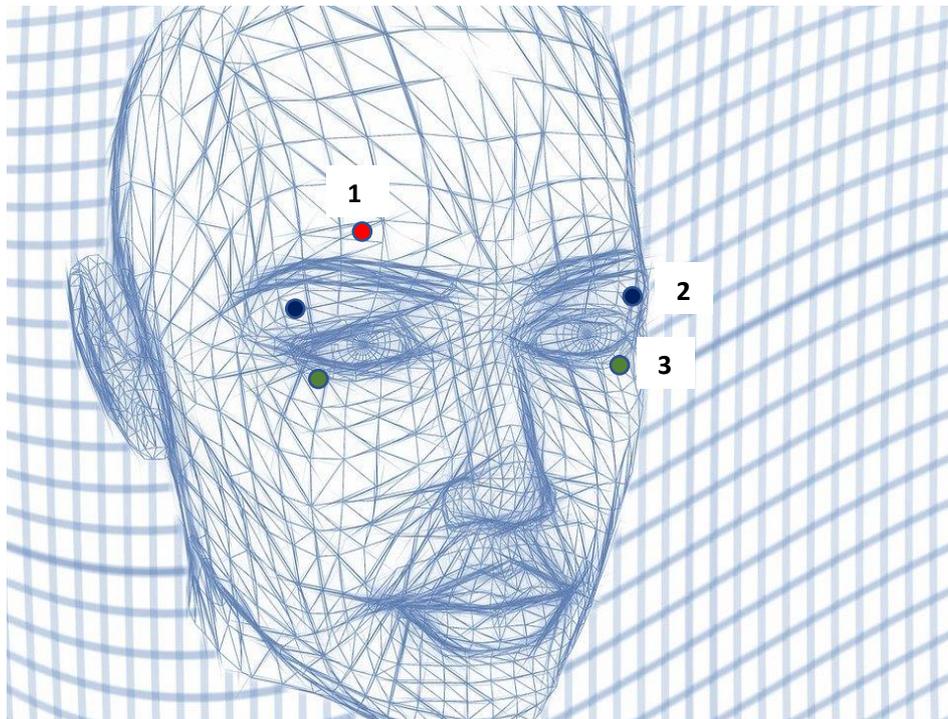
Teléfono de contacto (si incidencias durante el estudio): 635163283

Anexo 4. Imágenes de electrodo de estimulación K2.



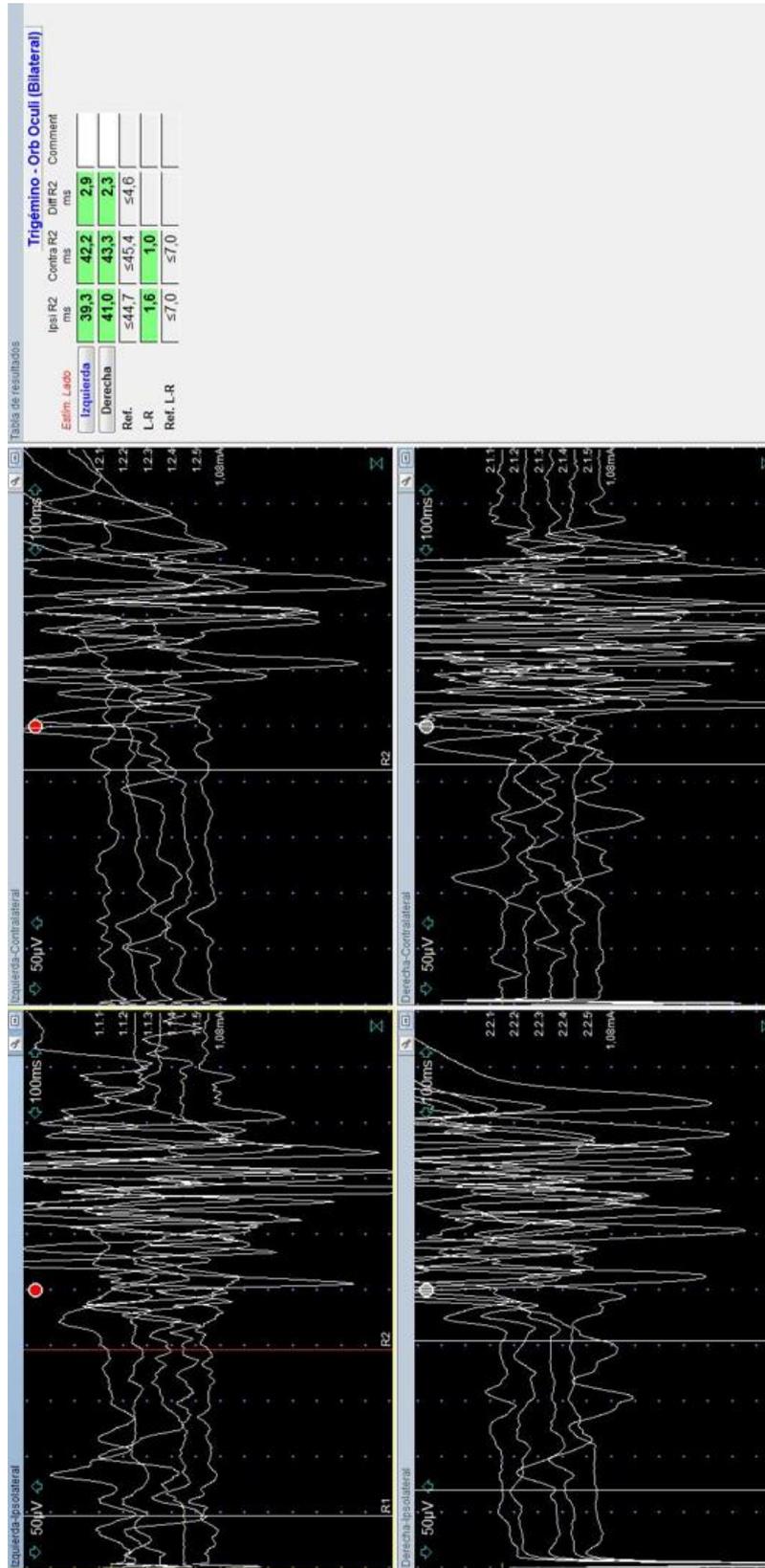
Electrodo concéntrico para estimulación eléctrica de las fibras nociceptivas de acuerdo al Prof. H. Kaube

