



Universidad
Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

*Exploración de la Variación Negativa
Contingente en Migraña Infantil: El papel
de los procesos de atención anticipatoria a
estímulos de naturaleza emocional y su
relación con el dolor*

Autor

María Eugenia De La Hoz Naveiro

Directores

Francisco Mercado Romero

Paloma Barjola Valero

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2023



TESIS DOCTORAL

*Exploración de la Variación Negativa
Contingente en Migraña Infantil: El papel
de los procesos de atención anticipatoria a
estímulos de naturaleza emocional y su
relación con el dolor*

Autor

María Eugenia De La Hoz Naveiro

Directores

Francisco Mercado Romero

Paloma Barjola Valero

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2023

Imagen de la portada cedida
por: Bethany Noël:
"Eptinezumab", 48" x 48",
Acrylic on Canvas, Bethany
Noel, 2023

Serendipia

Agradecimientos

Agradecimiento: "Sentir o mostrar gratitud"

Gratitud: "Sentimiento que nos obliga a estimar el beneficio o favor que se nos ha hecho o ha querido hacer, y a corresponder a él de alguna manera"

A toda palabra le es otorgado un significado, pero no hay significado sin significante. De esta manera que me perdonen los eruditos de la filología y los estudiosos de la lengua, ya que para mí el significante de "Gratitud" tiene nombres propios. Los nombres de todas aquellas personas que me han acompañado en este proceso metamórfico llamado Tesis, dado un nuevo significado a la palabra "Gratitud".

A Francisco Mercado o como todos le llamamos Paco. Gracias por ser mi "Padre" en la ciencia. Guiándome de manera ejemplar, observando mis primeros pasos titubeantes y brindándome la oportunidad de explorar este mundo con total libertad, pero siempre extendiendo tus brazos cuando me sentía perdida o al borde del abismo a punto de caer. Gracias por ser el fiel reflejo de lo que en una ocasión citó un gran referente en la neurociencia. Como dijo Cajal: *"De la compulsión general efectuada entre los libros y las cosas, saqué entonces la conclusión de que los sabios, exceptuadas las escasas cabezas geniales, son hombres como todos los demás sin otra ventaja que el haberse preparado adecuadamente para la investigación al lado de maestros ilustres y en el tibio invernáculo de las escuelas científicas"*

Paloma. Gracias por ser algo más que una directora de esta Tesis. Gracias por demostrar infinita paciencia tejida en cada gesto, trazando líneas que difuminan los días desafiantes. Gracias por ser optimismo en el transcurso de este camino, descubriendo lo bueno en lo sutil, donde apenas se atisbaba. Ese mantra repetido, un eco esperanzador, recordándome que lo más arduo ya estaba hecho: "Mariu de verdad que lo peor ya lo tienes". Eres más que directora, eres amistad deliberada.

Irene. Ejemplo que seguir desde que pisé por primera vez el despacho 1022, reflejo de inspiración, fuente inagotable de motivación y sabiduría. Gracias por ser refugio seguro en las tempestades cuando la niebla solo creaba confusión y acechaba con desorientarme. Por ser calma y cauce cuando mis ojos se desbordaban. Por ser voz de la razón, posada en mi hombro alentándome a despegar mis alas para volar, pero al mismo tiempo, ser el ancla que contiene y hace poner los pies en la tierra. Gracias por mostrarme los rincones más secretos del campus mientras hablábamos, y por esos momentos de pausa en los que tus abrazos y palabras reconfortantes eran un bálsamo. No hay gesto más reconfortante que un abrazo acompañado de todo saldrá bien.

Alberto. para mí siempre serás el culpable de esta bonita locura. Gracias por aquel último día de máster poner en mis manos un ejemplar de *"La nariz de Charles Darwin y otras historias de la neurociencia"*. Sin saberlo ese libro contenía parte de mi futuro escrito en la carta que lo acompañaba. Una carta que entre muchas cosas decía que la clínica no era lo

mío, que tú me veías más en el mundo de la investigación y que valía para ello. Además, contenía una expresión que nunca he olvidado, en ella referías que siempre sería tu "Singleton" intelectual. Quizás no esperabas que a pesar de que ese libro parecía saber a una despedida, no separaría nuestros caminos. Espero no haberte defraudado.

Rober. Reflejo de constancia y lucha. Gracias por enseñarme el valor de este camino, día a día y paso a paso. Por hacer que no me detenga, dándome ese trago de agua fresca y sosteniéndome en tu hombro para poder llegar a la meta. Gracias por ayudarme a derribar mi propio 'Muro de Berlín', removiendo y llevando las piedras que no te pertenecían y despejando los lastres que ensombrecían mi valía. Como dijo Benedetti: *"De eso se trata de coincidir con gente que te haga ver cosas que tu no ves. Que te enseñe a mirar con otros ojos"*. Muchas lecciones me llevo experimentadas y por experimentar y muchos 'post-its' que colgar. Nunca pensé que un pequeño trozo de papel, tan frágil, pudiera darme las fuerzas de enfrentarme a estas páginas en las mañanas que se tornaba una tarea ardua. Y ya sabes: Vamos Rober sal a bailar que tú lo haces fenomenal.

David. la paciencia personificada a la hora de explicarme una y otra como meter los factores de un ANOVA de manera correcta en la cajita del SPSS y como eliminar duplicados de las referencias, eres el único al que mi Mendeley obedece. Chico manitas para dejar siempre bien instalado el *"Brain Vision Analyzer"* e ilustrador de la mejor tabla que jamás una revisión ha visto (una tabla to guapa). Pero más allá de eso, gracias por esa frase que para muchos es probablemente insignificante, pero para mí ha significado mucho: *"Mariu, no te vayas tarde a casa y descansa"*. Y gracias por estar siempre al pie del cañón hasta el último instante.

Mari Carmen (MC), sin ella y su esfuerzo continuo al preparar y editar "script" en Matlab, "EditMarket by MatLAB" ha sido esencial para el desarrollo de la tesis. Pero más allá gracias por tu optimismo y "Éxito total Mariu" que siempre me levantó el ánimo.

Belén, siempre asegurando que todo estaba bajo control con un 'Tía, ya está hecho, no te preocupes', mientras en secreto y con excusas, me dejaba chocolate para recargar energías en los días más largos. Diego, el arquitecto de las bases de datos, un oasis de serenidad que siempre estuvo ahí para escuchar. Dino y Martin, y sus "Estas bien de verdad..." "Toma come" o "Ánimo" al salir del despacho. Gracias a cada uno por poner pequeños destellos de luz en el túnel.

A Ramón Garrido, pediatra entrañable que sin saber nada de mi me abrió las puertas de su planta de pediatría, su despacho y sus consultas. Gracias por confiar en mi aquella mañana, que amaneció gris y lluviosa y en la que salió un arcoíris para darme la oportunidad de empezar a materializar lo que en papel se plasmaba.

Por supuesto mi profundo agradecimiento a todas las familias que respondieron a la llamada de un teléfono desconocido, escuchando con paciencia para decir que Si. A todos esos valientes niños que, sin queja alguna, aguantaron el proceso. Espero que este pequeño grano de arena pueda convertirse algún día en una luz de esperanza para quienes padecen migrañas. No puedo dejar de mencionar a esos niños sin patologías y a sus familias, que altruistamente decidieron ayudar a aquellos que lo pasan mal, siempre lo he dicho y siempre lo diré sin la colaboración de los que no tienen nada, el cerebro de los que tienen no puede ser descifrado y entendido.

Gracias a todas aquellas personas que han estado, no han estado o han fluctuado en este proceso, sin dudarlas todas han aportado algo. Pero de manera especial tengo que dar las gracias a Carmen, amiga que en la distancia no cesaba cada semana en mandar un audio para ver como avanzaba todo, para hacerme ver lo que mis ojos no veían y por alegrarse más de mis logros que yo misma. Y por supuesto a Patri, compañera y amiga que me dio este camino académico.

Gracias a mi pequeño núcleo atómico, que a pesar de atravesar procesos de fisión, hemos sabido mantenernos unidos: *Mi Familia*.

María Dolores y Madre. Gracias por no cuestionar nunca mis decisiones, aunque por dentro las dudas te invadieran. Nunca olvidaré como comuniqué que me aventuraba a una Tesis. No tuve la valentía de hacerlo en persona y de camino a Madrid en el bus llamé y hablé. Después de un silencio, solo escuché un 'Claro, si es lo que quieres', a pesar de que ello implicaba dar un poquito de lo que había en casa y estirar aún más una oreja para que llegara a la otra. Gracias infinitas por la oportunidad de seguir con mis locuras que acaban en sueños y finalmente en realidad. Por preocuparte en la distancia, de si como, duermo o vivo. Pero como tu bien dices, al menos tienes la tranquilidad de que aquí me cuidan bien. Por eso y más, un trocito de este documento te pertenecerá siempre.

Alejandro o como es más conocido Mi Chache. Gracias por depositar en mí la responsabilidad de ser tu modelo a seguir, por sentirte orgulloso y estar siempre presente, de maneras que solo tú y yo entendemos. Gracias por permitir siempre que el camino que tu hermana pequeña se marcara, fuera cual fuera, se mantuviera despejado para poder caminarlo hasta el final. Quizás sin ti, algunas veces tendría que haber vuelto al punto de partida.

Y, por supuesto, gracias a Alba, tu compañera de vida y a esos dos soles, Edu y Marcos, quienes me ven como esa chica lista a la que pueden preguntar cualquier cosa.

Moisés, mi compañero de vida. Gracias por ser, sobre todo, hogar, donde volver cada día saliera bien o saliera mal. Has sido mi rampa de despegue cuando no había combustible para salir a la órbita desconocida, pero en la que sabía que podía encontrar maravillas. Has sido muro de contención cuando la frustración llegaba y se apoderaba de mí, pero

también muro en el que me hacías colgar mis pequeños éxitos para recordármelos día tras día. Has sido maestro, en muchas ciencias del saber y de la vida. Como buen mentor, no has cesado en enseñarme de todo y en más de una ocasión algún “eureka” ha sido gracias a ello. En definitiva, gracias por ser una parte más de mi en este camino. Espero que estés preparado, porque si la vida me lo permite Mariu no dejará este camino y espero que me acompañes siempre de la mano.

Sack, mi leal compañero peludo, que ha sabido interpretar a su manera cuando estaba hasta arriba de trabajo y no tocaba jugar o acompañarlo en el paseo. Pero el que me ha obligado a un pequeño instante de tranquilidad al día, brindándome su lomo y su compañía.

Y para culminar el elenco de nombres propios que han conformado mi definición de gratitud. No puedo dejar de mencionar a Miguel Ángel. A ti papá, mi rosa de los vientos que estando sin estar, como luciérnaga de aire has sido faro en este inmenso mar. Bien sabes que todo marinero anhela llegar a puerto y ahora puedo decir que tu orgullo y de lo que tanto presumías está a punto de llegar al suyo. Al fin con sangre, sudor y muchas lágrimas estamos a un paso de lograr esa 'Magdalena con flecos en la cabeza' que tanto deseabas verme llevar puesta. Solo espero que desde donde este no te lo pierdas.

Mi agradecimiento a cada uno de ellos será Sempiterno

ÍNDICE CONTENIDO

ÍNDICE FIGURAS.....	III
ÍNDICE TABLAS	V
GLOSARIO DE TÉRMINOS	VII
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. CONCEPTO DE DOLOR Y DOLOR CRÓNICO.....	11
1.1.1. Aspectos básicos del dolor y su cronificación	11
1.2. ENTIDAD NOSOLÓGICA DE LA MIGRAÑA Y MIGRAÑA INFANTIL: DIGNÓSTICO, SINTOMATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	15
1.2.1. Definición, clasificación y epidemiología de la Migraña	15
1.2.2. Criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas.....	18
1.2.3. Modelos Fisiopatológicos de la Migraña	22
1.3. PROCESAMIENTO DE ESTIMULACIÓN SENSORIAL EN MIGRAÑA: EL PAPEL DE LA ATENCIÓN Y LA EMOCIÓN.	28
1.4. ACTIVIDAD ELECTROFISIOLOGÍA ASOCIADA A LA VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE: ¿CÓMO SE RELACIONA CON LA MIGRAÑA?.....	33
1.4.1. Variación Negativa Contingente como índice electrofisiológico.....	34
1.4.2. Manifestación y significado funcional de la Variación Negativa Contingente en Migraña.....	37
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	41
OBJETIVO 1.....	43
OBJETIVO 2.....	43
Hipótesis 2a.....	43
Hipótesis 2b.....	44
OBJETIVO 3.....	44
Hipótesis 3a.....	44
Hipótesis 3b.....	44
3. PRIMER ESTUDIO: REVELANDO EL PAPEL DE LA VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE (CNV) EN LA MIGRAÑA: UNA REVISIÓN DE ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN ADULTOS Y NIÑOS	45
3.1. INTRODUCCIÓN.....	47
3.2. MATERIALES Y MÉTODO	53
3.3. RESULTADOS.....	55
3.4. DISCUSIÓN	75
3.5. CONCLUSIÓN.....	82
3.6. REFERENCIAS PRIMER ESTUDIO	83
4. SEGUNDO ESTUDIO: EXAMINANDO EL IMPACTO DE LOS ESTÍMULOS AUDITIVOS EN LA ATENCIÓN ANTICIPATORIA EN LA MIGRAÑA INFANTIL: UN ESTUDIO DE LA VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE (VNC).....	97
4.1. INTRODUCCIÓN.....	99

4.2.	MÉTODO	102
4.3.	RESULTADOS.....	107
4.4.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	110
4.5.	REFERENCIAS SEGUNDO ESTUDIO.....	114
5.	TERCER ESTUDIO: MODULACIÓN DE LA VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE (VNC) EN NIÑOS CON MIGRAÑA: PERSPECTIVA EN EL PROCESAMIENTO EMOCIONAL.	123
5.1.	INTRODUCCIÓN.....	125
5.2.	MÉTODO	126
5.3.	RESULTADOS.....	132
5.4.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	135
5.5.	REFERENCIAS TERCER ESTUDIO.....	139
6.	DISCUSIÓN GENERAL	145
6.1.	VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE EN LA MIGRAÑA INFANTIL: SU PAPEL COMO POSIBLE ÍNDICE NEURAL ASOCIADO A PROCESOS DE EXPECTATIVA A ESTÍMULOS SENSORIALES.....	149
6.2.	ALTERACIÓN DE LA CNV EN MIGRAÑA INFANTIL: UN REFLEJO DE UN PROCESO DE MADURACIÓN CEREBRAL ALTERADO	154
6.3.	LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS.....	155
7	CONCLUSIONES FINALES.....	159
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	163
	ANEXOS	191

ÍNDICE FIGURAS

FIGURA 1.1. Representación de las diferentes etapas de un episodio de migraña. se indica la aparición temporal de las diferentes fases y la sintomatología característica asociada a cada una de ellas. (Gago-Veiga, 2018).....	20
FIGURA 1.2. Representación anatómica del sistema trigémino-vascular y la fisiopatología de la migraña. las entradas sensoriales periféricas se transmiten a través de proyecciones aferentes que surgen del ganglio del trigémino, implicando a las neuronas de primer orden de este, hacia las neuronas de segundo orden situadas en el complejo trigémino cervical (representadas en negro). a continuación, las neuronas que parten desde el complejo trigémino cervical asciende por el tracto trigeminal (representado en rojo), estableciendo conexión con las neuronas de tercer orden talamocorticales de múltiples núcleos del tálamo, finalizando en diversas áreas primarias y de asociación del córtex (representado en rojo). además se observa una proyección refleja entre el complejo trigémino cervical y el zona meníngea, a través del ganglio esfenopalantino (representada en morado) (Goadsby et al., 2017)	25
FIGURA 1.3. Representación de proyecciones descendentes moduladoras implicadas en el procesamiento nociceptivo de la migraña. proyecciones moduladoras directas: proyecciones que parten desde múltiples regiones del córtex hacia el tracto trigémino cervical (representada en azul). proyecciones moduladoras indirectas: desde el córtex hacia el tracto trigémino cervical a través del hipotálamo, médula ventromedial rostral y el locus coeruleus. circuito cortico-talámico local, que modula la actividad neural trigémino talámica (representada en rojo) (Goadsby et al., 2017).....	26
FIGURA 3.1 Representación de las diferentes fases del ciclo de la migraña, junto con los síntomas más comunes y su duración.....	48
FIGURA 3.2 Representación esquemática gráfica (en el electrodo FZ) de la latencia, polaridad y amplitud de los componentes de PER de la CNV Temprana y Tardía durante una tarea S1-S2. El cuadro morado representa la VNC Temprana (550-750 ms) y el cuadro azul representa la VNC Tardía (800 ms - inicio de S2).....	50
FIGURA 3.3 Diagrama de flujo prisma para la búsqueda de literatura en la revisión (*BASES de datos de Pubmed, Scopus Y PsycINFO).	57
FIGURA 3.4 gráficos resumen que representan los datos de amplitud y habituación de la vnc de estudios que involucran a pacientes adultos con migraña y controles sanos. cada gráfico muestra la media de (A) las amplitudes totales de la VNC, (B) las amplitudes de la VNC temprana, (C) las amplitudes de la VNC tardía y (D) la habituación de la VNC temprana para cada estudio revisado (puntos). En el centro de cada representación gráfica, un diagrama de caja y bigotes proporciona estadísticas esenciales, incluyendo la mediana (indicada por una barra negra más gruesa), la distribución en cuartiles (mostrada como una caja) y la variación de los datos (ilustrada por los bigotes) para cada grupo (pacientes con migraña y controles sanos). En la parte superior de cada representación gráfica, una curva de dispersión muestra la distribución de los datos para cada grupo.	67
FIGURA 3.5 Gráficos resumen que representan los datos de amplitud y habituación de la vnc de estudios que involucran a niños con migraña y controles sanos. cada gráfico muestra la media	

de (A) las amplitudes totales de la VNC, (B) las amplitudes de la VNC temprana, (C) las amplitudes de la VNC tardía y (D) la habituación de la VNC Temprana para cada estudio revisado (puntos). En el centro de cada representación gráfica, un diagrama de caja y bigotes proporciona estadísticas esenciales, incluyendo la mediana (indicada por una barra negra más gruesa), la distribución en cuartiles (mostrada como una caja) y la variación de los datos (ilustrada por los bigotes) para cada grupo (pacientes con migraña y controles sanos). En la parte superior de cada representación gráfica, una curva de dispersión muestra la distribución de los datos para cada grupo.68

FIGURA 4.1 Paradigma S1-S2. Ejemplo de la tarea experimental que representa tanto un ensayo congruente como uno incongruente. S1: estímulo de advertencia (100Hz) y S2: estímulo imperativo (200Hz o 4000Hz). ISI = Intervalo Entre Estímulos. ITI = Intervalo Entre Ensayos 105

FIGURA 4.2 Valores medios de las amplitudes de la vnc temprana para ambos grupos y condiciones se muestran en las ubicaciones donde surgen efectos experimentales: (a) formas de onda de PER para tonos altos (naranja) y tonos bajos (rojo) para niños con migraña y tonos altos (azul oscuro) y tonos bajos (azul claro) para grupos de niños sanos. La ampliación de la ventana de tiempo (280-400ms, rectángulo verde) muestra significancia estadística (* $p < .05$) del grupo y la condición. (B) mapas topográficos de la vnc temprana. (C) efectos principales del grupo (derecha), donde los niños con migraña están representados por la línea naranja y los niños sanos por la línea azul oscuro. Efectos principales de la condición (izquierda), donde la condición alta está representada por la línea roja y la condición baja por la línea azul claro. .109

FIGURA 4.3 Valores medios de las amplitudes de la VNC tardía para ambos grupos y condiciones se muestran en las ubicaciones donde surgen efectos experimentales: (A) formas de onda de per para tonos altos (naranja) y tonos bajos (rojo) para niños con migraña y tonos altos (azul oscuro) y tonos bajos (azul claro) para grupos de niños sanos. Ventana de tiempo (1100-2100ms, rectángulo azul). (B) efectos principales del grupo, donde los niños con migraña están representados por la línea naranja y los niños sanos por la línea azul oscuro. (C) mapas topográficos de la vnc tardía.....110

FIGURA 5.1 Paradigma emocional S1-S2. Ejemplo de una secuencia de la tarea que representa una prueba congruente y una incongruente. S1: señal de advertencia (cuadrado o triángulo) y S2: señal imperativa (felicidad o dolor). ISI Intervalo Entre Estímulos. ITI Intervalo Entre Secuencias.130

FIGURA 5.2 Valores medios de las amplitudes de la VNC temprana para ambos grupos y condiciones se muestran en los lugares donde surgen los efectos experimentales. (A) VNC temprana para niños con migraña: condición feliz (naranja) y condición de dolor (rojo); y niños sanos: condición feliz (azul) y condición de dolor (azul claro), durante la ventana temporal de 500-1110ms. (B) VNC para el grupo de niños con migraña (naranja) y niños sanos (azul) y condiciones de felicidad (rojo) y dolor (azul claro). (C) mapa topográfico de vnc temprana....134

FIGURA 5.3 Valores medios de las amplitudes de VNC tardía para ambos grupos en los lugares donde surgen los efectos experimentales, niños con migraña (naranja) y niños sanos (azul) durante la ventana temporal (1100-2900ms).....135

ÍNDICE TABLAS

TABLA 1.1 Clasificación principal de la migraña según ICHD-III (OLESEN ET AL., 2018).....	16
TABLA 1.2 Criterios diagnósticos para la migraña sin aura según la ICHD-III (Olesen et al., 2018).....	18
TABLA 1.3 Criterios diagnósticos para la migraña con aura según la ICHD-III (Olesen et al., 2018).....	19
TABLA 3.1 artículos excluidos para la revisión y razón de la exclusión.....	56
TABLA 3.2 Datos relevantes extraídos de los artículos seleccionados	59
TABLA 4.1 Medidas sociodemográficas (edad y sexo), psicológicas (CDI y STAIC) y clínicas (número de ataques de migraña, duración de los ataques e intensidad del dolor en el calendario de ataques, ataques por semana, ataques por mes, duración media de los ataques y consumo de medicamentos) en niños con migraña sin aura y niños sanos. Media y desviación estándar (entre paréntesis) y estadísticas de la comparación de grupos (prueba t de student o χ^2). * $p < .05$. CDI: inventario de depresión infantil. STAIC: inventario de ansiedad estado-rasgo para niños; PedMIDAS: cuestionario para evaluar la discapacidad por migraña en pacientes pediátricos y adolescentes.....	103
TABLA 4.2 Medidas conductuales en niños con migraña y niños sanos en respuesta a S2: los valores presentados en la tabla representan las medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los Tiempos de Reacción (TR) y la Tasa de Errores (TE) para la condición (alta y baja) y el grupo de participantes (niños con migraña y niños sanos). Para la medida de TE, también muestra los valores para ensayos congruentes (A-A o B-B) e incongruentes (A-B o B-A).	108
TABLA 5.1 Medidas sociodemográficas (edad y sexo), psicológicas (CDI y STAIC) y clínicas (número de ataques de migraña, duración de los ataques e intensidad del dolor en el calendario de ataques, ataques por semana, ataques por mes, duración media de los ataques y consumo de medicamentos) en niños con migraña sin aura y niños sanos. media y desviación estándar (entre paréntesis) y estadísticas de la comparación de grupos (prueba t de student o χ^2). * $p < .05$. CDI: Inventario De Depresión Infantil. STAIC: Inventario De Ansiedad Estado-Rasgo para niños; PedMIDAS: cuestionario para evaluar la discapacidad por migraña en pacientes pediátricos y adolescentes.....	128
TABLA 5.2. Medidas conductuales en niños con migraña y niños sanos en respuesta a S2: Los valores representan las medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los Tiempos De Reacción (TR) y las Tasas De Error (TE) para cada condición (C-F, T-D, C-D Y T-F) y grupo de participantes (niños con migraña y niños sanos).....	133

GLOSARIO DE TÉRMINOS

CPF: Corteza Prefrontal

CGRP: Péptido relacionado con el Gen de la Calcitonina

EEG: Electroencefalografía

ER: Proporción de errores

GBD: Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study

GT: Ganglio del Trigémino

IHS: Sociedad Internacional de Cefaleas / International Headache Society

ICHD: Classification Internacional de Cefaleas / The International Classification of Headache Disorders

LC: Locus Coeruleus

M1/M2: Áreas Motoras Primaria y Secundaria

MVR: Médula Ventromedial Rostral

NCT: Núcleo Caudal del Trigémino

PAG: Sustancia Gris Perieacueductal

PERs: Potenciales Evento-Relacionados

S1/S2: Áreas Sensitiva Primaria y Secundaria

S1: Estímulo Aviso

S2: Estímulo Impretativo

SGP: Sustancia Gris Periacueductal

SNC: Sistema Nervioso Central

V1/V2: Área Visual Primaria y Secundaria

VNC: Variación Negativa Contingente

VNC temprana: Variación Negativa Contingente Temprana

VNC tardía: Variación Negativa Contingente Tardía

TCC: Complejo Trigémico Cervical

TT: Tracto Trigeminal

TRs: Tiempos de Reacción

RESUMEN

Resumen

La presente Tesis Doctoral ha tenido como objetivo principal estudiar el patrón neural asociado a la Variación Negativa Contingente (VNC) en la migraña infantil, explorando también su posible relación funcional con procesos de atención anticipatoria, así como la influencia de la información emocional en su modulación. Para ello, la Tesis se ha estructurado en cinco apartados. En el primer apartado de Introducción general, se exponen y repasan conceptos básicos sobre el dolor y su cronificación, seguidos de una explicación detallada de la migraña desde una doble vertiente, sintomatológica y fisiopatológica, en relación con su manifestación en la población adulta e infantil. A continuación, se trata la influencia de factores emocionales o afectivos sobre los procesos de atención anticipatoria o de expectativa en la migraña, así como la posible modulación que ejercen sobre el procesamiento de dolor en la migraña. La introducción general finaliza con un epígrafe en el que se describe el uso de índices electrofisiológicos en la migraña, dedicando un apartado especial a profundizar en la VNC, por su relevante asociación con la migraña. Después de proporcionar una visión general sobre el tema de estudio, se presenta un segundo apartado en el que se detallan los objetivos (generales y específicos) y las hipótesis de trabajo. Estos objetivos e hipótesis servirán de base para plantear y desarrollar los tres estudios que conforman el cuerpo principal de la presente Tesis. A continuación, se presentan los tres estudios realizados. El primer de ellos ha tenido el propósito de revisar de forma exhaustiva de la literatura científica acerca de la migraña y su relación con la VNC, así como arrojar luz sobre el papel funcional que podría atribuírsele como posible marcador electrofisiológico en la migraña, tanto en población adulta como en población infantil. Los estudios 2 y 3, se dedican a explorar el patrón de la VNC en la migraña infantil mediante el uso de estimulación auditiva y con carácter emocional respectivamente, con el objetivo de esclarecer su posible influencia en la migraña infantil. Todos los estudios constan de una breve introducción, una metodología descrita de manera exhaustiva y detallada, así como un apartado de resultados que va seguido de una discusión sobre los aspectos más relevantes de cada investigación. Al final de la Tesis se incluye un apartado de discusión general que integra todos los resultados extraídos de los trabajos que componen la Tesis, así como las cuestiones que aún restan por explorar. Para finalizar, se presenta el apartado con las conclusiones principales de la Tesis. El manuscrito derivado de la realización del estudio 1 ha sido publicado en la revista *Biomedicines* y se adjunta como Anexo 1.

Introducción y objetivos de la investigación. Actualmente, la migraña y en mayor medida la migraña sin aura se encuentra entre las patologías más comunes y con

Resumen

mayor incidencia y prevalencia en todo el mundo. En la población pediátrica también se diagnostica con mucha frecuencia, afectando de manera significativa la vida personal, familiar, social, escolar y cognitiva de los niños que la padecen. Se trata de una condición patológica que suscita gran interés en la comunidad científica, sin embargo, su etiología, fisiopatología y algunas implicaciones más allá de los aspectos clínicos, siguen siendo cuestiones sin aclarar. Por tanto, hasta la fecha, no se ha propuesto una explicación integral que desentrañe las causas de la migraña, así como la influencia que ejercen sobre ella (fundamentalmente en la sintomatología dolorosa) algunos factores emocionales y cognitivos. En un esfuerzo por abordar estas cuestiones, han ido surgiendo nuevas propuestas que consideran la migraña como una condición clínica caracterizada por un estado alterado de excitabilidad neuronal. Así, se ha relacionado con el fenómeno de hipersensibilidad sensorial o la posible alteración en el procesamiento de la información descrito en la patología. Desde esta perspectiva, su estudio mediante técnicas electrofisiológicas cerebrales, como los potenciales evento-relacionados (PER), se presenta como una ventana de oportunidad para comprender más en profundidad esta patología, más allá de la mera manifestación del síntoma de dolor. Uno de los componentes de los PER más explorados en el contexto de la migraña es la VNC. Se ha documentado la presencia de anomalías en la amplitud de este índice electrofisiológico cerebral para pacientes con migraña, especialmente vinculadas a su subcomponente temprano (VNC temprana), siendo menos consistentes los datos en relación con subcomponente tardío (VNC tardía). Diversas características de la VNC también se han asociado con las distintas fases del patrón sintomatológico de la migraña, con su curso y con otras variables de índole biológica, psicosocial y farmacológica, por su potencial capacidad para modularlas. A pesar de estos hallazgos, se comprende poco acerca del significado funcional de la VNC y su posible vinculación con procesos de atención anticipatoria y de emoción, para la explicación de las alteraciones en la migraña. Todas estas cuestiones se mantienen prácticamente inexploradas en el caso de la población infantil con migraña.

Por lo tanto, la presente Tesis doctoral tiene un doble objetivo: 1) explorar y caracterizar la VNC en población infantil con migraña y 2) arrojar luz sobre el posible papel funcional de los procesos de atención anticipatoria vinculados a la VNC, así como la influencia de la información emocional para explicar su modulación en la migraña infantil. Se espera que la consecución de ambos objetivos pueda aportar datos relevantes sobre los mecanismos neurales subyacentes a la migraña infantil y proporcionar evidencia que pueda guiar la

Resumen

identificación de futuros enfoques terapéuticos destinados a mejorar el curso de la enfermedad en esta población.

Estudios incluidos en la tesis. Para estudiar el patrón neural asociado a la VNC en la migraña infantil y examinar su posible relación con procesos atencionales de anticipación y emocionales, se llevaron a cabo tres estudios distintos. En el primer estudio, se realizó una Revisión de la literatura científica para abordar la relación entre la migraña y la VNC, incluyendo sus posibles factores moduladores, tanto en la población adulta como infantil. Esta revisión ha recopilado datos desde los primeros estudios realizados en la década de los años 80 del siglo XX hasta los hallazgos más recientes. Siguiendo el método PRISMA para revisiones, se realizó una búsqueda de la literatura en tres bases de datos (PubMed, SCOPUS y PsycINFO), de la que finalmente se seleccionaron 34 artículos. Los resultados principales mostraron que los pacientes adultos presentaron mayores amplitudes de la VNC en comparación con controles sanos y una menor habituación del componente, especialmente en su etapa temprana. Estas anomalías variaron de acuerdo con la fase del ciclo de la migraña en que se encontraban los pacientes, siendo el componente VNC más prominente durante los días previos a la crisis, para normalizarse durante y después de las mismas. Este hecho ha llevado a proponer a la VNC como un índice o marcador neural de la migraña y asociado a la aparición de sus crisis. Además, el tipo de tratamiento farmacológico al que estaba sometido el paciente, así como las influencias de tipo psicológico, hormonal y/o genético (familiar) se identificaron como factores moduladores de la VNC en migraña. En el caso de los niños, se encontraron patrones similares a los mostrados en adultos, sin embargo, las contradicciones encontradas en la escasa evidencia existente, junto con la necesidad de tener en cuenta el factor de la maduración cerebral aún en proceso, han dificultado la comprensión del significado funcional de la VNC en la migraña infantil. No obstante, los hallazgos extraídos de este trabajo sirvieron como punto de partida para la formulación de dos estudios empíricos incluidos en la presente tesis.

El segundo estudio se dirigió a explorar la VNC en una muestra de niños con migraña y niños sanos, utilizando para ello un paradigma clásico de Aviso (S1) - Diana (S2) con estimulación auditiva. Los estímulos S1, o de aviso, podían contener dos tipos de frecuencias sonoras, alta (2000Hz) y baja (100Hz), por su distinta capacidad para generar respuestas de hipersensibilidad en los pacientes al anticipar la llegada de un segundo estímulo (S2; asociado a cierto grado de carácter aversivo), que podía o no coincidir en los valores de frecuencia (4000Hz-200Hz,

Resumen

respectivamente) con S1. Se pidió a los niños que respondieran presionando un botón de un dispositivo electrónico (lo más rápido que pudieran) ante aquellos ensayos que incluían estímulos S1 y S2 coincidentes en frecuencia. Esto permitió examinar el curso temporal de la VNC y de los procesos atencionales de expectativa asociados dichos estímulos auditivos. En el tercer estudio también se diseñó un paradigma S1- S2, pero con estimulación visual. Se emplearon estímulos de aviso (S1) en forma de dibujos de formas geométricas (cuadrados y triángulos) que se asociaban a la aparición de un segundo estímulo visual (S2) que podía representar o bien una expresión emocional de felicidad o de dolor ("*Emojis*"). Se informó a los niños de la relación establecida entre los estímulos S1 y S2 (triángulo-Emoji Dolor y cuadrado-Emoji Feliz), pidiéndoles que respondieran lo más rápido posible (pulsando una tecla específica de un dispositivo electrónico) cuando se diera esta correspondencia. Si no se cumplía dicha relación, debían responder igualmente rápido sobre otra tecla del dispositivo. La relación establecida se reequilibró para los distintos tipos de S1 y S2.

Para ambos estudios se registraron y analizaron potenciales evento-relacionados vinculados al componente VNC en sus etapas temprana y tardía (VNC temprana - tardía) para cada tipo de estímulo de aviso (S1) presentado (auditivo- pictórico emocional) y para cada grupo de estudio, niños con migraña y niños sanos. Igualmente, se analizaron las respuestas conductuales a S2 (tiempo de reacción y tasa de errores). Los hallazgos obtenidos en el segundo y tercer estudio revelaron la presencia de un patrón distintivo y atípico de la VNC en niños con migraña. Concretamente, los niños con migraña manifestaron menores amplitudes en el subcomponente temprano de la VNC (VNC temprana) que los niños sanos. En el caso de la VNC tardía, los niños con migraña también se diferenciaron del grupo de niños sanos, pero el patrón mostrado fue inverso, con mayores amplitudes del componente. No se observó, sin embargo, una modulación significativa en relación con la naturaleza de la estimulación sensorial empleada (auditiva saliente o visual emocional relacionada con dolor) para el grupo de migraña. Por último, a pesar de que los niños con migraña mostraron mayores tiempos de reacción y proporción de errores para la tarea propuesta, los análisis no arrojaron diferencias significativas para ninguno de los dos índices conductuales.

De manera previa al inicio de las sesiones experimentales de recogida de datos neurales, se estableció contacto con las familias para que llevaran a cabo un registro de cefaleas durante las cuatro semanas anteriores. Adicionalmente, en el momento del estudio, se evaluó el estado emocional de los niños, mediante cuestionarios

Resumen

auto-informados de ansiedad y depresión, STAIC Y BDI, respectivamente. También se evaluó el grado de discapacidad funcional asociada a la migraña mediante la escala PedMIDAS, en la que se puntúan los días perdidos de colegio y la repercusión en las actividades diarias del niño en los últimos 3 meses. Finalmente, se recopilaron diversos datos sociodemográficos y clínicos a través de las respuestas de los progenitores al completar cuestionarios destinados para ello. Todo ello se empleó con el objetivo de caracterizar la muestra de manera minuciosa.

Conclusiones. Los hallazgos obtenidos en la presente Tesis Doctoral aportan nuevas evidencias acerca de la presencia de un patrón electrofisiológico anómalo en la población de migraña infantil sin aura, reflejado por la modulación de la amplitud del componente VNC. Concretamente, dicho patrón electrofisiológico se manifestó con una disminución de la amplitud de la VNC temprana y un aumento de la VNC tardía en los niños con migraña comparados con la muestra de niños sanos. Este índice podría desempeñar un papel esencial en la monitorización de la enfermedad, especialmente en sus etapas iniciales, por su vinculación con las distintas fases del ciclo migrañoso. El patrón anómalo manifestado por los niños con migraña (diferentes de los adultos) podría estar asociado con la presencia de un proceso de maduración cerebral distintivo de la red atencional fronto-parietal involucrada en la regulación de los procesos de anticipación atencional y de expectativa. Estos datos otorgan a la VNC un significado funcional en migraña infantil asociado a una menor eficacia en el uso de recursos de atención de expectativa hacia la información sensorial (incluso para la relacionada con el dolor), lo cual podría implicar cambios en el procesamiento del dolor.

Cabe destacar que la presente Tesis Doctoral ha permitido recopilar de forma exhaustiva el conocimiento científico disponible sobre la relación entre migraña y el índice electrofisiológico cerebral de la VNC, poniendo de relieve un área de conocimiento que parecía haber sido pasada por alto en investigación previa. Los datos obtenidos han ayudado a esclarecer, al menos en parte, algunas cuestiones previamente sin resolver y abrir nuevas vías de investigación en una patología que afecta significativamente a la población en general, y particularmente, a la población infantil. Todos los estudios incluidos en la presente Tesis Doctoral se han desarrollado gracias al respaldo del proyecto de investigación titulado "*Índices neurales alterados en migraña infantil: Un estudio de potenciales evocados y tratamiento basado en neurofeedback*" (A348 MIGINF-NF URJC -CAM), financiado por fondos públicos de la Comunidad de Madrid y por el proyecto URJC-INEMODOL2023

Resumen

'Proyectos Impulso' young PhD researchers, financiado por la Universidad Rey Juan Carlos

Durante la realización de la tesis doctoral se ha disfrutado de un contrato *predoctoral* con cargo a los fondos de la Universidad Rey Juan Carlos. Por último, no habría sido posible llevar a buen término el presente trabajo de investigación sin la colaboración prestada por los Servicios de Neuropediatría del Complejo Hospitalario Mancha Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real) y del Hospital Puerta del Hierro de Madrid y sin la excelente disposición de los niños que han asistido a cada uno de los estudios (los que desafortunadamente padecen migraña y los que no) y de sus familias.

1. INTRODUCCIÓN

Introducción

1.1. CONCEPTO DE DOLOR Y DOLOR CRÓNICO

1.1.1. Aspectos básicos del dolor y su cronificación

El dolor es una experiencia universal e innegablemente presente desde la existencia del ser humano. Se trata de un fenómeno intrigante, complejo y multifacético que ha sido objeto de estudio y atención a lo largo de la historia. Recientemente, se ha definido el dolor como un fenómeno multidimensional cuya experiencia incluye componentes sensoriales o nociceptivos, emocionales, cognitivos y socio-culturales (Raja et al., 2020) y puede estar asociado a un daño tisular real y/o potencial (International Association for the Study of Pain -IASP-, 2020). Esta sinergia de factores hace que la percepción del dolor sea subjetiva y única en cada individuo (Raja et al., 2020; Turk et al., 2011). De este modo, y bajo esta definición, la relación establecida entre las características del estímulo nociceptivo y la percepción de dolor referida dista de ser una relación directa, debido al papel que juegan los factores cognitivos y emocionales en la experiencia final de dolor. Esta relación multivariada fue propuesta de manera pionera en 1968 por Melzack y Casey, al proponer el primer modelo teórico donde se integraron, no solo procesos sensoriales, sino también componentes cognitivos y afectivos de la experiencia dolorosa (Melzack & Casey, 1968).

A lo largo de la historia se han propuesto diversas taxonomías para la identificación y clasificación del dolor, con el objetivo de permitir una comunicación efectiva entre pacientes, clínicos e investigadores. Sin embargo, aunque se ha ido acotando la definición de dolor y las dimensiones que implica, su clasificación sigue siendo algo controvertida. Ante esta controversia, y a pesar de poder clasificarse atendiendo a diferentes criterios, el dolor se ha descrito principalmente de acuerdo con su duración (Kumar & Elavarasi, 2016). Considerando su carácter temporal, el dolor puede ser clasificado como agudo o crónico (Thienhaus & Cole, 2002). El *dolor agudo* hace referencia a un dolor de corta duración que está relacionado con la presencia del daño que lo provoca, remitiendo cuando éste desaparece (Carr & Goudas, 1999; Loeser & Melzack, 1999; Thienhaus & Cole, 2002). Este tipo de dolor presenta un valor adaptativo y protector, alertando al organismo de la presencia de una situación nociva o potencialmente dañina (Bateson, 1991; Lee & Neumeister, 2020) y mostrando de forma frecuente una respuesta eficaz a los tratamientos habituales. En contraste, el *dolor crónico* se ha definido como un dolor persistente o recurrente en el tiempo, que va más allá de la remisión de la causa fisiopatológica que lo origina o que es desproporcional al daño tisular que lo ocasiona. Aunque puede mostrar cierta

Introducción

relación con la sensación nociceptiva, diversos factores psicológicos y sociales se han asociado con su percepción, generando un alto grado de angustia emocional que interfiere con el funcionamiento normal del individuo. Esta situación hace que el dolor pierda su valor adaptativo, no observándose una respuesta favorable a los tratamientos habituales (Loeser & Melzack, 1999; Thienhaus & Cole, 2002; Turk & Okifuji, 2001). A pesar de que esta categorización del dolor sea la más usual, recientemente se ha desarrollado una clasificación pragmática para acotar de manera más precisa el dolor crónico. En ella, el dolor crónico no está sujeto de manera prioritaria a su durabilidad o persistencia, dando cabida a otros aspectos tales como la etiología, los mecanismos fisiopatológicos y la ubicación de la percepción dolorosa (Nicholas et al., 2019; Treede et al., 2019). Atendiendo a esta nueva perspectiva, se considera dolor crónico no sólo a aquel que persiste ante la ausencia o remisión de la causa o daño tisular principal que lo origina, sino al que surge a raíz de otra condición o afección clínica. Así, se define de manera separada el dolor crónico primario, como una enfermedad en sí misma, y el dolor crónico secundario, como entidad donde el dolor es un síntoma de una condición clínica subyacente (Nicholas et al., 2019; Treede et al., 2019). En el dolor crónico secundario se engloban diversos tipos de dolor como el dolor oncológico, el dolor neuropático, dolor postquirúrgico o postraumático, cefaleas o dolor orofacial y dolor nociplástico o asociado a un procesamiento anormal de las señales dolorosas sin un daño tisular claro (Cohen et al., 2021; Nicholas et al., 2019; Treede et al., 2019).

Pese a no existir una taxonomía totalmente consensuada, en la actualidad, en torno al 18% de la población global adulta presenta algún tipo de dolor crónico (Sá et al., 2019). La prevalencia de dolor crónico en la población infantil puede incluso llegar a ser más elevada. En función de la patología diagnosticada, se estima que entre un 11% y un 38% de los niños y niñas sufren algún tipo de dolor crónico (King et al., 2011). Concretamente, en el caso de la población española, el 37,7% de la población infanto-juvenil de entre 8 y 16 años sufre de dolor crónico (Huguet & Miró, 2008; Leyva Carmona et al., 2019). A pesar de la alta prevalencia que tiene el dolor crónico y de ser reconocido como un claro problema de salud pública, aún hoy se carece de un modelo explicativo que detalle de forma completa el proceso de cronificación del dolor y la implicación de los factores fisiológicos, sociales y psicológicos para su comprensión (Cohen et al., 2021; Gatchel et al., 2007). Pese a ello y, desde una perspectiva fisiopatológica, se han identificado mecanismos tanto a nivel periférico como central que pueden estar implicados en la transición del dolor agudo a crónico (Nix, 2017). Tradicionalmente, se ha asumido que cualquier

Introducción

experiencia dolorosa comienza cuando un estímulo doloroso a nivel periférico activa los mecanismos de transmisión del dolor a través de los *nociceptores*. Sin embargo, una exposición prolongada a estímulos dolorosos provoca un aumento en la respuesta de los nociceptores, desarrollándose lo que se conoce como *sensibilización periférica*. Esta sensibilización periférica, amplifica la respuesta al dolor en la zona afectada, generando una reducción de los umbrales de dolor que da lugar al fenómeno conocido como *hiperalgesia primaria* (Latremoliere & Woolf, 2009; Li et al., 2021; Perl et al., 1976; Woolf, 2011). El prolongado aumento de la excitabilidad de los nociceptores periféricos desencadena modificaciones en las neuronas de la región de la asta dorsal de la médula espinal, dando lugar a procesos de *sensibilización central*, afectando así los mecanismos moduladores del dolor. Estos cambios centrales generan la activación espontánea y una sobreexcitación neuronal en la mencionada región del asta dorsal de la médula, mostrando umbrales reducidos e hipersensibilidad al dolor y provocando un marcado incremento en la transmisión de señales nociceptivas hacia el Sistema Nervioso Central (SNC), incluso cuando los nociceptores periféricos se han adaptado al estímulo doloroso. Además, esto explicaría las anomalías observadas en la percepción del dolor, incluso en ausencia de estímulos dolorosos o en respuesta a estímulos inocuos, y en áreas que no están relacionadas con el tejido lesionado, síntomas que se conocen como *alodinia e hiperalgesia secundaria*, respectivamente (Arendt-Nielsen et al., 2011; Latremoliere & Woolf, 2009; Woolf, 1983, 2011). Junto al proceso de sensibilización central se dan otros cambios neuroquímicos que contribuyen a la aparición de modificaciones estructurales y funcionales de los circuitos neurales de procesamiento del dolor (Apkarian et al., 2005; Latremoliere & Woolf, 2009; Mento et al., 2021; Schwedt et al., 2014a). Además, es esencial destacar que los cambios morfológicos y funcionales producidos no afectan únicamente a regiones cerebrales implicadas en el procesamiento exclusivo de la información nociceptiva, sino que también se dan en aquellas que participan en el procesamiento cognitivo y emocional. Estas áreas incluyen la Corteza Prefrontal (CPF), el cíngulo anterior y la ínsula. Estos cambios sugieren que la reorganización de los circuitos cerebrales del dolor pueden ser cruciales en el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico (Apkarian et al., 2011; May, 2008; Mento et al., 2021; Nix, 2017; Schwedt et al., 2014a; Woolf, 2011). Este enfoque ha permitido dejar atrás la idea de que el procesamiento del dolor se reduce únicamente a un fenómeno nociceptivo. Así, se ha llegado a entender que los circuitos corticales involucrados en el procesamiento de dolor pueden ser modulados por factores cognitivos y emocionales, los cuales que pueden alterar,

Introducción

disminuir o intensificar la percepción del dolor (Woolf, 2011). Esta compleja interacción contribuye a los efectos adversos que el dolor crónico tiene en el bienestar social y psicológico de las personas que lo padecen (Fillingim & Lautenbacher, 2014; Nicholas et al., 2019; Raja et al., 2020).

En resumen, se ha propuesto la sensibilización central como la causa principal de diversas patologías que cursan con dolor crónico, como el síndrome de colon irritable, la fibromialgia, la neuralgia postherpética o la lumbalgia, entre otros (Bernstein & Burstein, 2012; Latremoliere & Woolf, 2009; Loeser & Melzack, 1999; Woolf, 2011). Como parte de los trastornos de dolor crónico, la migraña se encuentra entre aquellos que poseen mayor probabilidad de cronificación, suscitando un gran interés en la comunidad científica. Aunque la cefalea se establece como su síntoma principal, no se pueden pasar por alto las numerosas alteraciones cognitivas y emocionales que afectan la vida cotidiana de los pacientes. Estas particularidades hacen que el estudio de factores cognitivos y emocionales asociados al dolor y su modulación, cobren especial relevancia a la hora de explicar algunos de los síntomas asociados a las migrañas. Esto posibilitaría la obtención de información significativa para enriquecer nuestra comprensión de los mecanismos cerebrales subyacentes a esta afección y, a su vez, contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. La presente Tesis Doctoral explorará esta patología, haciendo hincapié en la migraña infantil. Los procesos y mecanismos fisiopatológicos de la migraña presentan diversas peculiaridades con respecto a otros tipos de dolor crónico mencionados, por ello, la descripción de las vías anatómicas y funcionales de los procesos de transmisión, procesamiento y modulación del dolor se abordará de forma acotada a esta patología. Por tanto, las vías anatomo-funcionales del procesamiento dolor no se describirán de forma detallada al exceder el foco central de la presente tesis, pudiendo consultarse en otros trabajos recientes (véase, por ejemplo, Nix, 2017).

1.2. ENTIDAD NOSOLÓGICA DE LA MIGRAÑA Y MIGRAÑA INFANTIL: DIAGNÓSTICO, SINTOMATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

1.2.1. Definición, clasificación y epidemiología de la Migraña

La evidencia actual establece que la migraña afecta a millones de personas en todo el mundo. Quienes la padecen, saben que no es un simple dolor intenso, sino un conjunto complejo de síntomas que afectan de manera notoria a la calidad de vida (Ashina, 2020). Se ha definido como un tipo de cefalea primaria, es decir, no es consecuencia de acontecimiento u otra afección que la pueda explicar mejor. La migraña se caracteriza por episodios de cefaleas recurrentes de intensidad moderada-grave que se acompaña de otros síntomas físicos, cognitivos y sensoriales que provocan un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, tanto a nivel personal, emocional y social (Olesen et al., 2018; Steiner et al., 2020). El Comité de Clasificación de Cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas (International Headache Society: IHS) es el encargado de elaborar y actualizar los criterios diagnósticos en la Clasificación Internacional de las Cefaleas (The International Classification of Headache Disorders: ICHD). En su edición más reciente, la ICHD-3, se presenta una clasificación para la codificación de los diversos subtipos de migraña. Esta clasificación toma en consideración, tanto la etiología como la sintomatología característica de cada uno de estos subtipos (véase Tabla 1.1). También propone criterios para condiciones compatibles con nuevos subtipos de migraña, aunque estos aún están bajo estudio (Olesen et al., 2018).

A consecuencia de la publicación de la última clasificación ICHD y de las mejoras diagnósticas relacionadas con la migraña, los estudios recientes la han considerado como uno de los trastornos más prevalentes en todo el mundo y uno de los principales problemas de salud pública (Feigin et al., 2019). En la actualidad, la migraña es la tercera causa de discapacidad en la población general y la segunda en mujeres menores de 50 años (Steiner et al., 2020; Stovner et al., 2022).

Introducción

Tabla 1.1 Clasificación Principal de la Migraña según ICHD-III (Olesen et al., 2018)

1. Migraña
1.1. Migraña sin aura
1.2. Migraña con aura
1.2.1. Migraña con aura típica
1.2.1.1. Aura típica con cefalea
1.2.1.2. Aura típica sin cefalea
1.2.2. Migraña con aura del tronco del encéfalo
1.2.3. Migraña hemipléjica
1.2.3.1. Migraña hemipléjica familiar (MHF)
1.2.3.1.1. Migraña hemipléjica familiar tipo I (MHF-I)
1.2.3.1.2. Migraña hemipléjica familiar tipo II (MHF-II)
1.2.3.1.3. Migraña hemipléjica familiar tipo III (MHF-III)
1.2.3.1.4. Migraña hemipléjica familiar: otros loci
1.2.3.2. Migraña hemipléjica familiar esporádica (MHE)
1.2.4. Migraña retiniana
1.3. Migraña Crónica
1.4. Complicaciones de la migraña
1.4.1. Estado migrañoso
1.4.2. Aura persistente sin infarto
1.4.3. Infarto migrañoso
1.4.4. Crisis epilépticas desencadenadas por aura migrañosa
1.5. Migraña probable
1.5.1. Migraña sin aura probable
1.5.2. Migraña con aura probable
1.6. Síndrome episódico que puede asociarse a la migraña
1.6.1. Trastorno gastrointestinal recurrente
1.6.1.1. Síndrome de vómitos cíclicos
1.6.1.2. Migraña abdominal
1.6.2. Vértigo paroxístico benigno
1.6.3. Tortícolis paroxística benigna

Los estudios de prevalencia global revelan que más de la mitad (52%) de la población mundial presenta algún tipo de cefalea activa, siendo las migrañas aquellas que son más prevalentes (14-15%), sin importar el subtipo (con aura o sin

Introducción

aura), junto con las cefaleas tensionales (26%) (Deuschl et al., 2020; Steiner & Stovner, 2023; Stovner & Andree, 2010; Stovner et al., 2022). Es importante destacar que la prevalencia de la migraña ha ido en aumento a lo largo del tiempo y que pueden afectar a cualquier tipo de persona sin importar la edad o el género (Steiner et al., 2020; Stovner et al., 2018). Aunque las cifras en la población infantil no están claras (Nieswand et al., 2020), en el caso concreto de la migraña, es la migraña sin aura la que presenta mayor índice de prevalencia. Entre un 7-10% de los niños sufren migraña sin aura, manifestándose predominantemente en niños (ratio mujer -varón 1:3) durante las edades escolares más tempranas (7-11 años). Estos datos se invierten en la pubertad y temprana adolescencia, siendo más prevalente en niñas (Álvarez et al., 2022; Nieswand et al., 2020; Steiner et al., 2020; Stovner et al., 2018; Sophie Louise Wilcox et al., 2018). La migraña sin aura se posiciona entre las diez enfermedades más comunes en este grupo de edad (Abbafati et al., 2020; Deuschl et al., 2020; Steiner et al., 2020), provocando un alto grado de discapacidad en los niños y adolescentes, lo que puede afectar a su desempeño escolar, familiar y social (Kroon Van Diest et al., 2018; Stockburger, 2016). En España, son pocos los estudios de prevalencia realizados en la población infanto-juvenil, pero se estima que los datos son similares a los encontrados en el resto del mundo (Álvarez et al., 2022; Curcó & Puñal, 2013; Durá Travé & Yoldi Petri, 2005). El estudio más reciente realizado en edades comprendidas entre los 12-18 años, mostró que un 30% de los participantes refería cefaleas recurrentes, de las cuales el 11% se correspondían con migrañas (Torres-Ferrus et al., 2019).

A pesar de los altos datos de prevalencia, la migraña no comenzó a tener verdadero reconocimiento hasta el año 2000, año en el que se incluyó por primera vez en los estudios sobre la carga de morbilidad, lesiones y factores de riesgo de enfermedades a nivel mundial (GBD: The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study) (Stovner et al., 2018). Quizás esto haya sido debido a que, a pesar de que pueden llegar a afectar de manera importante al funcionamiento diario de las personas que la sufren, sus repercusiones no siempre son claramente observables y objetivables. Además, en muchas ocasiones los pacientes experimentan cefaleas con carácter esporádico, lo cual obstaculiza su diagnóstico y la toma de conciencia sobre lo incapacitante que es este trastorno para un alto porcentaje de la población (Stovner et al., 2018).

Introducción

1.2.2. Criterios diagnósticos y manifestaciones clínicas

A pesar de que la ICHD identifica una amplia gama de subtipos de migraña (ver Tabla 1), son la migraña sin aura y la migraña con aura las que ocurren con mayor frecuencia (Feigin et al., 2017; Steiner & Stovner, 2023; Stovner et al., 2022). Ambas se caracterizan por la presencia de, al menos, cinco episodios de cefalea recurrente de intensidad moderada-grave, cuyo dolor presenta un carácter pulsátil y localizado de manera unilateral (Olesen et al., 2018). Además de estas características, cada uno de estos subtipos presenta peculiaridades propias. Así, en la *migraña sin aura* las crisis suelen ir acompañadas de náuseas y vómitos y/o hipersensibilidad sensorial, representada en forma de foto-, fono- u osmofobia, empeorando con la realización de actividad física (Tabla 1.2) (Olesen et al., 2018). En el caso de la *migraña con aura* (Tabla 1.3), los episodios de cefalea se acompañan de un tipo de sintomatología neurológica reversible, denominada aura. Este tipo de síntomas incluyen alteraciones visuales, somatosensoriales, motoras y del habla que se suceden de manera gradual y unilateral, con anterioridad a la aparición de la cefalea (Olesen et al., 2018).

Tabla 1.2 Criterios diagnósticos para la migraña sin aura según la ICHD-III (Olesen et al., 2018)

-
- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D
 - B. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito)
 - C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características
 1. Localización unilateral
 2. Carácter pulsátil
 3. Dolor de intensidad moderada o grave
 4. Empeora con o impide llevar a cabo actividad física habitual
 - D. Al menos uno de los siguientes síntomas se da durante la cefalea
 1. Náuseas y/o vómitos
 2. Fotofobia y sonofobia
 - E. No atribuible a otros diagnósticos de la ICDH-III
-

Introducción

Tabla 1.3 Criterios diagnósticos para la migraña con aura según la ICHD-III (Olesen et al., 2018)

A.	Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C
B.	Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles <ol style="list-style-type: none">1. Visuales2. Sensitivos3. De habla o lenguaje4. Motores5. Trocoencefálicos6. Retinianos
C.	Al menos tres de las siguientes seis características <ol style="list-style-type: none">1. Propagación gradual de al menos unos de los síntomas de aura durante un periodo superior o igual a 5 min2. Se suceden dos o más síntomas de aura3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos¹4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral²5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo³6. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea <p><small>1. Si se presentan varios síntomas durante el aura la duración máxima será la suma de 60 minutos por síntoma. Teniendo en cuenta que los síntomas motores pueden prolongarse hasta 72h.</small></p> <p><small>2. Las afasias se consideran síntoma unilateral. La disartria depende del caso.</small></p> <p><small>3. El centelleo y el hormigueo se consideran síntomas positivos de aura.</small></p>
D.	No atribuible a otro diagnóstico de la ICDH-III

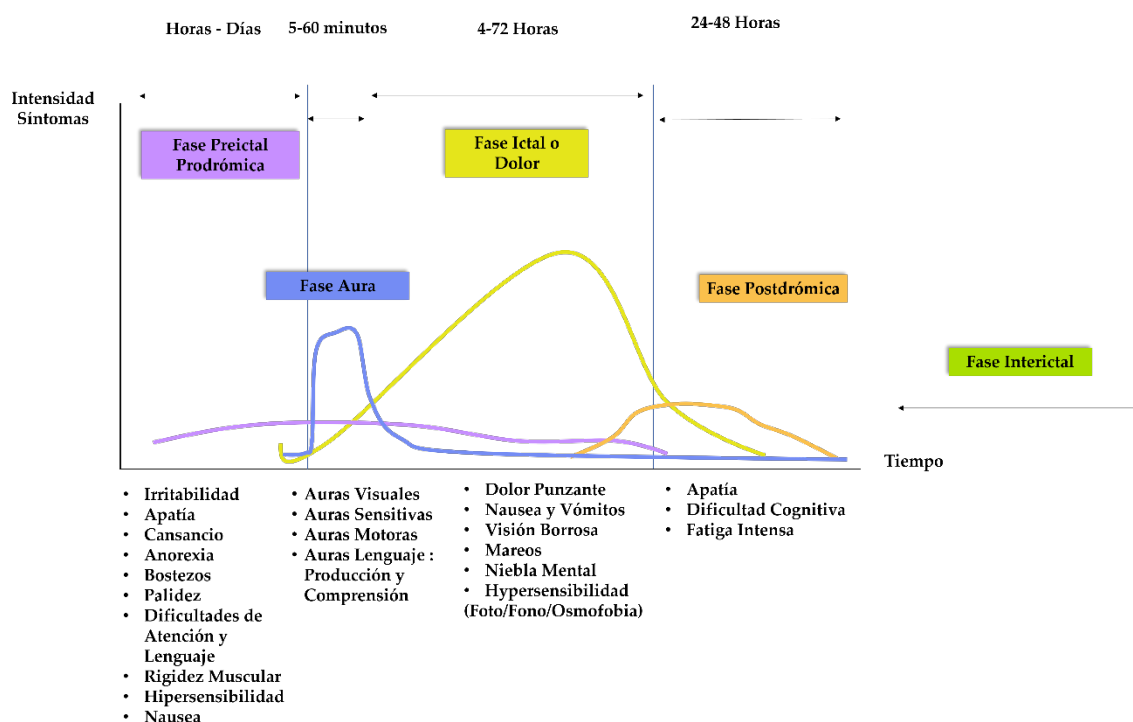
Los criterios diagnósticos descritos con anterioridad son comunes a cualquier edad de población, ya que la ICHD-3 clasifica de forma indistinta los diferentes tipos de migraña sin tener en cuenta la edad en la que se puede manifestar. No obstante, sí se recogen algunas cuestiones específicas relacionadas con la población infantil. Para esta etapa evolutiva, se establece una duración de los episodios de cefalea inferior a la descrita para adultos, oscilando entre 30 minutos y 4 horas (Abu-Arafeh & Callaghan, 2004). Además, en menores de 18 años el dolor suele presentarse en una localización bilateral, con un reflejo prominente en las zonas frontotemporales y hay un predominio de la presencia de náuseas y vómitos (Olesen et al., 2018; Straube & Andreou, 2019). Por último, los síntomas de aura son menos frecuentes con un predominio de auras de tipo visual y de localización bilateral (Ahmed et al., 2018; Olesen et al., 2018).

A pesar de tener en cuenta las características idiosincrásicas mencionadas previamente, al establecer un diagnóstico es importante destacar que existen diversas manifestaciones sintomáticas heterogéneas que incluyen síntomas físicos, vegetativos, emocionales y cognitivos. Estos síntomas pueden manifestarse tanto antes como después de la cefalea, y no se consideran parte del diagnóstico, ya que

Introducción

carecen de una explicación fisiopatológica clara en cuanto al inicio y persistencia de la experiencia de dolor (Gu et al., 2022). Esta sintomatología se asocia a una serie de fases que se suceden de manera cíclica, dando lugar al conocido ciclo de la migraña (Andreou & Edvinsson, 2019; Dodick, 2018). Así, durante un ciclo de migraña, podemos encontrar una fase previa o prodrómica, una segunda fase donde se produce el dolor asociado a la cefalea y una fase postdrómica, posterior a la resolución del dolor. De manera particular, en la migraña con aura, tras la fase prodrómica se presenta la fase de aura en la que se dan los síntomas neurológicos antes mencionados. Cada una de estas fases se asocia con síntomas específicos, aunque es importante destacar que estos síntomas no se limitan a una sola fase, sino que pueden presentarse en varias de ellas y, en algunos casos, superponerse o prolongarse en el tiempo (Gago-Veiga et al., 2021). El proceso de una crisis de migraña y la identificación de sus diferentes fases puede verse en la Figura 1.1.

Figura 1.1. Representación de las diferentes etapas de un episodio de migraña. Se indica la aparición temporal de las diferentes fases y la sintomatología característica asociada a cada una de ellas. (Gago-Veiga, 2018).



La primera fase de la migraña es la denominada *fase preictal o prodrómica*. Esta fase se hace presente entre 2-48 horas previas a la aparición de la cefalea. En ella los pacientes comienzan a notar diferentes sensaciones que son el aviso de la posible llegada del dolor. Estas sensaciones premonitoras son consideradas como conjuntos de síntomas en lo que se manifiestan síntomas autonómicos, en forma

Introducción

trastornos gastrointestinales, alteraciones de los ritmos circadianos y alteraciones vaso-vagales. Por otra parte, se pueden presentar cambios físicos en forma de exagerada rigidez muscular o cambios faciales, como la ptosis ocular. Además, pueden aparecer cambios de humor, tales como la apatía o la euforia y quejas atencionales u obnubilación (Andreou & Edvinsson, 2019; Gago-Veiga et al., 2021). Sin embargo, no se da una presencia de todos ellos de manera completa y uniforme; más bien, exhiben diversos patrones de aparición a lo largo de los episodios y varían de unos pacientes a otros (Amery et al., 1986; Laurell et al., 2016; Quintela et al., 2006; Schoonman et al., 2006). Entre los síntomas más comúnmente reportados se encuentran los bostezos, la rigidez de nuca, las náuseas, la fotofobia, la apatía e irritabilidad, así como la falta de concentración y fatiga (Cuvellier et al., 2009; Giffin et al., 2003; Schoonman et al., 2006). En el caso de la migraña infantil, los síntomas prodrómicos tienen un perfil más gastrointestinal y vegetativo, siendo los padres o el entorno del niño quienes informan y vinculan de manera más objetiva la ocurrencia de vómitos y/o palidez cutánea a la aparición inminente de episodios de cefalea (Cuvellier, 2019; Eidlitz-Markus et al., 2008; Stockburger, 2016). De igual manera, hay presencia de otra sintomatología premonitora, aunque no siempre los niños informen de ello, como el cansancio, cambios en el estado de ánimo y problemas de concentración (Cuvellier et al., 2009; Eidlitz-Markus et al., 2008; Jacobs & Pakalnis, 2019; Karsan et al., 2016; Raieli et al., 2015).

Una fase que aparece con anterioridad a la presencia de la cefalea y que es exclusiva de la migraña con aura, es la fase de aura. Aunque esta fase es previa a la aparición del dolor (entre 5-60 minutos), no es una fase premonitora en sí misma, sino una fase propia del episodio de cefalea, en la que se presentan los síntomas neurológicos reversibles de aura. La manifestación principal es el aura visual en forma de patrones zigzagueantes o destellos en un hemicampo visual, llegando finalmente a producirse escotomas de diferentes grados (Andreou & Edvinsson, 2019; Hadjikhani & Vincent, 2019; Olesen et al., 2018). Otras manifestaciones de aura con menor frecuencia de aparición pueden ser la pérdida de sensibilidad u hormigueo de las extremidades, cavidades orofaciales y las dificultades asociadas al habla y el lenguaje (Kissoon & Cutrer, 2017; Manzoni et al., 1985; Olesen et al., 2018; Vincent & Hadjikhani, 2007). En el caso de los niños, la presencia de aura es menos común. Cuando ocurre, se manifiesta de manera bilateral y con predominio de tipo visual. Las auras visuales en los niños se manifiestan y se describen como pérdida de visión binocular acompañada, en ocasiones, de alucinaciones visuales (manchas, globos, arco iris) o distorsiones visuales (metamorfopsias, macropsia,

Introducción

micropsia, macromatopsia o micromatopsia) (Ahmed et al., 2018; Balestri et al., 2018; Sophie Louise Wilcox et al., 2018).

Posteriormente, inicia la *fase de cefalea o fase ictal de dolor*. En esta etapa los síntomas predominantes son el dolor pulsátil y la localización unilateral del mismo, aunque de manera frecuente se acompaña de hipersensibilidad sensorial, náuseas y/o vómitos durante un periodo que comprende entre 2-72 horas (Andreou & Edvinsson, 2019; Olesen et al., 2018). En el caso de los niños, esta fase suele tener una duración menor, generalmente no supera las 24 horas, y el dolor se manifiesta de manera bilateral con un predominio en la zona orbitofrontal (Olesen et al., 2018).

Finalmente, tras la resolución del dolor, se pueden observar una serie de síntomas semejantes a la fase prodrómica. Esta fase es conocida como *fase postdrómica o resaca dolorosa* (Andreou & Edvinsson, 2019; Giffin et al., 2016). La diferencia radica en que, en este caso, los síntomas frecuentes son las alteraciones atencionales y quejas cognitivas, junto a una sensación de fatiga extrema. De igual manera, estos síntomas también son referidos por los niños con un predominio de pérdida de apetito y astenia (Mamouri et al., 2018).

Las fases mencionadas no suceden de manera continua e ininterrumpida. Entre el final de una fase postdrómica y la aparición de una nueva fase prodrómica, se experimenta un *período interictal o libre de dolor*, en el que no se presentan síntomas de ningún tipo. Sin embargo, es en este período donde se desarrollan factores predisponentes y de vulnerabilidad, tanto internos como externos, que pueden influir en la prevención o el aumento de la probabilidad de un nuevo episodio de migraña. Esto lo convierte en un periodo crucial en el curso de la patología (Andreou & Edvinsson, 2019).

1.2.3. Modelos Fisiopatológicos de la Migraña

Si bien es cierto que las primeras dataciones de la migraña que podemos encontrar en la literatura se remontan a la época egipcia, aún no se ha encontrado la explicación completa de los mecanismos neurales subyacentes a su etiología y fisiopatología (Buonanotte & Buonanotte, 2013). A lo largo del siglo XX se han descrito diferentes teorías fisiopatológicas de la migraña, manteniendo un debate cíclico y continuo entre la implicación de los mecanismos neurales y vasculares como responsables de su origen y mantenimiento. Las observaciones de Harold Wolff en los años cuarenta dieron preponderancia a la “Teoría Vasculard de la Migraña”. Este autor afirmaba que la vasodilatación de las arterias extra e

Introducción

intracraneales producía la activación de las fibras nerviosas que inervan dichos vasos, provocando el dolor sufrido en los ataques de migraña (Ray & Wolff, 1940; Wolff, 1963). Esta teoría daba explicación al dolor pulsátil característico en los ataques de migraña, pero no explicaba el resto de los sucesos que los acompañaban. Debido a esto y, a que se observó que la vasodilatación no era constante ni estaba sincronizada con el pulso arterial durante los episodios, la migraña comenzó a describirse como un trastorno de carácter neurovascular (Moskowitz, 1990). Así surgió la “Teoría Neurovascular”, bajo la cual la migraña y su sintomatología serían el resultado de un proceso neuronal y vascular, en el que estaría una parte fundamental de la explicación se centraría en la activación del nervio trigémino y la aparición de un proceso inflamatorio de los vasos sanguíneos meníngeos (Moskowitz, 1984; Moskowitz et al., 1979). Con esta teoría se daba explicación, no solo al dolor pulsátil característico de los ataques de migraña, sino también a otros síntomas asociados a ellas, como el proceso de sensibilización periférica y central, así como la alodinia cutánea. En la actualidad aún se mantiene vigente para explicar cómo se desencadena y mantiene el dolor (Bernstein & Burstein, 2012; R. Burstein, Cutrer, et al., 2000; R. Burstein et al., 2015; Dodick, 2018; Strassman et al., 1996).

Como se ha mencionado, en la Teoría Neurovascular destaca la importancia de la *Vía Trigémino-Vascular*. En términos actuales, la fisiopatología de la migraña involucra una compleja red de vías aferentes periféricas vinculadas con el *Sistema Trigeminal* (Goadsby & Holland, 2019; Goadsby et al., 2017). Esta red tiene un papel principal en la progresión y variabilidad de la intensidad de los síntomas de dolor de la migraña, donde los procesos de sensibilización periférica y central contribuyen decisivamente en la mayor excitabilidad y responsividad de las neuronas de la vía trigémino-vascular a nivel periférico y central. De forma concreta, la estimulación del nervio trigémino desencadena la activación de las neuronas ubicadas en el *Ganglio del Trigémino* (GT). Sus proyecciones aferentes son las encargadas de inervar las estructuras y vasos sanguíneos meníngeos, desencadenando la liberación en cascada de sustancias vasoactivas al torrente sanguíneo (como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)) extra e intracraneal, provocando así la inflamación de las meninges (Ashina, 2020; Ashina et al., 2019; Edvinsson, 2011; Goadsby et al., 1990, 2017; Goadsby & Holland, 2019; Moskowitz, 1984; Nosedá & Burstein, 2013). La excitabilidad de manera continuada de las neuronas del GT y la extraversión de sustancias vasoactivas que conlleva, da lugar a la sensibilización de los nociceptores meníngeos, fenómeno que se conoce como sensibilización periférica en la migraña.

Introducción

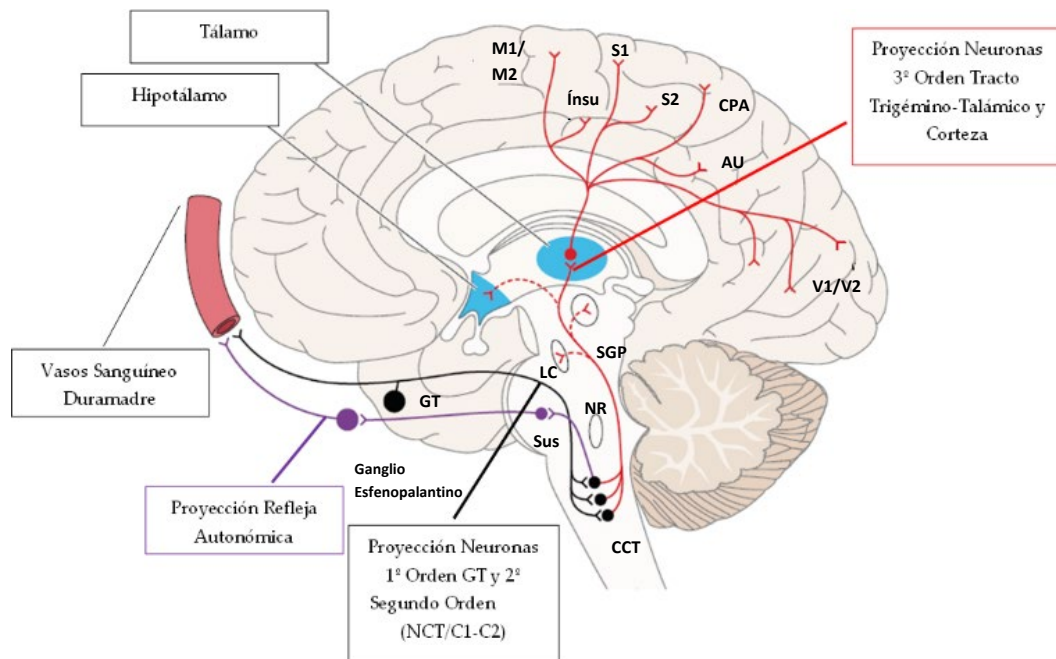
Esta sensibilización a nivel periférico se considera responsable del dolor pulsátil característico de esta afección (Bernstein & Burstein, 2012; Olesen et al., 2009; Strassman et al., 1996)

A la entrada de señales procedentes del GT se suman señales procedentes del *Complejo Trigémico Cervical de la médula espinal* (CCT), que transmite a su vez señales del *Núcleo Caudal del Trigémico* (NCT) y las secciones superiores de la médula espinal (C1/C2). Este hecho permite establecer una comunicación esencial entre el sistema nervioso periférico y el central en el procesamiento del dolor (Edvinsson, 2011; Goadsby & Holland, 2019). A partir de aquí, diversas proyecciones axonales ascendentes recorren el *Tracto Trigeminal* (TT) para terminar haciendo sinapsis con las neuronas de relevo talamocorticales (Nosedá & Burstein, 2013). Es en este punto donde se produce la *sensibilización central*, dando lugar a un aumento de la actividad espontánea neuronal y a la expansión del campo receptivo y respuesta a la estimulación inocua de áreas cutáneas cefálicas y extracefálicas, síntoma que hace referencia al fenómeno de alodinia (Burstein, Cutrer, et al., 2000; Burstein, Yarnitsky, et al., 2000; Strassman et al., 1996).

Durante su trayecto hacia el tálamo, se producen proyecciones ramificadas hacia regiones del tronco encefálico como, Médula Ventromedial Rostral (MVR), Locus Coeruleus (LC), la Sustancia Gris Periacueductal (SGP) y el hipotálamo. Estas estructuras subcorticales están involucradas en la regulación y manifestación de la naturaleza difusa y diversa de los síntomas de la migraña incluyendo el dolor y las respuestas sensoriales, afectivas, autonómicas y cognitivas. Finalmente, las neuronas de relevo talamocorticales transmiten la información sensorial a una red difusa de regiones corticales, primarias y de asociación, que incluyen áreas motoras (M1/M2), somatosensoriales (S1/S2), visuales (V1/V2) e insulares. Todas estas áreas median en los componentes sensoriales discriminativos de la migraña (intensidad y localización) y contribuyen a la naturaleza específica del dolor migrañoso, así como a la manifestación de otros síntomas como la alodinia y la fono-, foto- y osmo-fobia (Burstein et al., 2010; Goadsby & Holland, 2019; Nosedá et al., 2011). Además de las proyecciones trigémico-talámicas ascendentes, existe un reflejo autonómico trigeminal que involucra las aferencias trigeminales y el núcleo salival superior (Sus), regulando la salida parasimpática hacia la zona facial a través del ganglio, manteniendo así el proceso inflamatorio periférico y el dolor (Goadsby & Holland, 2019; Goadsby et al., 2017) (Una descripción completa de ese sistema neuro-vascular para la explicación de las bases fisiopatológicas de la migraña puede verse en Figura 1.2.)

Introducción

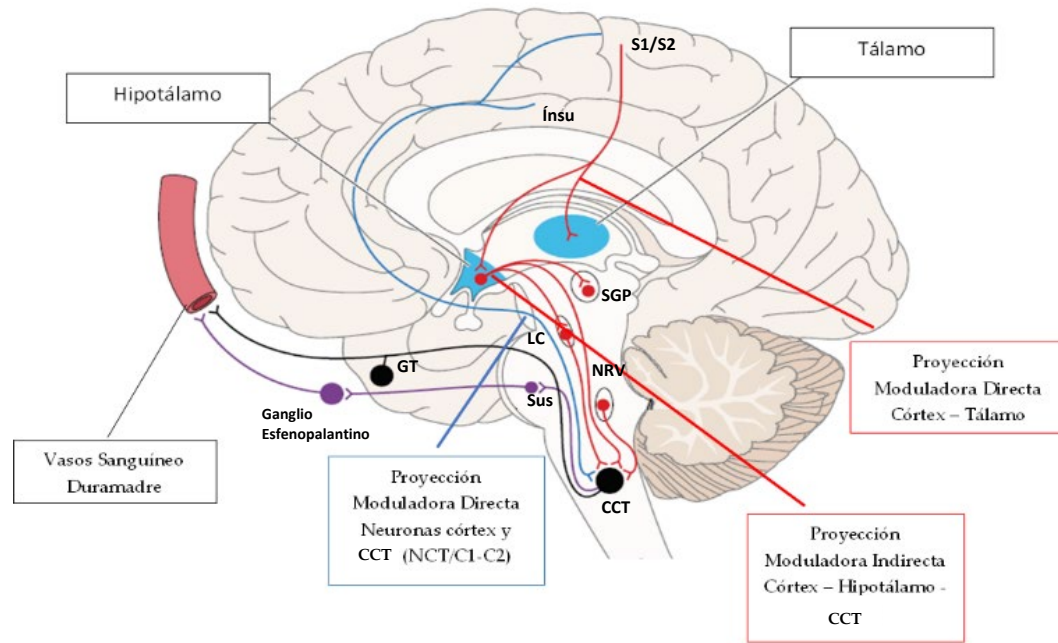
Figura 1.2. Representación anatómica del sistema trigémino-vascular y la fisiopatología de la migraña. Las entradas sensoriales periféricas se transmiten a través de proyecciones aferentes que surgen del Ganglio del trigémino, implicando a las neuronas de primer orden de este, hacia las neuronas de segundo orden situadas en el Complejo trigémino Cervical (representadas en negro). A continuación, las neuronas que parten desde el Complejo Trigémino Cervical asciende por el tracto trigeminal (representado en rojo), estableciendo conexión con las neuronas de tercer orden talamocorticales de múltiples núcleos del tálamo, finalizando en diversas áreas primarias y de asociación del córtex (representado en rojo). Además se observa una proyección refleja entre el Complejo Trigémino Cervical y el zona meníngea, a través del ganglio Esfenopalantino (representada en morado) (Goadsby et al., 2017).



Al igual que el resto de los procesos de dolor, el dolor de la migraña también está sujeto a influencias moduladoras descendentes en varios niveles. Así el CCT recibe tanto proyecciones directas desde zonas corticales (somatosensoriales y la ínsula) como proyecciones indirectas a través del hipotálamo, LC, MVR y SGP. A estas conexiones moduladoras principales se añade un circuito cortico-talámico local que puede modular el procesamiento trigémino-talámico (Goadsby et al., 2017) (Una descripción completa de las vías moduladoras endógenas del dolor en la migraña puede verse en Figura 1.3.)

Introducción

Figura 1.3. Representación de proyecciones descendentes modulatoras implicadas en el procesamiento nociceptivo de la migraña. Proyecciones modulatoras directas: proyecciones que parten desde múltiples regiones del córtex hacia el Tracto Trigémino Cervical (representada en azul). Proyecciones modulatoras indirectas: desde el córtex hacia el Tracto trigémino Cervical a través del hipotálamo, médula ventromedial rostral y el locus coeruleus. Circuito cortico-talámico local, que modula la actividad neural trigémino talámica (representada en rojo) (Goadsby et al., 2017).



Aunque la teoría neurovascular ha sido tradicionalmente el modelo fisiopatológico principal para explicar la migraña, la presencia permanente de síntomas distintos a la cefalea en los pacientes y la demanda a los clínicos al respecto de ello, ha llevado a las investigaciones recientes a generar un nuevo enfoque sobre la fisiopatología de la migraña, el cual replantea de manera parcial la teoría neurovascular. Desde este nuevo enfoque, la migraña se considera un “estado cerebral” caracterizado por un procesamiento sensorial alterado (Charles, 2013; Eller & Goadsby, 2020; Ferrari et al., 2022; Goadsby et al., 2017). Este estado sería consecuencia de actividad disfuncional en regiones del tronco cerebral y diencefálicas, tales como el hipotálamo y sus conexiones con áreas corticales (Goadsby et al., 2017). Así, esta nueva perspectiva propone que la migraña se caracterizaría por el predominio de una excitabilidad cerebral elevada, consecuencia del desequilibrio entre la acción a nivel neural de procesos excitatorios e inhibitorios que desencadenaría respuestas exacerbadas a estimulación sensorial (dolorosa y no dolorosa), incluso durante los períodos interictales (Aurora & Wilkinson, 2007; Charles, 2013; Goadsby et al., 2017). Todo ello, permite proporcionar un sustrato neural a la amplia constelación de síntomas

Introducción

que se manifiestan en la migraña, así como explorar sus complejas bases neuroquímicas, funcionales y anatómicas (Charles, 2013; Coppola, Pierelli, et al., 2007; Marina. De Tommaso et al., 2014; Stankewitz & May, 2009). De esta manera, no limitar la migraña a una perspectiva centrada exclusivamente en el dolor, abre nuevas oportunidades para la investigación experimental y el desarrollo de enfoques terapéuticos innovadores en el abordaje de esta patología (Marina. De Tommaso et al., 2014; Goadsby et al., 2017).

Las investigaciones al respecto han puesto el foco en regiones diencefálicas y su frecuente comunicación con estructuras corticales y núcleos del tronco encefálico, estructuras relevantes en la distribución y manejo de la información de carácter sensorial y nociceptiva. De esta manera, diversos estudios de neuroimagen han observado mayor actividad hipotalámica en horas previas a la cefalea (Denuelle et al., 2007). Esto ha llevado a considerar esta estructura como un componente clave en los síntomas prodrómicos autonómicos de la migraña, otorgándole un papel importante en el equilibrio de procesos autonómicos y homeostáticos, factores que parecen reflejar el estado cerebral alterado de la migraña y que pueden contribuir a la aparición de sus síntomas (Burstein et al., 2015; Eller & Goadsby, 2020). Otras investigaciones ha atribuido un papel relevante al hipotálamo, vinculado con la facilitación o amplificación de la transmisión del dolor durante las crisis (Rami Burstein & Jakubowski, 2005; Gazerani & Cairns, 2018; Nosedá et al., 2014; Shechter et al., 2002). La alteración del eje hipotálamo-tronco-encefálico, conlleva una disminución en el umbral de activación nociceptiva, permitiendo así la transmisión de la señal nociceptiva a la corteza (Burstein et al., 2015; Dodick, 2018; Nosedá et al., 2014; Nosedá & Burstein, 2013). Adicionalmente, se han hallado signos de disfuncionalidad en la estructura talámica durante los ataques de migraña, asociando este hecho con la alteración aberrante en el procesamiento sensorial (foto-, sono-, osmofobia), así como el fenómeno de alodinia en la migraña (R. Burstein et al., 2010; Charles, 2013). En esta misma línea de argumentación, estudios electrofisiológicos han reportado cambios en a nivel neural en la fase prodrómica e interictal de la migraña, reflejados en la actividad que presenta el circuito tálamo-cortical (Ambrosini et al., 2010; Coppola, Pierelli, et al., 2007; Marina. De Tommaso et al., 2014). Por tanto, una alteración en la comunicación tálamo-cortical podría ser responsable del procesamiento sensorial anómalo en la migraña y ser fundamental en la sensibilización a la estimulación sensorial (de cualquier modalidad) antes y durante las crisis (Charles, 2018; Goadsby et al., 2017; Nosedá et al., 2014). En última instancia, todas estas alteraciones observadas durante el transcurso de un ataque de migraña afectarían al procesamiento de

Introducción

información nociceptiva y la capacidad para modular el dolor (Goadsby et al., 2017; Mainero et al., 2011; Moulton et al., 2008; Russo et al., 2012; Xue et al., 2012).

1.3. PROCESAMIENTO DE ESTIMULACIÓN SENSORIAL EN MIGRAÑA: EL PAPEL DE LA ATENCIÓN Y LA EMOCIÓN.

Un entorno rico de información sensorial hace imperativa la intervención de procesos que permitan un tratamiento eficaz de la información entrante para facilitar nuestra interacción con el mundo que nos rodea. Sin embargo, este proceso no se limita a una recopilación pasiva de datos, sino que está influenciado por mecanismos atencionales que nos permiten la identificación, procesamiento y selección de información relevante, al tiempo que inhiben la información que carece de relevancia para evitar así una sobrecarga informativa (Carretié, 2021; Melero Fuentes & García Sevilla. J., 2014; Schneider & Shiffrin, 1977). Estos mecanismos comprenden, tanto procesos atencionales exógenos (automáticos o involuntarios) como endógenos (controlados o voluntarios). Como parte de los mecanismos endógenos, aquellos involucrados en la atención anticipatoria o de expectativa se nutren de las experiencias pasadas de aprendizaje para prever y adaptarnos a lo que está por llegar (Carretié, 2021; Melero Fuentes & García Sevilla. J., 2014; Schneider & Shiffrin, 1977). De esta forma, este tipo de atención anticipatoria influye de forma decisiva en la manera en que se procesa e interpreta la información esperada en una situación determinada. Además, favorecen la preparación del individuo ante la aparición de eventos futuros y la naturaleza de su significado, incrementado así el rendimiento conductual posterior (Brunia, 1999; Liang & Wang, 2003). En este sentido, los estados preparatorios pueden producir una asignación de atención distintiva hacia a la información sensorial entrante, lo que se traduce en respuestas prominentes hacia eventos relevantes y respuestas atenuadas hacia lo irrelevante (Brunia, 1999). La información que posee atributos específicos tiene un acceso prioritario al sistema cognitivo, tal y como ocurre cuando la información es inesperada y relevante biológicamente, como la estimulación emocional y la relacionada con dolor (Carretié, 2014; Carretié et al., 2009; Ploghaus et al., 2003; Wiech et al., 2008). Por tanto, los procesos de atención de expectativa son de gran relevancia para el procesamiento del dolor, ayudando al organismo a prepararse de manera efectiva ante su llegada, lo que a su vez contribuye en su percepción. La experiencia pasada y el aprendizaje previo nos permiten reconocer las claves que anticipan la aparición de estímulos aversivos, como el dolor, por lo que la anticipación al dolor interviene en su propia la modulación (Apkarian et al., 2005, 2011; Büchel, 2023; Bushnell & Low, 2013; Fairhurst et al., 2007; Johnston et al., 2012; Keltner et al., 2006; Knudsen et al., 2011;

Introducción

Legrain et al., 2012; Moseley et al., 2003; Ploghaus et al., 2003; Tracey, 2010; Turk & Dworkin, 2004; Van Damme et al., 2010; Villemure & Bushnell, 2002; Wiech et al., 2008).

Como se ha mencionado previamente, el dolor es el principal síntoma de la migraña (Ashina, 2020; Olesen et al., 2018). No obstante, cada vez hay más evidencia de que los pacientes con migraña exhiben no solo un cerebro capaz de generar dolor, sino también único para procesar información multimodal (Marina. De Tommaso et al., 2014; Schwedt, 2013). En este sentido, muchos pacientes afirman que se sienten sensibles de forma general a los estímulos ambientales (Lévêque et al., 2020). Esta singularidad se manifiesta con una alteración en el procesamiento de información sensorial en todas sus modalidades (Harriott & Schwedt, 2014; Schwedt, 2013). Diversos estudios neurofisiológicos han observado que las anomalías del procesamiento sensorial varían durante el ciclo de migraña, empeorando en los periodos preictales y con tendencia a desaparecer durante el ataque (Chen et al., 2009; Marina. De Tommaso et al., 2014; Kropp & Gerber, 1995). No obstante, algunos estudios indican que incluso entre los ataques o periodos libres de dolor las anomalías en el procesamiento de información podrían persistir (Ambrosini et al., 2003; Coppola et al., 2015, 2016, 2020; Coppola, Ambrosini, et al., 2007; M. De Tommaso et al., 2005; Di Clemente et al., 2005; Goadsby et al., 2017; Judit et al., 2000; Maleki et al., 2012; Santangelo et al., 2018). Adicionalmente, los estudios electrofisiológicos cerebrales y de neuroimagen han revelado una serie de cambios funcionales en el cerebro producidos en los periodos entre crisis de migraña que incluyen hiperreactividad a estímulos sensoriales repetidos (Harriott & Schwedt, 2014; Maleki et al., 2012) y la falta de habituación en las respuestas corticales a dichos estímulos sensoriales, ya sean nocivos o no nocivos. Estos fenómenos se han relacionado con una anómala comunicación entre el tálamo y diversas regiones de la corteza cerebral (Áfra et al., 2000; R. Burstein, Cutrer, et al., 2000; Chen et al., 2009; Coppola et al., 2009; Demarquay & Mauguière, 2016; Di Clemente et al., 2007; Evers et al., 1999; Katsarava et al., 2003; Kropp et al., 2015; Kropp & Gerber, 1993b; Morlet et al., 2014; Ozkul & Uckardes, 2002; Restuccia et al., 2012; Russo et al., 2012; Sand et al., 2009; Sand & Vingen, 2000; Schoenen, 1993; Schoenen et al., 1995; Siniatchkin et al., 2003; Tessitore et al., 2011; W. Wang & Schoenen, 1998). El mencionado funcionamiento anómalo detectado en diversas regiones neurales podría estar en la base de la alteración en el procesamiento de información, ya sea relacionada con dolor o no, característico de la migraña, pudiendo modular la percepción de dolor en los pacientes (Coppola et al., 2004; Coppola, Ambrosini, et al., 2007; Marina. De Tommaso et al., 2014; Evers et al.,

Introducción

1997; Restuccia et al., 2012, 2013; Stern et al., 2006). Sin embargo, aún no se ha establecido de manera definitiva si la hipersensibilidad hacia la información sensorial implicaría alteraciones en el procesamiento de la atención (anticipatoria o de expectativa) a estímulos inocuos o relacionados con el dolor (Masson et al., 2020).

Desde hace más de una década el uso de metodologías electrofisiológicas, tales como los potenciales evento-relacionados (PERs), ha comenzado a evidenciar lo que podrían ser alteraciones atencionales en migraña manifestadas durante los periodos interictales o libres de dolor. Así, se ha planteado que las personas con migraña podrían presentar respuestas de orientación atencionales exacerbadas (mayores amplitudes de N1, P2, P300) hacia estímulos irrelevantes reflejando una incapacidad para inhibir tal información del entorno (Demarquay et al., 2011; Golshan et al., 2022; Masson et al., 2020; Mickleborough et al., 2011, 2013, 2016; Morlet et al., 2014; Sable et al., 2017; Vilà-Balló et al., 2021). Asimismo, se ha reportado que las personas con migraña presentan mayor respuesta de orientación atencional, tanto hacia los estímulos visuales como auditivos (Golshan et al., 2022; Mickleborough et al., 2011), incluso con independencia de si son previsibles o de baja prominencia (Demarquay et al., 2011; Masson et al., 2020; Morlet et al., 2014; Sable et al., 2017; Vilà-Balló et al., 2021). Sin embargo, a pesar de que los descubrimientos señalan un déficit en la atención voluntaria en los pacientes con migraña, es probable utilicen más procesos voluntarios, particularmente de anticipación, al enfrentarse a tareas complejas y relevantes. Esto se considera como una estrategia compensatoria para manejar las respuestas del entorno, aunque con un mayor coste en términos de inversión de recursos cognitivos (Masson et al., 2020). No obstante, la relación entre los procesos atencionales alterados y la migraña aún no se comprende completamente. Las investigaciones que han explorado los procesos atencionales hacia estímulos visuales han informado de hiperexcitabilidad en las estructuras involucradas en las redes de procesamiento de la atención (Mickleborough et al., 2011, 2016). Estos hallazgos podrían confluir en que las anomalías atencionales podrían estar relacionadas con la hiperexcitabilidad cortical registrada en personas con migraña, la cual, a su vez, se ha vinculado con una mayor respuesta a la información del entorno, como se mencionó anteriormente (Barbanti et al., 2020; Masson et al., 2020). No obstante, aún no se ha descrito un correlato neurofisiológico claro de la fisiopatología de la migraña, por lo que la relación propuesta entre la hiperexcitabilidad cortical y los procesos de atención sigue siendo un interrogante que está esperando a ser resuelto.

Introducción

Por otra parte, evidencia reciente ha mostrado que los pacientes con migraña exhiben diferencias en el procesamiento emocional con respecto a población libre de patología, detectándose variaciones en la actividad electrofisiológica (Andreatta et al., 2012; Guo et al., 2020; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016; M. Wang et al., 2017; Sophie L. Wilcox et al., 2016). Se ha sugerido que existe una '*preferencia*' por la estimulación de carácter negativo (aversivos/desagradables) comparado con otros tipos de información (Andreatta et al., 2012; Ren et al., 2022; Szabó et al., 2019; Sophie L. Wilcox et al., 2016). Esto se ha demostrado por la presencia de un sesgo atencional, con mayores amplitudes de N170, en los pacientes hacia las expresiones faciales consideradas como negativas, tales como aquellas que representan ira o miedo (Andreatta et al., 2012; Ren et al., 2022; Szabó et al., 2019). Esta predisposición para atender a expresiones faciales de ira o miedo en migraña podría estar vinculada con la necesidad de priorizar aquella información relacionada con potenciales amenazas (Szabó et al., 2019). En contraposición con estos datos, otros estudios no han logrado encontrar una mayor asignación de atención de los pacientes con migraña hacia estímulos pictóricos con contenido aversivo o desagradable (Guo et al., 2020; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016). Así, estímulos pictóricos que representan escenas o expresiones emocionales provocan la misma respuesta electrofisiológica hacia estímulos positivos y negativos, durante los episodios de migraña y periodos ictéricos (mayores amplitudes de LPP) (Guo et al., 2020; Steppacher et al., 2016). Esta discrepancia de resultados podría explicarse al considerar que las personas con migraña son muy sensibles a la activación generada por un evento emocional y no únicamente a su valencia, positiva o negativa. Por tanto, pesar de la relevancia de los estímulos negativos para atraer la atención, el nivel de activación o arousal que genera la estimulación emocional en personas con migraña puede provocar respuestas cerebrales más intensas, incluso para estímulos que representan emociones positivas (Andreatta et al., 2012). Este hecho podría estar estrechamente relacionado con la elevada excitabilidad cortical observada en migraña. Así, la hiperexcitabilidad cortical podría dar lugar a una hiperreactividad sensorial hacia escenas o expresiones faciales emocionales muy activantes, con independencia de su valencia (positiva o negativa) (Andreatta et al., 2012; Szabó et al., 2019). Asimismo, se ha observado que con el aumento en la frecuencia y duración de los ataques, hay un mayor despliegue de recursos atencionales hacia estímulos positivos (Guo et al., 2020; Steppacher et al., 2016; Szabó et al., 2019). Esta respuesta ha sido interpretada como un mecanismo de distracción frente el dolor (Marina De Tommaso, Calabrese, et al., 2009; Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005).