Anexo 5. Esquema de montaje



1 electrodo de superficie concéntrico. 2 electrodo de registro referencial. 3 electrodo de registro activo.
Licencia de imagen Pixabay License.

Anexo 6. Ejemplo de registro de señal EMG para reflejo de parpadeo.



Estudio del déficit de habituación en pacientes con migraña episódica mediante reflejo de parpadeo nociceptivo

Paúl Vinuesa-Buitrón, Vizmary J. Montes-Peña, Diego Rodríguez-Mena, José L. Boada-Cuellar, Sonia Santos-Lasaosa

Introducción. La falta de habituación es el fenómeno neurofisiológico interictal más reproducible en la migraña episódica. El objetivo de este estudio es evaluar el fenómeno de habituación mediante el estudio del reflejo de parpadeo nociceptivo en pacientes con migraña episódica.

Sujetos y métodos. Estudio observacional transversal de casos y controles. Los pacientes con migraña episódica fueron seleccionados de manera consecutiva, estudiados durante la fase interictal. Se estudió el reflejo de parpadeo nociceptivo, y se realizó un estudio comparativo de simetría, análisis de distancias euclidianas y valoración de prolongación de latencias entre bloques de estimulación.

Resultados. Se incluyó a 31 pacientes y 16 controles sanos, con una edad media de 32,25 y 32,35 años, respectivamente. Los controles mostraron simetría izquierda-derecha. Las distancias euclidianas y Manhattan demostraron que las medias de las latencias por bloque de los grupos son diferentes y se incrementan según el número de bloques que se comparen. Las medias de las latencias de los bloques no difieren significativamente en el grupo de pacientes con migraña, a diferencia del grupo de sanos.

Conclusión. Se observó un déficit de habituación en la fase interictal en pacientes con migraña episódica frente a controles, medido por la ausencia de prolongación de latencias en el reflejo de parpadeo nociceptivo.

Palabras clave. Déficit de habituación. Distancia euclidianas. Migraña episódica. Prolongación de latencias. Reflejo de parpadeo nociceptivo. Simetría.

Introducción

El déficit de habituación es el principal y más reproducible fenómeno interictal en los estudios por potenciales evocados en pacientes con migraña episódica [1]. La habituación se define como una respuesta decremental, resultado de una estimulación repetitiva, en ausencia de adaptación sensitiva o fatiga. El mecanismo molecular fue descrito por primera vez en 1979 por Kandel [2] y su déficit fue demostrado por primera vez por Schoenen et al mediante potenciales evocados visuales [3]. El déficit de habituación está presente de manera clara durante la fase interictal y se normaliza 48 horas antes de un ataque de migraña [4]. Alrededor del año 2015 surgió una discrepancia en los resultados del déficit de habituación mediante estudios realizados con potenciales evocados visuales con diferente metodología, posteriormente reproducido por varios grupos [5]; finalmente, la falta de habituación interictal se ha demostrado en múltiples esferas sensitivas: potenciales evocados visuales,

auditivos, somatosensoriales, dolorosos y relacionados con el evento [6-12].

El reflejo de parpadeo trigeminofacial es una respuesta motora de los músculos orbiculares, inervados por el nervio facial, desencadenado por un estímulo eléctrico sobre el nervio supraorbitario, formando un arco reflejo en el tronco encefálico con dos componentes medibles. R1 es el componente oligosináptico ipsilateral pontino [13,14] y se registra en un tiempo menor a los 13 ms tras la estimulación [15]. Los aferentes de R2 transmiten al tracto espinal en la protuberancia y el bulbo, para alcanzar la región caudal del núcleo espinal del trigémino y, finalmente, llegar al núcleo del facial en la formación reticular a través de vías polisinápticas bilaterales, reflejando que la actividad del trigémino está mediada por interneuronas excitatorias bulbo-pontinas [6,16]. Las fibras A δ transmiten el componente R2 del reflejo de parpadeo [17].