Introducción

La migraña infantil, también se ha vinculado con alteraciones en el procesamiento de información sensorial. Se observa una mayor respuesta neural (reflejada en mayores amplitudes en P300) ante estímulos dolorosos o asociados al dolor, sugiriendo que los niños con migraña podrían mostrar un sesgo o preferencia ante este tipo de información (Zohsel et al., 2008). Sin embargo, aún no está claro si esta respuesta se presenta de la misma manera ante estímulos de diferente modalidad sensorial (auditiva y visual) y con diferente naturaleza emocional (positivos y negativos/aversivos). Se han reportado mayores amplitudes del componente P300 frente a estímulos visuales, contrastando con menores amplitudes del componente N1 en respuesta a estímulos auditivos (Buodo et al., 2004; Evers et al., 1998). Por otro lado, los niños con migraña exhiben una respuesta cortical reducida (menor hiperexcitabilidad cortical reflejada en un menor componente central negativo) ante estímulos emocionales, independientemente de su carácter agradable o desagradable. Esto sugiere un procesamiento emocional con una menor dedicación atencional hacia estímulos emocionales (Buodo et al., 2011). Esta reducción en la atención hacia estímulos emocionales parece ser un fenómeno general en niños con migraña desde la infancia. Algunas teorías sugieren que la maduración cortical puede tener un papel modulador en estos hallazgos, planteando la posibilidad de un proceso de maduración más avanzado en el procesamiento emocional en niños con migraña. La limitada y no concluyente evidencia sobre el procesamiento cognitivo atencional, emocional y del dolor en niños con migraña se debe en gran medida a que los niños se encuentran en constante desarrollo de los procesos relacionados con el control de la atención y las emociones, y en última instancia, del dolor (Abundis-Gutiérrez et al., 2014; Rueda et al., 2004; Solomon et al., 2012).

Toda la evidencia que versa sobre el procesamiento de información, atencional y/o emocional conduce a la existencia de un funcionamiento anómalo en la actividad neuronal en la migraña. Así, una mayor excitabilidad cortical y déficits de funcionalidad entre regiones cerebrales corticales, talamocorticales y del tronco encefálico relacionadas con el procesamiento del dolor, la cognición y las emociones, parecen ser el sustrato neural de las alteraciones observadas en el procesamiento sensorial, cognitivo y emocional de la migraña, lo que posiblemente conlleve a un procesamiento alterado del dolor (Apkarian, 2008; Coppola et al., 2009, 2020; Coppola, Pierelli, et al., 2007; Demarquay & Mauguière, 2016; Maleki et al., 2012; Mickleborough et al., 2014; Nosedá & Burstein, 2013; Schwedt et al., 2014a). Sin embargo, aún no se ha logrado describir con precisión los mecanismos atencionales y emocionales asociados a la migraña, ni como se pueden vincular

Introducción

con la respuesta de dolor. Dedicar esfuerzos a explorar el papel de los procesos de expectativa o atención anticipatoria en migraña podría ser muy importante, por su gran relevancia en el procesamiento y modulación del dolor (Wiech et al., 2008). Es necesario dar respuesta a cómo estos procesos se manifiestan en la migraña y qué implicación, tanto funcional como clínica, tienen en la patología. Esta necesidad es aún más prioritaria en población infantil, etapa evolutiva del individuo en la que es esencial poseer la mayor evidencia posible con la que abordar la patología de la manera más eficaz.

1.4. ACTIVIDAD ELECTROFISIOLÓGICA ASOCIADA A LA VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE: ¿CÓMO SE RELACIONA CON LA MIGRAÑA?

El uso de técnicas de Electroencefalografía (EEG) ha resultado ser una metodología ampliamente empleada en el estudio de la actividad cortical en la migraña (Ambrosini et al., 2010). El estudio de PERs, sin desvirtuar el uso de otras técnicas electrofisiológicas, ha sido uno de los métodos más empleados a la hora de explorar aspectos del procesamiento de información sensorial asociados a la migraña, al ser una técnica capaz de medir respuestas neurales que ocurren de manera rápida durante el procesamiento de la información (Luck & Kappenman, 2017).

La Variación Negativa Contingente (VNC) ha sido uno de los componentes más estudiados en el contexto de la migraña. A pesar de las observaciones sobre sus cambios en relación con la migraña, su función específica en relación con los procesos a los que está vinculada ha sido explorada de forma muy escasa. La relación entre el índice electrofisiológico de la VNC y los procesos de atención anticipatoria hacia la información entrante (con naturaleza emocional y vinculada a dolor o no) permanece aún sin tener una explicación clara en la migraña. Esta brecha de conocimiento es notable, especialmente en los pacientes infantiles. Como se mencionó anteriormente, los procesos de anticipación y expectativa pueden estar vinculados a la sintomatología de la migraña y, por lo tanto, podrían ser cruciales para comprender la relación entre la actividad eléctrica cerebral y los episodios de migraña. Examinar si esta variación puede ser predictiva en la detección y comprensión de la migraña, es de suma importancia para los objetivos de nuestra investigación. Por lo tanto, en las secciones subsiguientes se abordarán los aspectos relacionados con la VNC y su relación con la migraña.

Introducción

1.4.1. Variación Negativa Contingente como índice electrofisiológico

La Variación Negativa Contingente fue descrita por primera vez en 1964 por Walter y colaboradores (Walter et al., 1964), como una deflexión negativa tardía. Estos autores observaron la aparición de dicha onda en el intervalo entre la presentación de dos estímulos, siendo el primero (S1 o Warning) un anuncio o aviso de la llegada inminente de otro estímulo (S2 o Imperative), el cual requería la ejecución de una respuesta motora. Este procedimiento o *paradigma S1-S2* ha sido utilizado de forma repetida como tarea para la elicitación de la VNC (Walter et al., 1964). La aparición de dicha onda se ha asociado a la puesta en marcha de procesos de atención anticipatoria, motivación y preparación motora (Segalowitz & Davies, 2004; Tecce, 1972; Walter et al., 1964), estando su origen vinculado con el funcionamiento de la red de atención fronto-parietal (Gómez et al., 2007), pero también posee influencias de áreas subcorticales, en concreto provenientes del tálamo (Bastiaansen & Brunia, 2001). Tras su descubrimiento y estudio detallado se pudo distinguir la presencia de dos subcomponentes bien diferenciados durante intervalos de presentación de estímulos superiores a 1,5 segundos. Por un lado, se describió un subcomponente de aparición temprana (en inglés, *early CNV*), con inicio alrededor de los 500ms posteriores a la presentación del S1 y mayor amplitud en zonas fronto-centrales del cuero cabelludo (Carretié et al., 2001; Gómez et al., 2003; Loveless & Sanford, 1974b; Rohrbaugh et al., 1976). Esta fase temprana del componente VNC se vincula con los procesos de atención anticipatoria o expectativa hacia la llegada de S2, y su origen neural se ubica en áreas prefrontales. Este componente se ha relacionado con la actividad de las vías noradrenérgicas (Birbaumer et al., 1990; Gómez et al., 2003; Rohrbaugh & Gaillard, 1983). Por otro lado, alrededor de los 800ms tras la presentación de S1, se describió el componente tardío de VNC (en inglés, *late CNV*), con una distribución más prominente en zonas parieto-occipitales del cuero cabelludo (Loveless & Sanford, 1974b; Rohrbaugh et al., 1976). Dicho subcomponente mantiene su amplitud negativa hasta la aparición del estímulo S2, por lo que se ha asociado más a un proceso de preparación motora, requerido cuando se solicita dar una respuesta adecuada a dicho estímulo (Rohrbaugh et al., 1976). En este caso, su origen neural se ha vinculado con áreas más posteriores que implican zonas motoras y parietales, estando bajo el control de las vías dopaminérgicas (Birbaumer et al., 1990; Gómez et al., 2003; Rohrbaugh & Gaillard, 1983; Rosahl & Knight, 1995). La participación de diversas regiones cerebrales en su generación podría indicar que su significado funcional no se asocie de manera exclusiva con el proceso de preparación motora sino, también con otro tipo de procesos anticipatorios. En el caso de la población

Introducción

infantil, la evidencia acerca de la VNC es algo más escasa, por lo que la forma de presentación del componente y los hallazgos sobre los procesos de atención de expectativa y preparación motora que suelen estar asociados han sido más discrepantes. Algo que sí parece contar con un mayor consenso es que la presentación de la VNC es dependiente de la edad del individuo (Bender et al., 2005, 2007; Loveless & Sanford, 1974a; Segalowitz et al., 1992a, 2010; Segalowitz & Davies, 2004; Tecce, 1972). En este sentido, la aparición del componente en los niños difiere temporalmente y a nivel topográfico de la aparición en adultos, encontrándose de forma más temprana, en torno a los 300-450ms (Flores et al., 2009; Jonkman et al., 2003; Jonkman, 2006) y en zonas más frontales (Flores et al., 2009). Se han observado mayores amplitudes de la VNC con el aumento de la edad del individuo, lo que podría relacionarse con la maduración cortical de las áreas frontales, lo que llevaría asociada una mejora en la capacidad de anticipar la aparición de sucesos (Flores et al., 2009; Mozolic et al., 2004; Segalowitz et al., 1992a, 2010; Segalowitz & Davies, 2004). En la década de los 70, Walter y colaboradores hicieron ya algunos apuntes respecto a esto, haciendo referencia a que la VNC parecía estar ausente en niños menores de tres años y, a partir de esa edad, su aparición parecía estar asociada a la motivación que presentara el niño ante la tarea en curso. Estudios realizados en décadas posteriores han corroborado de alguna manera lo que ya planteó Walter (Tecce, 1971; Walter, 1965). Así, se ha observado que la presencia de la VNC se da manera paulatina durante la infancia y la adolescencia, entre los 6 y 18 años, con un punto crítico alrededor de los 15 años, edad donde el patrón de la VNC comienza a ser semejante a los adultos (Bender et al., 2005; Jonkman et al., 2003; Jonkman, 2006; Segalowitz et al., 1992a). Además, se ha establecido que en la primera infancia el subcomponente temprano de la VNC presenta una amplitud prominente relacionada con la presencia de una elevada excitabilidad cortical, necesaria para un buen procesamiento de la información (Bender et al., 2002, 2005, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999). En contraposición, las amplitudes de la VNC tardía comienzan a ser más prominentes en la adolescencia, debido la trayectoria de maduración que siguen las estructuras frontales y la influencia que ejercen en el funcionamiento de otros circuitos moduladores cortico-talámicos (Bender et al., 2005; Birbaumer et al., 1990; Klorman & Bentsen, 1975; Segalowitz & Davies, 2004). Esta discrepancia en el patrón de la VNC respecto a los adultos, no implica que los niños tengan necesariamente un peor desempeño en los procesos que entraña la VNC, más bien que, debido a esta falta de maduración frontal, se establecen compensaciones

Introducción

reflejadas en menores amplitudes y topografías relativamente diferentes del componente (Segalowitz & Davies, 2004).

La exploración de la VNC no solo ha permitido revelar su patrón de aparición en asociación con procesos cognitivos y motores en niños y adultos, sino que ha demostrado que el patrón de la VNC es sensible a la información de las señales que la elicitan. En concreto, la amplitud de la VNC temprana parece ser susceptible a la naturaleza emocional de la estimulación presentada (negativa o positiva), así como a aspectos tales como la modalidad sensorial (visual o auditiva), la intensidad, la duración y la relevancia de los mismos (Gaillard, 1976; Loveless & Sanford, 1975; Tecce, 1972). Además, de la complejidad o capacidad predictiva y motivacional implicada en la tarea específicamente diseñada, puede comprometer la manera en la que la VNC se presenta (Birbaumer et al., 1990; Carretié et al., 2001; Gaillard, 1976; Klorman & Bentsen, 1975; Poon et al., 1974). Respecto a la relevancia que puedan implicar los estímulos utilizados para la obtención de la VNC, los estímulos emocionales provocan un efecto de modulación afectiva que se ha relacionado con la expectativa, principalmente reflejada en la VNC temprana. Los datos al respecto han demostrado que este subcomponente es sensible a las señales que indican la aparición posterior de estímulos emocionales (Carretié et al., 2001; Mercado et al., 2007; Yee & Miller, 1988), observándose un incremento en su amplitud ante la aparición de estímulos activantes y con significado emocional (Babiloni, Arendt-Nielsen, et al., 2004; Carretié et al., 2001, 2004; Mercado et al., 2007). No obstante, el grado de predictibilidad del valor afectivo que aporte S1 ante la aparición de S2 (Carretié et al., 2001; Hart et al., 2012; Klorman & Bentsen, 1975; Zhang et al., 2021) ha llevado a observar patrones de VNC opuestos, en los que la naturaleza emocional positiva del estímulo provoca amplitudes más elevadas en el componente temprano que los estímulos negativos (Battaglini et al., 2017). Estos datos reflejan la interacción existente entre los procesos emocionales y atencionales, mecanismos de gran relevancia cuando es necesario afrontar situaciones que implican contenido afectivo o emocional, como el dolor (Mercado et al., 2007).

Como se mencionó previamente, en el procesamiento del dolor intervienen distintos mecanismos cerebrales que implican procesos emocionales y atencionales (la anticipación del dolor) que pueden modular (incrementando o disminuyendo) la experiencia dolorosa (Legrain et al., 2012; Van Damme et al., 2010; Wiech et al., 2008). Sin embargo, y a pesar de que la VNC es un índice que se asocia por excelencia a los procesos de atención anticipatoria, su estudio en patologías de

Introducción

dolor crónico es muy escaso. Algunos datos han indicado alteraciones en la amplitud de la VNC en pacientes con diversas patologías de dolor crónico, asociando los cambios a una actividad alterada de regiones fronto-parietales y una disfunción en el aprendizaje asociativo (Barjola et al., 2022; Brown et al., 2014). Se ha asociado esta alteración con la dificultad para el uso efectivo de señales contextuales relacionadas con el dolor y la movilización subsiguiente de recursos atencionales hacia eventos dolorosos (Barjola et al., 2022; Brown et al., 2014; Kaji et al., 1995; Kropp & Gerber, 1993a; Rizzo et al., 1985; Siniatchkin et al., 1998). Por tanto, y debido a que la migraña constituye un trastorno donde el dolor se muestra como el principal síntoma, a continuación, se expondrán los principales hallazgos sobre la modulación de la VNC en migraña.

1.4.2. Manifestación y significado funcional de la Variación Negativa Contingente en Migraña

El estudio de la VNC en relación con la migraña suscitó gran interés en las pasadas décadas mostrando de forma consistente la presencia de diversas alteraciones en estos pacientes. Los hallazgos principales destacan que los pacientes con migraña presentan mayores amplitudes de la VNC que personas sin patología, siendo estas diferencias más notables en la VNC temprana (Kropp & Gerber, 1993b; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). La amplitud de este componente parece verse afectada por diversas variables, entre las que se encuentra la aparición cíclica de síntomas de la patología (Kropp & Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Concretamente, se han observado mayores amplitudes en los días previos al inicio de la fase ictal, sugiriendo que la VNC podría considerarse como un índice neural asociado a la migraña (Kropp & Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Las mencionadas fluctuaciones cíclicas de la VNC se han asociado con el fenómeno de la hiperexcitabilidad cortical descrito en la migraña (Ambrosini et al., 2010; Ambrosini & Schoenen, 2003; Bastiaansen & Brunia, 2001; Birbaumer et al., 1990; Brunia & van Boxtel, 2001; Coppola et al., 2013; Mulder et al., 2001; Nagai et al., 2004; Schoenen, 1996). Además, se ha observado una conexión entre factores externo e internos, como factores hormonales, psicológicos, farmacológicos o genéticos, precipitantes de la migraña podrían influir en la modulación de la VNC y por consiguiente en su manifestación clínica (Gerber et al., 2002; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Estudios llevados a cabo con familias de pacientes con migraña han observado que familiares sin ningún síntoma clínico ni diagnóstico de migraña presentan patrones alterado de la VNC similares (Gerber et al., 2002; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000;

Introducción

Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006). Del mismo modo, las variaciones hormonales endógenas en mujeres con migraña, fluctuación en los niveles de estrógenos, tienen un impacto significativo en la excitabilidad cortical y en las amplitudes de la VNC, aumentando el riesgo de sufrir episodios de migraña (Darabaneanu et al., 2008; Nagel-Leiby et al., 1990; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006). Situaciones de estrés o incertidumbre, desencadenante típico de los ataques de migraña, han demostrado generar mayor reactividad neurofisiológica plasmada en mayores amplitudes de la VNC en pacientes con migraña (Mulder et al., 2002; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006). Además, el uso de fármacos de forma preventiva dirigidos al control de la excitabilidad cortical (como antiepilépticos o betabloqueantes) han mostrado potencial para modular la amplitud de la VNC, junto con la mejora de los síntomas clínicos de la migraña (Marina. De Tommaso et al., 2008; Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007). Asimismo, los enfoques de tratamiento no farmacológico, como el ejercicio físico o técnicas de relajación, con las que se persigue de manera indirecta el control de la excesiva excitabilidad cortical en migraña, parecen beneficiar no solo los aspectos clínicos, sino también a la manifestación de índices cerebrales como la VNC (Keller et al., 2016; Meyer et al., 2016; Overath et al., 2014; Siniatchkin et al., 2011).

En lo que concierne a la población infantil con migraña, la mayor parte de la escasa evidencia actual confirma la existencia de mayores amplitudes en la VNC, aunque su patrón de modulación difiere del encontrado en adultos. En el caso de los niños, la aparición de mayores amplitudes en la VNC temprana se produce en conjunción con la aparición de diferencias entre pacientes infantiles y controles, observándose también en la etapa tardía del componente (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010). De la misma forma, se han detectado claros cambios en la amplitud de la VNC asociados al ciclo de la migraña, mostrando mayores amplitudes en días previos a una crisis. Sin embargo, la normalización de este índice en los niños se produce de forma abrupta e incluso comienza a revertirse durante el inicio de la crisis de la migraña y no durante la fase de remisión del dolor, como ocurre en los adultos (Siniatchkin et al., 2010). Por último, la evidencia sobre la influencia de factores, tanto de índole interna (vulnerabilidad genética y hormonales) como externa (psicológicos y farmacológicos) que puedan modular la VNC en niños es escasa o inexistente (Gerber et al., 2002; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin et al., 2011). Un aspecto muy relevante para considerar en la población infantil es la influencia del patrón de desarrollo y maduración neural que puede regular de forma decisiva la forma

Introducción

en que se manifiesta a la actividad electrofisiológica cerebral vinculada al componente VNC (Bender et al., 2002, 2005, 2007; Flores et al., 2009; Jonkman et al., 2003; Jonkman, 2006; Oelkers-Ax et al., 2008; Segalowitz et al., 1992a, 2010; Segalowitz & Davies, 2004).

El primer estudio de esta tesis abordará con precisión todo lo mencionado en estos últimos aportados. Sin embargo, es crucial resaltar que la limitada investigación dirigida a explorar el papel funcional de la VNC en la migraña plantea un obstáculo para llegar a conclusiones sólidas e interpretaciones al respecto. Además, la ausencia de investigaciones recientes, especialmente en niños, y la falta de una conexión clara entre las alteraciones de la VNC y la patología son aspectos fundamentales que subrayan la necesidad de profundizar en esta área. En resumen, explorar posibles nexos entre las alteraciones en la VNC y los procesos cognitivos, como la atención anticipatoria o de expectativa, así como los aspectos emocionales dentro del contexto de la migraña, representa un amplio campo de estudio que aún no ha sido suficientemente investigado. Esta brecha de conocimiento es la razón principal por la cual la presente Tesis se enfoca en explorar y caracterizar la VNC en el contexto específico de la migraña infantil.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Tras lo anteriormente expuesto, la presente Tesis Doctoral tiene como objetivo general explorar el patrón de la VNC asociado a la migraña infantil, como posible marcador electrofisiológico vinculado con los fenómenos de excitabilidad cortical e hipersensibilidad sensorial, característicos de la patología. Para abordar este objetivo se han planteado tres estudios. El primer estudio incluyó una revisión exhaustiva sobre el papel de VNC en pacientes adultos y niños con migraña, el cual ha servido de base para el planteamiento de los estudios empíricos de la tesis doctoral. En ellos se ha explorado el componente de la VNC en niños con migraña, mediante el uso de estimulación de diferente modalidad sensorial (auditiva y visual) y con distinto significado emocional. Los objetivos e hipótesis específicos asociados a cada uno de los estudios mencionados se exponen a continuación.

OBJETIVO 1

Explorar de manera exhaustiva las características de la VNC en la migraña, con el propósito de comprender a fondo este fenómeno y su relevancia funcional en el ciclo migrañoso. Se ha abordado el análisis de la VNC y sus subcomponentes (temprano y tardío) considerando diferentes grupos de edad (adultos y niños). Adicionalmente, se ha examinado el papel potencial de distintos factores moduladores (los relacionados con las fases cíclicas de la migraña, vulnerabilidad genética, desequilibrio hormonal, influencias conductuales y tratamientos farmacológicos) sobre este índice electrofisiológico vinculado a la migraña. Para ello, se llevó a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica que permitiera la consecución de dicho objetivo.

OBJETIVO 2

Explorar el patrón electrofisiológico del componente VNC (en sus fases temprana y tardía), en niños con migraña sin aura y niños sin patología de dolor, asociado a respuestas de anticipación hacia estimulación auditiva de diferente frecuencia sonora (alta y baja), por su distinta capacidad para generar hipersensibilidad sensorial en migraña.

Hipótesis 2a

De acuerdo con la literatura previa, se espera observar diferencias en la amplitud de la VNC temprana (no así en la VNC tardía) entre niños con migraña sin aura y niños sanos, como reflejo de mayor asignación de recursos de atención anticipatoria hacia la aparición de estimulación sensorial auditiva.

Hipótesis 2b

De manera específica, se espera que la naturaleza del estímulo auditivo afecte a la VNC temprana en niños con migraña sin aura, manifestándose con una mayor amplitud ante estímulos de alta frecuencia en comparación con los de baja frecuencia. Dicha predicción se vincula con la marcada hipersensibilidad sensorial hacia estímulos más intensos o salientes descrita en la migraña.

OBJETIVO 3

Explorar la modulación del componente VNC (especialmente en su fase temprana) en relación con procesos de atención de expectativa hacia estimulación pictórica de distinta valencia emocional: dibujos de caras sonrientes (emojis felices) y dibujos de caras con expresión de dolor (emojis de dolor) en niños con migraña sin aura y niños sin patología de dolor.

Hipótesis 3a

Se espera observar una mayor amplitud de la VNC temprana para el grupo de niños con migraña en comparación con los niños sin patología de dolor.

Hipótesis 3b

Concretamente, se espera que la modulación observada en la VNC (en su fase temprana) se relacione con la naturaleza emocional de los estímulos de próxima aparición. Es decir, la aparición de estímulos de valencia negativa, o emojis con expresión de dolor, generarán el despliegue de recursos vinculados a la atención de expectativa en mayor medida que los estímulos con valencia positiva.

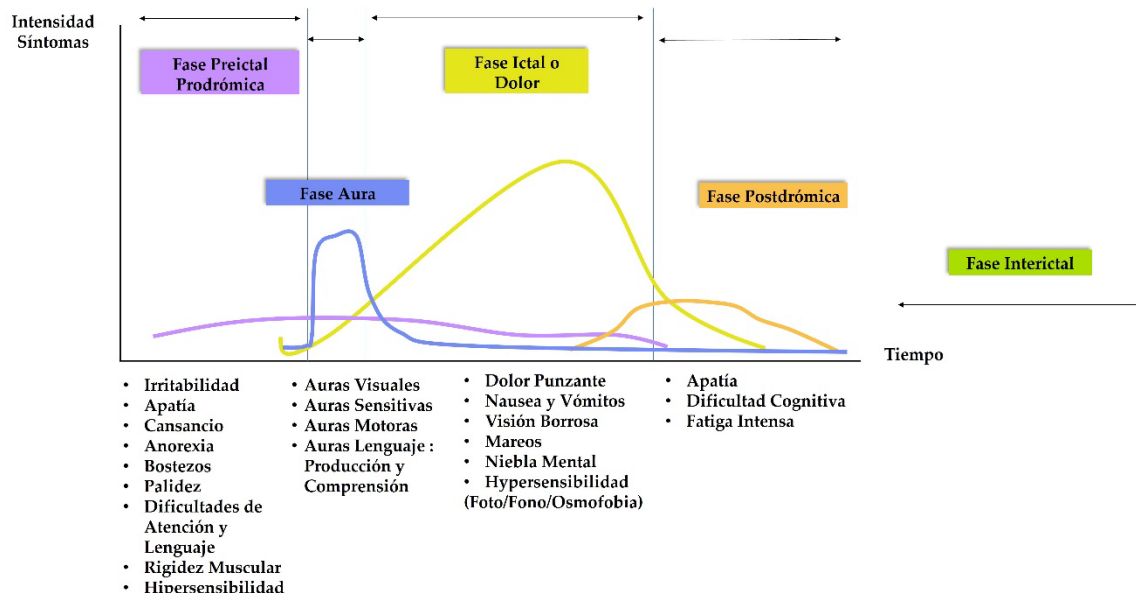
3. PRIMER ESTUDIO: Revelando el papel de la Variación Negativa Contingente (CNV) en la Migraña: Una Revisión de Estudios Electrofisiológicos en Adultos y Niños

3.1. INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico común caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza intenso y pulsátil, que pueden durar varias horas o días (Olesen et al., 2018). Además del dolor, la migraña suele ir acompañada de otros síntomas como náuseas, vómitos e hipersensibilidad a estímulos sensoriales (fotofobia, osmofobia o fonofobia) (Goadsby et al., 2017; Olesen et al., 2018). Los pacientes también reportan otras alteraciones incapacitantes, como trastornos físicos, cognitivos y emocionales, ya sea antes, durante o después de los ataques de dolor de cabeza (Dodick, 2018). Esta sintomatología concomitante se presenta de manera cíclica a través de una serie de fases. Así, el ciclo de la migraña comienza con una fase preictal o prodrómica, que implica síntomas físicos y emocionales experimentados unos días u horas antes del inicio del dolor. Le sigue una fase ictal cuando ocurre el dolor pulsátil. Finalmente, el ciclo termina con la resolución del dolor durante la fase postdrómica (Dodick, 2018). Específicamente en la migraña con aura, se presenta lo que se conoce como aura, una fase distinguible en la que suelen aparecer síntomas neurológicos transitorios, visuales, somatosensoriales, motores y del habla (Dodick, 2018). Además, hay un periodo variable de tiempo (o fase interictal) sin presencia de sintomatología clínica entre los ataques (Dodick, 2018) (una representación gráfica detallada del ciclo de la migraña se muestra en la figura 3.1)

Primer Estudio

Figura 3.1. Representación de las diferentes fases del ciclo de la migraña, junto con los síntomas más comunes y su duración.



Según la tercera Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea (ICDH-3), se pueden diagnosticar dos tipos principales de migraña: migraña sin aura y migraña con aura. Esta última se caracteriza por la presencia del fenómeno de aura. Por otro lado, los pacientes diagnosticados con migraña sin aura a menudo refieren dolor pulsátil y unilateral, así como la presencia de hipersensibilidad sensorial. A pesar de que la migraña, particularmente la migraña sin aura (Feigin et al., 2019; Stovner et al., 2022), constituye una afección clínica común, alcanzando altas tasas de prevalencia tanto en niños como en adultos (7-10% y 14%, respectivamente) (Stovner et al., 2022), su patogénesis aún no se comprende completamente y su causa raíz sigue siendo desconocida (Ashina et al., 2019; Dai et al., 2021; Goadsby et al., 2017).

Durante varias décadas, se han propuesto procesos neurales y vasculares como base del sustrato neurobiológico de la migraña (Goadsby et al., 2017), basándose en la Teoría Neurovascular (Strassman et al., 1996). Esta propuesta asignó un papel crítico al Sistema Trigémico-Vascular en el origen y mantenimiento de las migrañas, así como muchos de sus síntomas clínicos relacionados con el dolor, como la naturaleza pulsátil del dolor o la alodinia extracraneal, entre otros (Bernstein y Burstein, 2012). Sin embargo, perspectivas recientes argumentan que la migraña puede entenderse mejor como un trastorno neuronal 'puro' (Charles, 2013; Goadsby et al., 2017). La presencia de hiperexcitabilidad cortical junto con la alteración de la conectividad funcional (desincronización) entre diferentes regiones cerebrales (Charles, 2013; De Tommaso et al., 2014, 2021) ha llevado a los

Primer Estudio

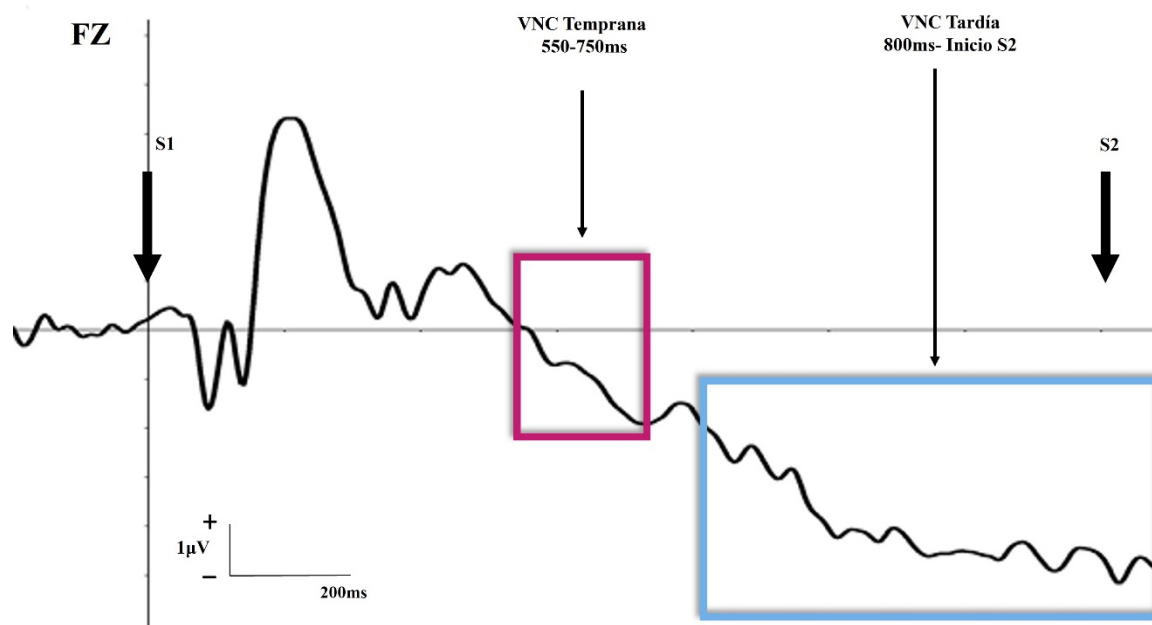
expertos a considerar la migraña como un "estado cerebral alterado" (Charles, 2013; Coppola et al., 2007; Goadsby et al., 2017). Se piensa que este estado alterado del cerebro puede ser el resultado de cambios funcionales y homeostáticos en el tronco cerebral y el hipotálamo (Coppola et al., 2007; De Tommaso et al., 2021; Goadsby y Holland, 2019). En particular, los desequilibrios homeostáticos en la síntesis y liberación de catecolaminas a nivel del tronco cerebral conducirían a la hiperactivación de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas como parte del bucle trigémino-talámico-cortical (Birbaumer et al., 1990; Nosedá y Burstein, 2013). Estas alteraciones se han observado en el funcionamiento de las regiones cerebrales involucradas en la regulación de la información sensorial y los sistemas de señalización del dolor (Coppola et al., 2007; De Tommaso et al., 2021; Goadsby y Holland, 2019), lo que podría contribuir al inicio y persistencia de los síntomas de hipersensibilidad sensorial que caracterizan la migraña (De Tommaso et al., 2014, 2021). En este sentido, varias investigaciones han documentado que los pacientes con migraña muestran una respuesta anormal a la estimulación sensorial, incluso durante períodos interictales (Ambrosini et al., 2003; Charles, 2013; Coppola et al., 2007; De Tommaso et al., 2014) 2014).

Los registros electroencefalográficos (EEG) han sido los métodos más utilizados para estudiar la excitabilidad cortical en la migraña (Ambrosini et al., 2003, 2010; Coppola, Iacovelli, et al., 2013; De Tommaso et al., 2021). Específicamente, se han examinado los Potenciales Relacionados con Eventos (PERs), resaltando que los pacientes exhiben respuestas neurales anormales que sugieren un deterioro en el procesamiento de la información (Böcker et al., 1990; Coppola et al., 2007; De Tommaso et al., 2014). Uno de los componentes de PERs más estudiados en la migraña ha sido la Variación Negativa Contingente (VNC) (Böcker et al., 1990; De Noordhout et al., 1986; Kropp y Gerber, 1993a, 1998; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Siniatchkin et al., 2010; Tian et al., 2019). Esta forma de onda ocurre típicamente debido a la aparición de un estímulo esperado (S2), señalado por uno previo (S1) (ver Figura 3.2: VNC durante el paradigma de expectativa S1-S2). La VNC se caracteriza por un cambio negativo lento y tardío compuesto por dos subcomponentes o fases de procesamiento diferentes: (1) la CNV temprana que ocurre entre 550-750ms desde el inicio de S1; (2) la CNV tardía, onda más prolongada que comienza alrededor de los 800 ms después del inicio de S1 (Brunia, 1999; Brunia y van Boxtel, 2001). La VNC temprana (máxima en áreas frontales del cuero cabelludo) se ve potenciada por tareas o eventos que requieren la asignación de atención anticipatoria, como aquellas que involucran características emocionales, como es el caso de la estimulación negativa o relacionada con el dolor

Primer Estudio

(Carretié et al., 2001; Hart et al., 2012; Klorman y Bentsen, 1975; Mercado et al., 2007; W. Zhang et al., 2021). Los datos de investigaciones sobre migraña han relacionado la VNC temprana con el nivel de excitabilidad cortical subyacente en la activación del bucle estriado-talámico-cortical (Ambrosini et al., 2010; Ambrosini y Schoenen, 2003; Bastiaansen y Brunia, 2001). Por otro lado, la VNC tardía (máxima en sitios centrales del cuero cabelludo) se ha relacionado con la preparación motora para la estimulación próxima. Sin embargo, el significado funcional de la VNC en la migraña está lejos de estar definida.

Figura 3.2 Representación esquemática gráfica (en el electrodo Fz) de la latencia, polaridad y amplitud de los componentes PER de la CNV temprana y tardía durante una tarea S1-S2. El cuadro morado representa la CNV temprana (550-750 ms) y el cuadro azul representa la CNV tardía (800 ms - inicio de S2).



Varias investigaciones han indicado que pacientes con migraña, especialmente adultos que sufren de migraña sin aura, muestran dos fenómenos bien definidos: (1) amplitudes de CNV más altas (Böcker et al., 1990; De Noordhout et al., 1986; Kropp y Gerber, 1993b, 1995; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Siniatchkin et al., 2010) y/o (2) un déficit de habituación de CNV (Kropp et al., 2015; Kropp y Gerber, 1998; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000) en comparación con individuos sanos. Por lo tanto, ambas señales de CNV se han propuesto como posibles marcadores neurales asociados con los ataques de migraña futuros (Kropp y Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Sin embargo, hasta la fecha, todavía

Primer Estudio

se observan algunas inconsistencias con respecto a la modulación de la CNV en varios niveles. Por ejemplo, los subcomponentes de CNV (Temprana y Tardía) parecen verse afectados de manera diferente en la migraña, y su relación con la sintomatología clínica de la enfermedad aún no está clara. Además, se ha observado que las variaciones en la amplitud de CNV y la habituación no son constantes a lo largo de las fases de la migraña y la progresión de la enfermedad (Kropp et al., 2015; Kropp y Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000), mostrando amplitudes más altas y una habituación reducida durante los días previos al inicio de un ataque (Kropp y Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000) y restableciéndose en las fases ictal y postdromica (Siniatchkin, Gerber, et al., 2000), lo cual no ha recibido una interpretación funcional.

Además, es importante considerar el potencial efecto modulador de diferentes factores, como el desequilibrio hormonal, influencias psicológicas, tratamientos farmacológicos e incluso aspectos de vulnerabilidad genética, en la medida de la VNC en la migraña y sus manifestaciones clínicas (Bender et al., 2002; Darabaneanu et al., 2008; De Tommaso et al., 2008; Dixon, 1999; Gerber et al., 2002; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Kropp & Gerber, 1998; Mulder et al., 2001, 2002; Nagel-Leiby et al., 1990; Page et al., 2021; Schoenen, 1986; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2001, 2010; Siniatchkin, Averkina y Gerber, 2006).

Las variaciones endógenas en los niveles hormonales (es decir, ciclo menstrual y embarazo) parecen influir en la actividad electrofisiológica cerebral y tener un impacto en las amplitudes de VNC y la habituación en mujeres que padecen migraña en función de sus niveles de estrógeno (Darabaneanu et al., 2008; Nagel-Leiby et al., 1990; Pelayo-González et al., 2023; Siniatchkin, Averkina y Gerber, 2006). En cuanto al papel de los factores psicológicos, situaciones estresantes, inciertas o amenazantes también se han asociado con mayores amplitudes de VNC en personas con migraña (Keller et al., 2016; Mulder et al., 2002; Siniatchkin, Averkina y Gerber, 2006); sin embargo, datos inconclusos sobre su relación con la VNC, así como sus implicaciones clínicas en la patología, han dificultado llegar a conclusiones sólidas.

Por otro lado, se ha considerado el uso de tratamientos preventivos como un factor modulador potencial de la VNC en la migraña. En este sentido, se ha vinculado a fármacos que intervienen en procesos de excitabilidad neuronal, como antiepilépticos y betabloqueantes (De Tommaso et al., 2008; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007), o aquellos que actúan en la regulación de la serotonina

Primer Estudio

(por ejemplo, triptanes) (Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001), con la modulación de la VNC en pacientes con migraña. Sin embargo, los efectos de diferentes tratamientos farmacológicos en la VNC son variados. Mientras que los betabloqueantes inducen mejoras generales en la amplitud de la VNC (Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007), los antiepilépticos y triptanes actúan específicamente sobre la VNC temprana (De Tommaso et al., 2008; Mulder et al., 2001) o la VNC tardía (Mulder et al., 2001). Por el contrario, parece que el fenómeno de deshabitación de la VNC es modulado por fármacos antiepilépticos (De Tommaso et al., 2008), mientras que el uso de betabloqueantes y triptanes en el caso de la habituación no ha sido eficaz en comparación con el placebo u otro tipo de tratamiento (Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007).

Finalmente, se ha sugerido que la vulnerabilidad genética es probablemente un factor importante en la migraña, según algunos estudios con familias con migraña. En este sentido, se ha encontrado que las amplitudes de VNC son similares entre niños sanos y sus padres con migraña (Kropp, Kirbach, et al., 1999). Además, los hermanos sanos también presentan amplitudes de VNC comparables (particularmente, VNC temprana) a las de sus hermanos con migraña (Gerber et al., 2002; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Contrariamente a estos hallazgos, otras investigaciones realizadas con familiares de primer grado asintomáticos de pacientes con migraña mostraron amplitudes de VNC temprana y patrones de habituación indistinguibles (Siniatchkin et al., 2001).

La migraña es un trastorno que puede iniciarse en la infancia temprana y puede diagnosticarse a partir de los 5 o 6 años de edad (Kyu et al., 2013; Stovner et al., 2022). Los pocos estudios realizados en esta población muestran hallazgos similares relacionados con el aumento de las amplitudes y/o la pérdida de habituación de la VNC (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Sin embargo, los resultados parecen menos concluyentes, si es posible (Bender et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008), y esto puede deberse a los procesos de desarrollo cerebral en curso durante la infancia (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Estudios longitudinales han encontrado que los niños con migraña presentan una maduración atípica e incluso invertida de los componentes de la VNC a edades tempranas en comparación con los niños sanos (Bender et al., 2002, 2007; Oelkers-Ax et al., 2008). La gran variabilidad en los resultados podría significar que la VNC está modulada por la etapa de desarrollo y es altamente

Primer Estudio

dependiente de la edad. Sin embargo, la evidencia disponible en niños con migraña dificulta llegar a conclusiones definitivas sobre el papel funcional de la VNC (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999).

La evidencia científica actual destaca la relación entre la VNC y la migraña sin aura. Sin embargo, dadas las conclusiones variables y contradictorias con respecto a la sensibilidad de la VNC a la estimulación sensorial en la migraña, es importante aclarar su contribución en la patología y el alcance de los posibles factores moduladores que podrían explicar estos resultados divergentes. Por lo tanto, parece necesario y justificado realizar una revisión en este campo de investigación aún poco explorado. De este modo, la presente revisión intenta obtener una comprensión más completa y precisa del significado funcional de la VNC (ambos componentes: temprano y tardío) en la migraña durante el ciclo de la enfermedad, considerando diferentes grupos de edad (adultos y niños), y explorar aún más el papel de los posibles factores moduladores. Hasta donde sabemos, estos temas no han sido explorados previamente en pacientes con migraña.

3.2. MATERIALES Y MÉTODO

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de los Elementos de Informes Preferidos para Revisiones y Metaanálisis (PRISMA, por sus siglas en inglés) (Page et al., 2021). Esta revisión no fue registrada previamente.

Criterios de Selección

Los estudios primarios fueron seleccionados cuando se cumplían los siguientes criterios de elegibilidad: (1) estudios experimentales que incluyeran, al menos, a un grupo de pacientes que sufren de migraña sin aura; (2) los estudios utilizaron un paradigma de expectativa (S1-S2) para la adquisición del componente VNC; (3) se informaron las amplitudes de la VNC; (4) se consideraron datos tanto de pacientes adultos como niños para comparar las amplitudes de la VNC; (5) solo se consideraron estudios en inglés. Se excluyeron estudios que utilizaran un idioma distinto al inglés o que incluyeran revisiones e informes de casos individuales. También se excluyeron artículos que no estuvieran disponibles a texto completo. No se aplicaron restricciones en cuanto a la fecha de publicación, factores sociodemográficos (sexo, etnia, edad) o clasificación diagnóstica (por ejemplo, ICDH-II, ICDH-III).

Primer Estudio

Estrategia de Búsqueda

Una búsqueda exhaustiva en la literatura científica para explorar la relación entre la CNV y la migraña se llevó a cabo hasta septiembre de 2022. La búsqueda se realizó en tres bases de datos (PubMed, SCOPUS y PsycINFO) utilizando una combinación de términos de búsqueda previamente identificados: (1) “Migraine Disorders” and “Headache” (2) “Contingent Negative Variation”; (3) “Electroencephalography”. Se utilizaron los operadores booleanos 'AND' y 'OR'.

Se realizaron dos búsquedas secuenciales en cada base de datos para mitigar el sesgo de publicación, asegurar resultados más exhaustivos y mejorar el rigor científico. La primera búsqueda involucró una búsqueda de texto libre, donde los términos de búsqueda se ingresaron sin el uso de operadores booleanos. La segunda búsqueda se realizó utilizando un enfoque más sistemático, empleando términos de vocabulario controlado MeSH (PubMed y SCOPUS) y Tesouro APA (PsycINFO), junto con los operadores booleanos apropiados, de la siguiente manera.

PubMed and SCOPUS: (((“Migraine Disorder” [Mesh]) OR “Headache” [Mesh]) AND “Contingent Negative Variation” [Mesh]) AND “Electroencephalography” [Mesh])).

PsycINFO: ((MM “Migraine Headache”) OR (DE “Headache”)) AND (MM “Contingent Negative Variation”) AND (DE “Electroencephalography”).

Esta doble estrategia de búsqueda fue llevada a cabo de manera independiente por dos investigadores (M.E.D.L.H y P.B.V.). Además, se realizó una nueva búsqueda en los meses previos a la redacción del manuscrito (hasta abril de 2023) para explorar la posible publicación reciente de artículos elegibles, pero no se encontraron ninguno.

Procedimiento de Inclusión de Estudios y Extracción de Datos

Después de la búsqueda en cada base de datos, se revisaron el título y el resumen de los artículos seleccionados para determinar los criterios de elegibilidad. En casos en los que los criterios de elegibilidad no pudieran determinarse únicamente en base al título o al resumen, también se examinaron los textos completos. Se eliminaron duplicados tanto para cada búsqueda en cada base de datos, como entre las búsquedas realizadas en cada base de datos. Una vez que se eliminaron los duplicados, se revisaron los artículos completos. Los datos extraídos incluyeron el año de publicación, el nombre del primer autor, las características de

Primer Estudio

la muestra (pacientes y control), el diseño del estudio y los principales resultados electrofisiológicos relacionados con la VNC. Se verificó la lista de referencias de los estudios incluidos en la revisión actual para explorar la posibilidad de encontrar algún estudio adicional que no se hubiera encontrado previamente en las búsquedas de las bases de datos.

3.3. RESULTADOS

La estrategia sistemática de búsqueda en la literatura científica arrojó un total de 1111 artículos científicos, de los cuales 837 fueron excluidos después de la revisión de los títulos y resúmenes, y 199 eran duplicados (entre cada búsqueda de cada base de datos y entre las búsquedas de las diferentes bases de datos). Por lo tanto, se examinaron 75 artículos adicionales para determinar su elegibilidad e inclusión en la revisión. Sin embargo, 17 de ellos fueron excluidos porque el texto completo no estaba disponible (se intentó contactar a los autores para obtener el texto completo, pero no se recibieron respuestas). Tras una revisión más detallada de su contenido, otros 24 artículos también fueron eliminados por no cumplir con los criterios de inclusión (ver Tabla 3.1). Finalmente, se recuperaron 34 artículos completos y se consideraron relevantes para un análisis adicional y la extracción de datos (Tabla 3.2). El diagrama de flujo del procedimiento de búsqueda sistemática se muestra en la Figura 3.3.

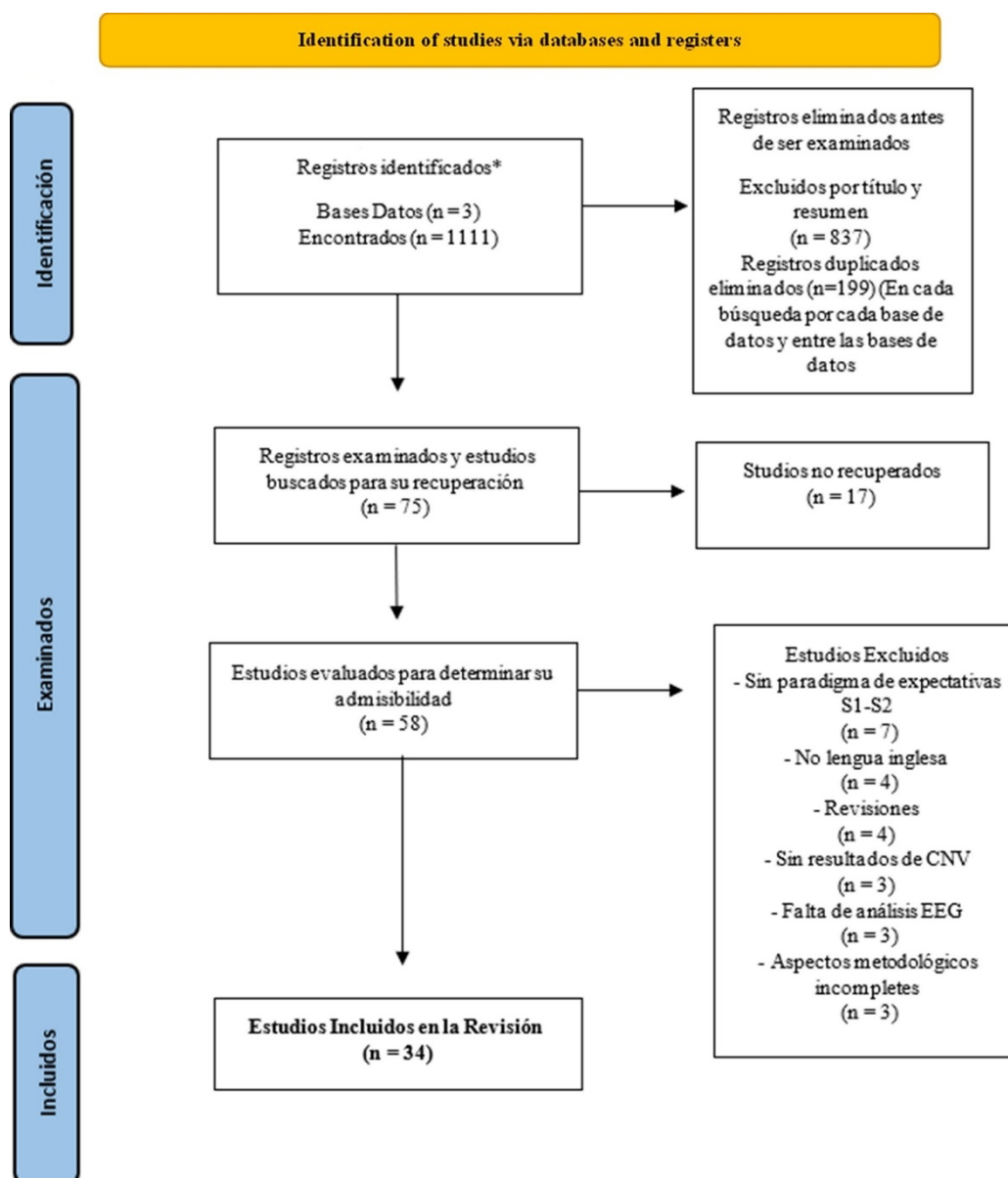
Primer Estudio

Tabla 3.1 Artículos excluidos para la revisión y razón de la exclusión.

Artículos	Razón de Exclusión
(Schoenen, 1986) (Dixon, 1999) (Siniatchkin, Hierundar, et al., 2000) (Müller et al., 2002) (Kropp et al., 2002) (Babiloni et al., 2004) (Ozkan et al., 2012)	Sin paradigma de expectativa S1-S2
(Timsit et al., 1978) (Gerber & Kropp, 1993) (Kropp et al., 2005) (Meyer et al., 2018)	Artículos de lengua no inglesa
(Kropp & Gerber, 1993a) (Schoenen, 1993) (Gerber & Schoenen, 1998) (Coppola & Schoenen, 2012)	Revisiones
(Smite et al., 1994) (Bender et al., 2006) (Lev et al., 2013)	Sin resultados referidos a la VNC
(Besken et al., 1993) (Ahmed, 1999) (Hamerla et al., 2017)	Análisis estadístico o EEG incompletos
(De Noordhout et al., 1987) (Kropp et al., 2000) (Bender et al., 2005)	Metodología de estudio inadecuada

Primer Estudio

Figura 3.3 Diagrama de Flujo PRISMA para la Búsqueda de Literatura en la Revisión (*bases de datos de PubMed, SCOPUS y PsycINFO).



De los 34 artículos seleccionados, 24 (70.58%) incluyeron muestras de adultos, 6 de ellos (17.64%) utilizaron muestras de niños y 4 (11.76%) incluyeron muestras mixtas (adultos y niños). En cuanto a aquellos artículos que analizaron datos relacionados con la VNC en pacientes adultos con migraña sin aura, 20 incluyeron un grupo de control compuesto por individuos sanos, y 9 de ellos incluyeron un subgrupo adicional con otro tipo de migraña (migraña con aura o migraña crónica) o cefalea tensional. Solo 4 estudios utilizaron una muestra única compuesta por pacientes con migraña sin aura. En relación con los estudios con muestras de niños, 5 de ellos incluyeron un grupo de control con niños sano y 3 utilizaron un subgrupo adicional con un tipo diferente de migraña (migraña con aura o migraña

Primer Estudio

crónica) o cefalea tensional. Solo 1 estudio utilizó una muestra única de niños con migraña sin aura. En cuanto al género de los pacientes, 29 artículos incluyeron una muestra mixta (tanto mujeres como hombres o niños y niñas, en el caso de la muestra infantil) y 5 estudios tuvieron únicamente un grupo de mujeres con migraña. También es importante mencionar que 2 estudios reportaron resultados longitudinales, mientras que el resto fueron investigaciones transversales.

Primer Estudio

Tabla 3.2 Datos relevantes extraídos de los artículos seleccionados

Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electrodo	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habituación VNC
(De Noordhout et al., 1986)	79 Grupo Migraña (GM)/Cefalea Tensional (CT) 6 Migraña Clásica / Sin Aura (MsA) 23 Migraña Común /Con Aura (MA) 16 Combinada 21 Cefalea Tensional 13 Combinada Cefalea Tensional 33 Sanos (SN)	Ninguna Preventiva	48 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Flashes (S2)	Inespecífico	Variación Negativa Contingente (VNC) (Línea Base-1000 ms)	Si	<i>Migraña Pura > Sanos o Cefalea Tensional (***)</i> <i>Migraña Combinada > Sanos o Cefalea Tensional (***)</i>	↓ <i>Habituación en Migraña</i>
(Schoenen et al., 1986)	33 GM /MsA/ 27 Metoprolol 6 Propanolol	Ninguna Preventiva	48 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Flashes (S2) 1s Inter Stimulus Interval (ISI)	Inespecífico	VNC (800–1000 ms)	Si	<i>GM después del tratamiento < GM antes del tratamiento</i>	<i>Sin diferencia significativa</i>
(Böcker et al., 1990)	17 GM 12 MsA 5 MA 8 SN	Inespecífico	32 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Flashes (S2) 1 s ISI (CNV1) 3 s ISI (CNV3)	Cz, Fz, C3, C4	VNC Temprana (550–750 ms) VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	No No	<i>MsA > MA/SN (T)</i> <i>MsA > MA/SN (T)</i>	---
(Nagel-Leiby et al., 1990)	12 GM (Mujeres) 7 MsA 5 MA 6 SN (Mujeres)	Ninguna Preventiva ni Anticonceptivos	48 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Flashes (S2) 4 s ISI	Cz, Pz	VNC Temprana (500–1500 ms)	Si	<i>MA > MsA fase menstruación</i>	---
(Göbel et al., 1993)	14 MsA (Mujeres) Sumatriptan o Placebo	Ninguna Preventiva	32 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Flashes (S2) 2 s ISI	Cz	VNC (1800–2000 ms)	No	<i>Sumatriptan = Placebo Interictal e Ictal Pre-Post Tratamiento</i>	---
Kropp & Gerber, 1993b)	12 MsA 20 SN	Inespecífico	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC (0–3000 ms)	Si	<i>MsA > SN (**)</i>	↓ <i>habituación VNC Temprana MsA</i>
					VNC Temprana (550–750 ms)	No	<i>MsA > SN (T)</i>	
					VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	No	<i>MsA = SN</i>	

Primer Estudio

Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electrodo	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habiituación VNC	
(Kropp & Gerber, 1995)	16 MsA	Ninguna Preventiva o Analgésica	40 Ensayos	Cz	VNC (0–3000 ms)	Si	<i>Interictal > Ictal (**)</i> <i>MsA Ictal < SN (**)</i> <i>MsA > SN (***)</i>	↓ <i>habituación VNC Temprana MsA Interictal</i>	
	22 SN		Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) [-Interictal - Ictal]		VNC Temprana (550–750 ms)	Si	<i>Interictal > Ictal (***)</i> <i>MsA Ictal = SN</i>		
					VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Si	<i>Interictal > Ictal (**)</i> <i>MsA Ictal < SN (*)</i>		
(Kropp & Gerber, 1998)	16 MsA	Ninguna Preventiva	40 Ensayos	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	<i>MsA > SN (-1) (***)</i> <i>MsA (-1) > MsA (+1) (***)</i>	↓ <i>habituación VNC Temprana MsA Día Previo Ataque (-1)</i>	
	22 SN		Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI					↑ <i>habituación VNC Temprana MsA Día Posterior Ataque (+1)</i>	
(Siniatchkin et al., 1998)	30 GM	Ninguna Preventiva	40 Ensayos	C3, C4	VNC (0–3000 ms)	Si	<i>MsA > MC (**)</i> <i>MsA > SN (**)</i>	↓ <i>habituación VNC Temprana MsA</i>	
	15 MsA		Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI		VNC Temprana (550–750 ms)	Si	<i>MsA > MC (***)</i> <i>MsA > SN (***)</i>	↓ <i>habituación VNC Temprana MC</i>	
	15 SN				VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Si	<i>MC < MsA (**)</i> <i>MC < SN (**)</i>		
(Kropp, Siniatchkin, et al., 1999)	162 MsA	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC (0–3000 ms)	Si	<i>MsA > SN (**)</i>	↓ <i>habituación VNC Temprana</i>	
	320 SN				VNC Temprana (550–750 ms)	Si	<i>MsA > SN (***)</i>		
	Subgrupos Edad								
	8–14								
	15–19								
20–29									
30–39									
40–49									
50–59									
(Kropp, Kirbach, et al., 1999)	40 MsA:	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC (0–3000 ms)	Si	<i>Niños MsA = Adultos MsA</i>	---	
	14 Niños MsA								
	26 Adultos MsA								
	24 SN:								
11 Niños SN									
13 Adultos SN									
5 Hermanos Niños Migraña (HNM)									
(Siniatchkin, Gerber, et al., 2000)	20 MsA (Mujeres)	Ninguna Preventiva ni Anticonceptivos	40 Ensayos	C3, C4	VNC (0–3000 ms)	Si	<i>MsA > SN (-1) (**)</i>	↓ <i>habituación VNC Temprana MsA (-1)</i>	
	12 SN (Mujeres)		Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI		VNC Temprana (550–750 ms)	Si	<i>MsA > SN (-1) (**)</i>		

Primer Estudio

Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electrodo	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habituación VNC
(Siniatchkin, Kropp, et al., 2000)	10 Niños MsA 20 Niños SN	Ninguna Preventiva o Analgésica	Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	Niños MsA > Niños SN (-1/Ictal/+1) (Máxima Amplitud -1)	↓ habituación VNC Temprana MsA Niños (Mayor 1–2 días antes del ataque)
(Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000)	43 Familias con Migraña: 45 Children WoA 36 Hermanos Niños Migraña (HNM) 30 Padres MsA 54 Padres SN 41 Familia Sanas: 48 Niños 82 Padres	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Temprana (550–750 ms) VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Si No	Niños MsA > Padres Familias Sanas (***) Niños MsA > Padres Familias Sanas (**) Mayores Amplitudes Niños MsA Niños y Padres MsA = Padres Sanos	↓ habituación VNC Temprana MsA Niños (Niños Migraña > Niños Sanos > Adultos Migraña)
(Siniatchkin et al., 2001)	35 MsA: 35 Jovenes Sanos con Familia con Migraña 35 Jovenes Sanos sin Familia con Migraña	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	MsA > Sin Familia con Migraña (***) Familia con Migraña > Sin Familia con Migraña (***)	↓ habituación VNC Temprana Familia con Migraña ↓ habituación VNC Temprana Familia con Migraña > Sin Familia con Migraña

Primer Estudio

Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electrodo	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habituación VNC
					VNC Temprana (550–750 ms)	Si	MsA = SN MsA Post Ataque Sumatriptan < SN (**) MsA Post Ataque Sumatriptan < MsA Medicación Habitual (***)	
(Mulder et al., 2001)	20 MsA: Pre- Post Ataque Sumatriptan 20 SN	Antidepresivos B-Bloqueantes Litio	52 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Flashes (S2) 3 s ISI	Fz, Cz, Pz	VNC Tardía (200 ms pre S2- 2800–3000 ms)	Si	MsA = SN MsA Post Ataque Sumatriptan < SN (**) (Más Prominente área Frontal)	Habituation MsA Post Ataque Sumatriptan = MsA Medicación Habitual = SN
					VNC (0–3000 ms)	Si	Niños MsA > Niños SN (**)	
					VNC Temprana (550–750 ms)	No	Niños MsA = Niños SN	
(Bender et al., 2002)	61 Niños MsA 76 Niños SN	Ninguna Preventiva	20 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Tardía (200 ms pre S2- 2800–3000 ms)	Si	Niños MsA > Niños SN (**)	---

Primer Estudio

Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electroodos	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habiituación VNC
(Gerber et al., 2002)	30 Familia MsA 30 Niños Migraña 30 Madres Migraña	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC (500–3000 ms)	No	Niños Migraña > Niños Sanos (T)	↓ <i>habituación VNC Temprana</i> Niños Migraña = Niños Sanos
	28 Hermanos Niños Migraña (HNM) 20 Familias Sanas 20 Niños Sanos 20 Madres Sanas				VNC Temprana (550–750 ms)	No	Niños Migraña > Niños Sanos (T) Niños Migraña > HNM(T)	
(Mulder et al., 2002)	20 GM 14 MsA 6 MA	Antidepresivos B-Bloquenates Litio	Aviso Visual (S1) Imperativo Visual (S2) 3 s ISI [Condiciones de certidumbre/incertidumbr]	Fz, Cz, Pz	VNC Temprana (600–1100 ms)	No	SN = MsA/MA	---
	22 SN				VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Si	MsA < SN (**)	
(Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006)	17 MsA (Mujeres)	Ninguna Preventiva ni Anticonceptivos	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI (Condición Estrés) + [Fases premenstrual y Ovulación]	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	MsA > SN (**) MsA Premenstrual > MsA Ovulación (**)	---
	15 SN (Mujeres)						MsA Premenstrual + Strés > SN Premenstrual + Strés (**) MsA Premenstrual + Strés > MsA Ovulación + Strés (**)	
(Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006)	45 GM 30 MsA 15 MA	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI (Condición Estrés)	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	GM Pre-Ictal + Strés > SN (**)	↓ <i>habituación VNC Temprana MsA Pre-Ictal + Strés</i>
	Pre-Ictal (1–3 Días Antes) Post-Ictal (1–3 Días Después) Interictal 20 SN							

Primer Estudio

Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electroodos	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habituación VNC
(Bender et al., 2007)	101 Niños GM 69 MsA 32 MA	Ninguna Preventiva	60 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz/FCz/FC1/FC2/C3/C4/C5/C6/CP3/CP4/CP6/CP5/P3/P4	VNC Temprana (700–1100 ms)	Si	↑ MsA PrePubertal en Cz/FCz/FC1/FC2 (**) SN > MsA (**)	---
	23 Niños CT 81 Niños SN							
	Prepubertal 6–11 Years Postpubertal 12–18 Years							
(Siniatchkin et al., 2007)	20 MsA 10 Metoprolol 10 Placebo	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC (500–3000 ms)	Si	Metoprolol < Placebo (**)	↑ habituación VNC Temprana Metoprolol
(Darabaneanu et al., 2008)	26 MsA (Mujeres) 14 Embarazadas Migraña 12 No Embarazadas Migraña	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	No	Embarazadas Migraña = Embarazadas Sanas (Tercer Trimestre)	↑ habituación VNC Temprana MsA Embarazadas
	30 SN(Mujeres) 15 Embarazadas Sanas 16 No Embarazadas Sanas							
(De Tommaso et al., 2008)	45 MsA: 18 Topiramate 18 Levetiracetam 9 Placebo 24 SN	Ninguna Preventiva	48 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Fz, Cz, Pz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	MsA > SN (**) Topiramate/Levetiracetam < Placebo (**)	↓ habituación VNC Temprana MsA ↑ habituación VNC Temprana MsA Post Tatamiento
(Oelkers-Ax et al., 2008)	46 Niños – Adolescentes GM 28 MsA 18 MA	Ninguna Preventiva	60 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	64 electrodos	CNV (0–3000 ms)	Si	MsA < SN (***)	↓ habituación VNC Temprana GM
	57 Niños – Adolescentes SN				VNC Temprana (550–750 ms)	No	MsA < SN (T)	
					VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Si	MsA < SN (***)	

Primer Estudio

Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electrodo	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habituación VNC
(Siniatchkin et al., 2010)	27 Niños MsA 9 Migraña Remisión 12 Migraña Mejorada 6 Migraña Empeorada 23 Niños SN	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	Migraña Empeorada > Migraña Remisión (**) Migraña Empeorada > SN (**) Migraña Remisión = SN	↓ habituación VNC Migraña Empeorada > Mejorada ↓ habituación VNC Migraña Empeorada > SN
(Siniatchkin et al., 2011)	26 Niños – Adolescentes MsA 13 Programa MIPAS 13 Biofeedback (BF) Grupo Tratamiento	Ninguna Preventiva o Analgésica	Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	FC1/FC2/FC5/FC6/CP1 /CP2/CP5/CP6/TP9/TP10	VNC Temprana (550–750 ms) VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Si Si	MIPAS < BF áreas Frontales (**) MIPAS < BF áreas Centrales (**)	↑ habituación VNC Temprana MsA MIPAS después de tratamiento en áreas frontales y centrales
(Kropp et al., 2012)	24 MsA 24 SN	Inespecífica	24 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz, C3, C4	VNC (0–3000 ms) VNC Temprana (550–750 ms) VNC Tardía (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Si Si Si	MsA > SN (*) MsA > SN (**) WsA < SN (**)	---
(Overath et al., 2014)	28 GM Programa Ejercicio Aeróbico 22 MsA 6 MA	Ninguna	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Temprana (550–750 ms)	Si	Después Programa Ejercicio Aróbico < Antes Programa Ejercicio Aróbico (**)	↑ habituación VNC Temprana MsA Después Programa Ejercicio Aróbico
					VNC (0–3000 ms)	Si	MsA > SN (*)	
(Kropp et al., 2015)	32 MsA 17 Corta Duración (< 120 meses) 15 Larga Duración (≥ 120 months) 16 SN	Inespecífica	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI	Cz	VNC Temprana (550–750)	Si	MsA > SN > Larga Duración (***)	↓ habituación VNC Temprana MsA

Primer Estudio

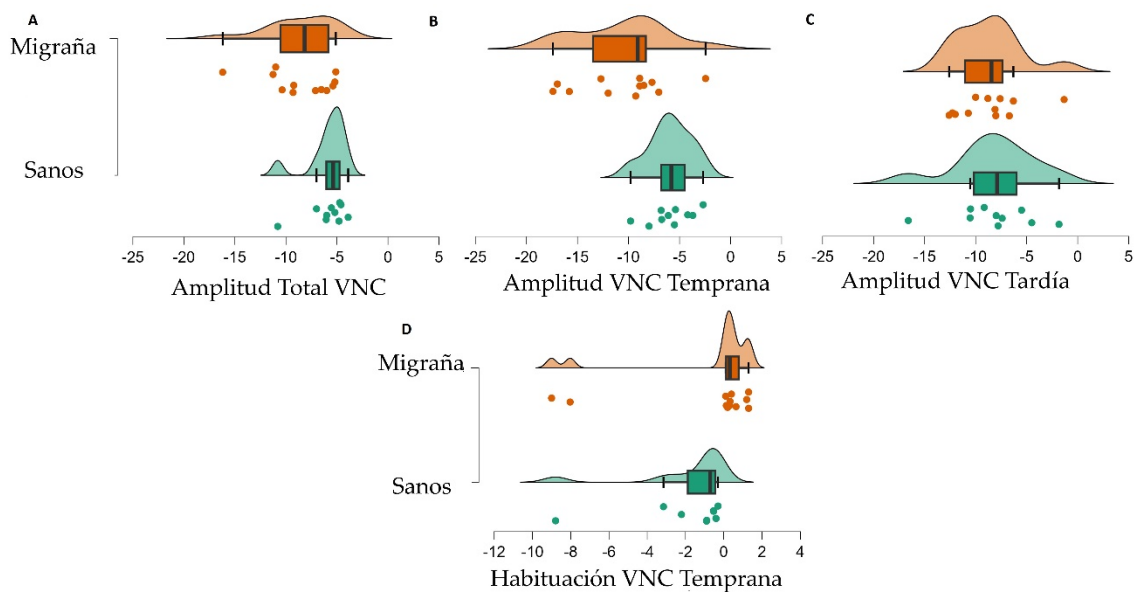
Autor (Año)	Características de la Muestra	Uso de Medicación	Tarea Experimental	Localización de Electrodo	Venta Temporal VNC (ms)	Diferencias Significativas VNC (Si/No)	Resultados Amplitudes VNC	Resultados Habituación VNC
(Keller et al., 2016)	46 GM 35 MsA 11 MA	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 3 s ISI *Strés Coping: SVF-78	Cz	VNC (0–3000 ms)	Si	GM > Migraña Grupo Meditación (***) Migraña Grupo Meditación < SN (***) GM > SN (**)	↓ <i>habituación VNC Temprana GM</i>
	46 SN				VNC Temprana (550–750 ms)	Si	GM > Migraña Grupo Meditación (***) Migraña Grupo Meditación < SN (**) GM > SN (**)	
(Meyer et al., 2016)	35 GM /MA/MsA/ 16 Entrenamiento en relajación muscular progresiva (PMR) para la migraña	Ninguna Preventiva	Aviso Acústico (S1)– Imperativo Acústico (S2)	Cz	VNC (0–3000 ms)	Si	<i>Pre-PMR:</i> GM > SN (***)	<i>Sin diferencias significativas</i>
	19 Lista de espera 46 SN 21 Entrenamiento en relajación muscular progresiva (PMR) para Sanos 25 Lista de espera				VNC Temprana (550–750 ms)	Si	<i>Pre-PMR:</i> GM > SN (**) <i>Post-PMR < Pre-PMR (**)</i>	
(Tian et al., 2019)	34 MsA 31 SN	Ninguna Preventiva	40 Ensayos Aviso Auditivo (S1) Imperativo Auditivo (S2) 2 s ISI	Fz, Cz, C3, C4	CNV (0–3000 ms) eCNV (550–750 ms) VNC Tardía (200 ms pre S2-1800–2000 ms)	No No No	MsA = SN	<i>Sin diferencias significativas</i>

GM = Grupo de Migraña, MsA = Migraña sin Aura, MA = Migraña con Aura, CT = Cefalea Tensional, MC = Migraña Crónica, SN = Control Sano, HNM = Hermanos Migrañosos, VNC = Variación Contingente Negativa, CNV Temprana, CNV Tardía, S1 = Estímulo de Advertencia, S2 = Estímulo Imperativo, ISI = Intervalo entre Estímulos, -1 = Día Anterior Ictal, +1 = Día Siguiente Ictal, (*) = p = 0.05, (**) = p = 0,005, (***) = p = 0,0001, (T) = Tendencia, MIPAS = Seminario para Familiares de Pacientes con Migraña.

Primer Estudio

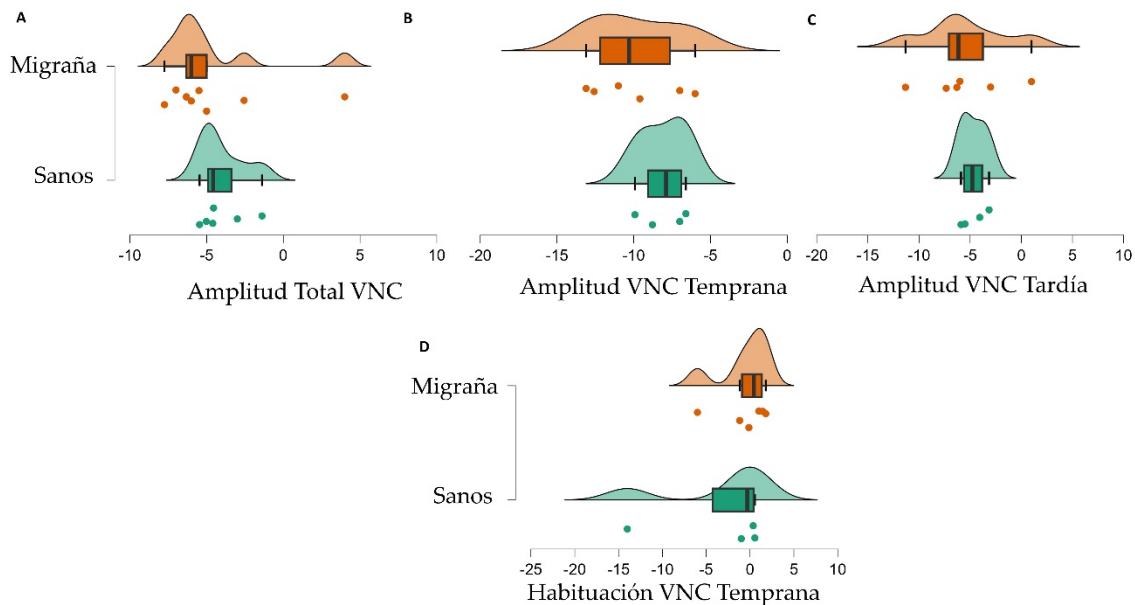
De acuerdo con el objetivo de esta revisión, los hallazgos relevantes para lograr una comprensión más precisa y completa de las características y el papel funcional de la CNV en la migraña, así como sus posibles moderadores, se presentarán en los siguientes apartados. Debido a las características especiales de la VNC en niños, estos resultados se mostrarán por separado de los de los adultos con migraña. Además, se puede encontrar un gráfico que resume los resultados sobre la amplitud y la habituación para las muestras de adultos y niños (Figuras 3.4 y 3.5).

Figura 3.4 Gráficos resumen que representan los datos de amplitud y habituación de la VNC de estudios que involucran a pacientes adultos con migraña y controles sanos. Cada gráfico muestra la media de (A) las amplitudes totales de la VNC, (B) las amplitudes de la VNC temprana, (C) las amplitudes de la VNC tardía y (D) la habituación de la VNC temprana para cada estudio revisado (puntos). En el centro de cada representación gráfica, un diagrama de caja y bigotes proporciona estadísticas esenciales, incluyendo la mediana (indicada por una barra negra más gruesa), la distribución en cuartiles (mostrada como una caja) y la variación de los datos (ilustrada por los bigotes) para cada grupo (pacientes con migraña y controles sanos). En la parte superior de cada representación gráfica, una curva de dispersión muestra la distribución de los datos para cada grupo.



Primer Estudio

Figura 3.5 Gráficos resumen que representan los datos de amplitud y habituación de la VNC de estudios que involucran a niños con migraña y controles sanos. Cada gráfico muestra la media de (A) las amplitudes totales de la VNC, (B) las amplitudes de la VNC temprana, (C) las amplitudes de la VNC tardía y (D) la habituación de la VNC temprana para cada estudio revisado (puntos). En el centro de cada representación gráfica, un diagrama de caja y bigotes proporciona estadísticas esenciales, incluyendo la mediana (indicada por una barra negra más gruesa), la distribución en cuartiles (mostrada como una caja) y la variación de los datos (ilustrada por los bigotes) para cada grupo (pacientes con migraña y controles sanos). En la parte superior de cada representación gráfica, una curva de dispersión muestra la distribución de los datos para cada grupo.



Resultados VNC en Adultos con Migraña

El conjunto de artículos analizados en pacientes adultos (24 estudios) proporcionó datos sobre la amplitud de la VNC, pero solo 18 de ellos también informaron datos sobre la habituación de la VNC hacia la estimulación sensorial auditiva (tonos) o visual (destellos de luz). En general, los resultados obtenidos respaldan claramente que las amplitudes de la VNC en pacientes con migraña fueron mayores (es decir, más negativas) en comparación con los participantes sanos, especialmente en la migraña sin aura (Darabaneanu et al., 2008; De Noordhout et al., 1986; De Tommaso et al., 2008; Keller et al., 2016; Kropp et al., 2012, 2015; Kropp & Gerber, 1993b, 1995, 1998; Meyer et al., 2016; Mulder et al., 2002; Nagel-Leiby et al., 1990; Overath et al., 2014; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 1998, 2001; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Sin embargo, algunas investigaciones informaron hallazgos inconsistentes. Los primeros estudios realizados en este campo informaron mayores amplitudes de VNC para la migraña, pero los análisis no distinguieron entre los subcomponentes de VNC (Böcker et al., 1990; De Noordhout et al., 1986). Aunque algunos estudios posteriores informaron

Primer Estudio

diferencias de VNC entre pacientes con migraña y controles para ambos subcomponentes (temprano y tardío), la mayoría de estas investigaciones (15 artículos) describieron que el aumento de la amplitud de VNC se detectó especialmente en el subcomponente temprano (Darabaneanu et al., 2008; De Tommaso et al., 2008; Keller et al., 2016; Kropp et al., 2012, 2015; Kropp & Gerber, 1995, 1998; Meyer et al., 2016; Nagel-Leiby et al., 1990; Overath et al., 2014; Siniatchkin et al., 1998, 2001; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Por otro lado, solo un grupo más reducido de estudios describió los efectos en el VNC tardío (Kropp et al., 2012; Kropp & Gerber, 1995; Mulder et al., 2002; Siniatchkin et al., 1998). Finalmente, otras investigaciones no revelaron mayores amplitudes en ninguno de los subcomponentes de la VNC (Böcker et al., 1999; Tian et al., 2019; Keller et al., 2016; Müller et al., 2002). De hecho, el estudio más reciente en este campo, realizado por Tian y colegas (2019) (Tian et al., 2019), no encontró diferencias significativas en los componentes de la VNC (temprana, tardía y total) entre pacientes con migraña e individuos sanos (Tian et al., 2019).

Además, 13 de los 18 estudios que analizaron la habituación de la VNC encontraron diferencias estadísticamente significativas, mostrando un déficit en la habituación para pacientes con migraña. Esta falta de habituación solo se confirmó para la VNC temprana (Darabaneanu et al., 2008; De Noordhout et al., 1986; De Tommaso et al., 2008; Keller et al., 2016; Kropp et al., 2015; Kropp & Gerber, 1993b, 1995, 1998; Overath et al., 2014; Siniatchkin et al., 2001; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000; Siniatchkin et al., 1998). Es decir, mientras que las amplitudes de la VNC temprana no mostraron cambios después de la repetición de la estimulación estereotipada en pacientes con migraña, los participantes sanos exhibieron una disminución progresiva en las amplitudes de VNC temprana a medida que aumentaba el número de ensayos experimentales (Kropp et al., 2015; Kropp & Gerber, 1993b; Oelkers-Ax et al., 2008). Este hallazgo se ha relacionado con un potencial déficit para habituarse a eventos sensoriales. Por otro lado, algunas investigaciones en este campo no lograron observar diferencias en la habituación de VNC entre personas sanas y con migraña (Meyer et al., 2016; Tian et al., 2019), o tales diferencias surgieron en asociación con la ingesta de ciertos tipos de medicación (se explicará con más detalle más adelante) (Mulder et al., 2001; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007).

Según los hallazgos actuales, tanto las señales de la VNC (aumento de las amplitudes y la falta de habituación de la VNC temprana) se han propuesto como

Primer Estudio

posibles marcadores neurales asociados con ataques de migraña inminentes (Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000), la duración de la patología y su cronificación (Kropp et al., 2015; Siniatchkin et al., 1998). En este sentido, se ha demostrado que la duración de la migraña se correlaciona con anomalías distintas de la VNC temprana. Se ha observado que cuando una migraña tiene un carácter crónico (más de 15 ataques al mes) o una duración prolongada (>120 meses), la pérdida de habituación en VNC temprana hacia la estimulación sensorial es aún más notable (Kropp et al., 2015; Siniatchkin et al., 1998). Sin embargo, los resultados de las amplitudes de VNC temprana han mostrado evidencia mixta con respecto a la duración de la patología. Así, mientras que Siniatchkin y colaboradores (1998) (Siniatchkin et al., 1998) revelaron que la cronicidad de los síntomas de la migraña condujo solo a amplitudes de VNC temprana era ligeramente más altas en estos pacientes (Siniatchkin et al., 1998), estudios posteriores, como el realizado por Kropp y colaboradores (2015) (Kropp et al., 2015), confirmaron que los pacientes con migraña de larga duración mostraron amplitudes de VNC en general más pronunciadas (Kropp et al., 2015).

La capacidad de varios factores para modular la amplitud/habituación de la VNC, como aquellos relacionados con las fluctuaciones cíclicas de la migraña, desequilibrios hormonales, variables psicológicas, tratamientos farmacológicos o vulnerabilidad genética, también fue revisada. Así, 20 de los 24 artículos seleccionados se centraron en tales cuestiones en pacientes adultos (Darabaneanu et al., 2008; De Tommaso et al., 2008; Gerber et al., 2002; Göbel et al., 1993; Keller et al., 2016; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Kropp & Gerber, 1995, 1998; Meyer et al., 2016; Mulder et al., 2002, 2001; Nagel-Leiby et al., 1990; Overath et al., 2014; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2001, 2007; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Considerando la fluctuación cíclica de la migraña, tres estudios observaron que la VNC experimentó cambios fluctuantes relacionados con las fases de la migraña (es decir, interictal, preictal, ictal) (Kropp & Gerber, 1995, 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000), pero los dos componentes de la VNC no se vieron uniformemente afectados (Kropp & Gerber, 1995, 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). En particular, se observó que la VNC temprana alcanzaba su amplitud más negativa unos días antes del inicio de un ataque de migraña (Kropp & Gerber, 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000), y se normalizaba durante y después del ataque (una disminución de la amplitud de la VNC temprana), mostrando valores de amplitud comparables a individuos sanos (Kropp & Gerber, 1998). Se ha descrito un patrón similar para la habituación de la

Primer Estudio

VNC temprana Así, la pérdida de habituación se observó claramente unos días antes del período ictal (alcanzando su máximo el día anterior), volviendo a un proceso de habituación normal durante y después del ataque de migraña (Kropp & Gerber, 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Sin embargo, un estudio más reciente realizado por Tian y colegas (2019) (Tian et al., 2019) planteó algunas dudas sobre la existencia de cambios en la VNC asociados al patrón cíclico de la migraña (Tian et al., 2019). No encontraron diferencias en ninguno de los subcomponentes de la VNC en función del número de días previos a un ataque de migraña en comparación con personas sanas. Además, señalaron que las amplitudes aumentadas de la VNC temprana junto con la pérdida de habituación pueden resultar de diversas interacciones complejas entre elementos cerebrales intrínsecos, hormonales y ambientales externos que actúan sobre sistemas nerviosos genéticamente susceptibles (Tian et al., 2019), como han demostrado otros estudios (Gerber et al., 2002; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin et al., 2001; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). En esta línea, la transmisión de las características de la VNC en familias con migraña puede estar genéticamente determinada (Siniatchkin et al., 2001; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). El análisis de familias en las que se presenta migraña demostró que existen similitudes cercanas en la morfología y habituación del componente temprano de la VNC entre niños y padres con migraña (Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Además, se observó que los familiares de primer grado asintomáticos de pacientes con migraña presentaban mayores amplitudes de la VNC temprana y un nivel comparable de habituación a los pacientes con migraña (Siniatchkin et al., 2001; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Curiosamente, las amplitudes de la VNC temprana estaban correlacionadas positivamente con el número de miembros de la familia que padecían migraña (es decir, cuanto mayor era el número de individuos afectados en la familia, más pronunciadas eran las anomalías de la VNC temprana detectadas en los familiares asintomáticos) (Siniatchkin et al., 2001).

En cuanto a las influencias hormonales, los datos son algo contradictorios. Los cambios hormonales parecen modular las amplitudes de la VNC en mujeres con migraña. En particular, se ha observado que las mujeres con migraña pueden mostrar mayores amplitudes del componente temprano según sus niveles de estrógeno (Nagel-Leiby et al., 1990; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006). Sin embargo, estos hallazgos son inconsistentes debido a que se informaron mayores amplitudes tanto durante niveles bajos (Nagel-Leiby et al., 1990) como altos (Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006) de estrógeno. Además, durante el

Primer Estudio

embarazo, no se encontraron cambios significativos en las amplitudes de la VNC temprana en pacientes con migraña en comparación con mujeres sanas, a pesar de las fluctuaciones hormonales inherentes a la gestación. Por el contrario, se han identificado diferencias en el fenómeno de habituación durante el período de embarazo, independientemente de las fluctuaciones hormonales (Darabaneanu et al., 2008). Las mujeres embarazadas con migraña normalizaron el patrón de habituación de la VNC junto con una disminución de los síntomas clínicos de migraña (es decir, menos ataques de dolor), pero esta situación favorable se revirtió después del parto, con la recurrencia de los síntomas de migraña y las anomalías de la VNC (Darabaneanu et al., 2008).

Los factores psicológicos (es decir, estudios de estrés) también se han vinculado a la VNC en la migraña, aunque solo cuatro de los estudios revisados se centraron en ello. El estrés inducido experimentalmente (por ejemplo, tareas que requieren respuestas rápidas), un precipitante típico de los ataques de migraña, y el uso de estrategias cognitivas no adaptativas, como la rumiación, condujeron a una reactividad neurofisiológica más pronunciada de la VNC. Sniatchkin y colaboradores (2006) describieron que los sujetos con migraña mostraron una mayor amplitud del componente temprano de la VNC y una mayor reducción en su habituación en condiciones de estrés (cuando tenían que dar respuestas más rápidas) en comparación con participantes sanos. En otro estudio, no se pudieron replicar los cambios en la habituación de la VNC en mujeres con migraña (Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006). Al analizar el uso de estrategias de afrontamiento, otro grupo de investigadores observó que los pacientes con migraña tendían a utilizar estrategias cognitivas ineficaces frente a situaciones estresantes. En particular, los pacientes con migraña que obtuvieron puntajes altos en el uso de la rumiación cognitiva presentaron amplitudes más altas de la VNC temprana (Keller et al., 2016). Finalmente, otro estudio en el que se manipuló el contexto de incertidumbre (es decir, la señal de aviso -S1- podía o no proporcionar información sobre el estímulo imperativo -S2-) mostró que tanto la señal informativa como la no informativa elicitaban la misma respuesta en pacientes con migraña; es decir, la señal informativa no provocó mayores amplitudes de la CNV Temprana como lo hizo en el grupo sano (Mulder et al., 2002).

Además, se exploraron los efectos de los tratamientos preventivos para la migraña en relación con VNC. Un total de cinco estudios (De Tommaso et al., 2008; Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007) examinaron los efectos de tratamientos basados en intervenciones farmacológicas

Primer Estudio

en las amplitudes y habituación de la VNC. El uso de medicamentos preventivos, como los beta-bloqueadores (por ejemplo, Propranolol, Metoprolol) (Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007) y antiepilépticos (por ejemplo, Topiramato, Levetiracetam) (De Tommaso et al., 2008), demostró ser altamente efectivo en el manejo de los síntomas de la migraña, así como en la modulación de la VNC. Específicamente, dos estudios que utilizaron beta-bloqueadores mostraron eficacia en la reducción de las amplitudes generales de la VNC (pero no en la habituación) en pacientes con migraña en comparación con las condiciones previas al tratamiento y el placebo (Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007). Especialmente, uno de ellos informó que los pacientes que mostraban mayores amplitudes de VNC antes del tratamiento tienden a responder mejor a los beta-bloqueadores que los pacientes que presentan menores amplitudes de VNC en la fase previa al tratamiento, lo que resulta en una notable restauración de las amplitudes de la VNC y los síntomas en este grupo de pacientes (Schoenen et al., 1986). Solo un estudio que utilizó antiepilépticos mostró disminuciones después del tratamiento en las amplitudes de la VNC, observadas principalmente en el componente temprano, junto con una menor frecuencia de ataques de migraña (De Tommaso et al., 2008). Además, también se observó que los antiepilépticos mejoraron la habituación de la VNC temprana después del tratamiento (De Tommaso et al., 2008). Sin embargo, el uso de triptanes (agonistas de la serotonina) para la migraña aguda mostró beneficios mixtos con respecto a la VNC y los síntomas de la migraña (Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001). La única investigación que mostró los efectos de los t en pacientes con migraña lo hizo tanto en VNC temprana y tardía (Mulder et al., 2001). Sin embargo, otros estudios no detectaron diferencias en la amplitud/habituación de la VNC después del tratamiento con triptanes en comparación con la condición de placebo en mujeres con migraña (Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001).

Finalmente, tres estudios que utilizaron intervenciones no farmacológicas para aliviar el dolor mostraron resultados prometedores tanto en la sintomatología clínica como en la restauración de la señal VNC. Prácticas clínicas, como la relajación muscular progresiva (Meyer et al., 2016), la meditación (Keller et al., 2016) o el ejercicio aeróbico (Overath et al., 2014), han demostrado efectos positivos, lo que llevó a una disminución no solo en las amplitudes de la VNC temprana, sino también en el total de días con dolor y en la frecuencia de los ataques de migraña (Keller et al., 2016; Meyer et al., 2016; Overath et al., 2014). Estos tipos de estrategias también mostraron una mejora significativa en la

Primer Estudio

habitación de la VNC (Keller et al., 2016; Overath et al., 2014), con la excepción de la relajación muscular progresiva (Meyer et al., 2016).

Resultados VNC en Niños y Adolescentes con Migraña

Como se puede observar en la Tabla 2.2, solo seis estudios exploraron la relación entre la VNC y la migraña en niños. Todos ellos investigaron las amplitudes de la VNC (Bender et al., 2002, 2007; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010, 2011; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000), y cinco de ellos se enfocaron en el estudio de la habitación de la VNC a la estimulación auditiva (tonos) o visual (destellos de luz) (Bender et al., 2007; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010, 2011; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). En general, los estudios que utilizaron muestras de niños con migraña informaron de amplitudes de VNC aumentadas (especialmente en la migraña sin aura) en comparación con los controles (Bender et al., 2002, 2007; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010, 2011; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). De manera similar a los pacientes adultos, este efecto se detectó principalmente en VNC temprana (Bender et al., 2007; Siniatchkin et al., 2010, 2011; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). Sin embargo, dos investigaciones informaron diferencias para ambos componentes, VNC temprana y tardía (Bender et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008). Por otro lado, varios estudios revelaron la presencia de un potencial déficit en la habitación de la VNC a eventos sensoriales en niños con migraña sin aura en comparación con controles o niños con migraña con aura. Esta falta de habitación solo se ha confirmado para la VNC temprana (Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010, 2011; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). Solo una investigación no encontró diferencias en la habitación de la VNC entre pacientes y controles sanos (Bender et al., 2007).

De manera similar a los estudios en adultos, se ha demostrado que la duración de la migraña se correlaciona con las distintas alteraciones observadas en la VNC. En este sentido, los niños con una peor evolución de la patología (duración de los síntomas o frecuencia de ataques) mostraron amplitudes más negativas y una pérdida de habitación más pronunciada de la VNC en comparación con niños que muestran una mejoría o remisión de los ataques de migraña y niños sanos (Siniatchkin et al., 2010). Además, se han explorado los efectos de las fluctuaciones cíclicas de la migraña en la amplitud de la VNC en niños. Siniatchkin y colaboradores (2000) (Siniatchkin, Kropp, et al., 2000) observaron cambios en la VNC temprana asociados con las fases cíclicas de la migraña. En particular, los niños mostraron mayores amplitudes de la VNC, junto con una pérdida de habitación, el día antes del inicio del ataque, seguido de una normalización de la

Primer Estudio

VNC temprana durante el ataque mismo y el día posterior (Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). Tal disminución en la amplitud de la VNC temprana ocurrió abruptamente, coincidiendo con los valores registrados en niños sanos, a diferencia de lo mostrado por adultos, donde las amplitudes alteradas en la VNC temprana se revirtieron progresivamente (Siniatchkin, Kropp, et al., 2000).

Algunas investigaciones han propuesto la influencia de factores de vulnerabilidad psicosocial y genética como posibles moduladores de la VNC en niños con migraña. Un estudio que exploró cambios en la VNC dentro de familias afectadas por migraña informó que tanto las anomalías de amplitud como de habituación de la VNC eran equivalentes entre niños con migraña y sus padres con migraña (Kropp, Kirbach, et al., 1999). Además, este estudio mostró que las mayores amplitudes de VNC también estaban presentes en hermanos sin migraña (Kropp, Kirbach, et al., 1999). Otra investigación no encontró ningún efecto de los factores de vulnerabilidad genética en las amplitudes de la VNC temprana (Gerber et al., 2002). Por otro lado, los padres tienden a ejercer más control sobre el comportamiento de sus hijos con migraña en comparación con los padres con niños sanos. Este aumento de control y las interacciones directivas y específicas dadas por los padres a sus hijos con migraña se correlacionaron con una mayor pérdida de habituación y mayores amplitudes de VNC en estos niños (Gerber et al., 2002). Además, el entrenamiento conductual de exposición a estímulos aversivos en niños con migraña parece mejorar la capacidad de los niños para enfrentar situaciones estresantes e influenciar las alteraciones de la amplitud de la VNC amplitudes, informando de mejoras clínicas como consecuencia de este tipo de entrenamiento (Siniatchkin et al., 2011).

3.4. DISCUSIÓN

El principal interrogante que buscamos explorar en esta revisión se centró en la investigación exhaustiva de las características de VNC para comprender detalladamente su significado funcional en la migraña. Cubrimos las diferencias en la amplitud y la habituación de la VNC (subcomponentes tempranos y tardíos) observadas tanto en adultos como en niños con migraña, mientras examinábamos el papel de diferentes factores (relacionados con las fases cíclicas de la migraña, la vulnerabilidad genética, el desequilibrio hormonal, las influencias conductuales y los tratamientos farmacológicos) como posibles moduladores de este índice electrofisiológico. La mayoría de los informes científicos existentes mostraron repetidamente la presencia de amplitudes aumentadas junto con un déficit de habituación en la VNC en pacientes con migraña en comparación con la población

Primer Estudio

sana (Darabaneanu et al., 2008; De Noordhout et al., 1986; De Tommaso et al., 2008; Keller et al., 2016; Kropp et al., 2012, 2015; Kropp & Gerber, 1993b, 1995, 1998; Meyer et al., 2016; Mulder et al., 2002; Nagel-Leiby et al., 1990; Overath et al., 2014; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 1998, 2001; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Aunque varios estudios sobre migraña sugieren una relación entre los cambios en la VNC y alteraciones en la excitabilidad cortical (Ambrosini et al., 2003, 2010; Ambrosini & Schoenen, 2003), ninguno proporcionó evidencia clara o una teoría explicativa sobre la participación funcional de la VNC en la migraña (Mulder et al., 2001). A continuación, intentaremos ofrecer una explicación integradora y fundamentada para la función cognitiva de la VNC en la migraña.