El reflejo de parpadeo nociceptivo se utiliza en investigación para la evaluación de la modulación en el procesamiento del dolor [16]; mediante él, el

Servicio de Neurología (P. Vinuesa-Buitrón, S. Santos-Lasaosa). Servicio de Neurofisiología clínica. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza, España (V.J. Montes-Peña, D. Rodríguez-Mena, J.L. Boada-Cuellar).

Correspondencia: Dr. Paúl Vinuesa-Buitrón. Servicio de Neurología. Hospital Marina Salud. Partida Beniadà, s/n. E-03700 Dénia, Alicante.

E-mail: paul_vinuesa@outlook.com

ORCID: 0000-0001-7285-4142 (P.V.B.).

Aceptado tras revisión externa: 04.09.23.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Financiación: El presente trabajo ha sido financiado por el Grupo de Investigación en Cefalea FGIC-108 adscrito al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).

Cómo citar este artículo: Vinuesa-Buitrón P, Montes-Peña VJ, Rodríguez-Mena D, Boada-Cuellar JL, Santos-Lasaosa S. Estudio del déficit de habituación en pacientes con migraña episódica mediante reflejo de parpadeo nociceptivo. Rev Neurol 2023; 77: 159-65. doi: 10.33558/m.7707.2023036.

© 2023 Revista de Neurología



componente R2 puede evocarse con un estímulo doloroso, por ejemplo, el calor de un láser infrarrojo [17,18], que activa selectivamente los nociceptores del nervio trigémino sólo con un 10% de contaminación [19]. Están involucradas las interneuronas de amplio rango dinámico ubicadas en el subnúcleo *caudalis*, integrantes del complejo trigemino-cervical [13,19].

Para evitar el riesgo de quemadura por el uso del láser, Kaube et al utilizaron un electrodo de superficie que provoca una sensación punzante dolorosa mediante una corriente de alta densidad. Comprobaron que la estimulación predominante correspondía a las fibras A δ , comparando las latencias tanto de la estimulación eléctrica normal como del electrodo mencionado, que, además, se superponen a los resultados de la estimulación por láser [13]. Este reflejo se ha estudiado en diferentes contextos clínicos: prevención de la migraña con anticuerpos monoclonales [20], de cronificación de la migraña episódica en obesidad [21] y para demostrar su déficit en el contexto del condicionamiento de la modulación del dolor [22]; en general, exponiendo un déficit de habituación por medio del reflejo de parpadeo nociceptivo. El objetivo de este trabajo es estudiar el fenómeno de habituación en pacientes con migraña episódica mediante reflejo de parpadeo nociceptivo según el método de Kaube et al.

Sujetos y métodos

Presentamos un estudio observacional transversal de casos y controles, en pacientes con migraña seleccionados de manera consecutiva de la consulta monográfica de cefaleas y voluntarios sanos pareados por edad. Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de migraña episódica con y sin aura según los criterios de la Clasificación internacional de las cefaleas, tercera edición [23]; edad, 18-65 años. Los criterios de exclusión fueron: a) trastornos cognitivos, psiquiátricos o dolor crónico; b) ausencia de colaboración; c) uso de medicación preventiva para la migraña y neuromoduladores en los últimos seis meses; d) tabaquismo activo; e) antecedente de parálisis facial periférica; y f) negarse a participar en el estudio.

En el caso del grupo control, los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) 18-65 años; b) participación voluntaria; y c) ausencia de antecedentes, tanto personales como familiares, de cefaleas primarias. Los criterios de exclusión fueron: a) enfermedades que alteren los resultados del reflejo de parpadeo; b) trastornos cognitivos/psiquiátricos en

tratamiento específico; c) incapacidad de dar su consentimiento informado; d) tabaquismo activo; y e) negarse a participar.

Ninguno de los pacientes o controles estaba recibiendo tratamiento para enfermedades psiquiátricas o trastornos cognitivos en el momento de la exploración. No se permitió la ingesta de alcohol o cafeína en las 12 horas previas al estudio. En caso de que los pacientes presentaran una cefalea en las últimas 48 horas al estudio o hubieran consumido medicación analgésica por otro motivo, se reprogramó nuevamente la cita; de la misma manera, si en el seguimiento posterior se constató un ataque de migraña en las primeras 48 horas posterior al estudio, se reprogramó un nuevo estudio. Se definió la habituación como el proceso de disminución de la respuesta ante un estímulo repetitivo, y se midió con la prolongación de las latencias en un período de tiempo [14,17]. Las variables clínicas (tiempo de evolución de la migraña, frecuencia de días de migraña al mes, consumo de medicación analgésica, intensidad del dolor mediante la escala visual analógica y, finalmente, incapacidad e impacto en la calidad de vida, *Headache Impact Test-6* [24] y *Migraine Disability Assessment Scale* [25]) se recogieron mediante entrevista clínica el día de la exploración.