Los hallazgos actuales son bastante consistentes en estudios respecto a la presencia de alteraciones en la amplitud de VNC en la migraña que se detectan de manera más clara en la VNC temprana (Darabaneanu et al., 2008; De Tommaso et al., 2008; Keller et al., 2016; Kropp et al., 2012, 2015; Kropp & Gerber, 1995, 1998; Meyer et al., 2016; Nagel-Leiby et al., 1990; Overath et al., 2014; Siniatchkin et al., 1998, 2001; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000), siendo menos sólido para la VNC tardía (Bender et al., 2002; Dixon, 1999). En consecuencia, los déficits de habituación en VNC solo se han encontrado para la VNC temprana (Darabaneanu et al., 2008; De Noordhout et al., 1986; De Tommaso et al., 2008; Keller et al., 2016; Kropp et al., 2015; Kropp & Gerber, 1993b, 1995, 1998; Overath et al., 2014; Siniatchkin et al., 2001; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000; Siniatchkin et al., 1998). Es interesante que tanto la mayor amplitud como los valores más bajos de habituación la VNC temprana se han asociado con los cambios fluctuantes relacionados con las fases de la migraña (es decir, interictal, preictal, ictal) (Kropp & Gerber, 1995, 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). En particular, la VNC temprana alcanzó sus valores más altos unos días antes del inicio de un ataque de migraña (Kropp & Gerber, 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). También se han reportado datos convergentes respecto a la pérdida de habituación en VNC, siendo más prominente unos días antes del período ictal y alcanzando su punto máximo el día anterior. Los diferentes significados funcionales atribuidos a cada subcomponente de VNC (temprana y tardía) (Brunia et al., 2011; Brunia & van Boxtel, 2001; Loveless & Sanford, 1974; Rohrbaugh et al., 1976) podrían dar cuenta de los datos actuales, donde los subcomponentes de VNC se modulan de manera diferente en la migraña. Como se mencionó anteriormente, la VNC temprana ha sido considerada como un correlato neural de la excitabilidad

Primer Estudio

cortical y la atención anticipatoria que se modula por propiedades transmitidas por el estímulo de advertencia en los paradigmas S1-S2 (su amplitud parece aumentar cuando los individuos anticipan la aparición de una estimulación significativa, como emocional (Brunia, 1999; Brunia et al., 2011; Brunia & van Boxtel, 2001; Carretié et al., 2001; Hart et al., 2012; Lin et al., 2014; Mercado et al., 2007) o amenazante/dolorosa (Baas et al., 2002; Böcker et al., 2001; Carretié et al., 2004; Lin et al., 2014; Piedimonte et al., 2017). En esta línea, el uso de señales que indican la aparición próxima de una estimulación dolorosa (es decir, dolor inducido por estímulo eléctrico o isquémico) se ha relacionado con amplitudes más altas de VNC en general y de la VNC temprana que la estimulación señalada no dolorosa (Babiloni et al., 2004, 2005; Brown et al., 2008; Piedimonte et al., 2017). Aunque la evidencia es aún escasa, las amplitudes más altas detectadas la VNC temprana para la estimulación próxima respaldan el papel de este subcomponente en la atención anticipatoria para pacientes con dolor crónico (Kaji et al., 1995; Tandon & Kumar, 1996). Predecir estímulos nociceptivos futuros parece implicar la activación de mecanismos de atención que desempeñan un papel importante en la intensificación de la percepción del dolor (Babiloni et al., 2004, 2005; Piedimonte et al., 2017). Considerando los hallazgos anteriores, tanto las amplitudes más altas de la VNC temprana como el déficit de habituación de la VNC temprana en pacientes con migraña podrían servir como índices específicos y sensibles de predicción de la proximidad y periodicidad de nuevos ataques de migraña (Kropp & Gerber, 1998; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Así, la proximidad de nuevos ataques podría llevar a una mayor asignación de recursos atencionales hacia la información dolorosa en pacientes con migraña (Ambrosini & Schoenen, 2003; Nagel-Leiby et al., 1990; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006). Por otro lado, la normalización de la VNC temprana durante y después de los ataques de migraña podría representar una disminución de la atención hacia el dolor, como un mecanismo cerebral de protección contra influencias nocivas y sobreestimulación (Schoenen, 1996). Sin embargo, la escasa investigación centrada en los aspectos emocionales y atencionales que impactan en la modulación de VNC presenta una barrera para lograr una comprensión integral de los mecanismos anticipatorios del dolor en la migraña, a pesar de la gran importancia de estos procesos en la percepción del dolor. Investigar los procesos atencionales y emocionales en la migraña podría arrojar luz sobre las posibles influencias críticas en la VNC temprana y derivar implicaciones clínicas sobre la evolución y manifestación de la migraña.

Primer Estudio

Los datos sobre el VNC y su posible significado funcional en la migraña merecen una reflexión adicional. Como se mencionó anteriormente, el VNC se ha relacionado con la excitabilidad cortical en la migraña. De hecho, se ha argumentado que una compleja interacción de mecanismos neurales subyace a la alteración de la excitabilidad cortical en la migraña, incluyendo alteraciones en el VNC, junto con otros cambios neurobiológicos (Gerber & Schoenen, 1998; Judit et al., 2000). Bajo este paraguas, la vía catecolaminérgica (De Noordhout et al., 1986; Gerber & Schoenen, 1998; Mulder et al., 2001; Nagel-Leiby et al., 1990; Schoenen, 1996) parece desempeñar un papel clave en la transmisión y modulación de la percepción del dolor en regiones cerebrales específicas de pacientes con migraña, como el sistema estriado-tálamo-cortical (Birbaumer et al., 1990; Brunia & van Boxtel, 2001; Coppola, Di Lorenzo, et al., 2013; Nagai et al., 2004). Por lo tanto, el patrón observado en la liberación catecolaminérgica a lo largo de las diferentes fases del ciclo de la migraña podría estar relacionado con los cambios detectados en VNC, respaldando el significado funcional de la VNC como un marcador neurofisiológico de los ataques de migraña y la sintomatología (Ambrosini & Schoenen, 2003; Gerber & Schoenen, 1998; Judit et al., 2000; Nagai et al., 2004).

Consistente con este punto de vista, las amplitudes mejoradas de la VNC temprana y los déficits de habituación observados durante el período interictal y/o preictal estarían correlacionados con un aumento en la actividad catecolaminérgica (noradrenérgica) (Gerber & Schoenen, 1998; Mulder et al., 2001; Nagel-Leiby et al., 1990; Schoenen, 1996) y una disminución en la actividad serotoninérgica (Ambrosini & Schoenen, 2003; Deen et al., 2017; Judit et al., 2000), lo que lleva a una mayor excitabilidad cortical (Mulder et al., 2001; Schoenen, 1996). Inmediatamente después del inicio de un ataque de migraña, los niveles de catecolaminas se invierten por un aumento en la transmisión serotoninérgica y, consecuentemente, se detecta un decremento de la excitabilidad cortical, junto con valores de la VNC temprana similares a los de personas sanas (Deen et al., 2017; Evers et al., 1999).

Siguiendo esta línea de argumentación, los tratamientos farmacológicos más comunes en la prevención de la migraña, como antiepilépticos, antidepresivos, betabloqueantes e inhibidores de canales de calcio, se han utilizado repetidamente por su impacto en la excitabilidad cortical (De Tommaso et al., 2008; Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007). Estos tratamientos farmacológicos que actúan en las vías de señalización catecolaminérgica y/o serotoninérgica han demostrado revertir la excitabilidad

Primer Estudio

cortical, junto con efectos positivos en los síntomas clínicos de los pacientes, incluyendo reducciones en las ondas de VNC o la VNC temprana (amplitud y habituación) (De Tommaso et al., 2008; Göbel et al., 1993; Mulder et al., 2001; Schoenen et al., 1986; Siniatchkin et al., 2007). En particular, los betabloqueantes se relacionaron con cambios en la excitabilidad cortical, normalizando el procesamiento de información cortical y disminuyendo la vulnerabilidad del cerebro a los desencadenantes de la migraña (Siniatchkin et al., 2007; Welch, 2005). En conjunto, estos hallazgos sugieren la presencia de un desequilibrio homeostático en las vías catecolaminérgicas y serotoninérgicas de los pacientes con migraña, subyaciendo a un estado de hiperexcitabilidad cortical que podría reflejarse en esos cambios descritos en el VNC.

De acuerdo a los resultados de la presente revisión y los datos informados por otros estudios, las fluctuaciones hormonales en mujeres con migraña, específicamente la variación en los niveles de estrógeno, influyen notablemente en la excitabilidad cortical y la ocurrencia posterior de ataques de migraña. La evidencia de estudios neurofisiológicos ha confirmado que la disminución de los niveles de estrógeno modula la actividad de varios sistemas neurotransmisores y el funcionamiento de las redes neurales relacionadas con el dolor implicadas en la fisiopatología de la migraña (Nappi et al., 2022). Por lo tanto, a medida que los niveles de estrógeno disminuyen, se detecta una reducción en el funcionamiento de los receptores y síntesis de serotonina (Nappi et al., 2022; Pelayo-González et al., 2023; Vetvik & MacGregor, 2021). Estos cambios neurobiológicos se han asociado con un aumento en las amplitudes del VNC y un déficit en su habituación, lo que aumenta el riesgo de experimentar episodios de migraña (Nagel-Leiby et al., 1990; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006). Los datos electrofisiológicos obtenidos de estudios basados en análisis de oscilaciones han observado cambios en la potencia alfa y beta en áreas frontales y parietales, que también se asocian con una disminución en los niveles de estrógeno en pacientes mujeres con migraña (Pelayo-González et al., 2023; Vetvik & MacGregor, 2021; Xie et al., 2021). Estos hallazgos sugieren que solo cuando los niveles de estrógeno disminuyen, surge la hiperexcitabilidad cortical y un mayor riesgo de episodios de migraña (Pelayo-González et al., 2023; Welch et al., 2006). Este patrón neurobiológico también se ha informado en mujeres embarazadas con migraña después del parto (Darabaneanu et al., 2008; Pakalnis, 2016; Todd et al., 2018).

Además, estos mecanismos biológicos podrían también estar en juego a través de la presencia de desencadenantes conductuales. Se sabe que uno de los

Primer Estudio

desencadenantes más comunes de la migraña es el estrés (Sauro & Becker, 2009). Situaciones estresantes e inciertas, incluyendo estrategias de afrontamiento inapropiadas, pueden aumentar la excitabilidad cortical (a través de la actividad del sistema noradrenérgico) y contribuir a los cambios electrofisiológicos observados en la migraña (Barbanti et al., 2019, 2020; Keller et al., 2016; Maleki et al., 2012; Mulder et al., 2002; Nosedá et al., 2014; Siniatchkin, Averkina, & Gerber, 2006; Siniatchkin, Averkina, Andrasik, et al., 2006; Welch, 1987). Además de situaciones estresantes, otras condiciones psicológicas podrían modular la actividad electrofisiológica asociada con el VNC en la migraña. En este contexto, la migraña se asocia frecuentemente con trastornos psiquiátricos, como ansiedad y depresión. Las personas afectadas por la migraña a menudo muestran una mayor susceptibilidad a la ansiedad y depresión, lo que, a su vez, puede contribuir a un mayor riesgo de ataques de migraña, perpetuando un ciclo de síntomas de ansiedad y depresión elevados (Amoozegar, 2017; Chu et al., 2018; Karimi et al., 2021; Minen et al., 2016; Yalınay Dikmen et al., 2020). Esta comorbilidad puede compartir un mecanismo patogénico común que involucra diversas regiones cerebrales y vías de neurotransmisores, donde la serotonina puede estar desempeñando un papel fundamental en la modulación del VNC (Q. Zhang et al., 2019; W. Zhang et al., 2021).

Los estudios realizados en familias con casos de migraña han reportado patrones electrofisiológicos similares (mayores amplitudes de la VNC temprana y pérdida de habituación) entre los miembros de la familia que padecen migraña y aquellos que no muestran síntomas clínicos (Siniatchkin et al., 2001; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Varios estudios (Coppola & Schoenen, 2012; Gerber & Schoenen, 1998; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Sándor et al., 1999; Siniatchkin et al., 2001; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000) han proporcionado evidencia de la influencia de factores familiares/genéticos en el patrón anormal de excitabilidad cortical, al menos en adultos con migraña (Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Quizás el factor genético involucrado en la alteración de la excitabilidad cortical pueda contribuir, hasta cierto punto, a la variabilidad en la amplitud del VNC, aunque aún no se sabe qué genes están implicados en esta influencia potencial. Este hecho podría ser relevante para individuos que no muestran síntomas evidentes de migraña, como en el caso de niños que no presentan síntomas claros, pero tienen antecedentes familiares de la enfermedad. La presencia de esta vulnerabilidad genética puede o no desencadenar el inicio de migrañas, dependiendo de factores externos (Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin et al., 2001, 2011). Aunque se necesita más investigación, la evidencia sugiere que

Primer Estudio

eventos psicosociales y factores familiares están relacionados, hasta cierto punto, con anomalías del VNC en la migraña, pero el grado de causalidad entre ellos no está completamente establecido.

La evidencia de niños con migraña confirma la presencia de algunas alteraciones en la VNC ya reportadas en pacientes adultos (al menos parcialmente) (Bender et al., 2007; Siniatchkin et al., 2010, 2011; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000), pero estas alteraciones electrofisiológicas aún no están bien definidas. Es importante considerar algunos aspectos relacionados con el desarrollo de la maduración cerebral para comprender mejor los hallazgos de la VNC en los niños. La actividad electrofisiológica, y por ende la excitabilidad cortical, parece depender del desarrollo de la edad (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Por lo general, el VNC en niños refleja una amplitud mayor amplitud y una habituación más débil en comparación con la obtenida en adultos (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008), pero estas diferencias comienzan a disminuir progresivamente hasta la adultez temprana, en consonancia con la maduración natural del cerebro (Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Segalowitz & Davies, 2004; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000). Sin embargo, este patrón de desarrollo asociado con el VNC parece ser distintivo en niños con migraña (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008), donde el aumento en las amplitudes de la VNC temprana ocurre a edades más tempranas, alrededor de los 6 años (Bender et al., 2007). Sin embargo, entre los 10 y 12 años, hay una inversión en el patrón de la VNC temprana, mostrando una disminución moderada en su amplitud (Bender et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008), lo que contrasta con niños sin patologías y pacientes adultos con migraña (Kropp, Siniatchkin, et al., 1999). Este hecho parece estar asociado con una activación subcortical adicional no específica en el tronco encefálico, junto con un aumento de la actividad catecolaminérgica (Bahra et al., 2001; Bender et al., 2007). Según investigaciones previas, el aumento en las amplitudes de la VNC temprana a edades tempranas podría contribuir a la predisposición y manifestación de ataques de migraña en la adultez, dado que estas anomalías de la VNC temprana se observan igualmente después de los 30 años (Bender et al., 2002; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Aunque es especulativo y está pendiente de confirmación, este patrón electrofisiológico distintivo que parece ocurrir en niños con migraña podría servir como un marcador de predisposición a la migraña. Sin embargo, el número limitado de estudios realizados en niños, junto con sus tamaños de muestra reducidos, dificulta extraer conclusiones sólidas sobre los efectos en el VNC

Primer Estudio

(temprana y tardía) en niños con migraña (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Esta escasez es sorprendente, considerando que el VNC es susceptible a procesos anticipatorios relacionados con la percepción del dolor (Bender et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008).

Aunque hemos realizado una revisión exhaustiva, ésta no ha estado exenta de algunas limitaciones que podrían explicar en parte la variabilidad de los resultados obtenidos. Los estudios revisados que utilizan el paradigma S1-S2 para evocar la VNC han mostrado una gran diversidad de estimulación sensorial, diferentes intervalos de tiempo entre los estímulos (señal-imperativo) y múltiples localizaciones del cuero cabelludo donde se registró la actividad electroencefalográfica, entre otras características metodológicas. El uso de estímulos tanto auditivos como visuales (flashes) varió en función del estudio analizado, al igual que sus tiempos de presentación, que oscilaron entre 25 ms y 200 ms. Asimismo, otra diferencia entre los estudios se ha observado en el intervalo entre los estímulos S1-S2 (ISI), donde se detecta la VNC. En este sentido, los ISI oscilaron entre 1-4s, lo que podría haber influido en la fiabilidad de la caracterización de la VNC. Las diferencias en la forma de registrar y analizar el componente también mostraron variaciones que podrían afectar a la caracterización de este índice neural. La mayoría de los estudios registraron la VNC y sus componentes en el electrodo Cz. Esta localización no cubre las características topográficas de la VNC y la VNC temprana y tardía, ya que está bien definido que la VNC tiene una distribución fronto-parietal (más frontal para la VNC temprana y más centro-parietal para la VNC tardía) (Carretié et al., 2001; Gómez et al., 2003; Rohrbaugh & Gaillard, 1983). Por último, la ventana temporal utilizada para analizar este componente (VCN global) se ha definido de forma diferente en los distintos estudios (por ejemplo, 0-3000ms; 800-1000ms; 1800-2000ms; 500-3000ms). En particular, la variabilidad en las ventanas temporales elegidas para la VNC temprana osciló entre 500ms y 1500ms (por ejemplo, 550-750ms; 500-1500ms; 600-1100ms; 700-1100ms). Esta variedad metodológica puede contribuir a las incoherencias de los resultados comunicados y a la dificultad para establecer conclusiones más sólidas sobre el papel de la VNC en la migraña y migraña infantil.

3.5. CONCLUSIÓN

Hasta donde sabemos, ésta es la primera revisión de los hallazgos de la VNC en la migraña. Los resultados actuales apoyan firmemente la presencia de anomalías electrofisiológicas (un aumento de la amplitud de la VNC temprana junto con un

Primer Estudio

déficit en su habituación) en los pacientes con migraña en comparación con los individuos sanos, en las que influyen factores tanto externos como internos. Estas alteraciones son más prominentes unos días antes del inicio de un ataque de migraña, sirviendo potencialmente como índices específicos y sensibles para predecir los ataques de migraña. Sin embargo, en el caso de los niños con migraña, las pruebas son limitadas, lo que dificulta la interpretación de los resultados y la comprensión del significado funcional de la VNC durante la infancia. Las diferencias entre niños y adultos con migraña en los estudios de la VNC podrían explicarse por la maduración del cerebro en desarrollo.

En resumen, es necesario seguir investigando sobre este tema, especialmente en muestras de niños con migraña, para comprender mejor el papel funcional y las posibles implicaciones clínicas de la VNC en la migraña infantil. Este enfoque podría conducir a un diagnóstico más preciso, la predicción e incluso la prevención de los ataques de migraña, así como, en última instancia, a la identificación de posibles dianas terapéuticas para estrategias eficaces en el tratamiento de los síntomas de la migraña. Además, subraya la importancia de investigar otros factores con posibles influencias moduladoras sobre el componente de la VNC y la patología, como el impacto de los procesos de atención anticipatoria y procesos emocionales, entre otros.

3.6. REFERENCIAS PRIMER ESTUDIO

- Ahmed, I. (1999). Contingent Negative Variation in Migraine: Effect of Beta Blocker Therapy. *Clinical EEG and Neuroscience*, 30(1), 21–23.
<https://doi.org/10.1177/155005949903000109>
- Ambrosini, A., De Noordhout, A. M., Sándor, P. S., & Schoenen, J. (2003). Electrophysiological studies in migraine: A comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia, Supplement*, 23(1), 13–31.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00571.x>
- Ambrosini, A., Magis, D., & Schoenen, J. (2010). Migraine - clinical neurophysiology. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 97, Issue C). Elsevier B.V.
[https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97023-1](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97023-1)
- Ambrosini, A., & Schoenen, J. (2003). The electrophysiology of migraine. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 327–331.
<https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073945.19076.1f>
- Amoozegar, F. (2017). Depression comorbidity in migraine. *International Review of Psychiatry*, 29(5), 504–515. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1326882>

Primer Estudio

- Ashina, M., Hansen, J. M., Do, T. P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., & Moskowitz, M. A. (2019). Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*, 18(8), 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
- Baas, J. M. P., Kenemans, J. L., Böcker, K. B. E., & Verbaten, M. M. (2002). Threat-induced cortical processing and startle potentiation. *NeuroReport*, 13(1), 133–137. <https://doi.org/10.1097/00001756-200201210-00031>
- Babiloni, C., Arendt-Nielsen, L., Pascual-Marqui, R. D., Rossini, P. M., Brancucci, A., Del Percio, C., Babiloni, F., Sabbatini, G., & Chen, A. C. N. (2004). Cortical sensorimotor interactions during the expectancy of a Go/No-Go task: Effects of painful stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 925–935. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.5.925>
- Babiloni, C., Pizzella, V., Romani, G. L., Torquati, K., Arendt-Nielsen, L., Chen, A. C. N., Brancucci, A., Tecchio, F., Zappasodi, F., & Rossini, P. M. (2005). Contingent negative variation in the parasyllvian cortex increases during expectancy of painful sensorimotor events: A magnetoencephalographic study. *Behavioral Neuroscience*, 119(2), 491–502. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.2.491>
- Bahra, A., Matharu, M. S., Buchet, C., Frackowiak, R. S. J., & Goadsby, P. J. (2001). Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, 357(9261), 1016–1017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04250-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04250-1)
- Barbanti, P., Brighina, F., Egeo, G., Di Stefano, V., Silvestro, M., & Russo, A. (2020). Migraine as a Cortical Brain Disorder. *Headache*, 60(9), 2103–2114. <https://doi.org/10.1111/head.13935>
- Barbanti, P., Fofi, L., Aurilia, C., & Egeo, G. (2019). Does the migraine attack start in the cortex and is the cortex critical in the migraine process? *Neurological Sciences*, 40. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03838-y>
- Bastiaansen, M. C. M., & Brunia, C. H. M. (2001). Anticipatory attention: An event-related desynchronization approach. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 91–107. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00181-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00181-7)
- Bender, S., Oelkers-Ax, R., Resch, F., & Weisbrod, M. (2006). Frontal lobe involvement in the processing of meaningful auditory stimuli develops during childhood and adolescence. *NeuroImage*, 33(2), 759–773. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.003>
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage*, 27(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.020>
- Bender, S., Weisbrod, M., Just, U., Pfüller, U., Parzer, P., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2002). Lack of age-dependent development of the contingent negative variation

Primer Estudio

- (CNV) in migraine children? *Cephalalgia*, 22(2), 132–136.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00334.x>
- Bender, S., Weisbrod, M., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2007). Stereotyped topography of different elevated contingent negative variation components in children with migraine without aura points towards a subcortical dysfunction. *Pain*, 127(3), 221–233. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.017>
- Bernstein, C., & Burstein, R. (2012). Sensitization of the Trigeminovascular Pathway: Perspective and Implications to Migraine Pathophysiology Vascular Theory of Migraine- Extracranial Origin Vascular Theory of Migraine- Intracranial Origin. *J Clin Neurol*, 8, 89–99.
- Besken, E., Pothmann, R., & Sartory, G. (1993). Contingent negative variation in childhood migraine. *Journal of Psychophysiology*, 11(2), 138–146.
- Birbaumer, N., Ellbert, T., Canavan, A. G., & Rockstroh, B. (1990). Slow Potentials of the Cerebral Cortex and Behaviour. *Physiological Reviews*, 164.
- Böcker, K. B. E., Baas, J. M. P., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2001). Stimulus-preceding negativity induced by fear: a manifestation of affective anticipation. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 77–90.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00180-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00180-5)
- Böcker, K. B. E., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J., & Brunia, C. H. M. (1990). Contingent Negative Variation in Migraine. *Journal of Psychophysiology*, 30(9), 604–609. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1990.hed3009604.x>
- Brown, C. A., Seymour, B., Boyle, Y., El-Deredy, W., & Jones, A. K. P. (2008). Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain*, 135(3), 240–250.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.022>
- Brunia, C. H. M. (1999). Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychologica*, 101(2–3), 213–242. [https://doi.org/10.1016/s0001-6918\(99\)00006-2](https://doi.org/10.1016/s0001-6918(99)00006-2)
- Brunia, C. H. M., Hackley, S. A., van Boxtel, G. J. M., Kotani, Y., & Ohgami, Y. (2011). Waiting to perceive: Reward or punishment? *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 858–868. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.039>
- Brunia, C. H. M., & van Boxtel, G. J. M. (2001). “Wait and see.” *Notes and Queries*, 43, 59–75. <https://doi.org/10.1093/nq/s11-III.72.366-d>
- Carretié, L., Martín-Loeches, M., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(8), 1109–1128.
<https://doi.org/10.1162/089892901753294400>
- Carretié, L., Mercado, F., Hinojosa, J. A. J. A., Martín-Loeches, M., & Sotillo, M. (2004). Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related

Primer Estudio

- potentials. *Journal of Affective Disorders*, 78(2), 119–130.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00242-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00242-2)
- Charles, A. (2013). Migraine: A brain state. *Current Opinion in Neurology*, 26(3), 235–239. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836085f4>
- Chu, H. Te, Liang, C. S., Lee, J. T., Yeh, T. C., Lee, M. S., Sung, Y. F., & Yang, F. C. (2018). Associations Between Depression/Anxiety and Headache Frequency in Migraineurs: A Cross-Sectional Study. *Headache*, 58(3), 407–415.
<https://doi.org/10.1111/head.13215>
- Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *Journal of Headache and Pain*, 14(1), 1–13.
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-65>
- Coppola, G., Iacovelli, E., Bracaglia, M., Serrao, M., Di Lorenzo, C., & Pierelli, F. (2013). Electrophysiological correlates of episodic migraine chronification: evidence for thalamic involvement. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1), 76.
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-76>
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007). Is The Cerebral Cortex Hyperexcitable or Hyperresponsive in Migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1427–1439.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01500.x>
- Coppola, G., & Schoenen, J. (2012). Cortical excitability in chronic migraine. *Current Pain and Headache Reports*, 16(1), 93–100. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0231-1>
- Dai, W., Liu, R. H., Qiu, E., Liu, Y., Chen, Z., Chen, X., Ao, R., Zhuo, M., & Yu, S. (2021). Cortical mechanisms in migraine. *Molecular Pain*, 17, 1–14.
<https://doi.org/10.1177/17448069211050246>
- Darabaneanu, S., Kropp, P., Niederberger, U., Streng, H., & Gerber, W. D. (2008). Effects of pregnancy on slow cortical potentials in migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*, 28(10), 1053–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01653.x>
- De Noordhout, A. M., Timsit-Berthier, M., Timsit, M., Schoenen, J. (1986). Contingent Negative Variation in Headache. *Ann Neurol*, 19(1), 78–80.
<https://doi.org/10.1002/ana.410190115>
- De Noordhout, A. M., Timsit-Berthier, M., Timsit, M., & Schoenen, J. (1987). Effects of β blockade on contingent negative variation in migraine. *Annals of Neurology*, 21(1), 111–112. <https://doi.org/10.1002/ana.410210125>
- De Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14>

Primer Estudio

- De Tommaso, M., Guido, M., Sardaro, M., Serpino, C., Vecchio, E., De Stefano, G., Di Claudio, T., Specchio, L. M., & Livrea, P. (2008). Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients. *Neuroscience Letters*, 442(2), 81–85.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.076>
- De Tommaso, M., Vecchio, E., Quitadamo, S. G., Coppola, G., Di Renzo, A., Parisi, V., Silvestro, M., Russo, A., & Tedeschi, G. (2021). Pain-related brain connectivity changes in migraine: A narrative review and proof of concept about possible novel treatments interference. *Brain Sciences*, 11(2), 1–21.
<https://doi.org/10.3390/brainsci11020234>
- Deen, M., Christensen, C. E., Hougaard, A., Hansen, H. D., Knudsen, G. M., & Ashina, M. (2017). Serotonergic mechanisms in the migraine brain - A systematic review. *Cephalalgia*, 37(3), 251–264.
<https://doi.org/10.1177/0333102416640501>
- Dixon, R. (1999). Measuring event-related potentials. *Cephalalgia*, 19(24), 29–31.
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 58, 4–16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
- Evers, S., Quibeldey, F., Grotemeyer, K. H., Suhr, B., & Husstedt, I. W. (1999). Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia*, 19(5), 485–491. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019005485.x>
- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W. J., Dorsey, E. R., Elbaz, A., Ellenbogen, R. G., Fisher, J. L., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S. L., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Logroscino, G., Marin, B., ... Vos, T. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459–480.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Gerber, W. D., & Kropp, P. (1993). Migr/ine als Reizverarbeitungsstörung ? Untersuchungen, Empirische Variation, Contingenten Negativen. *Der Schmerz*, 7(4), 280-286.
- Gerber, W. D., & Schoenen, J. (1998). Biobehavioral correlates in migraine: The role of hypersensitivity and information-processing dysfunction. *Cephalalgia*, Supplement, 18(SUPPL. 21), 5–11. <https://doi.org/10.1177/0333102498018s2103>
- Gerber, W. D., Stephani, U., Kirsch, E., Kropp, P., & Siniatchkin, M. (2002). Slow cortical potentials in migraine families are associated with psychosocial factors. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(4), 215–222.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00299-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00299-4)

Primer Estudio

- Goadsby, P. J., & Holland, P. R. (2019). An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic Clinics*, 37(4), 651–671. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
- 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>
- Göbel, H., Krapat, S., Ensink, F. M., Soyka, D., M.E., F., & Soyka, D. (1993). Comparison of Contingent Negative Variation Between Migraine Interval and Migraine Attack Before and After Treatment With Sumatriptan. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 33(10), 570–572. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1993.hed3310570.x>
- Gómez, C. M., Marco, J., & Grau, C. (2003). Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage*, 20(1), 216–224. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00295-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00295-7)
- Hamerla, G., Kropp, P., Meyer, B., Rocco, A., Jürgens, T. P., & Walter, U. (2017). Midbrain raphe hypoechogenicity in migraineurs: An indicator for the use of analgesics but not triptans. *Cephalalgia*, 37(11), 1057–1066. <https://doi.org/10.1177/0333102416665225>
- Hart, S. J., Lucena, N., Cleary, K. M., Belger, A., & Donkers, F. C. L. L. (2012). Modulation of early and late 1 event-related potentials by emotion. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6(OCTOBER 2012), 1–26. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00102>
- Judit, Á., Sándor, P., & Schoenen, J. (2000). Habituation of Visual and Intensity Dependence of Auditory Evoked Cortical Potentials Tends to Normalize Just Before and During the Migraine Attack. *Cephalalgia*, 20(8), 714–719. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00122.x>
- Kaji, R., Ikeda, A., Ikeda, T., Kubori, T., Mezaki, T., Kohara, N., Kanda, M., Nagamine, T., Honda, M., Rothwell, J. C., Shibasaki, H., & Kimura, J. (1995). Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain*, 118(2), 511–522. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.511>
- Karimi, L., Wijeratne, T., Crewther, S. G., Evans, A. E., Ebaid, D., & Khalil, H. (2021). The Migraine-Anxiety Comorbidity Among Migraineurs: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, 11(January). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613372>
- Keller, A., Meyer, B., Wöhlbier, H. G., Overath, C. H., & Kropp, P. (2016). Migraine and Meditation: Characteristics of Cortical Activity and Stress Coping in Migraine Patients, Meditators and Healthy Controls—An Exploratory Cross-Sectional Study. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 41(3), 307–313. <https://doi.org/10.1007/s10484-016-9334-0>

Primer Estudio

- Klorman, R., & Bentsen, E. (1975). Effects of warning-signal duration on the early and late components of the contingent negative variation. *Biological Psychology*, 3(4), 263–275. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(75\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(75)90025-3)
- Kropp, P., Brecht, I. B., Niederberger, U., Kowalski, J., Schröder, D., Thome, J., Meyer, W., Wallasch, T. M., Hilgendorf, I., & Gerber, W. D. (2012). Time-dependent post-imperative negative variation indicates adaptation and problem solving in migraine patients. *Journal of Neural Transmission*, 119(10), 1213–1221. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0843-6>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1993a). Contingent negative variation - Findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia*, 13(1), 33–36. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1301033.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1993b). Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia*, 13(1), 37–41. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1301037.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attack and interval: Evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*, 15(2), 123–128. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015002123.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters*, 257(2), 73–76. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00811-8)
- Kropp, P., Kiewitt, A., Göbel, H., Vetter, P., & Gerber, W. D. (2000). Reliability and stability of contingent negative variation. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 25(1), 33–41. <https://doi.org/10.1023/A:1009533405695>
- Kropp, P., Kirbach, U., Detlefsen, J. O., Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Stephani, U., Kropp, P., & Kirbach, U. (1999). Slow cortical potentials in migraine: A comparison of adults and children. *Cephalalgia*, 19(25), 60–64. <https://doi.org/10.2165/00128413-199409640-00038>
- Kropp, P., Linstedt, U., & Gerber, W. D. (2005). Migräne. Die dauer der erkrankung beeinflusst amplitude und habituation ereigniskorrelierter potenziäle. *Schmerz*, 19(6), 489–496. <https://doi.org/10.1007/s00482-005-0386-y>
- Kropp, P., Siniatchkin, M., & Gerber, W. D. (2002). On the pathophysiology of migraine - Links for “empirically based treatment” with neurofeedback. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 27(3), 203–213. <https://doi.org/10.1023/A:1016251912324>
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U., & Gerber, W. D. (1999). Migraine - Evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neuroscience Letters*, 276(3), 181–184. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00822-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00822-8)

Primer Estudio

- Kropp, P., Wallasch, T. M., Müller, B., Meyer, B., Darabaneanu, S., Bosse, C., Keller, A., Meyer, W., & Gerber, W. D. (2015). Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. *Journal of Neural Transmission*, 122(6), 877–885.
<https://doi.org/10.1007/s00702-014-1345-5>
- Kyu, H. H., Pinho, C., Wagner, J. A., Brown, J. C., Bertozzi-Villa, A., Charlson, F. J., Coffeng, L. E., Dandona, L., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Christina, F., & Vos, T. (2013). Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatrics*, 170(3), 267–287.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4276>.Global
- Lev, R., Granovsky, Y., & Yarnitsky, D. (2013). Enhanced pain expectation in migraine: EEG-based evidence for impaired prefrontal function. *Headache*, 53(7), 1054–1070. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02297.x>
- Lin, H., Gao, H., You, J., Liang, J., Ma, J., Yang, N., Xu, H., & Jin, H. (2014). Larger N2 and smaller early contingent negative variation during the processing of uncertainty about future emotional events. *International Journal of Psychophysiology*, 94(3), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.10.004>
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1974). Slow potential correlates of preparatory set. *Biological Psychology*, 1(4), 303–314. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(74\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0301-0511(74)90005-2)
- Maleki, N., Becerra, L., & Borsook, D. (2012). Migraine: maladaptive brain responses to stress. *Headache*, 52 Suppl 2(Suppl 2), 102–106. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02241.x>
- Mercado, F., Hinojosa, J. A., Peñacoba, C., & Carretié, L. (2007). The Emotional S1-S2 Paradigm for Exploring Brain Mechanisms Underlying Affective Modulation of Expectancy. In L. N. Bakker (Ed.), *Brain Mapping Research* (pp. 1–13). Nova Science Publishers, Inc..
- Meyer, B., Keller, A., Wöhlbier, H.-G., Overath, C. H., Müller, B., & Kropp, P. (2016). Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0630-0>
- Minen, M. T., De Dhaem, O. B., Van Diest, A. K., Powers, S., Schwedt, T. J., Lipton, R., & Silbersweig, D. (2016). Migraine and its psychiatric comorbidities. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(7), 741–749.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>
- Mulder, E., Linssen, W. H. J. P., & De Geus, E. J. C. (2002). Reduced sensory anticipation in migraine. *Psychophysiology*, 39(2), 166–174.
<https://doi.org/10.1017/S0048577202000744>

Primer Estudio

- Mulder, E., Linssen, W., Passchier, J., & De Geus, E. C. (2001). Interictal and postictal contingent negative variation in migraine without aura. *Headache*, 41(1), 72–78. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006072.x>
- Müller, B. W., Sartory, G., & Tackenberg, A. (2002). The movement-related potential in children with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*, 22(2), 125–131. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00331.x>
- Nagai, Y., Critchley, H. D., Featherstone, E., Fenwick, P. B. C., Trimble, M. R., & Dolan, R. J. (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: An fMRI investigation. *NeuroImage*, 21(4), 1232–1241. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.036>
- Nagel-Leiby, S., Welch, K. M. A., Grunfeld, S., Brown, E., & D'andrea, G. (1990). Event-related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia*, 10(6), 317–329. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1990.1006317.x>
- Nappi, R. E., Tiranini, L., Sacco, S., De Matteis, E., De Icco, R., & Tassorelli, C. (2022). Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*, 11(8), 18–25. <https://doi.org/10.3390/cells11081355>
- Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- Nosedá, R., Kainz, V., Borsook, D., & Burstein, R. (2014). Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: Potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS ONE*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103929>
- Oelkers-Ax, R., Schmidt, K., Bender, S., Reimer, I., Möhler, E., Knauss, E., Resch, F., & Weisbrod, M. (2008). Longitudinal assessment of response preparation and evaluation in migraine gives evidence for deviant maturation. *Cephalalgia*, 28(3), 237–249. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01495.x>
- Olesen, J., IHS, Olesen, J., & IHS. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Overath, C. H., Darabaneanu, S., Evers, M. C., Gerber, W. D., Graf, M., Keller, A., Niederberger, U., Schäl, H., Siniatchkin, M., & Weisser, B. (2014). Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *Journal of Headache and Pain*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-11>

Primer Estudio

- Ozkan, M., Teber, S. T., & Deda, G. (2012). Electroencephalogram variations in pediatric migraines and tension-type headaches. *Pediatric Neurology*, 46(3), 154–157. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.016>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pakalnis, A. (2016). Migraine and Hormones. *Seminars in Pediatric Neurology*, 23(1), 92–94. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.01.005>
- Pelayo-González, H. J., Reyes-Meza, V., Méndez-Balbuena, I., Méndez-Díaz, O., Trenado, C., Ruge, D., García-Aguilar, G., & López-Cortés, V. A. (2023). Quantitative Electroencephalographic Analysis in Women with Migraine during the Luteal Phase. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(13). <https://doi.org/10.3390/app13137443>
- Piedimonte, A., Guerra, G., Vighetti, S., & Carlino, E. (2017). Measuring expectation of pain: Contingent negative variation in placebo and nocebo effects. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 21(5), 874–885. <https://doi.org/10.1002/ejp.990>
- Rohrbaugh, J. W., & Gaillard, A. K. (1983). Sensory and Motor Aspects of the Contingent Negative Variation. In *Advances in Psychology (Vol. 10, Issue C, pp. 269–310)*. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)62044-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)62044-0)
- Rohrbaugh, J. W., Sydulko, K., & Lindsley, D. B. (1976). Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science*, 191(4231), 1055–1057. <https://doi.org/10.1126/science.1251217>
- Sándor, P. S., Áfra, J., Proietti-Cecchini, A., Albert, A., & Schoenen, J. (1999). Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. *NeuroReport*, 10(6), 1235–1238. <https://doi.org/10.1097/00001756-199904260-00015>
- Sauro, K. M., & Becker, W. J. (2009). The stress and migraine interaction. *Headache*, 49(9), 1378–1386. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01486.x>
- Schoenen, J. (1986). β Blockers and the central nervous system. *Cephalalgia*, 6(SUPPL. 5), 47–54. <https://doi.org/10.1177/03331024860060s506>
- Schoenen, J. (1993). Contingent negative variation : methods and potential interest in headache. *Cephalalgia*, 13, 28–32.
- Schoenen, J. (1996). Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: A link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 50(2), 71–78. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(96\)84716-0](https://doi.org/10.1016/0753-3322(96)84716-0)

Primer Estudio

- Schoenen, J., Noordhout, M. de, Timsit-Berthier, M., & Timsit, M. (1986). Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia*, 6(4), 229–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1986.0604229.x>
- Segalowitz, S. J., & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: An electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*, 55(1), 116–133. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00283-5](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00283-5)
- Siniatchkin, M., Andrasik, F., Kropp, P., Niederberger, U., Strenge, H., Averkina, N., Lindner, V., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2007). Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: A double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 27(9), 1024–1032. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01377.x>
- Siniatchkin, M., Averkina, N., Andrasik, F., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2006). Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neuroscience Letters*, 400(1–2), 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.019>
- Siniatchkin, M., Averkina, N., & Gerber, W. D. (2006). Relationship between precipitating agents and neurophysiological abnormalities in migraine. *Cephalalgia*, 26(4), 457–465. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01061.x>
- Siniatchkin, M., Gerber-Von Müller, G., Darabaneanu, S., Petermann, F., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2011). Behavioural treatment programme contributes to normalization of contingent negative variation in children with migraine. *Cephalalgia*, 31(5), 562–572. <https://doi.org/10.1177/0333102410388434>
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P., & Vein, A. (1998). Contingent negative variation in patients with chronic daily headache. *Cephalalgia*, 18(8), 565–569. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1808565.x>
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P., Voznesenskaya, T., & Vein, A. M. (2000). Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity? *Cephalalgia*, 20(1), 20–29. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00002.x>
- Siniatchkin, M., Hierundar, A., Kropp, P., Kuhnert, R., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: An exploratory study. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 25(1), 13–32. <https://doi.org/10.1023/A:1009581321624>
- Siniatchkin, M., Jonas, A., Baki, H., Van Baalen, A., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2010). Developmental changes of the contingent negative variation in migraine and healthy children. *Journal of Headache and Pain*, 11(2), 105–113. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0180-9>
- Siniatchkin, M., Kirsch, E., Kropp, P., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2000). Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia*, 20(10), 881–892. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00132.x>

Primer Estudio

- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. D. (2001). Contingent negative variation in subjects at risk for migraine without aura. *Pain*, 94(2), 159–167. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00350-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00350-5)
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Migraine in childhood - Are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neuroscience Letters*, 279(1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00924-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00924-6)
- Smite, M. G., van der Meer, Y. G., Pfeil, J. P., Rijnierse, . M., & Vos, A. J. M. (1994). Perimenstrual Migraine: Effect of Estraderm TTSr and the Value of Contingent Negative Variation and Exteroceptive Temporalis Muscle Suppression Test. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 34(2), 103–106. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3402103.x>
- Stovner, L. J., Hagen, K., Linde, M., & Steiner, T. J. (2022). The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*, 23(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- Strassman, A. M., Raymond, S. A., & Burstein, R. (1996). Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headache. *Nature*, 384, 356–358.
- Tandon, O. P., & Kumar, S. (1996). Contingent negative variation response in chronic pain patients. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 40(3), 257–261.
- Tian, Q., Xu, S., Guo, Y., Li, J., Han, M., Ma, Y., Hou, X., Chen, J., Luo, D., Hong, Y., Nie, S., & Liu, X. (2019). Contingent negative variation for the periodicity of migraine attacks without aura. *Journal of Integrative Neuroscience*, 18(3), 269–276. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2019.03.193>
- Timsit, M., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J., & Maertens de Noordhout, A. (1978). Interet De L'étude de la VNC Dans Les Migraines Et Les Cephaless de Tension. 17, 259–270.
- Todd, C., Lagman-Bartolome, A. M., & Lay, C. (2018). Women and Migraine: the Role of Hormones. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(7), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0845-3>
- Vetvik, K. G., & MacGregor, E. A. (2021). Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *The Lancet Neurology*, 20(4), 304–315. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30482-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30482-8)
- Welch, K. M. (1987). Migraine: A Biobehavioral Disorder. *Archives of Neurology*, 44(3), 323–327. <https://doi.org/10.1001/archneur.1987.00520150063024>
- Welch, K. M. (2005). Brain hyperexcitability: The basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*, 45(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.4501008.x>

Primer Estudio

- Welch, K. M., Brandes, J. L., & Berman, N. E. J. (2006). Mismatch in how oestrogen modulates molecular and neuronal function may explain menstrual migraine. *Neurological Sciences, 27*(SUPPL. 2), 190–192. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0599-6>
- Xie, J., Lu, Y., Li, J., & Zhang, W. (2021). Alpha neural oscillation of females in the luteal phase is sensitive to high risk during sequential risk decisions. *Behavioural Brain Research, 413*(December 2020), 113427. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113427>
- Yalınay Dikmen, P., Onur Aysevener, E., Kosak, S., Ilgaz Aydınlar, E., & Sağduyu Kocaman, A. (2020). Relationship between MIDAS, depression, anxiety and alexithymia in migraine patients. *Acta Neurologica Belgica, 120*(4), 837–844. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0856-x>
- Zhang, Q., Shao, A., Jiang, Z., Tsai, H., & Liu, W. (2019). The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 23*(7), 4505–4513. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14390>
- Zhang, W., Feng, C., Zhang, Y., Guan, Q., Luo, Y., & Yang, S. (2021). The Effects of Aversive Mood State on the Affective Anticipation and Perception: An Event-Related Potential Study. *Neuroscience, 458*, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.018>

4. SEGUNDO ESTUDIO: Examinando el Impacto de los Estímulos Auditivos en la Atención Anticipatoria en la Migraña Infantil: Un estudio de la Variación Negativa Contingente (VNC).

María Eugenia de Lahoz, Paloma Barjola, María Carmen Martín-Buro, Irene Peláez, Alberto Carpio, David Ferrera, Diego Galán, Roberto Fernandes-Magalhaes, Francisco Mercado (inédito)

Segundo Estudio

4.1. INTRODUCCIÓN

La migraña es un trastorno neurológico común cuya prevalencia estimada en la población pediátrica alcanza entre el 7 y el 10% (Abu-Arafeh et al., 2010). Se caracteriza por ataques de dolor de cabeza pulsátil y lateralizado que pueden durar aproximadamente cuatro horas. Sin embargo, en los niños con migraña, estos episodios tienden a ser más cortos y afectar de manera bilateral. Además, suele estar acompañada de síntomas autonómicos prominentes como vómitos y náuseas (Olesen et al., 2018). Más allá del dolor, los pacientes suelen quejarse de síntomas sensoriales durante el período interictal (Santangelo et al., 2016).

A pesar de su alta prevalencia, la fisiopatología de la migraña aún no se comprende completamente (Førland-Schill et al., 2022). Perspectivas recientes sugieren que la migraña podría entenderse mejor como un "estado cerebral alterado" (Charles, 2013; Goadsby et al., 2017), donde un fenómeno de hiperexcitabilidad cortical resulta de una comunicación anormal en la red tálamo-cortical, lo que lleva a una mayor sensibilidad a cualquier tipo de estimulación ambiental (Charles, 2013; Coppola et al., 2007; De Tommaso et al., 2014; Goadsby et al., 2017). En este contexto, los registros electroencefalográficos (EEG) han sido el método más utilizado para estudiar la excitabilidad cortical en la migraña (Coppola et al., 2013; Magis et al., 2016; Pro et al., 2014). Se ha indicado la posible presencia de alteraciones en los pacientes con migraña durante los períodos libres de dolor, especialmente utilizando Potenciales Evento Relacionados (PERs), donde varias investigaciones han sugerido que muestran respuestas de atención orientativa exacerbadas hacia estímulos visuales y auditivos irrelevantes, como un índice de dificultades para filtrar información del entorno (Demarquay et al., 2011; Golshan et al., 2022; Masson et al., 2020; Mickleborough et al., 2011, 2013; Sable et al., 2017; Vilà-Balló et al., 2021). En esta línea, investigaciones recientes han señalado una hiperexcitabilidad cortical en redes cerebrales involucradas en el procesamiento atencional hacia la estimulación externa en pacientes con migraña, sugiriendo que dicha hiperexcitabilidad neural podría subyacer a alteraciones vinculadas a la hipersensibilidad sensorial, posiblemente resultando en un procesamiento del dolor alterado (Coppola et al., 2020; Harriott & Schwedt, 2014; Mickleborough et al., 2011, 2016). Se considera que los pacientes con migraña asignan mayores recursos atencionales, especialmente aquellos relacionados con la anticipación de eventos futuros, cuando se enfrentan a tareas complejas y relevantes (Masson et al., 2020, 2021). Uno de los componentes más estudiados de los potenciales evocados en la migraña ha sido la Variación Negativa Contingente

Segundo Estudio

(VNC). Los PERs se consideran una herramienta muy útil para explorar de manera eficaz la dinámica temporal de la actividad neural subyacente a los procesos de información y atención (Luck & Kappenman, 2017).

La CNV es una respuesta cerebral electrofisiológica provocada durante el período de tiempo entre dos estímulos relacionados (aviso -S1- e imperativo -S2-) y se ha relacionado con procesos de atención anticipatoria y respuestas de preparación motora hacia un evento inminente (S2). La CNV consta de dos componentes o fases principales (Brunia & van Boxtel, 2001; Walter et al., 1964). La VNC temprana se mide como la amplitud máxima dentro de los 500-750 ms después de S1 y muestra una distribución topográfica principalmente centrada en las regiones frontales del cuero cabelludo (Loveless & Sanford, 1974; Rohrbaugh & Gaillard, 1983). Se ha asociado con la anticipación cognitiva y la respuesta orientadora. La VNC tardía, medida como la amplitud media alrededor de los 800 ms después del inicio de S1, generalmente se encuentra sobre regiones del cuero cabelludo centro-parietal, y representa las capacidades de procesamiento de preparación motora (Loveless & Sanford, 1974; Rohrbaugh & Gaillard, 1983). Se ha observado que la VNC, especialmente el componente temprano, es sensible al contenido emocional de los estímulos presentados (ya sean negativos o positivos), así como a factores relacionados con la modalidad sensorial de la estimulación (visual o auditiva), intensidad, duración y relevancia asociada a los estímulos de aviso (Birbaumer et al., 1990; Gaillard, 1976a; Klorman & Bentsen, 1975; Poon et al., 1974). Notablemente, eventos aversivos significativos, como la estimulación relacionada con el dolor, conducen a amplitudes de VNC más pronunciadas (Babiloni et al., 2004; Mercado et al., 2007). Esta respuesta aumentada resulta en la asignación de recursos atencionales incrementados facilitando un procesamiento más rápido y eficiente de dichos estímulos para preparar al organismo para una respuesta dada (Babiloni et al., 2004; Carretié et al., 2001; Mercado et al., 2007).

Evidencia convergente ha mostrado que los pacientes con migraña, especialmente aquellos sin aura, exhiben amplitudes negativas más altas de CNV en comparación con controles sanos (De Lahoz et al., 2023). Este aumento de las amplitudes de VNC se detecta de manera más consistente en su fase temprana (De Lahoz et al., 2023; Gerber & Kropp, 1993; Kropp et al., 2015; Kropp & Gerber, 1995; Siniatchkin et al., 1998, 2001, 2010). Investigaciones previas con pacientes con migraña han sugerido que las amplitudes del componente temprano podrían reflejar la predominancia de procesos excitatorios (Coppola et al., 2009; Schoenen et al., 2003) y podrían interpretarse como una alteración en la conexión del circuito tálamo-

Segundo Estudio

cortical (Coppola et al., 2009; Schoenen, 1996). Sin embargo, el papel de los procesos anticipatorios en la migraña aún no se ha explorado en profundidad utilizando la onda VNC (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Müller et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000; Zohsel et al., 2008). La evidencia proveniente de estudios electrofisiológicos ha informado disfunciones de los mecanismos de anticipación neural en pacientes con condiciones de dolor crónico (Barjola et al., 2022; Brown et al., 2014; Kaji et al., 1995; Rizzo et al., 1985). Por un lado, se han interpretado las amplitudes aumentadas de CNV como un reflejo de la capacidad atencional para movilizar recursos de procesamiento durante la anticipación de eventos nociceptivos o novedosos (Kaji et al., 1995). Por otro lado, otras investigaciones han observado respuestas anticipatorias neurales reducidas, lo que sugiere que los pacientes con dolor crónico tienen dificultades para asignar atención anticipatoria para reaccionar a estímulos relacionados con el dolor (Barjola et al., 2022; Brown et al., 2014; Rizzo et al., 1985). Por lo tanto, el aumento de las amplitudes de VNC reportadas en pacientes con migraña, especialmente en el componente temprano podría respaldar hipótesis vinculadas a la hipersensibilidad a estímulos ambientales que caracterizan la migraña, especialmente hacia eventos desagradables (Gerber & Schoenen, 1998; Kropp et al., 2015; Kropp & Gerber, 1993, 2005; Mulder et al., 2002; Schoenen et al., 2003; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Los estudios centrados en niños con migraña son escasos y contradictorios. En particular, las investigaciones experimentales han mostrado tanto amplitudes de VNC más altas como más bajas (en el componente temprano y tardío) en población pediátrica en comparación con niños sanos, lo que lleva a interpretaciones inconclusas sobre el papel funcional que podría desempeñar la VNC en la enfermedad pediátrica (Bender et al., 2005, 2007; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000).

Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo caracterizar las modulaciones de la VNC en niños con migraña cuando tenían que anticipar la aparición de estímulos auditivos que transmitían un significado neutral o desagradable. De acuerdo con datos previos, esperábamos encontrar anomalías neurales, principalmente centradas en las respuestas de la VNC temprana, en la migraña infantil. La naturaleza desagradable frente a neutral de la estimulación auditiva podría ser un factor relevante para modular las amplitudes de VNC en la migraña.

Segundo Estudio

4.2. MÉTODO

Participantes

Treinta y seis niños (con edades comprendidas entre los 7 y los 12 años) participaron en este estudio. Sin embargo, solo se consideraron finalmente los datos de 15 niños con Migraña sin Aura (MsA) y 12 Niños Sanos (SN) para un análisis posterior, como se explicará más adelante. Ambos grupos fueron igualados en edad [$t(25) = -1.050, p = .300$] y sexo [$\chi^2(1) = .222, p = .637$]. Los pacientes fueron diagnosticados con migraña sin aura según la clasificación ICHD-III (Olesen et al., 2018), según lo determinado por el servicio de neurología de dos hospitales diferentes (Hospital General Mancha Centro en Alcázar de San Juan y Hospital Puerta de Hierro en Madrid). Ninguno de los niños con migraña recibió algún tipo de tratamiento preventivo (betabloqueantes, antiepilépticos o antagonistas de calcio) que pudiera afectar el registro de respuestas electrofisiológicas neurales. Los participantes del grupo de control fueron reclutados entre amigos y familiares de los niños con migraña (excluyendo hermanos de niños con migraña). Todos ellos tenían visión normal o corregida y audición normal. Se excluyeron del estudio a niños con trastornos neurológicos (accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática), isquémicos o psiquiátricos.

Justo antes de iniciar la sesión experimental, se administraron diferentes instrumentos de autoevaluación para caracterizar las condiciones emocionales y clínicas de toda la muestra de niños. El estado afectivo de los participantes se evaluó mediante la aplicación del Inventario de Depresión Infantil (CDI) (del Barrio et al., 1999) y el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo para Niños (STAIC) (Spielberger et al., 1997). Los niños con migraña también completaron un cuestionario específico para evaluar la discapacidad por migraña en pacientes pediátricos y adolescentes (PedMIDAS) (Hershey et al., 2001). Además, cuatro semanas antes del inicio del experimento, todos los niños con migraña recibieron instrucciones para completar un diario específico de dolores de cabeza. Además, las familias de los niños con migraña completaron un protocolo de evaluación, que incluyó la recopilación de datos demográficos y clínicos. Se recopilaron datos sociodemográficos (edad y sexo), psicológicos (CDI y STAIC) y clínicos (PedMIDAS, número de ataques de migraña, duración del ataque e intensidad del dolor en el calendario de ataques, ataques por semana, ataques por mes, duración media de los ataques y consumo de medicamentos) para caracterizar la muestra (ver Tabla 4.1).

Segundo Estudio

El Comité de Ética de Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos (número de identificación 0504201907419) el Comité de Ética de Investigación Médica del Hospital (número de identificación 66-B) aprobaron con anterioridad anteriormente aprobaron este estudio de acuerdo con los principios éticos para la investigación realizada con participantes humanos. Las familias dieron su consentimiento informado por escrito para la participación de sus hijos en el experimento.

Tabla 4.1 Medidas sociodemográficas (edad y sexo), psicológicas (CDI y STAIC) y clínicas (número de ataques de migraña, duración de los ataques e intensidad del dolor en el calendario de ataques, ataques por semana, ataques por mes, duración media de los ataques y consumo de medicamentos) en niños con migraña sin aura y niños sanos. Media y desviación estándar (entre paréntesis) y estadísticas de la comparación de grupos (prueba t de Student o χ^2). * $p < .05$. CDI: Inventario de Depresión Infantil. STAIC: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo para Niños; PedMIDAS: Cuestionario para evaluar la discapacidad por migraña en pacientes pediátricos y adolescentes.

	Migraña Sin Aura N=15 5 Girls 10 Boys	Sanos N=12 3 Girls 9 Boys	Estadístico t or χ^2	Valor p
Edad (Años)	9.93 (1.10)	9.33 (1.82)	-1.058	.300
Sexo (%)	33.3 66.7	25 75	.222	.637
CDI				
Autoestima	6.60 (2.89)	6.33 (3.33)	.222	.826
Disforia	4.80 (2.27)	5.33 (3.55)	-.474	.640
Depresión	11.47 (4.35)	11.67 (4.35)	-.097	.923
STAIC				
STAI-Etado	30 (5.34)	28.33 (6.55)	.728	.473
STAI-Rasgo	33.80 (6.51)	29 (4.53)	2.163	.040*
PedMIDAS	16.40 (18.4)			
Ataques Migraña Calendario	4.40 (3.90)			
Duración Ataques Calendario	1.77 (1.69)			
Intensidad Ataques Calendario	5.07 (3.10)			
Ataques Habituales Semana	1.73 (.88)			
Ataques Habituales Mes	6.63 (3.30)			
Duración Habitual Ataques	6 (8.219)			
Medicación				
Ninguna (%)				
Analgésicos (%)	40			
Anti-inflamatorios (%)	13.3			
Analgésicos- Anti-inflamatorios (%)	33.3			
Triptanes (%)	6.7			
Otros (%)	6.7			

Procediminto Experimental

Se utilizó un paradigma S1-S2 (Aviso - Imperativo) para explorar las respuestas eléctricas cerebrales a la estimulación auditiva. Se presentaron dos tipos de

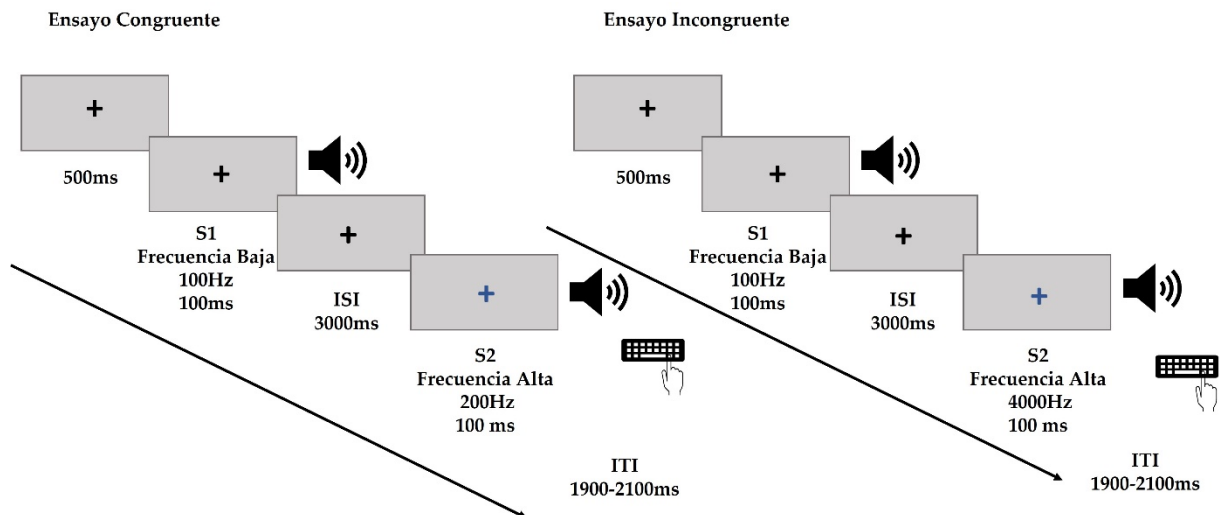
Segundo Estudio

estímulos: un estímulo de Aviso (S1: tonos de frecuencia baja o alta, 100Hz o 2000Hz) que informaba sobre la naturaleza del próximo estímulo Imperativo (S2: 200Hz o 4000Hz). Cada tipo de estímulo se presentó con una proporción del 50% en los ensayos. Por lo tanto, dos tipos de tonos de aviso (Bajo -B- o Alto -A-) predecían la aparición de dos tonos imperativos futuros, Bajo (B) o Alto (A), respectivamente. Esta manipulación generó cuatro condiciones experimentales, B-B y A-A (ambas congruentes) y B-A y A-B (ambas incongruentes). Los estímulos auditivos se emparejaron en intensidad (80 dB), duración (100 ms) y forma de presentación (binaural a través de altavoces). Para mantener la alerta y prevenir la habituación rápida, la pérdida de interés o la disminución de la motivación en la tarea, se les dijo a los participantes que el S1 predecía correctamente la aparición del S2 en la mayoría de los ensayos, pero que en algunos el aviso podía ser incorrecto. La estimulación de aviso predijo la aparición del estímulo imperativo congruente en el 80% de los ensayos. Los participantes tenían que responder lo más rápido posible cuando el S2 fuera congruente con S1 (B-B y A-A).

El paradigma experimental se implementó utilizando E-Prime 2.0. Una representación esquemática del paradigma experimental se muestra en la Figura 4.1. La sesión experimental incluyó un total de 120 ensayos aleatorizadas distribuidos en 4 bloques de 30 ensayos cada uno, manteniendo las proporciones de ensayos congruentes e incongruentes entre los bloques. Como se mencionó, el 80% de las pruebas fueron congruentes (96 ensayos: 24 por bloque) y el otro 20% fueron incongruentes (24 ensayos: 6 por bloque). Cada ensayo duró 5700 ms con un Intervalo entre Ensayos Variable (Interictal Trail Stimuli: ITI) de 1900-2100 ms. Toda la sesión experimental duró 12 minutos (3 minutos por cada bloque). Antes de iniciar el procedimiento experimental, los niños completaron al menos una secuencia de práctica de diez ensayos para asegurar su comprensión de la tarea.

Segundo Estudio

Figura 4.1 Paradigma S1-S2. Ejemplo de la tarea experimental que representa tanto un ensayo congruente como uno incongruente. S1: Estímulo de advertencia (100Hz) y S2: Estímulo imperativo (200Hz o 4000Hz). ISI = Intervalo entre Estímulos. ITI = Intervalo entre Ensayos



Registro y procesamiento de electroencefalograma (EEG)

Se realizó un registro electroencefalográfico (EEG) en una habitación aislada eléctricamente y con luz en luz y sonido atenuados. La actividad eléctrica cerebral se registró con el software Brain Vision Recorder v.1.0 (Brain Products), utilizando un gorro de electrodos activos actiCap-Slim que incluía 29 electrodos distribuidos homogéneamente (sistema 10-20). Los movimientos oculares se controlaron a través de un registro electrooculográfico (EOG) vertical y horizontal, colocando un electrodo infraorbitario en el ojo izquierdo (EOG vertical) y otro en el borde orbital derecho (EOG horizontal). Todos los electrodos se referenciaron a un electrodo ubicado en la nariz y la impedancia de todos se mantuvo por debajo de 5K Ω . Durante toda la sesión de grabación, los canales fueron digitalizado de manera continua con una tasa de muestreo de 500 Hz. Se aplicó un filtro paso de banda en línea, de 0.1 a 40 Hz, a toda la grabación. Después de la grabación, se realizó un preprocesamiento con el software Brain Vision Analyzer v.2.0 (Brain Products). Los datos se filtraron digitalmente utilizando un filtro paso bajo de 30 Hz. La referencia utilizada para registrar el EEG se cambió a la referencia media de todos los electrodos para el análisis de PERs (Taylor et al., 2016).

Se realizaron segmentaciones en épocas de 3100 ms para cada ensayo, comenzando 200ms antes del inicio de S1. También se realizó una corrección de línea de base y una inspección visual del EEG para eliminar épocas con artefactos para análisis

Segundo Estudio

posteriores. Se eliminaron las épocas con una amplitud de actividad mayor a $\pm 100\mu\text{V}$, ya que la actividad electrofisiológica de los niños presenta valores de voltaje más altos (Taylor et al., 2016). La eliminación de artefactos electrooculográficos se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Gratton y colegas (Gratton et al., 1983). Después de eso, se llevó a cabo una inspección visual semiautomática de rechazo de artefactos para eliminar ensayos con respuestas incorrectas en la ejecución de la tarea y épocas con artefactos. Este procedimiento llevó a una admisión promedio de ensayos para el promedio del 56,05% para MsA y del 56,25% para SN. El número promedio de ensayos sometidas al análisis final fue de 67.25 ± 2.40 (media y desviación estándar) para MsA y 67.50 ± 4.21 para SN. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos [$t(25) = -.050, p = .960$]. Cuatro participantes (2 niños MsA y 2 niños SN) fueron excluidos del estudio por tener una tasa de error de más del 30% en la ejecución conductual de la tarea. Además, cinco participantes (4 niños MsA y 1 SN) fueron excluidos de análisis posteriores debido a la alta tasa de épocas con artefactos en la grabación de EEG (más del 60% de épocas rechazadas).

Recopilación de Datos y Análisis Estadístico

Para explorar posibles diferencias entre los grupos (MsA y SN) y condiciones (Alto y Bajo) tanto a nivel neural como conductual, se llevaron a cabo una serie de ANOVAs de medidas repetidas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS (v.26.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se utilizó la corrección epsilon de Greenhouse-Geisser (GG) y se aplicó para ajustar los grados de libertad del estadístico F. Los tamaños de efecto se calcularon mediante el método de eta-cuadrado parcial (η^2_p). Se realizaron comparaciones post hoc para determinar la significancia de contrastes por pares utilizando la prueba de Bonferroni ($\alpha=0,5$) para controlar la tasa de error tipo I.

Datos Conductuales

Los resultados conductuales derivados del desempeño en la tarea —tasas de error (TE) y tiempos de reacción (TR)— se analizaron en relación con los grupos (MsA y SN) y las condiciones (Alto y Bajo). Antes de realizar los ANOVAs, se identificaron las respuestas incorrectas y las respuestas superiores a 2000ms o inferiores a 200ms para eliminarlas de los análisis. En cuanto al análisis de TR, solo se consideraron los ensayos con respuestas correctas de cada condición (Alto y Bajo congruentes) y de cada participante. Se llevaron a cabo ANOVAs de medidas repetidas en respuesta al estímulo imperativo (S2), incluyendo Condición (dos

Segundo Estudio

niveles: Alto y Bajo) como factor intra-sujeto y Grupo (dos niveles: MsA y SN) como factor inter-sujeto. Para el análisis de TE, calculamos la proporción de respuestas incorrectas del número total de ensayos según la naturaleza del estímulo de aviso (S1). Se calcularon para cada una de las condiciones (A-A, B-B, A-B, A-B) y tanto para condiciones congruentes como incongruentes. Además, se emplearon ANOVAs de medidas repetidas para analizar TE en respuesta al estímulo imperativo (S2). Así, Condición (dos niveles: Alto y Bajo) y Congruencia (dos niveles: Congruente e Incongruente) se incluyeron como factores intra-sujeto y Grupo (dos niveles: MsA y SN) se estableció como factor inter-sujeto.

Detección y Caracterización de la Variación Negativa Contingente

Basándonos en estudios que identificaron la VNC en la infancia (Flores et al., 2009), se calculó la amplitud de la VNC temprana como el voltaje medio de la ventana temporal de 280-400ms después del estímulo de aviso (S1), eligiendo electrodos cercanos en la zona frontocentral (Fz, FCz, F4, F3, Fc1, Fc2, Cz). La amplitud del componente tardío se calculó como el voltaje medio de la ventana temporal de 1100-2900ms después del inicio de S1 en electrodos cercanos en la zona centroparietal (Cp5, Cp1, Cp2, Cp6, P7, P3, P4, P8, PZ). Los promedios de PERs se clasificaron según cada grupo de participantes (MsA y SN) y la condición de S1 (Alto y Bajo). Se realizaron una serie de ANOVAs de medidas repetidas en las ventanas temporales seleccionadas para la VNC temprana y tardía, incluyendo Condición (dos niveles: Alto y Bajo) como factor intra-sujeto y Grupo (dos niveles: MsA y SN) como factor inter-sujeto.

4.3. RESULTADOS

Resultados Conductuales

Los valores medios de los Tiempos de Reacción (TR) y las Tasas de Error (TE) en respuesta al estímulo S2 para Condición (Alto-Bajo), Congruencia (Congruente e Incongruente) y Grupo (MsA y SN) se presentan en la Tabla 4.2. Los ANOVAs sobre TR solo revelaron un efecto principal significativo de Congruencia [$F(1,25) = 11.96$, $p = .002$, $\eta^2p = .324$, $1 - \beta = .91$], donde las pruebas incongruentes (es decir, A-B y B-A) presentaban mayor tasa de error en comparación con las pruebas congruentes. No se observaron efectos principales significativos para Grupo y Condición, ni sus interacciones ($p > .05$). Los ANOVAs sobre los TR no arrojaron resultados estadísticamente significativos para Grupo y Condición (Alto y Bajo) ($p > .05$). Además, el efecto de interacción entre Grupo y Condición tampoco alcanzó significancia estadística ($p > .05$).

Segundo Estudio

Tabla 4.2. Medidas conductuales en niños con migraña y niños sanos en respuesta a S2: Los valores presentados en la tabla representan las medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los tiempos de reacción (RT) y la tasa de errores (TE) para la condición (Alta y Baja) y el grupo de participantes (Niños con Migraña y Niños Sanos). Para la medida de TE, también muestra los valores para ensayos congruentes (A-A o B-B) e incongruentes (A-B o B-A).

	RT (ms)		TE (%)			
	Alta	Baja	A-A	B-B	A-B	B-A
Niños con Migraña	327.87 (91.88)	327.92 (79.15)	1.80% (1.05)	3.25% (1.03)	12.22% (3.85)	20.45% (4.77)
Niños Sanos	344.15 (102.08)	356.75 (88.84)	1.56% (4,31)	1.93% (1.15)	5.56% (8.20)	10.42% (5.34)

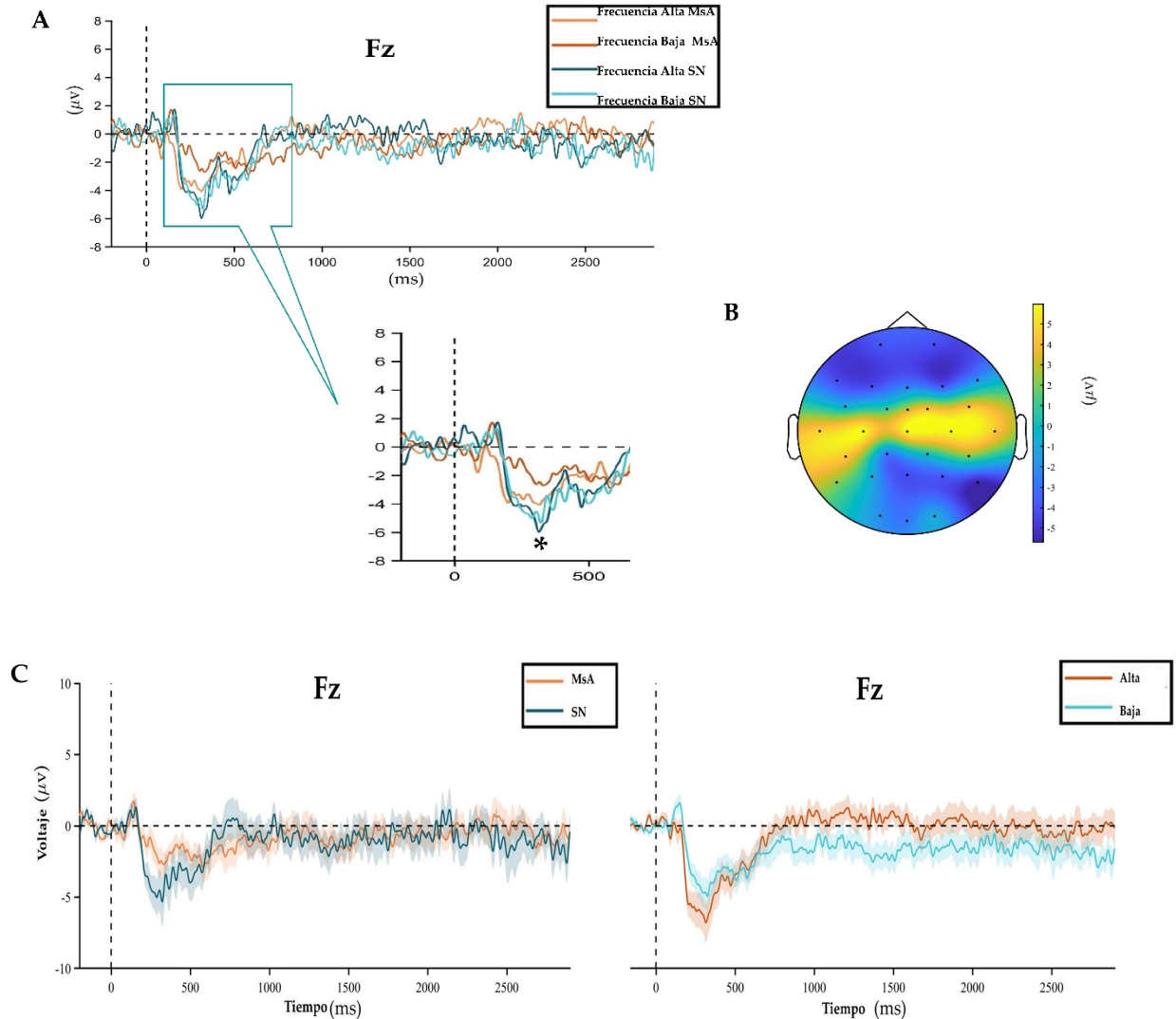
Resultados PERs

Variación Negativa Coningente Temprana

Los ANOVAs realizados en el componente de la VNC temprano revelaron un efecto principal significativo de Grupo [$F(1,25) = 5.11, p = .033, \eta^2p = .17, 1-\beta = .58$], según el cual los niños con migraña mostraron menores amplitudes que el grupo de niños sanos ($M_{SA} -3.06 \pm .585$ vs $M_{SN} -5.59 \pm .655$) (ver Figura 4.2). Además, se observó un efecto principal de Condición [$F(1,25) = 5.34, p = .029, \eta^2p = .17, 1-\beta = .60$] con respecto a S1. Los tonos de alta frecuencia provocaron mayores amplitudes en la VNC temprana que los tonos de baja frecuencia (Alto $-5.23 \pm .574$ vs Bajo $-3.96 \pm .456$). No se detectaron efectos de interacción entre Grupo y Condición ($p > 0.05$).

Segundo Estudio

Figura 4.2 Valores medios de las amplitudes de la VNC temprana para ambos grupos y condiciones se muestran en las ubicaciones donde surgen efectos experimentales: (A) Formas de onda de PER para Tonos Altos (naranja) y Tonos Bajos (rojo) para Niños con Migraña y Tonos Altos (azul oscuro) y Tonos Bajos (azul claro) para grupos de Niños Sanos. La ampliación de la ventana de tiempo (280-400ms, rectángulo verde) muestra significancia estadística (* $p < .05$) del grupo y la condición. (B) Mapas topográficos de la VNC temprana. (C) Efectos principales del grupo (derecha), donde los niños con migraña están representados por la línea naranja y los niños sanos por la línea azul oscuro. Efectos principales de la condición (izquierda), donde la condición alta está representada por la línea roja y la condición baja por la línea azul claro.



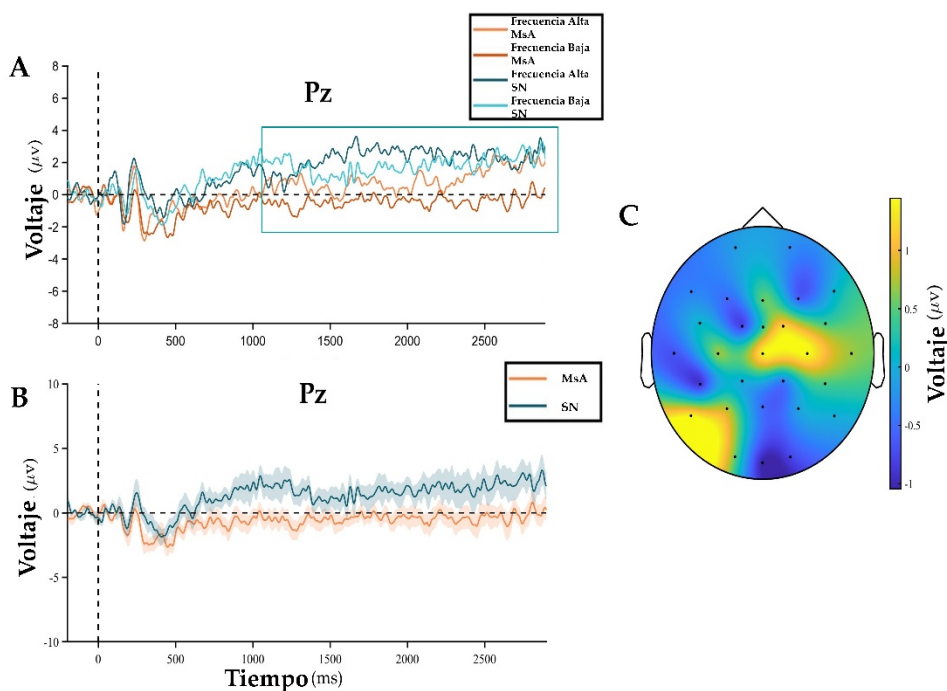
Variación Negativa Contingente Tardía

Los ANOVAs realizados para la VNC tardía arrojaron un efecto principal significativo de Grupo [$F(1,25) = 4.61, p = .042, \eta^2p = .15, 1 - \beta = .54$]. Los niños con migraña mostraron mayores amplitudes que los niños sanos (MsA $-.168 \pm .273$ vs SN $.712 \pm .305$). Además, también se observó un efecto principal de Condición [$F(1,25) = 4.56, p = .043, \eta^2p = .15, 1 - \beta = .53$], en la misma línea que la VNC temprana

Segundo Estudio

(Alto $-.049 \pm .211$ vs Bajo $.593 \pm .293$) (Figura 4.3). No se observaron efectos de interacción en cuanto a la interacción entre Grupo y Condición ($p > 0.05$).

Figura 4.3 Valores medios de las amplitudes de la VNC tardía para ambos grupos y condiciones se muestran en las ubicaciones donde surgen efectos experimentales: (A) Formas de onda de PER para Tonos Altos (naranja) y Tonos Bajos (rojo) para Niños con Migraña y Tonos Altos (azul oscuro) y Tonos Bajos (azul claro) para grupos de Niños Sanos. Ventana de tiempo (1100-2100ms, rectángulo azul). (B) Efectos principales del grupo, donde los niños con migraña están representados por la línea naranja y los niños sanos por la línea azul oscuro. (C) Mapas topográficos de la VNC tardía.



4.4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue explorar las diferencias en las amplitudes tanto la VNC temprana como tardía entre niños con migraña y niños sanos, así como su sensibilidad a diferentes tipos de estímulos auditivos. Los resultados principales pueden resumirse de la siguiente manera: (1) los niños con migraña mostraron menores amplitudes de la VNC temprana en zonas frontales y mayores amplitudes de la VNC tardía en zonas centro-parietal en comparación con los niños sanos; (2) mayores amplitudes en la VNC temprana y tardía asociadas a tonos de señal de alta frecuencia en comparación con tonos de baja frecuencia; (3) las medidas conductuales en el TR no diferían en función de la presencia de migraña. Sin embargo, se observaron diferencias en TE, pero solo entre ensayos incongruentes y congruentes, con independencia del grupo (MsA y SN) (Flores et al., 2009). Por lo tanto, las diferencias conductuales observadas en las TE podrían deberse a las manipulaciones experimentales

Segundo Estudio

(congruencia/incongruencia) más que a la patología o la edad de los sujetos (Flores et al., 2009; Jonkman, 2006; Segalowitz & Davies, 2004). En consecuencia, ambos grupos mostraron un rendimiento comparable en la tarea en términos de TR y precisión (Bender et al., 2005; Flores et al., 2009; Jonkman, 2006; Zohsel et al., 2008).

Los hallazgos electrofisiológicos con respecto a la modulación de la VNC temprana en niños con migraña no mostraron los mismos hallazgos que estudios previos, los cuales informaron que los niños con migraña presentaban mayores amplitudes en la VNC temprana que los participantes de control (similar a los adultos), como reflejo de la hiperexcitabilidad neural y la hipersensibilidad a estímulos ambientales, característicos de la migraña (Besken et al., 1993; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). Sin embargo, nuestros datos coinciden con otros hallazgos, como los informados por Oelkers y colegas (2008). Estos autores demostraron que los niños con migraña presentaban menores amplitudes en la VNC temprana en comparación con los niños sanos, argumentando que tal disminución podría ser en parte una consecuencia de una maduración cerebral atípica (Bender et al., 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Por lo tanto, nuestros datos podrían revelar que los niños con migraña se caracterizan por una trayectoria cerebral de desarrollo potencialmente divergente en comparación con los niños sanos, respaldando la idea de que la migraña puede depender, al menos en parte, de un proceso de maduración cerebral diferente (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Estos resultados plantean la cuestión sobre la integridad de los mecanismos neurales involucrados en la atención anticipatoria en niños con migraña. Los procesos neurales alterados asociados con la fisiopatología de la migraña tienen un impacto en la primera infancia, afectando potencialmente las funciones cognitivas relacionadas con la atención y la expectativa frente a la estimulación ambiental. Asimismo, la presencia de menores amplitudes de la VNC temprana ha sido informada por otras investigaciones centradas en pacientes con dolor crónico (Barjola et al., 2022; Brown et al., 2014; Kaji et al., 1995; Rizzo et al., 1985). Tales estudios han detectado dificultades para movilizar recursos atencionales y una capacidad reducida para anticipar estímulos relevantes, como aquellos relacionados con la información dolorosa (Barjola et al., 2022; Brown et al., 2014; Kaji et al., 1995; Rizzo et al., 1985). Por lo tanto, menores amplitudes en la VNC temprana en niños con migraña podrían estar relacionadas con un procesamiento de información ineficiente y una anticipación anormal a la estimulación desagradable debido al desarrollo incompleto de las conexiones del lóbulo frontal y las redes frontoparietales,

Segundo Estudio

consideradas como regiones clave para la generación de la VNC y el funcionamiento adecuado del sistema atencional (Bender et al., 2002, 2005, 2007; Jonkman, 2006; Jonkman et al., 2003; Segalowitz et al., 1992; Segalowitz & Davies, 2004). En resumen, las amplitudes reducidas de la VNC temprana en niños con migraña sugieren la presencia de procesos neurales alterados involucrados en la atención anticipatoria que podrían tener un impacto en el procesamiento del dolor desde las primeras etapas del desarrollo en niños con migraña.

No obstante, nuestros resultados han mostrado un resultado inesperado. Los niños con migraña mostraron mayores amplitudes para la VNC tardía, sin embargo, en este caso una mayor amplitud no representaría una mayor preparación motora hacia el estímulo futuro (S2). En niños con migraña, mayores amplitudes en la VNC tardía, podría estar relacionado con la mayor hiperexcitabilidad que presentan estos niños en zonas corticales y zonas subcorticales (Bender et al., 2002, 2005, 2007). Esta explicación podría estar apoyada por los resultados obtenidos en el desarrollo de la VNC en niños sanos, en los que se ha visto que la negatividad del componente asociado a una mejora en la preparación motora se da a partir de los 12 años, no mostrando con anterioridad este patrón de manera clara (Bender et al., 2005). Además, la mayor amplitud de la VNC tardía estaría en consonancia con la hipótesis planteada de que la migraña, se debe a una maduración incompleta de áreas frontales. Algunas investigaciones han reportado que en la génesis de la VNC tardía no solo están implicadas áreas motoras y parietales, sino que las áreas prefrontales también tienen su papel en el proceso de generación de esta (Gómez et al., 2003; Nagai et al., 2004). Esto junto con la hiperactivación de las vías catecolinérgicas en áreas subcorticales en la migraña (Bahra et al., 2001; Bender et al., 2002, 2007; Müller et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010), podrían ser la razón de la mayor respuesta encontrada en la VNC tardía. Y por tanto podría proponerse como un indicador de la predisposición a la migraña en la fase interictal en esta población (Bender et al., 2002).

Además, nuestros hallazgos demostraron una modulación del VNC derivada de las características de la estimulación auditiva de advertencia utilizada (Gaillard, 1976; Loveless & Sanford, 1975). Toda la muestra de participantes mostró mayores amplitudes tanto en la VNC temprana y tardía en anticipación a tonos de alta frecuencia en comparación con tonos de baja frecuencia (Ambrosini et al., 2003; Judit et al., 2000; Marucco et al., 2018; Tecce, 1972). Aunque los datos actuales señalan un aumento de las respuestas cerebrales en niños con migraña ante la próxima aparición de una estimulación auditiva relevante en comparación con

Segundo Estudio

información no relevante, esto no condujo a una modulación significativa del VNC, como se podría esperar dada la hipersensibilidad sensorial que caracteriza a la migraña. Esta falta de respuesta podría indicar una disfunción en el procesamiento de la atención anticipatoria que podría interferir con su capacidad para utilizar señales contextuales del entorno. Específicamente, esto podría tener implicaciones en el procesamiento del dolor y en la capacidad de los pacientes para beneficiarse de señales anticipadas de dolor o desencadenantes de migraña. Sin embargo, esta afirmación debe ser abordada con cautela (Morlet et al., 2014; Zohsel et al., 2008).

Consideramos que los resultados presentes contribuyen significativamente a expandir el conocimiento y la comprensión del VNC en el contexto de la migraña infantil. Sin embargo, la interpretación de los resultados debe hacerse con cautela ya que nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el diagnóstico de migraña en niños muy pequeños puede ser impreciso debido a la variabilidad de síntomas similares a otros síndromes de dolor comunes (por ejemplo, migraña abdominal, síndrome de vómitos cíclicos y tortícolis paroxística benigna) (Lagman-Bartolome & Lay, 2015). Además, la migraña se considera un trastorno cíclico, lo que conduce a una alta variabilidad dentro del sujeto en las respuestas electrofisiológicas. Los participantes con migraña en nuestro estudio no presentaban la fase ictal ni prodrómica en el momento del registro del EEG, pero presumiblemente fueron investigados en fases muy diferentes del ciclo de la migraña, lo que hace que el intervalo de tiempo hasta el próximo ataque sea altamente variable. Esta variable no controlada, podría afectar parcialmente las respuestas electrofisiológica y, si se cuantificara, podrían haberse detectado diferentes patrones de anomalías interictales. En segundo lugar, el tamaño de la muestra fue pequeño y podría afectar potencialmente la potencia de los hallazgos. A pesar de las limitaciones mencionadas, creemos que este estudio podría abrir la puerta a futuras investigaciones sobre el significado funcional del VNC, como un índice neurofisiológico potencialmente asociado con la fisiopatología de la migraña en niños. Comprender los procesos neuronales que contribuyen a esta condición clínica podría llevar a tratamientos más específicos y efectivos.

En resumen, nuestros hallazgos respaldan la hipótesis de que los niños con migraña muestran un patrón funcional distintivo en VNC temprana (no en el VNC tardía) en comparación con los niños sanos y podrían servir como un marcador valioso para monitorear la predisposición a la migraña en los niños (Bender et al.,

Segundo Estudio

2002; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010). Esto respalda la idea de que la migraña puede derivarse, al menos en parte, de un proceso específico de maduración cerebral en áreas cerebrales involucradas en procesos atencionales de expectativa como la red atencional prefrontal y frontoparietal (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Mulder et al., 2001; Müller et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). Además, esto plantea la posibilidad de que los niños con migraña puedan reflejar alteraciones cognitivas vinculadas a la atención, orientación y expectativas, estrechamente ligadas a los procesos de dolor (Bender et al., 2002, 2007; Jonkman et al., 2003; Segalowitz & Davies, 2004). Dada la importancia del dolor como el principal síntoma de los ataques de migraña y su asociación con el procesamiento emocional y cognitivo, futuras investigaciones deben abordar esta mediante el uso de PERs en respuesta a la estimulación dolorosa en niños con migraña.

4.5. REFERENCIAS SEGUNDO ESTUDIO

- Abu-Arafeh, I., Razak, S., Sivaraman, B., & Graham, C. (2010). Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: A systematic review of population-based studies. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(12), 1088–1097. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03793.x>
- Ambrosini, A., Rossi, P., De Pasqua, V., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2003). Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*, 126(9), 2009–2015. <https://doi.org/10.1093/brain/awg206>
- Babiloni, C., Brancucci, A., Arendt-Nielsen, L., Babiloni, F., Capotosto, P., Carducci, F., Cincotti, F., Del Percio, C., Petrini, L., Rossini, P. M., & Chen, A. C. N. (2004). Attentional processes and cognitive performance during expectancy of painful galvanic stimulations: A high-resolution EEG study. *Behavioural Brain Research*, 152(1), 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.004>
- Bahra, A., Matharu, M. S., Buchet, C., Frackowiak, R. S. J., & Goadsby, P. J. (2001). Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, 357(9261), 1016–1017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04250-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04250-1)
- Barjola, P., Peláez, I., Ferrera, D., González-Gutiérrez, J. L., Velasco, L., Peñacoba-Puente, C., López-López, A., Fernandes-Magalhaes, R., & Mercado, F. (2022). Electrophysiological indices of pain expectation abnormalities in fibromyalgia patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16(September), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.943976>
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and

Segundo Estudio

- stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage*, 27(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.020>
- Bender, S., Weisbrod, M., Just, U., Pfüller, U., Parzer, P., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2002). Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children? *Cephalalgia*, 22(2), 132–136. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00334.x>
- Bender, S., Weisbrod, M., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2007). Stereotyped topography of different elevated contingent negative variation components in children with migraine without aura points towards a subcortical dysfunction. *Pain*, 127(3), 221–233. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.017>
- Besken, E., Pothmann, R., & Sartory, G. (1993). Contingent negative variation in childhood migraine. *Journal of Psychophysiology*, 11(2), 138–146.
- Birbaumer, N., Ellbert, T., Canavan, A. G., & Rockstroh, B. (1990). Slow Potentials of the Cerebral Cortex and Behaviour. *Physiological Reviews*, 164.
- Brown, C. A., El-Deredy, W., & Jones, A. K. P. (2014). When the brain expects pain: common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis. *European Journal of Neuroscience*, 39(4), 663–672. <https://doi.org/10.1111/ejn.12420>
- Brunia, C. H. M., & van Boxtel, G. J. M. (2001). Wait and see. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 59–75. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00179-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00179-9)
- Carretié, L., Martín-Loeches, M., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(8), 1109–1128. <https://doi.org/10.1162/089892901753294400>
- Charles, A. (2013). Migraine: A brain state. *Current Opinion in Neurology*, 26(3), 235–239. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836085f4>
- Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *Journal of Headache and Pain*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-65>
- Coppola, G., Parisi, V., Di Renzo, A., & Pierelli, F. (2020). Cortical pain processing in migraine. *Journal of Neural Transmission*, 127(4), 551–566. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02089-7>
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007). Is The Cerebral Cortex Hyperexcitable or Hyperresponsive in Migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1427–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01500.x>
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2009). Habituation and migraine. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.07.006>

Segundo Estudio

- De Lahoz, M. E., Barjola, P., Mercado, F., Pel, I., Ferrera, D., & Fernandes-Magalhaes, R. (2023). Unveiling the Role of Contingent Negative Variation (CNV) in Migraine : A Review of Electrophysiological Studies in Adults. *Biomedicines*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11113030>
- De Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14>
- del Barrio, M. V., Moreno, C., & López, R. (1999). El Children's Depression Inventory (CDI; Kovacs , 1992). Su aplicación en población española. *Clínica y Salud*, 10(3), 393–416.
- Demarquay, G., Caclin, A., Brudon, F., Fischer, C., & Morlet, D. (2011). Exacerbated attention orienting to auditory stimulation in migraine patients. *Clinical Neurophysiology*, 122(9), 1755–1763. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.013>
- Flores, A. B., Digiacomio, M. R., Meneres, S., Trigo, E., & Gómez, C. M. C. M. C. M. (2009). Development of preparatory activity indexed by the contingent negative variation in children. *Brain and Cognition*, 71(2), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.04.011>
- Førland-Schill, A., Berring-Uldum, A., & Debes, N. M. (2022). Migraine Pathophysiology in Children and Adolescents: A Review of the Literature. *Journal of Child Neurology*, 37(7), 642–651. <https://doi.org/10.1177/08830738221100888>
- Gaillard, A. W. K. (1976). Effect of Warning Signal Modality on the Contingent Negative Variation (CNV). *Biological Psychology*, 4, 139–154.
- Gerber, W. D., & Kropp, P. (1993). Migr/ine als Reizverarbeitungsstörung ? Untersuchungen, Empirische Variation, Contingenten Negativen. *Der Schmerz*, 7(4), 280-286.
- Gerber, W. D., & Schoenen, J. (1998). Biobehavioral correlates in migraine: The role of hypersensitivity and information-processing dysfunction. *Cephalalgia, Supplement*, 18(SUPPL. 21), 5–11. <https://doi.org/10.1177/0333102498018s2103>
- 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>
- Golshan, F., Moss, D., Sun, G., Krigolson, O., Cruz, M. T., Loehr, J., & Mickleborough, M. (2022). ERP evidence of heightened attentional response to visual stimuli in migraine headache disorders. *Experimental Brain Research*, 240(9), 2499–2511. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06408-5>

Segundo Estudio

- Gómez, C. M., Marco, J., & Grau, C. (2003). Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage*, 20(1), 216–224. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00295-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00295-7)
- Gratton, G., Coles, M. G. ., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468–484. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90135-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90135-9)
- Harriott, A. M., & Schwedt, T. J. (2014). Migraine is Associated With Altered Processing of Sensory Stimuli. *Current Pain and Headache Reports*, 18(11). <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0458-8>
- Hershey, A. D., Powers, S. W., Vockell, A. B., LeCates, S., Kabbouche, M. A., & Maynard, M. K. (2001). Development of a questionnaire to assess disability of. *Neurology*, 57, 2034–2039.
- Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain Research*, 1097(1), 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.064>
- Jonkman, L. M., Lansbergen, M., & Stauder, J. E. A. (2003). Developmental differences in behavioral and event-related brain responses associated with response preparation and inhibition in a go/nogo task. *Psychophysiology*, 40(5), 752–761. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00075>
- Judit, Á., Sándor, P., & Schoenen, J. (2000). Habituation of Visual and Intensity Dependence of Auditory Evoked Cortical Potentials Tends to Normalize Just Before and During the Migraine Attack. *Cephalalgia*, 20(8), 714–719. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00122.x>
- Kaji, R., Ikeda, A., Ikeda, T., Kubori, T., Mezaki, T., Kohara, N., Kanda, M., Nagamine, T., Honda, M., Rothwell, J. C., Shibasaki, H., & Kimura, J. (1995). Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain*, 118(2), 511–522. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.511>
- Klorman, R., & Bentsen, E. (1975). Effects of warning-signal duration on the early and late components of the contingent negative variation. *Biological Psychology*, 3(4), 263–275. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(75\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(75)90025-3)
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1993). Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia*, 13(1), 37–41. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1301037.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attack and interval: Evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*, 15(2), 123–128. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015002123.x>

Segundo Estudio

- Kropp, P., & Gerber, W. D. (2005). Slow cortical potentials in migraine. Predictive value and possible novel therapeutic strategies to prevent an attack. *Functional Neurology*, 20(4), 193–197.
- Kropp, P., Kirbach, U., Detlefsen, J. O., Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Stephani, U., Kropp, P., & Kirbach, U. (1999). Slow cortical potentials in migraine: A comparison of adults and children. *Cephalalgia*, 19(25), 60–64. <https://doi.org/10.2165/00128413-199409640-00038>
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U., & Gerber, W. D. (1999). Migraine - Evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neuroscience Letters*, 276(3), 181–184. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00822-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00822-8)
- Kropp, P., Wallasch, T. M., Müller, B., Meyer, B., Darabaneanu, S., Bosse, C., Keller, A., Meyer, W., & Gerber, W. D. (2015). Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. *Journal of Neural Transmission*, 122(6), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1345-5>
- Lagman-Bartolome, A. M., & Lay, C. (2015). Pediatric Migraine Variants: a Review of Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcome. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(6). <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0551-3>
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1974). Slow potential correlates of preparatory set. *Biological Psychology*, 1(4), 303–314. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(74\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0301-0511(74)90005-2)
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1975). The impact of warning signal intensity on reaction time and components of the contingent negative variation. *Biological Psychology*, 2(3), 217–226. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(75\)90021-6](https://doi.org/10.1016/0301-0511(75)90021-6)
- Luck, S. J., & Kappenman, E. S. (2017). Electroencephalography and event-related brain potentials. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 74–100). Cambridge University Press.
- Magis, D., Lisicki, M., & Coppola, G. (2016). Highlights in migraine electrophysiology: Are controversies just reflecting disease heterogeneity? *Current Opinion in Neurology*, 29(3), 320–330. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000335>
- Marucco, E., Lisicki, M., & Magis, D. (2018). Electrophysiological Characteristics of the Migraine Brain: Current Knowledge and Perspectives. *Current Medicinal Chemistry*, 26(34), 6222–6235. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180627130811>
- Masson, R., Lévêque, Y., Demarquay, G., ElShafei, H., Fornoni, L., Lecaigard, F., Morlet, D., Bidet-Caulet, A., & Caclin, A. (2020). Auditory attention alterations in migraine: A behavioral and MEG/EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 131(8), 1933–1946. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.024>

Segundo Estudio

- Mercado, F., Hinojosa, J. A., Peñacoba, C., & Carretié, L. (2007). The Emotional S1-S2 Paradigm for Exploring Brain Mechanisms Underlying Affective Modulation of Expectancy. In L. N. Bakker (Ed.), *Brain Mapping Research* (pp. 1–13). Nova Science Publishers, Inc..
- Mickleborough, M. J. S., Chapman, C. M., Toma, A. S., Chan, J. H. M., Truong, G., & Handy, T. C. (2013). Interictal neurocognitive processing of visual stimuli in migraine: Evidence from event-related potentials. *PLoS ONE*, 8(11), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080920>
- Mickleborough, M. J. S., Ekstrand, C., Gould, L., Lorentz, E. J., Ellchuk, T., Babyn, P., & Borowsky, R. (2016). Attentional Network Differences Between Migraineurs and Non-migraine Controls: fMRI Evidence. *Brain Topography*, 29(3), 419–428. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0459-x>
- Mickleborough, M. J. S., Hayward, J., Chapman, C., Chung, J., & Handy, T. C. (2011). Reflexive attentional orienting in migraineurs : The behavioral implications of hyperexcitable visual cortex. 31(16), 1642–1651. <https://doi.org/10.1177/0333102411425864>
- Morlet, D., Demarquay, G., Brudon, F., Fischer, C., & Caclin, A. (2014). Attention orienting dysfunction with preserved automatic auditory change detection in migraine. *Clinical Neurophysiology*, 125(3), 500–511. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.032>
- Mulder, E., Linssen, W. H. J. P., & De Geus, E. J. C. (2002). Reduced sensory anticipation in migraine. *Psychophysiology*, 39(2), 166–174. <https://doi.org/10.1017/S0048577202000744>
- Mulder, E., Linssen, W., Passchier, J., & De Geus, E. C. (2001). Interictal and postictal contingent negative variation in migraine without aura. *Headache*, 41(1), 72–78. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006072.x>
- Müller, B. W., Sartory, G., & Tackenberg, A. (2002). The movement-related potential in children with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*, 22(2), 125–131. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00331.x>
- Nagai, Y., Critchley, H. D., Featherstone, E., Fenwick, P. B. C., Trimble, M. R., & Dolan, R. J. (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: An fMRI investigation. *NeuroImage*, 21(4), 1232–1241. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.036>
- Oelkers-Ax, R., Schmidt, K., Bender, S., Reimer, I., Möhler, E., Knauss, E., Resch, F., & Weisbrod, M. (2008). Longitudinal assessment of response preparation and evaluation in migraine gives evidence for deviant maturation. *Cephalalgia*, 28(3), 237–249. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01495.x>
- Olesen, J., IHS, Olesen, J., & IHS. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of

Segundo Estudio

- Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211.
<https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Poon, L. W., Thompson, L. W., Williams, R. B., & Marsh, G. R. (1974). Changes of Antero-Posterior Distribution of CNV and Late Positive Component as a Function of Information Processing Demands. In *Psychophysiology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 660–673). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1974.tb01135.x>
- Pro, S., Tarantino, S., Capuano, A., Vigeveno, F., & Valeriani, M. (2014). Primary headache pathophysiology in children: The contribution of clinical neurophysiology. *Clinical Neurophysiology*, 125(1), 6–12.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.04.335>
- Rizzo, P. A., Pierelli, F., Pozzessere, G., Fattapposta, F., Sanarelli, L., & Morocutti, C. (1985). Pain, anxiety, and contingent negative variation: A clinical and pharmacological study. *Biological Psychiatry*, 20(12), 1297–1302.
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(85\)90114-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(85)90114-3)
- Rohrbaugh, J. W., & Gaillard, A. K. (1983). Sensory and Motor Aspects of the Contingent Negative Variation. In *Advances in Psychology* (Vol. 10, Issue C, pp. 269–310). [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)62044-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)62044-0)
- Sable, J. J., Patrick, T. A., Woody, P. L., Baker, K. R., Allen-Winters, S., & Andrasik, F. (2017). Auditory Event-Related Potentials in the Interictal Phase of Migraine Indicate Alterations in Automatic Attention. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 42(4), 323–333. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9378-9>
- Santangelo, G., Russo, A., Trojano, L., Falco, F., Marcuccio, L., Siciliano, M., Conte, F., Garramone, F., Tessitore, A., & Tedeschi, G. (2016). Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *Journal of Headache and Pain*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0667-0>
- Schoenen, J. (1996). Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: A link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 50(2), 71–78. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(96\)84716-0](https://doi.org/10.1016/0753-3322(96)84716-0)
- Schoenen, J., Ambrosini, A., Sándor, P. S., & Maertens de Noordhout, A. (2003). Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in migraine: Published data and viewpoint on their pathophysiologic significance. *Clinical Neurophysiology*, 114(6), 955–972. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00024-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00024-5)
- Segalowitz, S. J., & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: An electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*, 55(1), 116–133.
[https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00283-5](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00283-5)
- Segalowitz, S. J., Unsal, A., & Dywan, J. (1992). Cleverness and Wisdom in 12-Year-Olds: Electrophysiological Evidence for Late Maturation of the Frontal Lobe.