Para verificar si el tamaño de la muestra era suficiente, se procedió a realizar un *power-test* con respecto al estudio del grupo de Katsarava [26].

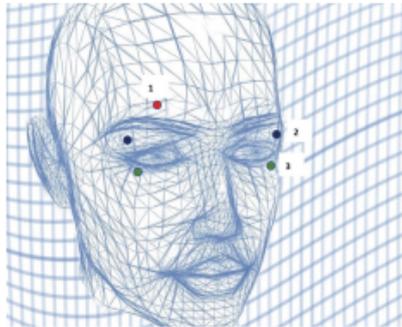
Todos los participantes firmaron un consentimiento informado de acuerdo con la declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética de Aragón.

El procedimiento fue realizado por dos neurofisiólogos expertos ciegos al diagnóstico. Se usó un electrodo de superficie monopolar (Disponible Adhesive Surface Electrode, DENIS15026, Spes Médica, Génova, Italia) y para la estimulación un electrodo de superficie concéntrico (K2 Stimulation Electrode by Kaube, Inomed Medizintechnik GMBH, Emmendingen, Alemania). La localización de los electrodos se muestra en la figura 1 [13].

La exploración se realizó en todos los casos a las 8:30, en decúbito supino, con los ojos cerrados, con un respaldo a 30°, en una consulta aislada de ruido, temperatura estable y baja intensidad lumínica.

Se definieron los umbrales de percepción de estímulo y de percepción de dolor individual mediante tres bloques de 10 pulsos de onda cuadrada monopolar (estímulos) con una duración de pulso de 0,3-0,5 ms y un intervalo interestímulo de 15-17 segundos (intervalo aleatorizado 10-15%). El rango de intensidad utilizado fue de 0-2 mA, con incrementos de 0,1 mA progresivos, se registraron los umbrales según la percepción del propio paciente y

Figura 1. Esquema de montaje. 1) Electrodo de superficie concéntrico. 2) Electrodo de registro referencial. 3) Electrodo de registro activo. Licencia de imagen Pixabay License.

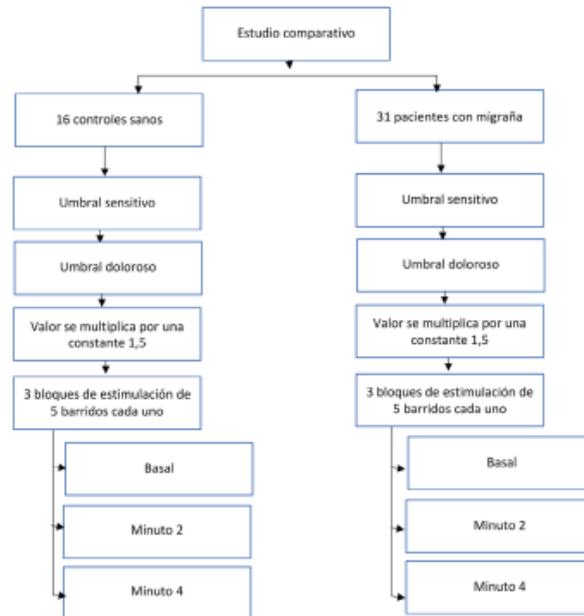


se obtuvo un promedio de tres bloques. Se utilizó una frecuencia de estimulación de 0,5 Hz para minimizar la habituación del reflejo provocado por intervención de laboratorio. Para la medición de la latencia del reflejo de parpadeo nociceptivo se utilizó el valor del umbral nociceptivo multiplicado por una constante de 1,5 [1,13,27]. Posteriormente se realizaron tres bloques de cinco estímulos, uno basal y los siguientes con intervalos de dos minutos [13,26]. Las intensidades de estimulación >2 mA se excluyeron para minimizar la activación de las fibras Aβ. En todos los casos se midió la latencia ipsilateral y contralateral al estímulo, el cual se realizó de manera bilateral (Fig. 2).

Los registros se analizaron con el programa IBM statistics SPSS v.22.0.0 y Rstudio versión 4.3.1 (2023), y para la comparación entre grupos se usó la *t* de Student y la χ^2 para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, con una distribución normal. Para el resto de las variables se utilizó el test U de Mann Whitney y la χ^2 no paramétrica. Para la verificación de la normalidad de cada variable se usó el test de Shapiro.

Para el análisis de correlación entre variables se usó el método de Kendall o Spearman según correspondía. Se agruparon las variables por bloques mediante el promedio de sus estímulos. Se retiraron del análisis los datos que resultaron atípicos. En el análisis de simetría de los bloques entre el lado izquierdo y derecho, así como en la determinación de las diferencias entre los bloques 1-2-3 de cada

Figura 2. Flujograma de estudio comparativo.



lado, se usó el test de Student en caso de distribución normal y el test de Wilcoxon en caso contrario.

Finalmente, se procedió realizar un análisis discriminante mediante el cálculo de las distancias euclidiana y de Manhattan en los promedios de las latencias por cada bloque de estimulación realizando las siguientes combinaciones: bloque 1, bloque 1-bloque 2 y bloque 1-bloque 2-bloque 3.

Se consideró una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó en el grupo control a 16 voluntarios sanos, siete mujeres y nueve hombres, con una edad media de 32,35 años (desviación estándar: 6,095) y a 31 pacientes (25 mujeres y seis hombres) en el grupo caso, con una edad media de 32,25 años (desviación estándar: 12,129), sin diferencias signi-

Tabla I. Características demográficas y clínicas del grupo caso (n = 31).

	Media	DE
Tiempo de evolución de la migraña (años)	15,34	7,48
DMM	3,16	2,41
Uso de triptanes días/mes	1,06	1,63
Uso de antiinflamatorios días/mes	3,1	2,29
Intensidad	7,26	1,34
MIDAS	13,48	15,85
HIT-6	61,19	10,27

DE: desviación estándar; DMM: días de migraña al mes; HIT-6: *Headache Impact Test*; MIDAS: *Migraine Disability Assessment Scale*.

Tabla II. Diferencia de medias según lado y bloque en el grupo control.

		Izquierda	Derecha	Valor de p
Bloque 1	Ipsilateral	44,3	44,3	0,91
	Contralateral	45	45	0,94
Bloque 2	Ipsilateral	47,2	47,2	0,96
	Contralateral	47,9	47,9	0,93
Bloque 3	Ipsilateral	45,1	45	0,99
	Contralateral	45,7	45,7	0,99

ficativas entre ambos grupos. En la tabla I se muestran las principales características demográficas y clínicas del grupo de casos.

Tras analizar los resultados obtenidos por el grupo de grupo de Katsarava et al [26], en el que se presenta una muestra de 41 personas, con una media de latencias de $44,7 \pm 7,3$ ms y una media en las diferencias de la respuesta izquierda y derecha de $0,4 \pm 2,1$ ms, se procedió a construir un *power test*, con un α de 0,05, *power* de 0,8, media estandarizada 0,9 y se verificó la necesidad de 47 personas divididas en 16:31 individuos, confirmando que nuestra muestra es suficiente para conseguir nuestros objetivos.

En los umbrales de percepción de estímulo no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (0,99 frente a 1,15; $p = 0,011$ izquierdo, 0,96 frente a 1,16; $p = 0,022$ derecho).

Mediante un gráfico *boxplot* de 12 variables, es decir, de todos los bloques, se observó una fuerte correlación entre ellos, lo que impide utilizar ningún método de regresión con sus valores directos.

Para verificar la simetría de las mediciones se compararon los bloques según su número de orden y lateralidad, y no se encontraron diferencias significativas en el grupo control (Tabla II), al contrario de los pacientes migrañosos, los cuales sí que demuestran una diferencia significativa; de esta manera, lo que originalmente eran 12 variables, se agruparon en seis al eliminarse la lateralidad izquierda/derecha.

Respecto al análisis de distancias, ya en la comparación entre el bloque 1 y el bloque 2 se obtienen diferencias significativas tanto en la distancia Manhattan como en la euclidiana (control, $<0,5$; caso, $>1,6$; y control, $<0,3$; caso $>0,9$, respectivamente); las mismas que se incrementan al estudiar la combinación bloque 1-bloque 2-bloque 3 (control, $<0,6$; caso, $>2,2$; y control, $<0,3$; caso, >1 ; Manhattan y euclidiana, respectivamente).

Finalmente, al estudiar en el grupo caso los valores medios de los bloques se observa un incremento de las latencias tanto del bloque 2 como del 3 al compararlos con el 1, que no se observa en el grupo de pacientes con migraña, con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla III; Fig. 3).

Discusión

Nuestros resultados muestran que existe un déficit de habituación, medido como la ausencia de prolongación de latencias, en los pacientes con migraña frente a los controles sanos; además, en el análisis de las señales se observaron comportamientos completamente diferentes entre ambos grupos.

Para mejorar la fiabilidad de los resultados, preferimos usar un método que, de manera selectiva, estimulara las fibras nociceptivas del nervio trigémino, evitando así la contaminación de las respuestas con estímulos sensitivos superficiales. De mismo modo, incluimos a pacientes sin tratamiento preventivo que pudiera interferir en la obtención e interpretación de los hallazgos.

El protocolo para el estudio de los umbrales incluyó una verificación múltiple para asegurar resultados comparables. En el estudio de Tommaso y Delussi se objetivó, en pacientes con migraña, umbrales sensitivos de 0,98-1,2 mA, y dolorosos de 1,56-1,75 mA [27]. Estos resultados difieren de los observados en el presente trabajo, al ser valores mucho más altos; en cambio, el grupo de Sohn ob-

Figura 3. Distribución de los datos según bloques por grupos. con: contralateral; der: derecho; ip: ipsilateral; izq: izquierdo.