Segundo Estudio

- Developmental Neuropsychology, 8(2-3), 279-298.
<https://doi.org/10.1080/87565649209540528>
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P., & Vein, A. (1998). Contingent negative variation in patients with chronic daily headache. *Cephalalgia*, 18(8), 565-569.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1808565.x>
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P., Voznesenskaya, T., & Vein, A. M. (2000). Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity? *Cephalalgia*, 20(1), 20-29. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00002.x>
- Siniatchkin, M., Jonas, A., Baki, H., Van Baalen, A., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2010). Developmental changes of the contingent negative variation in migraine and healthy children. *Journal of Headache and Pain*, 11(2), 105-113.
<https://doi.org/10.1007/s10194-009-0180-9>
- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. D. (2001). Contingent negative variation in subjects at risk for migraine without aura. *Pain*, 94(2), 159-167.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00350-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00350-5)
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Migraine in childhood - Are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neuroscience Letters*, 279(1), 1-4.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00924-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00924-6)
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1997). Manual STAI, Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo. Adaptación española. Tea Ediciones, 7, 7-16.
- Taylor, B. K., Gavin, W. J., & Davies, P. L. (2016). The Test-Retest Reliability of the Visually Evoked Contingent Negative Variation (CNV) in Children and Adults. *Developmental Neuropsychology*, 41(3), 162-175.
<https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1170835>
- Tecce, J. J. (1972). Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychological Bulletin*, 77(2), 73-108. <https://doi.org/10.1037/h0032177>
- Vilà-Balló, A., Marti-Marca, A., Torres-Ferrús, M., Alpuente, A., Gallardo, V. J., & Pozo-Rosich, P. (2021). Neurophysiological correlates of abnormal auditory processing in episodic migraine during the interictal period. *Cephalalgia*, 41(1), 45-57. <https://doi.org/10.1177/0333102420951509>
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature*, 203(4943), 380-384.
<https://doi.org/10.1038/203380a0>

Segundo Estudio

Zohsel, K., Hohmeister, J., Flor, H., & Hermann, C. (2008). Altered pain processing in children with migraine: An evoked potential study. *European Journal of Pain*, 12(8), 1090–1101. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.001>

5. TERCER ESTUDIO: Modulación de la Variación Negativa Contingente (VNC) en Niños con Migraña: Perspectiva en el Procesamiento Emocional.

María Eugenia de Lahoz, Paloma Barjola, María Carmen Martín-Buro, Irene Peláez, Alberto Carpio, David Ferrera, Diego Galán, Roberto Fernandes-Magalhaes, Francisco Mercado (Inédito)

5.1. INTRODUCCIÓN

Los niños con migraña han sido caracterizados por hiperexcitabilidad cortical y una hipersensibilidad a eventos del entorno, lo cual puede reflejar un estado cerebral alterado que desempeña un papel importante en el desarrollo y comienzo de los ataques de migraña (Eller & Goadsby, 2020). Pero también, podría tener un impacto importante en la función cognitiva, principalmente en el procesamiento atencional y emocional. Se ha descrito una conectividad neural anormal en el procesamiento sensorial y el control cognitivo del dolor en pacientes pediátricos con migraña (Messina et al., 2020). Se ha demostrado que los eventos emocionales juegan un papel significativo en la modulación del dolor, incluso desencadenando o empeorando los ataques de migraña (Bushnell & Low, 2013; Szabó et al., 2019). Es bien sabido que los eventos emocionales son intrínsecamente relevantes y se procesan preferentemente. En este sentido, se ha hipotetizado que la hiperresponsividad cortical a estímulos sensoriales frecuentemente observada en pacientes con migraña también podría llevar a una percepción preferente de estímulos emocionales (Andreatta et al., 2012; Aurora & Wilkinson, 2007; Buodo et al., 2011; De Tommaso et al., 2014; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016). De hecho, se ha observado que tanto adultos como niños con migraña tienden a mostrar una mayor capacidad de respuesta tanto a estímulos emocionales positivos como negativos, así como una mayor sensibilidad a expresiones de ira o felicidad (Andreatta et al., 2012; Buodo et al., 2011; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016). Estos hallazgos plantean la pregunta de si las personas con migraña son generalmente más sensibles al significado emocional general de una situación que simplemente a su desagrado.

La VNC anómala es uno de los mecanismos neurales alterados más establecidos descritos tanto en adultos como en niños con migraña (Kropp, Kirbach, et al., 1999; Kropp & Gerber, 1995, 1998; Ning et al., 2023; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000; Siniatchkin et al., 2010). Además, la VNC representa procesos atencionales anticipatorios (Brunia et al., 2011; Brunia & van Boxtel, 2001; Segalowitz & Davies, 2004; Tecce, 1972; Walter et al., 1964) y es sensible al contenido emocional de los estímulos (Birbaumer et al., 1990; Gaillard, 1976; Klorman, R. Ryan et al., 1980; Klorman & Bentsen, 1975; Poon et al., 1974). La investigación sobre cómo el cerebro anticipa las emociones a través de la VNC ha demostrado que los estímulos emocionales, especialmente los negativos o aversivos como los relacionados con el dolor, pueden mejorar la anticipación de eventos futuros y preparar a los individuos para el procesamiento posterior, lo que lleva a amplitudes de VNC más

Tercer Estudio

pronunciadas (Carretié et al., 2001, 2004; Del Popolo Cristaldi et al., 2021; Hart et al., 2012; Klorman, R. Ryan et al., 1980; Klorman & Bentsen, 1975; Lin et al., 2014; Mercado et al., 2007). Asimismo, parece que el estímulo de eventos emocionales próximos también puede modular la respuesta de la VNC, especialmente cuando son altamente estimulantes y completamente esperados (Hart et al., 2012; Klorman, R. Ryan et al., 1980; Lin et al., 2014). En esta línea, la estimulación aversiva relacionada con el dolor conduce a mayores amplitudes de la VNC (Babiloni et al., 2004; Brown et al., 2008; Seidel et al., 2015), pero las evidencias de VNC en anticipación a eventos emocionales en la migraña son escasas y no están bien definidas, por lo que la interpretación de la modulación emocional en la VNC y su influencia en los mecanismos cerebrales alterados en niños con migraña sigue siendo difícil (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008; Segalowitz & Davies, 2004; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000).

Nuestro estudio tiene como objetivo explorar cómo los estímulos emocionales modulan la amplitud de la VNC en niños con migraña. Hipotetizando anomalías neurales en la VNC en la migraña infantil en la anticipación de estímulos emocionales negativos (relacionados con el dolor) y positivos en comparación con niños sanos.

5.2. MÉTODO

Participantes

Treinta y cuatro niños de entre 7 y 12 años participaron en este estudio. Sin embargo, solo se consideraron finalmente los datos de 11 niños con Migraña sin Aura (MsA) y 11 Niños Sanos (SN) para un análisis posterior, como se explicará más adelante. Ambos grupos fueron emparejados por edad [$t(20) = -1.050, p = .328$] and sexo [$\chi^2(1) = .786, p = .375$]. Los pacientes fueron diagnosticados con migraña sin aura según la clasificación ICHD-III (Olesen et al., 2018), según lo determinado por el servicio de neurología de dos hospitales diferentes (Hospital General Mancha Centro en Alcázar de San Juan y Hospital Puerta de Hierro en Madrid). Ninguno de los niños con migraña recibió algún tipo de tratamiento preventivo (betabloqueantes, antiepilépticos o antagonistas de calcio) que pudiera afectar el registro de respuestas electrofisiológicas neurales. Los participantes del grupo de control fueron reclutados entre amigos y familiares de los niños con migraña (excluyendo hermanos de niños con migraña). Todos ellos tenían visión normal o corregida y audición normal. Se excluyeron del estudio a niños con

Tercer Estudio

trastornos neurológicos (accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática), isquémicos o psiquiátricos.

Justo antes de iniciar la sesión experimental, se administraron diferentes instrumentos de autoevaluación para caracterizar las condiciones emocionales y clínicas de toda la muestra de niños. El estado afectivo de los participantes se evaluó mediante la aplicación del Inventario de Depresión Infantil (CDI) (del Barrio et al., 1999) y el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo para Niños (STAIC) (Spielberger et al., 1997). Los niños con migraña también completaron un cuestionario específico para evaluar la discapacidad por migraña en pacientes pediátricos y adolescentes (PedMIDAS) (Hershey et al., 2001). Además, cuatro semanas antes del inicio del experimento, todos los niños con migraña recibieron instrucciones para completar un diario específico de dolores de cabeza. Además, las familias de los niños con migraña completaron un protocolo de evaluación, que incluyó la recopilación de datos demográficos y clínicos. Se recopilaron datos sociodemográficos (edad y sexo), psicológicos (CDI y STAIC) y clínicos (PedMIDAS, número de ataques de migraña, duración del ataque e intensidad del dolor en el calendario de ataques, ataques por semana, ataques por mes, duración media de los ataques y consumo de medicamentos) para caracterizar la muestra (ver Tabla 4.1).

El Comité de Ética de Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos (número de identificación 0504201907419) el Comité de Ética de Investigación Médica del Hospital (número de identificación 66-B) aprobaron con anterioridad anteriormente aprobaron este estudio de acuerdo con los principios éticos para la investigación realizada con participantes humanos. Las familias dieron su consentimiento informado por escrito para la participación de sus hijos en el experimento.

Tercer Estudio

Tabla 5.1 Medidas sociodemográficas (edad y sexo), psicológicas (CDI y STAIC) y clínicas (número de ataques de migraña, duración de los ataques e intensidad del dolor en el calendario de ataques, ataques por semana, ataques por mes, duración media de los ataques y consumo de medicamentos) en niños con migraña sin aura y niños sanos. Media y desviación estándar (entre paréntesis) y estadísticas de la comparación de grupos (prueba t de Student o χ^2). * $p < .05$. CDI: Inventario de Depresión Infantil. STAIC: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo para Niños; PedMIDAS: Cuestionario para evaluar la discapacidad por migraña en pacientes pediátricos y adolescentes.

	Media (DT)		Efecto Grupo	
	Migraña Sin Aura	Sanos	Estadístico t or χ^2	Valor p
	N=11 5 Girls 6 Boys	N=11 3 Girls 8 Boys		
Edad (Años)	10.18 (1.07)	9.55 (1.80)	-1.002	.328 n.s
Sexo (%)	45.5	27.3	.786	.375 n.s
CDI	54.5	72.7		
Autoestima	6.36 (2.87)	4.64 (3.35)	-1.297	.209 n.s
Disforia	4.64 (2.50)	4.64 (2.9)	.000	1.000 n.s
Depresión	1.09 (4.52)	9.27 (5.78)	-.821	.421 n.s
STAIC				
STAI-Estado	31.27 (6.08)	27.09 (4.52)	-1.829	.082 n.s
STAI-Rasgo	32.73 (6.75)	27.91 (6.10)	-1.755	.095 n.s
PedMIDAS	18.55 (22,46)			
Ataques Migraña Calendario	4.45 (4,90)			
Duración Ataques Calendario	4.40 (7,09)			
Intensidad Ataques Calendario	5.27 (3,13)			
Ataques Habituales Semana	2.44 (1,94)			
Ataques Habituales Mes	10.44 (8,89)			
Duración Habitual Ataques	6.20 (7,68)			
Medicación				
Ninguna (%)	22.7			
Analgésicos (%)	4.5			
Anti-inflamatorios (%)	9.1			
nalgésicos- Anti-inflamatorios (%)	9.1			
Triptanes (%)	4.5			

Procedimiento Experimental

Se utilizó un paradigma S1-S2 (Advertencia - Imperativo) para explorar las respuestas eléctricas cerebrales en anticipación a estímulos visuales con diferentes significados emocionales (Felicidad y Dolor). Se presentaron dos tipos de figuras geométricas pictóricas como estímulos de advertencia (S1: Cuadrado -C- o Triángulo -T- blancos), seguidos por un emoji inminente (S2: Felicidad (F) o Dolor

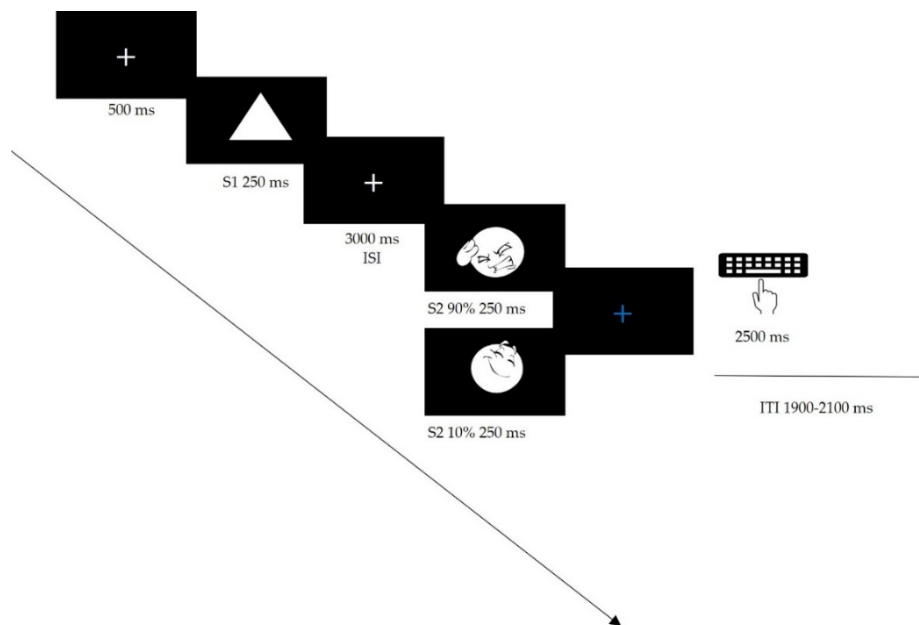
Tercer Estudio

(D)) con una frecuencia de 50% para cada tipo. Esta manipulación llevó a cuatro condiciones experimentales, C-F y T-D (ambas congruentes) y C-D y T-F (ambas incongruentes). Las imágenes de S1 y S2 se emparejaron en tamaño (5 cm de altura x 5 cm de ancho). Los estímulos visuales se mostraron durante 250 ms en el centro de una pantalla negra. Los participantes se sentaron a 60 cm de distancia de la pantalla y se les informó que S1 predecía correctamente la aparición de S2 en la mayoría de Los ensayos, pero que algunos ensayos podrían contener advertencias inválidas. Específicamente, la estimulación de advertencia predijo correctamente la aparición del estímulo imperativo en el 90% de los ensayos. Se pidió a los participantes que indicaran, presionando una tecla específica en un teclado, la congruencia/incongruencia de las pruebas (es decir, 1 = congruente (C-F o T-D) y 2 = incongruente (C-D o T-F)).

El paradigma experimental se implementó utilizando E-Prime 2.0. Una representación esquemática del paradigma experimental se muestra en la Figura 5.1. La sesión experimental incluyó un total de 120 ensayos aleatorios distribuidos en 3 bloques de 40 ensayos cada uno, manteniendo las proporciones de ensayos congruentes e incongruentes. El 90% de los ensayos fueron congruentes (108 congruentes, 54 por condición y 36 por bloque) y el otro 10% fueron incongruentes (12 incongruentes, 6 por condición y 4 por bloque). Cada ensayo duró 6000 ms con un Intervalo Variable entre Pruebas (ITI) de 1900-2100 ms. Todo el paradigma experimental duró 12 minutos (4 minutos por bloque). Antes del procedimiento experimental, los participantes completaron al menos una secuencia de práctica de diez ensayos para asegurar su comprensión de la tarea.

Tercer Estudio

Figura 5.1 Paradigma Emocional S1-S2. Ejemplo de una secuencia de la tarea que representa una prueba congruente y una incongruente. S1: Señal de Advertencia (Cuadrado o Triángulo) y S2: Señal Imperativa (Felicidad o Dolor). ISI Intervalo entre Estímulos. ITI Intervalo entre Secuencias.



Registro y procesamiento de Electroencefalograma (EEG)

Se llevó a cabo el registro de electroencefalograma (EEG) en una habitación aislada eléctricamente y con luz y sonidos atenuados. La actividad eléctrica cerebral se registró con el software Brain Vision Recorder v.1.0 (Brain Products), utilizando un gorro de electrodos activos (actiCap-Slim), que incluía 29 electrodos distribuidos homogéneamente en el cuero cabelludo (sistema 10-20). Los movimientos oculares se controlaron mediante un registro electrooculográfico (EOG) vertical y horizontal, colocando un electrodo infraorbitario en el ojo izquierdo (EOG vertical), así como en el borde orbital derecho (EOG horizontal). Todos los electrodos se referenciaron a un electrodo situado en la nariz y la impedancia de todos los electrodos se mantuvo por debajo de 5K Ω . Durante toda la sesión de registro, los canales se digitalizaron de manera continua a una frecuencia de muestreo de 500Hz. Se aplicó un filtro de paso de banda en línea entre 0.1 y 40Hz a todo el registro. Después del registro, se realizó un preprocesamiento con el software Brain Vision Analyzer v.2.0 (Brain Products). Los datos fueron filtrados digitalmente utilizando un filtro pasa bajo de 30Hz. La referencia utilizada para registrar el EEG se cambió a la referencia media de todos los electrodos para el análisis de PERs (Taylor et al., 2016).

Tercer Estudio

Todo el registro se dividió en épocas de 3100ms (comenzando 200ms antes del inicio de los estímulos para cada ensayo) y dos condiciones experimentales (C y T) relacionadas con el estímulo de advertencia S1. Esto permitió explorar las amplitudes de VNC en anticipación a los estímulos S2. También se realizó una corrección de línea base y una inspección visual del EEG para eliminar las épocas con artefactos para análisis posteriores. Se eliminaron las épocas que contenían amplitudes mayores a $\pm 100 \mu\text{V}$. El umbral de detección de artefactos se estableció en $\pm 100 \mu\text{V}$ para garantizar la captación de los voltajes en la actividad electrofisiológica de los niños (Taylor et al., 2016). La eliminación de artefactos electrooculográficos se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito por Gratton y colegas (Gratton et al., 1983). Posteriormente, se realizó una inspección visual semiautomática de rechazo de artefactos para eliminar pruebas con respuestas incorrectas y artefactos.

El procedimiento de rechazo de artefactos dio como resultado una admisión promedio de ensayos del 28.33% para niños con MsA y del 27,5% para SN. El número promedio de pruebas sometidas a análisis final fue de 33.54 ± 2.1 para MsA y 32.54 ± 2.19 para el grupo SN. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos [$t(20) = .329, p = .746$]. Los datos de 12 sujetos se excluyeron del análisis. Ocho participantes (5 niños con MsA y 3 niños SN) fueron excluidos del estudio debido a una tasa de error superior al 40% en la tarea conductual. Además, cuatro participantes (3 niños con MsA y 1 niño SN) fueron excluidos del análisis debido a la alta tasa de artefactos en el registro EEG (más del 75% de épocas rechazadas).

Recopilación de Datos y Análisis Estadístico

Para explorar posibles diferencias entre los grupos (MsA y SN) y condiciones (Alto y Bajo) tanto a nivel neural como conductual, se llevaron a cabo una serie de ANOVAs de medidas repetidas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS (v.26.0; SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se utilizó la corrección epsilon de Greenhouse-Geisser (GG) y se aplicó para ajustar los grados de libertad del estadístico F. Los tamaños de efecto se calcularon mediante el método de eta-cuadrado parcial (η^2_p). Se realizaron comparaciones post hoc para determinar la significancia de contrastes por pares utilizando la prueba de Bonferroni ($\alpha=0,5$) para controlar la tasa de error *tipo I*.

Datos Conductuales

Los resultados conductuales derivados del desempeño en la tarea, las tasas de error (TE) y los tiempos de reacción (TR), fueron registrados y analizados con

Tercer Estudio

respecto a ambos grupos y condiciones. Antes de realizar ANOVAs en la respuesta conductual, se identificaron las respuestas incorrectas y aquellas por encima de 2000 ms o por debajo de 200 ms para ser excluidas del análisis. Los tiempos de reacción se calcularon solo para las pruebas con respuestas correctas para cada condición (C-F, T-D, C-D y T-F) y para cada participante. Se llevaron a cabo ANOVAs de medidas repetidas en respuesta al estímulo imperativo (S2), incluyendo la Condición (dos niveles: C y T) como factor intra-sujeto y el Grupo (dos niveles: MsA y SN) como factor inter-sujeto. Para el análisis de TE, se calculó la proporción de respuestas incorrectas del número total de pruebas según la naturaleza del estímulo de advertencia (S1). Estos se calcularon para cada una de las condiciones (C-F, T-D, C-D y T-F) y para ambas condiciones congruentes e incongruentes. Además, se emplearon ANOVAs de medidas repetidas para analizar TE en respuesta al estímulo imperativo (S2). Por lo tanto, la Condición (dos niveles: C y T) y la Congruencia (dos niveles: Congruente e Incongruente) se incluyeron como factores intra-sujeto, y el Grupo (dos niveles: MsA y SN) se estableció como el factor inter-sujeto.

Detección y Caracterización de la Variación Negativa Contingente

Basado en estudios que identificaron la VNC en la infancia, la amplitud de la VNC temprana se calculó como el voltaje promedio entre [500-1100ms] después de S1, eligiendo electrodos cercanos de la zona frontocentral (Fz, F4, F3, F7, F8). La amplitud de la VNC tardía se calculó como el voltaje promedio del intervalo temporal [1100-2900ms] después de S1 y hasta el inicio de S2 en electrodos de la zona central-parietal (Cz, CP5, CP1, CP2, CP6, P3 y P4). Los promedios de PER se clasificaron según el grupo de cada participante (migraña sin aura y sanos) y la condición de la prueba (C y T) basados en la naturaleza del estímulo de advertencia (S1). Se llevaron a cabo una serie de ANOVAs de medidas repetidas en las ventanas temporales seleccionadas para la VNC temprana y tardía, incluyendo la Condición (dos niveles: C y T) como factor intra-sujeto y el Grupo (dos niveles: MsA y SN) como factor inter-sujeto.

5.3. RESULTADOS

Resultados Conductuales

Los ANOVAs sobre los Tiempos de Reacción (TR) no arrojaron efectos estadísticamente significativos en Emoción, Congruencia o Grupo ($p > 0.05$). Sin embargo, se detectó un efecto de interacción significativo entre la Congruencia y la Emoción [$F(1,22) = 26.588, p = .000, \eta^2p = .57, 1 - \beta = .98$]. Los análisis post hoc

Tercer Estudio

revelaron que los ensayos incongruentes que incluían una advertencia de felicidad (media 998.66, \pm (74.2)) generaron mayores TR ($p = .000$) en comparación con aquellas que incluían un significado relacionado con el dolor (media = 868.43, \pm (56.3)). Los ensayos congruentes generaron mayores TR ($p < .005$) para las señales de dolor (media 980.04 \pm (75.39)) en comparación con la felicidad (media 790.49 \pm (50.42)).

Los ANOVAs de medidas repetidas para las Tasas de Error (TE) mostraron un efecto principal significativo de Congruencia [$F(1,22) = 37.751$, $p = .000$, $\eta^2_p = .65$, $1 - \beta = 1.000$]. Los ensayos incongruentes mostraron mayor tasa de error más altas (media 37.04 \pm (4.27)) que los ensayos congruentes (media 14.09 \pm (2.93)). No se encontraron otros resultados significativos en efectos principales o de interacción para Grupo o Emoción ($p > 0.05$). Las medias y desviaciones estándar de los TR y TE para los grupos y condiciones se muestran en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Medidas Conductuales en Niños con Migraña y Niños Sanos en respuesta a S2: Los valores representan las medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los Tiempos de Reacción (TR) y las Tasas de Error (TE) para cada condición (C-F, T-D, C-D Y T-F) y grupo de participantes (Niños con Migraña y Niños Sanos).

	Niños con Migraña				Niños Sanos			
	C-F	T-D	C-D	T-F	C-F	T-D	C-D	T-F
TR	830.16	1001.99	941.65	1051.68	750.83	958.09	794.21	945.64
(ms)	(242.28)	(352.26)	(265.84)	(356.63)	(230.63)	(355.03)	(262.56)	(3643.46)
TE	7.93%	14.87%	27.27%	37.87%	18.03%	18.23%	44.54%	38.48%
(%)	(10.05)	(13.22)	(29.12)	(21.20)	(15.53)	(23.68)	(22.47)	(23.63)

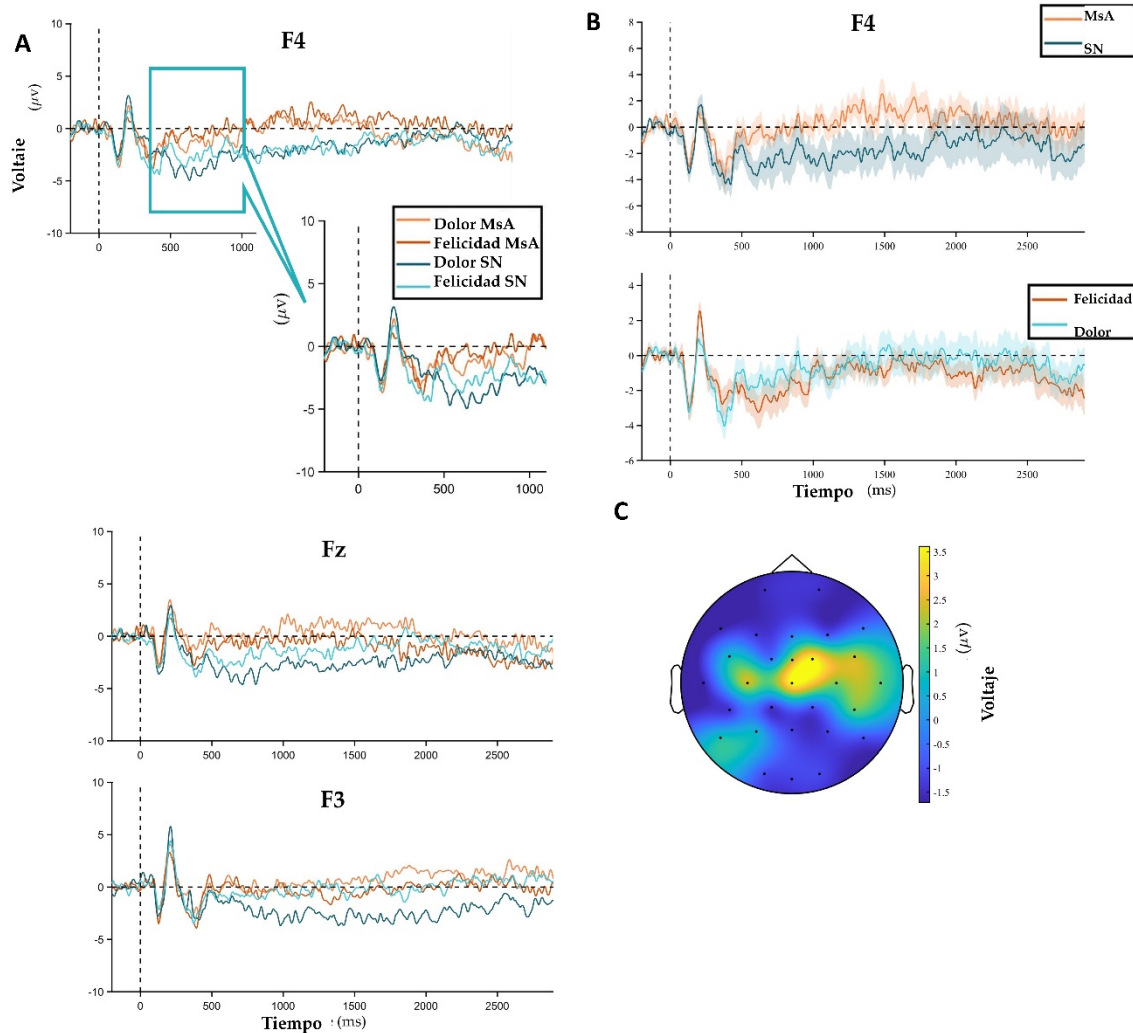
Resultados PERs

Variación Negativa Contingente Temprana

Los ANOVAs mostraron un efecto principal significativo de Grupo [$F(1,20) = 5.92$, $p = .024$, $\eta^2_p = .60$, $1 - \beta = .99$]. Los niños con migraña mostraron menores de la VNC temprana que el grupo de niños sano (Niños con MsA $-1.16\mu V \pm .51$ vs. SN $-2.88\mu V \pm .51$). Además, se observó un efecto principal significativo de la Condición [$F(1,22) = 6.83$, $p = .017$, $\eta^2_p = .25$, $1 - \beta = .70$]. La advertencia de felicidad provocó mayores amplitudes que la advertencia de dolor (Advertencia de Felicidad $-2.36\mu V \pm .47$ vs. Advertencia de Dolor $-1.36\mu V \pm .39$). Como se mencionó anteriormente, se observaron modulaciones de la VNC temprana en la región d frontal (Figura 5.2). No se observaron otros efectos de interacción estadísticamente significativos.

Tercer Estudio

Figura 5.2 Valores medios de las amplitudes de la VNC temprana para ambos grupos y condiciones se muestran en los lugares donde surgen los efectos experimentales. (A) VNC temprana para Niños con Migraña: condición Feliz (naranja) y condición de Dolor (rojo); y Niños Sanos: condición Feliz (azul) y condición de Dolor (azul claro), durante la ventana temporal de 500-1110ms. (B) VNC para el grupo de Niños con Migraña (naranja) y Niños Sanos (azul) y condiciones de Felicidad (rojo) y Dolor (azul claro). (C) Mapa Topográfico de VNC temprana.

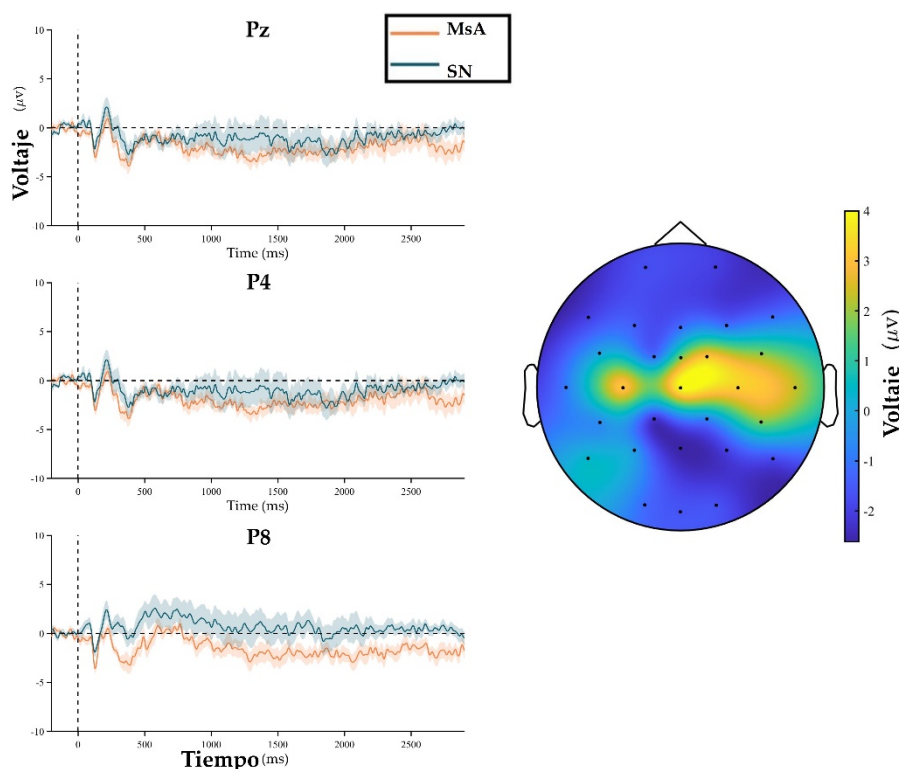


Variación Negativa Contingente Tardía

Los resultados de los ANOVAs mostraron un efecto principal significativo de Grupo [$F(1,20) = 8.60, p = .028, \eta^2_p = .22, 1 - \beta = .61$], donde los niños con migraña mostraron mayores amplitudes que los niños sanos (Niños con MsA media $.106 \pm .26$ vs. SN media $1.001 \pm .26$). Estas diferencias se observaron en regiones centro-parietales (Figura 5.3). No se observaron otras diferencias significativas.

Tercer Estudio

Figura 5.3 Valores medios de las amplitudes de VNC tardía para ambos grupos en los lugares donde surgen los efectos experimentales, Niños con Migraña (naranja) y Niños Sanos (azul) durante la ventana temporal (1100-2900ms).



5.4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue explorar las respuestas electrofisiológicas relacionadas con la VNC en anticipación a imágenes emocionales en niños con migraña. Los resultados se pueden resumir de la siguiente manera: (1) los niños con migraña mostraron amplitudes más bajas de la VNC temprana frontal y mayores amplitudes de la VNC tardía en zonas centroparietal que los niños sanos; (2) La VNC temprana fue sensible a la naturaleza emocional de la advertencia, mostrando menores amplitudes para ensayos relacionados con el dolor sin importar el grupo; y (3) las medidas de conductuales (TR y TE) indicaron mejores resultados en ensayos congruentes para ambos grupos.

Sorprendentemente, nuestros resultados contradicen investigaciones previas que indicaban mayores amplitudes de VNC temprana como consecuencia de la hiperexcitabilidad cortical (Bender et al., 2002, 2007; Besken et al., 1993; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). Sin embargo, algunos estudios realizados en niños con migraña han

Tercer Estudio

encontrado amplitudes más bajas de la VNC temprana en niños con migraña. (Oelkers-Ax et al., 2008). Hallazgos que sugerían que la disminución observada en la VNC temprana podría estar relacionada con una maduración cerebral atípica en la migraña (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Oelkers-Ax et al., 2008). Por lo tanto, las amplitudes más bajas de la VNC temprana en la migraña infantil apuntan a posibles ineficiencias en el procesamiento de información y anticipación de estímulos desagradables debido al desarrollo incompleto de las conexiones del lóbulo frontal y las redes frontoparietales (Bender et al., 2002, 2005, 2007b; Jonkman, 2006; Jonkman et al., 2003; Segalowitz et al., 1992a; Segalowitz & Davies, 2004). Nuestros hallazgos en la misma línea apoyarían dicha hipótesis, de una maduración atípica en los niños con migraña, reflejada con menores amplitudes de la VNC temprana.

Los datos en relación con la VNC tardía revelaron inesperadamente un aumento en su amplitud en nuestra muestra de niños con migraña, aunque no se observaron valores negativos prominentes. Estas amplitudes aumentadas de la VNC tardía en niños con migraña pueden sugerir hiperexcitabilidad generalizada debido a la patología en lugar de una respuesta de activación mejorada en la preparación motora al estímulo imperativo (Bender et al., 2005, 2007; Oelkers-Ax et al., 2008). Este patrón podría relacionarse con la maduración incompleta del área frontal y la actividad intensificada en regiones subcorticales encontradas en niños que experimentan migrañas (Bahra et al., 2001; Bender et al., 2002, 2007; Müller et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010). Investigaciones recientes indican la participación cortical de áreas frontales en la generación de la VNC tardía (Gómez et al., 2003; Nagai et al., 2004). Por lo tanto, este descubrimiento inesperado podría servir como un punto focal para investigaciones adicionales, ayudando a aclarar la hipótesis de que las migrañas resultan en parte a alteraciones en el desarrollo cerebral. Además, este hallazgo podría reforzar la noción de que los cambios interictales, como el observado en este estudio, podrían indicar una predisposición potencial a las migrañas en niños (Bender et al., 2005).

Además, nuestros hallazgos revelaron que, independientemente de la presencia de patología, los estímulos emocionales positivos desencadenan mayores amplitudes de la VNC temprana. El procesamiento emocional se reconoce como un proceso cognitivo de alto nivel tanto en la actividad conductual como neural. En este sentido, Casement (2008) descubrió que las amplitudes de la VNC temprana en anticipación a eventos positivos son mayores que las respuestas a eventos neutros o negativos en controles sanos (Casement, M.D. Shestyuk, A.Y.

Tercer Estudio

Best, J.L Casas, B.R. Glezer, A. Segundo, M.A. Deldin et al., 2008), lo que sugiere que los estímulos positivos tienen más incentivo y poder motivacional que los negativos (Wu et al., 2019). En el caso de la migraña, algunos estudios han encontrado un procesamiento alterado de la información emocional tanto en adultos como en niños, caracterizado por componentes PERs alterados (Andreatta et al., 2012; Buodo et al., 2011; Guo et al., 2020; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016; Wilcox et al., 2016). La evidencia ha mostrado una reacción aumentada a estímulos emocionales positivos y negativos en pacientes con migraña (Andreatta et al., 2012; Buodo et al., 2011; Guo et al., 2020; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016). En consecuencia, se han observado respuestas neuronales más intensas en pacientes con migraña hacia rostros enojados y felices o imágenes emocionales en comparación con estímulos neutros y controles sanos (Andreatta et al., 2012; Guo et al., 2020; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016). Estos datos implican que durante el período interictal de la migraña, los pacientes procesan información emocional del entorno de manera independiente a la naturaleza emocional de los estímulos, sin mostrar un efecto de sesgo negativo (Guo et al., 2020; Rashidi et al., 2018). Siguiendo esta línea, Guo (2020) descubrió que el procesamiento pre-atencional de expresiones faciales estaba alterado en el período interictal de pacientes con migraña, independientemente de la valencia de las expresiones faciales (felices o tristes). La ausencia de un efecto de sesgo negativo sugiere que no hay una preferencia significativa por expresiones negativas (tristes) sobre expresiones felices en el procesamiento de información emocional para los pacientes con migraña. Sin embargo, los estímulos positivos, especialmente las expresiones faciales felices, pueden ser muy llamativos y motivadores para estas personas, capturando su atención (Guo et al., 2020). Es probable que los estímulos emocionantes, como las imágenes positivas, sean procesados preferentemente por individuos con una alta excitabilidad cortical cuando se presentan junto a estímulos dolorosos (Andreatta et al., 2012). Además, parece que las expresiones faciales felices se procesan de manera más rápida y precisa debido a sus características faciales distintivas y su valencia emocional positiva. En relación con los niños con migraña, un solo estudio realizado por Buodo y colegas (2011) reveló que, en comparación con niños sin migraña, los niños con migraña mostraron una disminución significativa en la negatividad fronto-central y un aumento en la positividad posterior en respuesta a imágenes emocionales (negativas o positivas). Sugirieron que este patrón en la respuesta electrofisiológica en niños con migraña indica una disminución en la atención hacia estímulos emocionalmente significativos (Buodo et al., 2011). Estos resultados en niños con migraña podrían

Tercer Estudio

respaldar nuestros hallazgos, a pesar de la ausencia de una correlación directa entre los PERs bajo examen en cada estudio. Sin embargo, en contra de lo esperado, no encontramos una interacción entre la presencia de patología y un procesamiento preponderante de emociones negativas relacionadas con el dolor (como la cara de emoji de dolor). Sin embargo, el procesamiento y la anticipación de imágenes positivas parecen ser más prominentes en niños sin patología, aunque en ambos grupos esta reacción fue mayor en comparación con las imágenes negativas. Por esta razón, podría ser que nuestros resultados estén en línea con los resultados mostrados por Zhang y sus colegas (2021), quienes revelaron que un contexto amenazante atenuó las respuestas anticipatorias de CNV a eventos positivos. En otras palabras, la presencia de un contexto amenazante o aversivo, como un contexto de dolor en nuestra muestra de migraña, podría disminuir la anticipación de eventos positivos (Zhang et al., 2021).

Al examinar los datos conductuales, surgieron diferencias en los tiempos de reacción cuando los estímulos presentados no coincidían con la emoción esperada. Específicamente, los participantes mostraron tiempos de respuesta significativamente más largos cuando se enfrentaban a estímulos incongruentes que representaban felicidad en lugar de dolor. Del mismo modo, cuando los estímulos congruentes representaban dolor en lugar de felicidad, los participantes nuevamente exhibieron tiempos de reacción prolongados. Sin embargo, el análisis no reveló diferencias significativas en las comparaciones entre grupos ni en la interacción entre grupo y emoción. Además, hubo una falta de efectos principales significativos relacionados con la emoción, lo que impide una interpretación clara sobre los procesos de anticipación en la migraña infantil y la influencia de la emoción en las medidas conductuales. Es plausible que las dificultades para desviar la atención de las señales visuales asociadas con el estímulo emocional contribuyan, al menos parcialmente, a estos resultados observados. Además, los ensayos incongruentes podrían introducir efectos de interferencia, lo que lleva a tiempos de respuesta más largos y potencialmente más errores en el procesamiento de eventos emocionales, afectando así el rendimiento conductual. Sin embargo, es importante señalar que esta interpretación sobre el comportamiento sigue siendo especulativa en esta etapa.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que investiga la respuesta neural de VNC en la anticipación a la estimulación emocional en niños con migraña. Sin embargo, este estudio tiene algunas limitaciones, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. El tamaño reducido de la muestra de participantes y la

Tercer Estudio

posibilidad de que algunos niños con migraña no tengan un diagnóstico claro debido a su corta edad son las principales limitaciones del estudio. Además, es posible que los niños con migraña tengan una baja frecuencia de ataques, que no sea suficiente para comprometer el funcionamiento del procesamiento emocional. Es probable que ataques recurrentes de migraña de mayor duración puedan causar alteraciones más graves y afectar a el procesamiento de la información emocional (Calvo & Beltrán, 2013; Guo et al., 2020; Steppacher et al., 2016; Szabó et al., 2019). Además, este estudio no utilizó una condición experimental neutral, sin contenido emocional. Por lo tanto, sería interesante y necesario que futuros estudios tengan en cuenta estas limitaciones para llegar a conclusiones sólidas sobre la influencia emocional en la migraña infantil.

En conclusión, y teniendo en cuenta todo lo anterior, sugerimos la presencia de un patrón distintivo y atípico en el desarrollo de VNC en migraña. La menor negatividad cortical representada por la VNC temprana en respuesta a estímulos emocionales podría sugerir un menor compromiso atencional con estímulos emocionalmente relevantes, sin un efecto de sesgo en el procesamiento de información emocional negativa. En consecuencia, esto podría tener repercusiones en procesos cognitivos superiores como el proceso atencional o una disminución que implica dificultades para movilizar recursos atencionales y una capacidad reducida para anticipar estímulos objetivos, limitando el beneficio de la estimulación contextual, como eventos emocionales y dolorosos. Además, la existencia de cambios en la VNC temprana podría explicarse por la presencia de un contexto aversivo, como ataques repetitivos de dolor, lo que disminuye la anticipación de eventos emocionales (negativos o positivos). Además, la disminución de la negatividad de la VNC temprana en respuesta a estímulos afectivos (positivos y negativos) en pacientes jóvenes con migraña podría sugerir una distinción en la maduración del procesamiento afectivo, en acuerdo con los estudios que afirman que la migraña es un trastorno influenciado por la maduración cerebral. Por lo tanto, es necesaria una investigación adicional para resolver estas preguntas y dilucidar el papel de VNC en el inicio del ataque y el curso de la migraña en los niños.