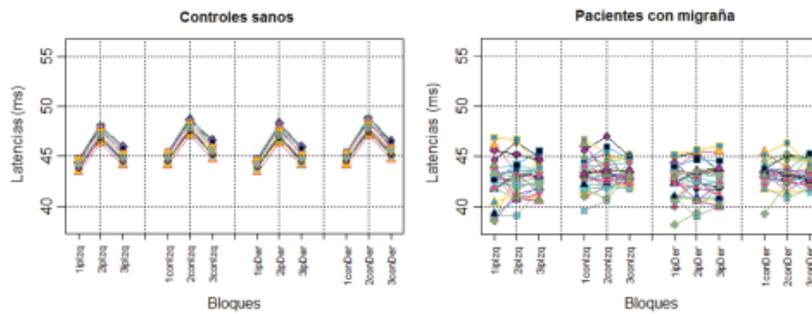


Tabla III. Prolongación de los valores medios de las latencias por bloque según lateralidad.

	Bloque 1	Bloque 2	Bloque 3
Controles	Ipsilateral izquierdo	44,3	47,2 (<0,0001) ^a
	Contralateral izquierdo	45	47,9 (<0,0001) ^a
	Ipsilateral derecho	44,3	47,2 (<0,0001) ^a
	Contralateral derecho	45	47,9 (<0,0001) ^a
Pacientes con migraña	Ipsilateral izquierdo	43,8	44 (0,83) ^a
	Contralateral izquierdo	44,5	44,9 (0,96) ^a
	Ipsilateral derecho	43,8	43,9 (0,68) ^a
	Contralateral derecho	44,6	44,9 (0,63) ^a

^a Valor de p de comparación del bloque 1 con el bloque 2; ^b Valor de p de comparación del bloque 1 con el bloque 3.

tiene unos valores mucho más cercanos a los nuestros para ambos grupos [28].

La ausencia de diferencias significativas entre las medias de los bloques izquierda/derecha en controles sanos se confirmó en estudios diversos, como el de Katsarava y Brooks [26,29,30].

En nuestro conocimiento, no se han realizado estudios con análisis de distancia Manhattan o euclidiana con el reflejo de parpadeo nociceptivo para diferenciar a pacientes con migraña de controles sanos. Mediante este análisis hemos determinado una diferencia significativa entre los grupos, al considerar a los individuos como vectores en el espacio de

las variables y, en este sentido, un elevado valor de la distancia entre dos individuos indicará un alto grado de disimilitud entre ellos.

En base al estudio de Katsarava et al [26], en el que se indica que existe una habituación acumulativa para el reflejo de parpadeo nociceptivo, con incremento significativo de las latencias de R2 al usar intervalos interbloques cortos (dos minutos), hemos comprobado en nuestras mediciones que las latencias se prolongan de manera significativa en el grupo de controles, no así en el grupo de pacientes con migraña, cumpliendo así nuestra premisa de déficit de habituación en este grupo. El mecanismo

fisiopatológico que subyace en el déficit de habituación de los pacientes con migraña en situación interictal no está, hoy en día, suficientemente explicado, y se plantean diferentes teorías. En primer lugar, podría existir una hipoactividad de las vías monoaminérgicas corticopontinas, que provocaría una desconexión funcional del tálamo ocasionando una disritmia talamocortical; la información se procesaría de forma patológica fuera del ataque, entre el tronco del encéfalo, el tálamo y la corteza cerebral, contribuyendo al déficit de habituación [4,31].

Por otro lado, el núcleo paraventricular modula el tráfico nociceptivo del sistema trigeminovascular con proyecciones descendentes al núcleo salivatorio superior y caudal del trigémino, contribuyendo al inicio de los procesos autonómicos, nociceptivos y relacionados con el estrés. El núcleo posterior modula también las respuestas nociceptivas trigeminovasculares, e inhibe las respuestas neuronales a estímulos eléctricos y térmicos procedentes de la duramadre y la piel del complejo trigeminocervical, por medio de la orexina A, contribuyendo al déficit de habituación [32].

Se hipotetiza que, desde una base genética, se pierde el equilibrio entre la habituación y la sensibilización. Durante el ataque de migraña, la habituación se normaliza y la sensibilización de las vías de dolor se incrementa, ambas moduladas por sistemas de control supraespinales [29,31,33].

Avramidis et al no observaron diferencias en las latencias R2 de pacientes con migraña y cefalea tensional, pero, a diferencia del presente trabajo, se utilizó el reflejo de parpadeo clásico, que estimula la totalidad de las fibras del nervio trigémino, motivo de la discrepancia de los resultados. [34]. Sin embargo, Yildirim et al encontraron que la latencia media fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con migraña en comparación con los que tenían cefalea tensional y controles [14]. En este caso también se utilizó el RPC y se señala que, en los pacientes con déficit de habituación, las latencias son significativamente mayores que las de los controles [14].

Sohn et al, mediante el reflejo de parpadeo nociceptivo, observaron que las latencias son significativamente más prolongadas en los pacientes con migraña crónica en comparación con los que tienen migraña episódica [28]. Este fenómeno responde a la normalización que sufre este reflejo desde las 48 horas previas al ataque de migraña, y al incremento en la excitabilidad cortical y la reducción de la actividad de las interneuronas inhibitorias corticales que se observa de forma permanente en la migraña crónica.

Las principales limitaciones de este trabajo son el reducido tamaño muestral, la mayor proporción

de mujeres en el grupo de pacientes con migraña frente al grupo control, así como el no haber valorado la existencia de signos y/o síntomas de sensibilización trigeminal.

Conclusión

En nuestro estudio hemos encontrado un déficit de habituación en los pacientes con migraña episódica en fase interictal, en comparación con controles sanos, medido como la ausencia de prolongación de latencias en respuesta a la estimulación nociceptiva repetitiva. La utilización del reflejo de parpadeo nociceptivo, a diferencia del RPC, permite estimular de forma selectiva las fibras nociceptivas del nervio trigémino y evitar una posible contaminación con estímulos sensitivos superficiales.

Bibliografía

1. Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nociceptive Blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache J Head Face Pain* 2005; 45: 1388-93.
2. Kandel ER. Cellular insights into behavior and learning. *Harvey Lect* 1979; 73: 19-92.
3. Schoenen J, Wang W, Albert A, Delwaide PJ. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur J Neurol* 1995; 2: 115-22.
4. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* 2013; 14: 65.
5. Omland PM, Uglem M, Hagen K, Linde M, Tronvik E, Sand T. Visual evoked potentials in migraine: Is the 'neurophysiological hallmark' concept still valid? *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 810-6.
6. Magis D, Viganò A, Sava S, D'Elia TS, Schoenen J, Coppola G. Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia* 2013; 33: 526-39.
7. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92: 249-59.
8. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Is lack of habituation of evoked potential a biological marker of migraine? *Clin J Pain* 2014; 30: 724-9.
9. Ozkul Y, Ay H. Habituation of sympathetic skin response in migraine and tension type headache. *Auton Neurosci* 2007; 134: 81-4.
10. De Tommaso M, Guido M, Libro G, Losito I, Difruscolo O, Sardaro M, et al. Interictal lack of habituation of mismatch negativity in migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 663-8.
11. Abbas Abdulhusein M, Alyasserri ZAA, Mohammed HJ, An X. Lack of habituation in migraine patients based on high-density eeg analysis using the steady state of visual evoked potential. *Entropy (Basel)* 2022; 24: 1688.
12. Murofushi T, Goto F, Tsubota M. Vestibular migraine patients show lack of habituation in auditory middle latency responses to repetitive stimuli: comparison with Meniere's disease patients. *Front Neurol* 2020; 11: 24.
13. Kaube H, Katsarava Z, Käufer T, Diener HC, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 413-6.
14. Yildirim G, Sayin R, Cögen EE, Odabas FO, Tombul T. Randomised, controlled blink reflex in patients with

- migraine and tension type headache. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 978-82.
15. Leon-Sarmiento FE, Gutierrez C, Bayona-Prieto J. Evaluación neurofuncional del tallo cerebral Parte I: reflejo del parpadeo. *Iatreia* 2009; 22: 372-81.
 16. von Dincklage F, Koppe P, Kotsch J, Baars JH, Rehberg B. Investigation of threshold and magnitude criteria of the nociceptive blink reflex. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 945-9.
 17. Ellrich J, Bromm B, Hopf HC. Pain-evoked blink reflex. *Muscle Nerve* 1997; 20: 265-70.
 18. Ferraro D, Vollono C, Miliucci R, Virdis D, De Armas L, Pazzaglia C, et al. Habituation to pain in 'medication overuse headache': a CO₂ laser-evoked potential study. *Headache J Head Face Pain* 2012; 52: 792-807.
 19. Holle D, Zillesen S, Gaul C, Naegel S, Kaube H, Diener HC, et al. Habituation of the nociceptive blink reflex in episodic and chronic cluster headache. *Cephalgia* 2012; 32: 998-1004.
 20. Casillo F, Sebastianelli G, Di Renzo A, Cioffi E, Parisi V, Di Lorenzo C, et al. The monoclonal CGRP-receptor blocking antibody erenumab has different effects on brainstem and cortical sensory-evoked responses. *Cephalgia* 2022; 42: 1236-45.
 21. Nikiforova OS, Delva MY. Neurophysiological features of the nociceptive trigeminal pathway in abdominally obese migraineurs. *Wiad Lek* 2020; 73: 674-8.
 22. Williams AE, Miller MM, Bartley EJ, McCabe KM, Kerr KL, Rhudy JL. Impairment of inhibition of trigeminal nociception via conditioned pain modulation in persons with migraine headaches. *Pain Med* 2019; 20: 1600-10.
 23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalgia*. 2018; 38: 1-211.
 24. Martin M, Blaisdell B, Kwong JW, Bjorner JB. The Short-Form Headache Impact Test (HIT-6) was psychometrically equivalent in nine languages. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 1271-8.
 25. Rodríguez-Almagro D, Achalandabaso A, Rus A, Obrero-Gaitán E, Zagalaz-Anula N, Lomas-Vega R. Validation of the Spanish version of the migraine disability assessment questionnaire (MIDAS) in university students with migraine. *BMC Neurol* 2020; 20: 67.
 26. Katsarava Z, Ellrich J, Diener H, Kaube H, Bromm B, Meier W, et al. Optimized stimulation and recording parameters of human 'nociception specific' blink reflex recordings. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1932-6.
 27. de Tommaso M, Delussi M. Nociceptive blink reflex habituation biofeedback in migraine. *Funct Neurol* 2017; 32: 123-30.
 28. Sohn JH, Kim CH, Choi HC. Differences in central facilitation between episodic and chronic migraineurs in nociceptive-specific trigeminal pathways. *J Headache Pain* 2016; 17: 35.
 29. Katsarava Z, Giffin N, Diener HC, Kaube H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine - Evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalgia* 2003; 23: 814-9.
 30. Brooks JBB, Fragoso YD. The blink reflex test does not show abnormalities in a large group of patients with chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71: 862-5.
 31. Perrotta A, Anastasio M, Coppola G, Ambrosini A, De Icco R, Sandrini G, et al. O043. Frequency-dependent habituation deficit of the nociceptive blink reflex in cluster headache and paroxysmal hemicrania. *J Headache Pain* 2015; 16 (Suppl 1): S91.
 32. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97: 553-622.
 33. Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache: possible ensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002; 58: 1234-8.
 34. Avramidis T, Bougea A, Hadjigeorgiou G, Thomaidis T, Papadimitriou A. Blink reflex habituation in migraine and chronic tension-type headache. *Neurol Sci* 2017; 38: 993-8.

Habituation deficit study in patients with episodic migraine thru nociceptive blink reflex

Introduction. Lack of habituation is the most reproducible interictal neurophysiological phenomenon in episodic migraine. The aim of this study is to evaluate the habituation phenomenon by examining the nociceptive blink reflex in patients with episodic migraine.

Subjects and methods. We conducted a cross-sectional observational case-control study. Patients with episodic migraine were selected consecutively and studied during the interictal phase. The nociceptive blink reflex was examined and a study was conducted comparing symmetry, analysis of the Euclidean distances and assessment of latency prolongation between stimulation blocks.

Results. Thirty-one patients and 16 healthy controls were included, their mean ages being 32.25 and 32.35 years, respectively. The controls displayed left-right symmetry. The Euclidean and Manhattan distances showed that the means of the block latencies of the groups are different and increase according to the number of blocks being compared. The means of the block latencies do not differ significantly in the migraine patient group, in contrast to what is seen in the healthy group.

Conclusion. Habituation deficit was observed in the interictal phase in patients with episodic migraine compared to controls, as measured by the absence of latency prolongation in the nociceptive blink reflex.

Key words. Episodic migraine. Euclidean distance. Habituation deficit. Latency prolongation. Nociceptive blink reflex. Symmetry.

Anexo 8. Aportación en congresos científicos



Nº Certificado: 171143

La Secretaria de la Sociedad Española de Neurología, la Dra. Rocio García-Ramos García, **CERTIFICA** que la siguiente comunicación oral ha sido presentada durante la LXIX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA que tuvo lugar del 21 al 25 de Noviembre de 2017 en Valencia.

Título: Protocolo de normalización de estudio de reflejo de parpadeo nociceptivo mediante electrodo de estimulación concéntrica no invasiva

Autores: Vinuesa Buitrón, Paul; Montes Peña, Vizmary Josefina; Rodríguez Mena, Diego; Boada Cuellar, Jose Luis; Santos Lasaosa, Sonia

Centro de trabajo: Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Lo que firmo a petición de los interesados y a los efectos oportunos, en Valencia a 27 de Noviembre de 2017.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "R. García-Ramos", written over a horizontal line.

Rocio García-Ramos García
Secretaria de la Junta Directiva de la
Sociedad Española de Neurología



Nº Certificado: 180454

La Secretaria de la Sociedad Española de Neurología, la Dra. Teresa Moreno Ramos, **CERTIFICA** que la siguiente comunicación oral ha sido presentada durante la LXX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA que tuvo lugar del 20 al 24 de Noviembre de 2018 en Sevilla.

Título: Integridad de la vía nociceptiva del trigémino y sus conexiones bulbares en pacientes con cefalea tipo migraña episódica

Autores: Vinuesa Buitrón, Paul¹; Rodríguez Mena, Diego²; Boada Cuellar, Jose Luis²; Montes Peña, Vizmary Josefina²; Santos Lasasa, Sonia²

Centro de trabajo: ¹Servicio de Neurología. Hospital San Juan de Dios (Zaragoza). ²Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Lo que firmo a petición de los interesados y a los efectos oportunos, en Sevilla a 26 de Noviembre de 2018.

Teresa Moreno Ramos
Secretaria de la Junta Directiva de la
Sociedad Española de Neurología

Via Laletana, 23, Entlo. A-D
08003 Barcelona
Tel. 933426233 Fax 934125654
e-mail: secre@sen.org.es web: www.sen.es

C/ Fuerteventura, 4 Planta Baja Of. 4
28703-San Sebastián de los Reyes. Madrid
Tel. 91 3148453 Fax 91 3148454
e-mail: relinst@sen.org.es web: www.sen.es