5.5. REFERENCIAS TERCER ESTUDIO

Andreatta, M., Puschmann, A. K. A. K., Sommer, C., Weyers, P., Pauli, P., Mühlberger, A., & Mühlberger, A. (2012). Altered processing of emotional stimuli in migraine: An event-related potential study. *Cephalalgia*, 32(15), 1101–1108. <https://doi.org/10.1177/0333102412459573>

Tercer Estudio

- Aurora, S. K., & Wilkinson, F. (2007). The brain is hyperexcitable in migraine - Commentary. *Cephalalgia*, 27, 1442–1453. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01071.x>
- Babiloni, C., Brancucci, A., Arendt-Nielsen, L., Babiloni, F., Capotosto, P., Carducci, F., Cincotti, F., Del Percio, C., Petrini, L., Rossini, P. M., & Chen, A. C. N. (2004). Attentional processes and cognitive performance during expectancy of painful galvanic stimulations: A high-resolution EEG study. *Behavioural Brain Research*, 152(1), 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.004>
- Bahra, A., Matharu, M. S., Buchet, C., Frackowiak, R. S. J., & Goadsby, P. J. (2001). Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, 357(9261), 1016–1017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04250-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04250-1)
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage*, 27(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.020>
- Bender, S., Weisbrod, M., Just, U., Pfüller, U., Parzer, P., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2002). Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children? *Cephalalgia*, 22(2), 132–136. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00334.x>
- Bender, S., Weisbrod, M., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2007). Stereotyped topography of different elevated contingent negative variation components in children with migraine without aura points towards a subcortical dysfunction. *Pain*, 127(3), 221–233. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.017>
- Besken, E., Pothmann, R., & Sartory, G. (1993). Contingent negative variation in childhood migraine. *Journal of Psychophysiology*, 11(2), 138–146.
- Birbaumer, N., Ellbert, T., Canavan, A. G. G., Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A. G. G., Rockstroh, B., Ellbert, T., Canavan, A. G. G., & Rockstroh, B. (1990). Slow Potentials of the Cerebral Cortex and Behaviour. *Physiological Reviews*, 70(164), 1–41. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.1.1>
- Brown, C. A., Seymour, B., Boyle, Y., El-Deredy, W., & Jones, A. K. P. (2008). Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain*, 135(3), 240–250. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.022>
- Brunia, C. H. M., Hackley, S. A., van Boxtel, G. J. M., Kotani, Y., & Ohgami, Y. (2011). Waiting to perceive: Reward or punishment? *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 858–868. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.039>
- Brunia, C. H. M., & van Boxtel, G. J. M. (2001). Wait and see. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 59–75. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00179-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00179-9)

Tercer Estudio

- Buodo, G., Sarlo, M., Battistella, P. A., Naccarella, C., & Palomba, D. (2011). Event-related potentials to emotional stimuli in migrainous children. *Journal of Child Neurology*, 26(12), 1508–1515. <https://doi.org/10.1177/0883073811408905>
- Bushnell, M. C., & Low, L. . (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 502–511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>.
- Calvo, M. G., & Beltrán, D. (2013). Recognition advantage of happy faces: Tracing the neurocognitive processes. *Neuropsychologia*, 51(11), 2051–2061. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.010>
- Carretié, L., Martín-Loeches, M., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(8), 1109–1128. <https://doi.org/10.1162/089892901753294400>
- Carretié, L., Mercado, F., Hinojosa, J. A., Martín-Loeches, M., & Sotillo, M. (2004). Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related potentials. *Journal of Affective Disorders*, 78(2), 119–130. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00242-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00242-2)
- Casement, M.D. Shestyuk, A.Y. Best, J.L Casas, B.R. Glezer, A. Segundo, M.A. Deldin, P. J., Casement, M. D., Shestyuk, A. Y., Best, J. L., Casas, B. R., Glezer, A., Segundo, M. A., & Deldin, P. J. (2008). Anticipation of Affect in Dysthymia: Behavioral and Neurophysiological Indicators. *Biol Psychol*, 77(2), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.10.007>.Anticipation
- De Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2014.14>
- del Barrio, M. V., Moreno, C., & López, R. (1999). El Children's Depression Inventory (CDI; Kovacs , 1992). Su aplicación en población española. *Clínica y Salud*, 10(3), 393–416.
- Del Popolo Cristaldi, F., Mento, G., Buodo, G., & Sarlo, M. (2021). What's next? Neural correlates of emotional predictions: A high-density EEG investigation. *Brain and Cognition*, 150(March), 105708. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2021.105708>
- Eller, M., & Goadsby, P. J. (2020). Migraine: a brain state amenable to therapy. *Medical Journal of Australia*, 212(1), 32–39. <https://doi.org/10.5694/mja2.50435>
- Gaillard, A. W. K. (1976). Effect of Warning Signal Modality on the Contingent Negative Variation (CNV). *Biological Psychology*, 4, 139–154.
- Gómez, C. M., Marco, J., & Grau, C. (2003). Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage*, 20(1), 216–224. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00295-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00295-7)
- Gratton, G., Coles, M. G. ., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468–484. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90135-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90135-9)

Tercer Estudio

- Guo, Y., Chen, J., Hou, X., Xu, S., Ma, Y., Nie, S., Han, M., Zhang, Y., Lv, R., Hong, Y., & Liu, X. (2020). Pre-attentive dysfunction of processing emotional faces in interictal migraine revealed by expression-related visual mismatch negativity. *Brain Research*, 1738(August 2019), 146816. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146816>
- Hart, S. J., Lucena, N., Cleary, K. M., Belger, A., & Donkers, F. C. L. L. (2012). Modulation of early and late 1 event-related potentials by emotion. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6(OCTOBER 2012), 1–26. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00102>
- Hershey, A. D., Powers, S. W., Vockell, A. B., LeCates, S., Kabbouche, M. A., & Maynard, M. K. (2001). Development of a questionnaire to assess disability of. *Neurology*, 57, 2034–2039.
- Klorman, R. Ryan, R. M., Klorman, R., Ryan, R. M., & Klorman, R. Ryan, R. M. (1980). Heart Rate, Contingent Negative Variation, and Evoked Potentials during Anticipation of Affective Stimulation. *Psychophysiology*, 10(6), 513–523. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1980.tb02290.x>
- Klorman, R., & Bentsen, E. (1975). Effects of warning-signal duration on the early and late components of the contingent negative variation. *Biological Psychology*, 3(4), 263–275. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(75\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(75)90025-3)
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attack and interval: Evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack. *Cephalalgia*, 15(2), 123–128. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015002123.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters*, 257(2), 73–76. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00811-8)
- Kropp, P., Kirbach, U., Detlefsen, J. O., Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Stephani, U., Kropp, P., & Kirbach, U. (1999). Slow cortical potentials in migraine: A comparison of adults and children. *Cephalalgia*, 19(25), 60–64. <https://doi.org/10.2165/00128413-199409640-00038>
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U., & Gerber, W. D. (1999). Migraine - Evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neuroscience Letters*, 276(3), 181–184. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00822-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00822-8)
- Lin, H., Gao, H., You, J., Liang, J., Ma, J., Yang, N., Xu, H., & Jin, H. (2014). Larger N2 and smaller early contingent negative variation during the processing of uncertainty about future emotional events. *International Journal of Psychophysiology*, 94(3), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.10.004>
- Mercado, F., Hinojosa, J. A., Peñacoba, C., & Carretié, L. (2007). The Emotional S1-S2 Paradigm for Exploring Brain Mechanisms Underlying Affective Modulation of Expectancy. In L. N. Bakker (Ed.), *Brain Mapping Research* (pp. 1–13). Nova Science Publishers, Inc..
- Messina, R., Rocca, M. A., Colombo, B., Valsasina, P., Meani, A., Falini, A., & Filippi, M. (2020). Dysregulation of multisensory processing stands out from an early stage of

Tercer Estudio

- migraine: a study in pediatric patients. *Journal of Neurology*, 267(3), 760–769.
<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09639-9>
- Müller, B. W., Sartory, G., & Tackenberg, A. (2002). The movement-related potential in children with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*, 22(2), 125–131.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00331.x>
- Nagai, Y., Critchley, H. D., Featherstone, E., Fenwick, P. B. C., Trimble, M. R., & Dolan, R. J. (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: An fMRI investigation. *NeuroImage*, 21(4), 1232–1241.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.036>
- Ning, J., Zhang, Y., Wang, Y., & Liu, C. (2023). Exploring the cortical habituation in migraine patients based on contingent negative variation. *Frontiers in Neurology*, 14(12). <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1226554/full>
- Oelkers-Ax, R., Schmidt, K., Bender, S., Reimer, I., Möhler, E., Knauss, E., Resch, F., & Weisbrod, M. (2008). Longitudinal assessment of response preparation and evaluation in migraine gives evidence for deviant maturation. *Cephalalgia*, 28(3), 237–249. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01495.x>
- Olesen, J., IHS, Olesen, J., & IHS. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211.
<https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Poon, L. W., Thompson, L. W., Williams, R. B., & Marsh, G. R. (1974). Changes of Antero-Posterior Distribution of CNV and Late Positive Component as a Function of Information Processing Demands. In *Psychophysiology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 660–673). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1974.tb01135.x>
- Rashidi, M., Oelkers-ax, R., Sharma, A., Bertsch, K., & Weisbrod, M. (2018). Perception of facial expressions of emotion in migraine. *Brain Research*, 1686, 42–47.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.010>
- Segalowitz, S. J., & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: An electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*, 55(1), 116–133.
[https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00283-5](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00283-5)
- Seidel, E. M., Pfabigan, D. M., Hahn, A., Sladky, R., Grahl, A., Paul, K., Kraus, C., Küblböck, M., Kranz, G. S., Hummer, A., Lanzenberger, R., Windischberger, C., & Lamm, C. (2015). Uncertainty during pain anticipation: The adaptive value of preparatory processes. *Human Brain Mapping*, 36(2), 744–755.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22661>
- Siniatchkin, M., Jonas, A., Baki, H., Van Baalen, A., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2010). Developmental changes of the contingent negative variation in migraine and healthy children. *Journal of Headache and Pain*, 11(2), 105–113.
<https://doi.org/10.1007/s10194-009-0180-9>

Tercer Estudio

- Siniatchkin, M., Kirsch, E., Kropp, P., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2000). Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia*, 20(10), 881–892. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00132.x>
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Migraine in childhood - Are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neuroscience Letters*, 279(1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00924-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00924-6)
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1997). Manual STAI, Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo. Adaptación española. Tea Ediciones, 7, 7–16.
- Steppacher, I., Schindler, S., & Kissler, J. (2016). Higher, faster, worse? An event-related potentials study of affective picture processing in migraine. *Cephalalgia*, 36(3), 249–257. <https://doi.org/10.1177/0333102415587705>
- Szabó, E., Galambos, A., Kocsel, N., Edit, A., Pap, D., Édes, A. E., Pap, D., Zsombók, T., Kozák, L. R., Bagdy, G., Kökönyei, G., & Juhász, G. (2019). Association between migraine frequency and neural response to emotional faces: An fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, 22(September 2018), 101790. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101790>
- Taylor, B. K., Gavin, W. J., & Davies, P. L. (2016). The Test–Retest Reliability of the Visually Evoked Contingent Negative Variation (CNV) in Children and Adults. *Developmental Neuropsychology*, 41(3), 162–175. <https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1170835>
- Tecce, J. J. (1972). Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychological Bulletin*, 77(2), 73–108. <https://doi.org/10.1037/h0032177>
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature*, 203(4943), 380–384. <https://doi.org/10.1038/203380a0>
- Wilcox, S. L., Veggeberg, R., Lemme, J., Hodkinson, D. J., Scrivani, S., Burstein, R., Becerra, L., & Borsook, D. (2016). Increased functional activation of limbic brain regions during negative emotional processing in migraine. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00366>
- Wu, L., Müller, H. J., Zhou, X., & Wei, P. (2019). Differential modulations of reward expectation on implicit facial emotion processing: ERP evidence. *Psychophysiology*, 56(3), 1–15. <https://doi.org/10.1111/psyp.13304>
- Zhang, W., Feng, C., Zhang, Y., Guan, Q., Luo, Y., & Yang, S. (2021). The Effects of Aversive Mood State on the Affective Anticipation and Perception: An Event-Related Potential Study. *Neuroscience*, 458, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.018>

6. DISCUSIÓN GENERAL

Discusión General

Como se ha ido mencionando a lo largo de la presente Tesis, en la actualidad la migraña se encuentra entre las condiciones más prevalentes a nivel mundial. Durante la infancia es un trastorno diagnosticado con mucha frecuencia que impacta significativamente en la vida de los niños. Sin embargo, a pesar del interés científico que ha suscitado por sus implicaciones clínicas y sociales, hasta la fecha no se ha propuesto una explicación integral que incluya los aspectos fisiopatológicos de la migraña, junto con otros factores cognitivos y emocionales que puedan dar cuenta de la sintomatología completa de la enfermedad y su curso clínico. Estos aspectos siguen siendo uno de sus mayores interrogantes en la actualidad. Nuevas perspectivas consideran la migraña como una condición clínica marcada por una acusada excitabilidad neuronal, lo que abre la puerta a su estudio a través de técnicas electrofisiológicas cerebrales para explorarla y comprenderla en toda su complejidad. Así, estudios mediante el registro de PERs pueden ser de gran utilidad a la hora de desentrañar procesos alterados subyacentes a la migraña y encontrar posibles índices electrofisiológicos vinculados a ella. En este sentido, uno de los índices bajo estudio más prometedores es la VNC. A pesar de la literatura existente en torno a su estudio, se sabe poco sobre cómo se asocia con la migraña infantil, especialmente en relación con su significado funcional vinculado con los procesos de atención anticipatoria y expectativa ante estimulación sensorial. Con el propósito de comprender mejor los procesos atencionales y afectivos vinculados con la VNC en la migraña infantil, se llevaron a cabo los tres estudios incluidos en esta tesis.

En el primer estudio se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica sobre la migraña y VNC, con el propósito resumir minuciosamente la evidencia científica al respecto, tanto en adultos como en niños, así como para intentar extraer datos que nos permitieran establecer ideas acerca del papel funcional de este índice electrofisiológico cerebral en la enfermedad. De forma adicional, se exploró la influencia potencial de factores biológicos, psicológicos y sintomatológicos de la enfermedad sobre la regulación de la VNC en migraña. Este análisis sentó las bases para el planteamiento y la ejecución posterior de los dos estudios empíricos incluidos en esta Tesis doctoral.

A través de un segundo estudio se exploró la dinámica temporal de la VNC en una población de niños con migraña y niños sin esta afección clínica. Se empleó un paradigma clásico S1-S2 con estímulos de modalidad auditiva. Los resultados revelaron la presencia de un patrón electrofisiológico distintivo para los niños con migraña. De forma concreta, se observaron menores amplitudes en la VNC

Discusión General

temprana, junto con valores más elevados en su fase tardía, para los niños con migraña en comparación con los niños sin patología. Además, se identificó una modulación del componente, asociada a la naturaleza del estímulo auditivo, por la cual aquellas frecuencias más altas (estímulos con sonido más agudo) generaron mayores amplitudes de la VNC (temprana y tardía). Aunque estos resultados sugieren la presencia de diferencias en el patrón de respuesta cerebral entre niños con migraña y aquellos sin ella, los pacientes no mostraron una modulación significativa de la CNV vinculada con la aparición específica de estímulos más salientes o agudos, como podría esperarse de acuerdo con la hipersensibilidad sensorial característica de la migraña. Esta falta de respuesta podría indicar una disfunción en los procesos de atención anticipatoria que podría interferir en su capacidad para utilizar claves contextuales del entorno. De forma concreta, este hecho podría tener implicaciones en el procesamiento del dolor y la capacidad de los pacientes para beneficiarse de señales anticipatorias de dolor o desencadenantes de la migraña. No obstante, esta afirmación debe tomarse con cautela, ya que únicamente la realización de estudios futuros podrá permitir establecer conclusiones más firmes sobre esta relación.

Con el tercer estudio se pretendió explorar si el componente de la VNC sería sensible a anticipación de información de una modalidad sensorial distinta (visual) y con naturaleza emocional vinculada al dolor. De nuevo, se aplicó un paradigma S1-S2 con estimulación con valencia positiva (dibujos de caras sonrientes: emojis felices) y negativa (dibujos de caras con expresión de dolor: emojis con cara de dolor). Los resultados confirmaron los datos obtenidos en el estudio previo, observándose de nuevo una doble modulación de la VNC, tanto para su fase temprana como tardía. Estos resultados inequívocamente demostraron diferencias en el patrón de respuesta entre niños con migraña (menor amplitud en la VNC temprana y mayor en la VNC tardía) y aquellos sin la condición clínica. Además, se identificó que los estímulos positivos generaron mayores amplitudes en el componente, con independencia de la presencia de la patología. Este resultado podría señalar una disfunción en los procesos de atención anticipatoria ante eventos emocionales, como los relacionados con el dolor, en los niños con migraña. Contrariamente a lo esperado, los niños con migraña no mostraron una mayor asignación de recursos atencionales hacia la información emocional negativa con connotación de dolor. Futuras investigaciones deberían dedicar esfuerzos a explorar estas cuestiones en relación con estimulación específicamente relacionada con el dolor.

6.1. VARIACIÓN NEGATIVA CONTINGENTE EN LA MIGRAÑA INFANTIL: SU PAPEL COMO POSIBLE ÍNDICE NEURAL ASOCIADO A PROCESOS DE EXPECTATIVA A ESTÍMULOS SENSORIALES

Una de las principales cuestiones abordadas en la presente Tesis ha sido explorar el posible significado funcional de la VNC en la migraña infantil, quizás entendida como un posible marcador de anticipación de la enfermedad y sus síntomas. La VNC es considerada como el reflejo neural de la atención de anticipación durante el intervalo entre un estímulo que avisa de la próxima aparición de otro evento. Se trata de una anticipación neural generada en regiones corticales frontales y cortezas sensoriales relevantes para la modalidad del estímulo esperado (Brunia & van Boxtel, 2001; Gómez et al., 2007; Walter et al., 1964). Por lo tanto, un aumento en la amplitud de la VNC es indicativa de una mayor asignación de atención, evidenciando la habilidad del individuo para mantener el estado de alerta y el procesamiento señales de alta prioridad (Bareš et al., 2003; Segalowitz & Davies, 2004; van Boxtel & Böcker, 2004). Así, la VNC se han visto modulada por estímulos emocionales (Brunia, 1999; Brunia et al., 2011; Brunia & van Boxtel, 2001; Carretié et al., 2001, 2004; Hart et al., 2012; Lin et al., 2014; Mercado et al., 2007) y muy activantes o con alto arousal (Lin et al., 2014; Poli et al., 2007; Tecce, 1972), especialmente cuando son esperados y de valencia negativa, como es el caso de los relacionados con dolor (Babiloni, Brancucci, et al., 2004; Böcker et al., 2001; Brown et al., 2008; Klorman, R. Ryan et al., 1980; Lin et al., 2014; Piedimonte et al., 2017; Stude et al., 2003). Estos datos sugieren que la VNC podría considerarse un índice neural apropiado para explorar los procesos de anticipación en patologías del dolor, como es el caso de la migraña. De hecho, en adultos con migraña, se ha observado que las mayores amplitudes en la VNC, especialmente en su fase temprana (Kropp et al., 2012, 2015; Kropp & Gerber, 1995, 1998; Siniatchkin et al., 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000; Siniatchkin et al., 2001), están asociadas con la cercanía de un nuevo episodio. Este patrón se manifiesta de forma cíclica, siendo más pronunciado en los días previos al ataque o crisis (Kropp & Gerber, 1995, 1998; Siniatchkin, Gerber, et al., 2000). No obstante, los estudios se han enfocado en ofrecer una explicación desde una perspectiva fisiopatológica a estas alteraciones, vinculándolas con la hiperactividad noradrenérgica y las conexiones talamocorticales alteradas observadas en la patología (asociada a la hiperexcitabilidad cortical y la hipersensibilidad sensorial vinculada a la patología) (Ambrosini et al., 2010; Ambrosini & Schoenen, 2003; Bastiaansen & Brunia, 2001; Brunia & van Boxtel, 2001; Coppola et al., 2013; Gerber & Schoenen, 1998; Mulder et al., 2001; Nagai et al., 2004; Nagel-Leiby et al., 1990; Schoenen, 1996). Esto ha

Discusión General

llevado a descuidar el posible rol funcional de la VNC en la migraña como un patrón electrofisiológico asociado a disfunciones en la anticipación atencional de estímulos de dolor y su posible implicación en el curso de la patología. Desde un enfoque cognitivo, la presencia de un patrón neural anómalo de la VNC en los pacientes con migraña podría señalar dificultades en la anticipación de estímulos relevantes, especialmente aquellos relacionados con el dolor. Esta situación se vuelve especialmente notoria en la población infantil, donde la evidencia escasa y contradictoria impide establecer conclusiones sólidas y una interpretación clara de la significación funcional de las modulaciones observadas en la VNC.

Hasta ahora no se han explorado los procesos de atención anticipatoria hacia la información sensorial-emocional en niños con migraña, a pesar de su potencial relevancia en el contexto del dolor. Los resultados obtenidos en los estudios de la presente tesis demuestran la existencia de un patrón anómalo en la VNC en los niños que sufren la patología. No obstante, no se observó una modulación vinculada a la modalidad sensorial utilizada (auditiva y visual) y la connotación emocional (positiva y negativa-aversiva) de los estímulos utilizados para el registro de la CNV a favor de los niños con migraña, tal y como se esperaba. Únicamente se observó que estímulos auditivos con mayor frecuencia (más agudos) y los estímulos emocionales positivos provocaron respuestas más intensas asociadas a la fase temprana de la CNV. De manera inesperada, la estimulación emocional negativa o relacionada con dolor (potencialmente peligrosa) generó una respuesta de anticipación menor que la provocada por la de valencia positiva. Este resultado podría estar explicado por el nivel de arousal transmitido por información emocional utilizada hacia la población infantil, ya que se ha considerado un factor relevante a la hora de su procesamiento, más que la valencia del estímulo en sí misma (Andreatta et al., 2012; Szabó et al., 2019). En esta línea, algunos estudios han referido que las expresiones emocionales de felicidad (en este caso, emojis felices) generan en los niños un mayor valor de activación, lo que puede llevar a una mayor asignación de atención hacia ellas (D'Hondt et al., 2017; Herba et al., 2006). Si bien nuestros datos no muestran evidencia concluyente sobre si la modalidad sensorial (auditiva o visual) o la naturaleza emocional (positiva o negativa) de los estímulos utilizados elicitan una mayor respuesta neural de anticipación en niños con migraña. No se ha observado ninguna interacción discernible en ninguna de las tareas realizadas en los estudios presentados, lo que sugiere que, al menos en nuestra muestra, los niños con migraña no muestran una predisposición anticipatoria hacia estímulos específicos basados en su modalidad sensorial y en función de la información emocional que contengan. Esto significa

Discusión General

que no anticipan de manera diferencial los estímulos auditivos o visuales. Además, los resultados no revelan una clara preferencia estadística por anticipar mejor los estímulos positivos, (representados por caras de emoji felices) en comparación con los estímulos negativos (representados por emojis de caras de dolor), aunque parece existir una tendencia en el componente al observar los grandes promedios. Esta ausencia de predisposición podría tener consecuencias en etapas tempranas para el procesamiento de información sensorial, particularmente en relación con experiencias emocionales (tanto negativas asociadas al dolor como positivas).

Dado que el estudio de la VNC en niños con migraña únicamente se ha abordado en un grupo muy escaso de investigaciones previas (en la revisión realizada como parte de estudio 1 de la tesis se identificaron sólo 6), que además presentan características muy diversas, la extracción de regularidades sobre la presencia de este índice electrofisiológico en migraña infantil resulta complicado. No obstante, el patrón de respuesta cerebral observado en nuestros estudios contrasta con algunos hallazgos previos que indicaron la presencia de un patrón opuesto, esto es, mayores amplitudes de la VNC temprana (normalmente vinculadas a la fase prodrómica e interictal del ciclo de la migraña; días previos a la crisis) y ausencia del componente tardío o de su modulación en niños con migraña (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin, Kirsch, et al., 2000; Siniatchkin et al., 2010). Diversas características de estos estudios podrían explicar las inconsistencias entre sus hallazgos y los resultados expuestos en la presente Tesis. Estas inconsistencias giran de manera primordial sobre la metodología empleada para el registro de la VNC. Así, en la mayor parte de los estudios previos, los datos se adquirieron mediante el registro de actividad EEG sobre un único electrodo, normalmente situado en zonas centrales (Cz). Este hecho dificulta la detección de la actividad electrofisiológica en regiones frontales y prefrontales del cuero cabelludo, vinculadas de forma específica a los procesos de atención anticipatoria o de expectativa. Otros estudios, sin embargo, han reportado patrones de CNV similares a los aquí expuestos (Oelkers-Ax et al., 2008). A través de una aproximación longitudinal y el uso de un paradigma simple S1-S2 con estimulación auditiva, estos autores observaron patrones que la CNV difería entre los niños con migraña y controles, de acuerdo con el paso del tiempo (4 años). Los pacientes con migraña mostraron una falta de desarrollo en la VNC tardía, junto una disminución en la negatividad de la VNC temprana. Por el contrario, los niños sanos mostraron un aumento en la negatividad de la VNC tardía y la estabilidad de la VNC temprana, con valores más negativos que los niños con migraña. Estos resultados apoyan la hipótesis que predice que la manifestación de

Discusión General

la VNC (temprana y tardía) es dependiente de la edad de los individuos, vinculándose al proceso madurativo cerebral (Oelkers-Ax et al., 2008). no generándose de la misma manera en niños que presentaban migraña y por tanto estos presentaba un proceso madurativo de la misma y neural diferente y atípico. Este estudio consideró mediciones intraindividuales de maduración, calculando una pendiente de esta para caracterizar una trayectoria de maduración asociada a la VNC. La integración de resultados derivados de nuestros estudios y que se han expuesto con los resultados anteriores permiten una explicación plausible desde una perspectiva fisiopatológica. El patrón atípico observado en los niños con migraña en nuestros estudios puede deberse a una alteración prematura de estructuras subcorticales, como el Locus Coeruleus, que conduce a una hiperexcitabilidad cortical (Bender et al., 2005, 2007; Oelkers-Ax et al., 2008). No obstante, el impacto de estos hallazgos en relación con consecuencias funcionales, como el proceso de expectativa ante estímulos relevantes en estos niños, no han sido revelados con anterioridad. Las consistentes alteraciones encontradas en la VNC temprana podrían sugerir la existencia de una relación directa entre estas alteraciones y el significado funcional otorgado a la VNC temprana. La VNC temprana está relacionada con procesos de expectativa de origen neural prefrontal, con conexiones talamocorticales, siendo sensible a las propiedades transmitidas por estímulos de advertencia que la provocan, generando mayor activación neuronal ante la anticipación de estímulos relevantes, como los emocionales o biológicamente significativos, como el dolor. Al respecto, se sabe que los niños pequeños per se tienen dificultades para utilizar información de forma predictiva, y que es durante la adolescencia este tipo de procesos mejora notoriamente, en paralelo a los cambios neurobiológicos en las áreas frontales, áreas fundamentales relacionadas con procesos de atención de expectativa (Abundis-Gutiérrez et al., 2014; Gómez et al., 2007). Por tanto, menores amplitudes de la VNC temprana registradas en las áreas frontales podrían indicar un retraso neurobiológico en el desarrollo de los lóbulos frontales, lo que afectaría la eficiencia de los procesos de atención de expectativa (Segalowitz et al., 1992a; Segalowitz & Davies, 2004). Así nuestros resultados de una menor amplitud de la VNC temprana podrían ir en línea con una menor eficiencia en los procesos de atención de expectativa, coincidiendo con los hallazgos reportados en patologías con déficits atencionales o en individuos con cortezas frontales y prefrontales en desarrollo o alteradas (Brown et al., 2014; Segalowitz et al., 1992b, 1992a, 2010; Segalowitz & Davies, 2004, 2004). Esto podría asociarse con una menor eficacia de los recursos de atención de expectativa hacia la información sensorial o emocional aversiva. De hecho, en

Discusión General

migraña la evidencia reporta mayor reacción a los estímulos emocionales tanto positivos como negativos en los pacientes con migraña, lo que implica que durante el periodo interictal, los pacientes procesan la información emocional ambiental independientemente de la naturaleza emocional de los estímulos, sin mostrar un efecto de sesgo negativo (Guo et al., 2020; Rashidi et al., 2018; Steppacher et al., 2016). Por tanto, la menor negatividad cortical representada en la VNC temprana en respuesta a estímulos emocionales podría sugerir un menor compromiso atencional con estímulos emocionalmente relevantes, sin efecto de sesgo en el procesamiento de información emocional negativa en los niños con migraña (Andreatta et al., 2012; Buodo et al., 2011; Guo et al., 2020; Ren et al., 2022; Steppacher et al., 2016; Szabó et al., 2019). Siendo por tanto el grado de activación lo que permita un mayor o menor reacción estimular (Andreatta et al., 2012; Szabó et al., 2019). La ausencia de una reactividad, reflejada en la VNC, hacia estímulos más llamativos o intensos y de carácter emocional, algo que normalmente se esperaría considerando su tendencia de hipersensibilidad a estímulos del entorno podría señalar un déficit en sus habilidades de atención anticipatoria, lo que probablemente afecte su capacidad para utilizar señales contextuales del entorno, como acontecimientos emocionales y dolorosos. Esta situación podría afectar la forma más global al procesamiento del dolor al no poder aprovechar las señales del entorno que están vinculadas con el dolor o los factores que desencadenan las migrañas.

Por tanto, los resultados reflejados en la presente Tesis podrían sentar las bases para una perspectiva en la que la alteración de la CNV, evidenciada por menores amplitudes en niños con migraña, podría funcionar como un índice interno para monitorear la patología. Este indicador podría reflejar una predisposición a la migraña más que la actividad de la enfermedad, anticipación de ataques, al menos en estas primeras etapas de desarrollo. Por lo que se podría considerar un marcador alterado relevante para evaluar la progresión de la enfermedad y, por ende, ser un apoyo diagnóstico crucial en esta población al momento de establecer o confirmar un diagnóstico claro durante la adolescencia y la adultez temprana. Momento evolutivo donde el bagaje de la patología permite una medida de regularidad e intensidad de ataque más definida. Con un compromiso emocional por la situación de dolor más notorio con influencias en aprendizajes asociativos. Variables que se han propuesto como mediadoras a la hora de presentar mayores sesgos hacia la estimulación emocional y que se han visto vinculadas a la modulación de la VNC en la migraña. Es importante señalar que este patrón distinto al reportado en adultos podría atribuirse a procesos alterados de

Discusión General

maduración cerebral, lo que sugiere una dinámica diferenciada en el desarrollo de la enfermedad a lo largo de las distintas etapas de la vida.

6.2. ALTERACIÓN DE LA CNV EN MIGRAÑA INFANTIL: UN REFLEJO DE UN PROCESO DE MADURACIÓN CEREBRAL ALTERADO

Como se ha mencionado en el apartado anterior los resultados obtenidos en los dos estudios empíricos que integran la presente Tesis han revelado un patrón electrofisiológico inesperado (opuesto a lo referido en la literatura previa). La VNC ha mostrado no ser estable durante el desarrollo de los niños debido, esto se debe a la propia naturaleza madurativa que se observa a nivel neural. Se sabe que en la generación de la VNC participan áreas frontales, cuyo desarrollo madurativo se extiende a lo largo de la infancia y la adolescencia, con diversas conexiones con otras áreas corticales y subcorticales. Áreas relacionadas con diferentes capacidades cognitivas, como la atención e incluso el procesamiento emocional (Gómez et al., 2003; Segalowitz & Davies, 2004). A través de la investigación sobre el desarrollo evolutivos de la VNC y sus componentes, se ha consensuado que los niños tienden a presentar amplitudes significativamente menores, que los adultos, y que la amplitud de la VNC aumenta con la edad (Bender et al., 2002, 2005; Jonkman, 2006; Jonkman et al., 2003; Segalowitz & Davies, 2004). Así parece que los niños entre 6 y 12 años generan la VNC temprana pero no el componente tardío, siendo este último observado solo en niños de 12 años y adultos (Bender et al., 2005; Jonkman, 2006), posiblemente debido a la inmadurez del sistema de corteza prefrontal distribuida, incluida la corteza motora, o a una menor capacidad atencional de la corteza prefrontal (Bender et al., 2005; Jonkman, 2006; Segalowitz & Davies, 2004). Partiendo del desarrollo de la VNC en niños sanos, nuestros datos, es plausible una relación entre la migraña y una alteración en la maduración cortical del procesamiento de la información y procesos de expectativa (Gerber et al., 2002; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Kropp, Kirbach, et al., 1999; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). Por tanto nuestros datos apoyarían la idea de que la migraña puede depender, al menos en parte, de un proceso de maduración cerebral diferente (Bender et al., 2002, 2007; Kropp, Siniatchkin, et al., 1999; Siniatchkin, Kropp, et al., 2000). En nuestro caso, este patrón distintivo se refleja en valores menos negativos de la VNC temprana. Nuestra muestra se enmarca en la edad comprendida entre 7-12 años edad donde se ha observado una estabilidad de la VNC temprana en la población sana, a diferencia de lo que vemos en nuestra población de estudio. Además, no hay ausencia de la VNC tardía, lo que refuerza aún más no solo que los niños con migraña pueden tener un desarrollo madurativo alterado, sino que además esta alteración tiene una vinculación directa con la

Discusión General

fisiopatología asociada a la migraña. Se ha observado que, durante las primeras etapas del desarrollo, la generación de VNC tardía afecta a las áreas prefrontales. Esto puede estar en consonancia con la maduración incompleta de las áreas frontales y una activación de la actividad catecolaminérgica en las áreas subcorticales característica de los niños con migraña (Bahra et al., 2001; Bender et al., 2002, 2007; Müller et al., 2002; Oelkers-Ax et al., 2008; Siniatchkin et al., 2010). Por tanto, los datos reportados por nuestros estudios, sugieren que las menores amplitudes reportadas en niños con migraña, de entre 7-12, años se podrían interpretar como un marcador neural indicativo de un desarrollo tardío de las redes fronto-parietales aquellas relacionadas con la atención de expectativa y procesos emocionales (Flores et al., 2009; Jonkman, 2006) y en consecuencia tengan una menor respuesta de preparación hacia los estímulos o eventos venideros (Jonkman et al., 2003)

Por tanto, la continuación de la actual línea de investigación desarrollada y expuesta a lo largo de este documento será de vital importancia para explorar cuestiones aun sin resolver a cerca del representación y funcionalidad de la VNC en migraña infantil. Pero también para estudiar nuevos aspectos que puedan subyacer a la migraña. Por tanto, la generación de un mayor conocimiento respecto a lo presentado permitirá profundizar en la génesis de la migraña y permitirá generar líneas de intervención más específicas dirigidas a la constelación de síntomas y déficits que se presentan en la patología más allá del dolor

6.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

Esta tesis constituye uno de los primeros acercamientos a la exploración de la VNC en niños con migraña y su vinculación con procesos de atención anticipatoria a estimulación sensorial con naturaleza afectiva. Sin embargo, pese a la potencial relevancia de los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral, estos no están exentos de limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados obtenidos. Aunque las limitaciones específicas de cada estudio se han abordado en sus respectivas discusiones, es crucial reunir las en un apartado de limitaciones generales y resaltar cuestiones genéricas fundamentales para investigaciones futuras.

Las principales limitaciones expuestas tienen relación con el tamaño de las muestras utilizadas en los estudios por la dificultad de acceso a los pacientes infantiles con migraña y aquellos aspectos vinculados al diagnóstico y curso de la patología. El diagnóstico de cefaleas suele ser complejo, especialmente en niños

Discusión General

pequeños, pudiendo llevar a clasificaciones de pacientes poco claras que en ocasiones cambian en la edad adulta. El hecho de que no incluir datos sobre el momento de aparición de un ataque de migraña en los niños con migraña presenta otra potencial limitación. Disponer de estos datos habría sido interesante, dado que la respuesta cortical parece sufrir variaciones en relación al momento del ciclo de la migraña en que se encuentra el paciente (Kropp & Gerber, 1995, 1998). Aunque los participantes no se evaluaron durante la fase ictal, probablemente cada uno de ellos se encontraba en diferentes etapas del ciclo, generando variabilidad sobre el tiempo restante hasta el próximo ataque de migraña y posibles diferencias en los valores del componente VNC. No obstante, también es importante considerar que los niños con migraña suelen tener menos frecuencia de crisis y, por tanto esto podría influir en variabilidad del patrón de la VNC, ya que este índice se ha relacionado con la progresión y cronificación de la patología (Kropp et al., 2015; Siniatchkin et al., 2010). Este hecho podría interferir con el patrón electrofisiológico de la VNC y dificultar la exploración de los procesos de atención de expectativa y procesamiento de información sensorial y emocional en niños con migraña. La presencia de crisis de migraña más recurrentes y más prolongadas, parecen asociarse a una mayor detección de alteraciones cerebrales electrofisiológicas que puedan modular la participación de procesos cognitivos y emocionales en su relación con el dolor (Guo et al., 2020; Steppacher et al., 2016). Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios en el futuro que contengan muestras más amplias que den cabida a una gama más diversa de sintomatología de la migraña para aclarar las posibles asociaciones entre las características clínicas de los pacientes y sus alteraciones electrofisiológicas cerebrales.

Por otra parte, dada la importancia del tipo de estimulación usada la hora de generar y modular la manifestación de la VNC (Carretié et al., 2001; Gaillard, 1976; Loveless & Sanford, 1975; Tecce, 1972), debe tenerse en consideración que el tipo de estimulación utilizada en los estudios presentados no generara la expectativa óptima o esperada en los niños. Por ello, sería fundamental trabajar con estimulación emocional no pictórica, como expresiones faciales reales o estimulación propiamente dolorosa, lo que podría aportar más información sobre el proceso de expectativa que generan los estímulos emocionales con más relevancia biológica en niños con migraña (Marina De Tommaso, Calabrese, et al., 2009; Marina De Tommaso, Valeriani, et al., 2009). Además, dada la relevancia que parece tener el grado de arousal a la hora de provocar mayores respuestas neurales en la migraña, sería interesante trabajar con estimulación que mostrara no solo la variación de los estímulos emocionales en la dimensión de valencia (positiva,

Discusión General

negativa o neutra) sino también relacionar esta dimensión con el nivel de excitación que provocan.

Otro aspecto que merece ser mencionado en relación con los estudios realizados se refiere a la exploración de algunos aspectos vinculados con los déficits asociados a la patología y que no han sido analizados y puestos a prueba. Este sería el caso del fenómeno de habituación, fenómeno que, aunque de forma menos robusta, también se ha visto alterado en la migraña y ha sido relacionado con el déficit de procesamiento de información en este tipo de población (Siniatchkin et al., 2010; Siniatchkin, Hierundar, et al., 2000).

Debido a lo anteriormente descrito, resulta necesario continuar realizando futuras investigaciones que permitan caracterizar de manera precisa el patrón de la VNC y su relación con la migraña, así como el papel funcional de procesos de atención de expectativa hacia estimulación sensorial con diferente significado emocional. Además, las investigaciones futuras podrían enfocarse en la estandarización de las alteraciones observadas en la migraña infantil para proponer marcadores electrofisiológicos fiables como medidas coadyuvantes para el diagnóstico. De ser así, este tipo de marcador neural podría ser incorporado, junto con otros datos electrofisiológicos periféricos, tales como la temperatura y frecuencia cardíaca, entre otros, que están siendo utilizados para desarrollar aplicaciones tecnológicas de uso diario (sobre el teléfono móvil y smartwatch) que permiten la monitorización de variables relacionadas con la prevención e inicio de las crisis de migraña (Gago-Veiga, 2018). Todos estos hallazgos y aplicaciones permitirán mejorar la calidad de vida de quienes padecen la patología, e incluso, servir como punto de partida del desarrollo de nuevas estrategias de intervención dirigidas al tratamiento de los síntomas de migraña y la constelación de síntomas y déficits que se presentan más allá del dolor. Entre ellas, algunos datos apuntan al uso de los programas de neurofeedback como una herramienta útil para la mejora de los pacientes con migraña.

7 CONCLUSIONES FINALES

Conclusiones Finales

Los resultados e interpretaciones expuestas en la presente Tesis Doctoral sobre el estudio de la Variación Negativa Contingente en la migraña infantil permiten establecer algunos aspectos relevantes que se exponen a continuación.

- Los datos derivados de los estudios incluidos en la presente tesis revelan un patrón distintivo y atípico asociado al componente VNC en los niños con migraña sin aura en comparación con una muestra de niños sin patología.
- Los niños con migraña se caracterizan por presentar menores amplitudes en la VNC temprana en anticipación a la aparición de estimulación diversa, ya sea de modalidad sensorial auditiva o visual y de su naturaleza emocional (positiva o negativa relacionada con dolor).
- De forma inesperada, por la evidencia mostrada en estudios previos, en la fase tardía de la VNC se ha observado una mayor amplitud del componente para los niños con migraña en comparación con los niños sin patología.
- Los datos de modulación de la VNC temprana en niños con migraña sugieren la presencia de un déficit en la puesta en marcha de mecanismos de anticipación atencional hacia estimulación sensorial diversa. Su menor amplitud podría vincularse con una dificultad específica para beneficiarse de las claves del entorno que avisen de la aparición de eventos relacionados con el dolor, como ocurre en otros síndromes de dolor crónico.
- Los datos sobre la manifestación de la VNC en niños con migraña sugieren la presencia en ellos de disfunciones en el desarrollo madurativo de áreas cerebrales asociadas con el procesamiento sensorial, como las regiones corticales pertenecientes a la red fronto-parietal.
- Si los hallazgos actuales en la migraña infantil se confirman en investigaciones futuras, podrían llevar a considerar a la VNC como un índice electrofisiológico útil para monitorizar la evolución de la patología en esta etapa evolutiva, así como la predisposición a desarrollar la migraña.

De manera global, los resultados presentados en la presente tesis aportan nueva evidencia a la comprensión de la migraña infantil y sus mecanismos neurales, en particular la VNC. Estos hallazgos sientan las bases para futuras investigaciones destinadas a revelar por completo el patrón de la VNC en la migraña infantil y su posible función en esta afección. Además, respaldan la idea de que los estudios electrofisiológicos son fundamentales para investigar las posibles alteraciones en la respuesta cortical y en el procesamiento de información en los pacientes con

Conclusiones Finales

migraña. Por tanto, continuar la investigación en esta dirección es esencial para mejorar la comprensión del complejo funcionamiento neural relacionado con esta enfermedad y abrir camino a nuevos abordajes de la migraña en la población infantil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

- Abbatfati, C., Abbas, K. M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abegaz, K. H., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M. M., Abualhasan, A., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., Adabi, M., Adekanmbi, V., Adeoye, A. M., Adetokunboh, O. O., ... Amini, S. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Abu-Arafeh, I., & Callaghan, M. (2004). Short migraine attacks of less than 2 h duration in children and adolescents. *Cephalalgia*, 24(5), 333–338. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00670.x>
- Abundis-Gutiérrez, A., Checa, P., Castellanos, C., & Rosario Rueda, M. (2014). Electrophysiological correlates of attention networks in childhood and early adulthood. *Neuropsychologia*, 57(1), 78–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.013>
- Áfra, J., Proietti Cecchini, A., Sándor, P. S., & Schoenen, J. (2000). Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clinical Neurophysiology*, 111(6), 1124–1129. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00271-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00271-6)
- Ahmed, M., Boyd, C., Vavilikolanu, R., & Rafique, B. (2018). Visual symptoms and childhood migraine: Qualitative analysis of duration, location, spread, mobility, colour and pattern. *Cephalalgia*, 38(14), 2017–2025. <https://doi.org/10.1177/0333102418766872>
- Álvarez, N., González Acero, A., & Málaga Diéguez, I. (2022). Cefalea en el niño y el adolescente. *Anales de Pediatría Continuada*, 1, 115–124.
- Ambrosini, A., De Noordhout, A. M., Sándor, P. S., & Schoenen, J. (2003). Electrophysiological studies in migraine: A comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia, Supplement*, 23(1), 13–31. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00571.x>
- Ambrosini, A., Magis, D., & Schoenen, J. (2010). Migraine - clinical neurophysiology. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 97, Issue C). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97023-1](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97023-1)
- Ambrosini, A., & Schoenen, J. (2003). The electrophysiology of migraine. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 327–331. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073945.19076.1f>
- Amery, W. K., Waelkens, J., & Vandenberg, V. (1986). Migraine Warnings. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 26(2), 60–66. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1986.hed2602060.x>
- Andreatta, M., Puschmann, A. K. A. K., Sommer, C., Weyers, P., Pauli, P., Mühlberger, A., & Mühlberger, A. (2012). Altered processing of emotional stimuli in migraine: An event-related potential study. *Cephalalgia*, 32(15), 1101–1108. <https://doi.org/10.1177/0333102412459573>

Referencias Bibliográficas

- Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *Journal of Headache and Pain*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1066-0>
- Apkarian, A. V. (2008). Pain perception in relation to emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(4), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.09.012>
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R., & Zubieta, J. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9(4), 463–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(3), S49–S64. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.010>
- Arendt-Nielsen, L., Fernández-de-las-Peñas, C., & Graven-Nielsen, T. (2011). Basic aspects of musculoskeletal pain: From acute to chronic pain. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*, 19(4), 186–193. <https://doi.org/10.1179/106698111X13129729551903>
- Ashina, M. (2020). Migraine. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1866–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1915327>
- Ashina, M., Hansen, J. M., Do, T. P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., & Moskowitz, M. A. (2019). Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*, 18(8), 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
- Aurora, S. K., & Wilkinson, F. (2007). The brain is hyperexcitable in migraine - Commentary. *Cephalalgia*, 27, 1442–1453. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01071.x>
- Babiloni, C., Arendt-Nielsen, L., Pascual-Marqui, R. D., Rossini, P. M., Brancucci, A., Del Percio, C., Babiloni, F., Sabbatini, G., & Chen, A. C. N. (2004). Cortical sensorimotor interactions during the expectancy of a Go/No-Go task: Effects of painful stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 925–935. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.5.925>
- Babiloni, C., Brancucci, A., Arendt-Nielsen, L., Babiloni, F., Capotosto, P., Carducci, F., Cincotti, F., Del Percio, C., Petrini, L., Rossini, P. M., & Chen, A. C. N. (2004). Attentional processes and cognitive performance during expectancy of painful galvanic stimulations: A high-resolution EEG study. *Behavioural Brain Research*, 152(1), 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.004>
- Bahra, A., Matharu, M. S., Buchet, C., Frackowiak, R. S. J., & Goadsby, P. J. (2001). Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, 357(9261), 1016–1017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04250-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04250-1)
- Balestri, M., Papetti, L., Maiorani, D., Capuano, A., Tarantino, S., Battan, B., Vigevano, F., & Valeriani, M. (2018). Features of aura in paediatric migraine diagnosed using the ICHD 3 beta criteria. *Cephalalgia*, 38(11), 1742–1747. <https://doi.org/10.1177/0333102417748571>

Referencias Bibliográficas

- Barbanti, P., Brighina, F., Egeo, G., Di Stefano, V., Silvestro, M., & Russo, A. (2020). Migraine as a Cortical Brain Disorder. *Headache*, 60(9), 2103–2114. <https://doi.org/10.1111/head.13935>
- Bareš, M., Rektor, I., Kaňovský, P., & Streitová, H. (2003). Cortical and subcortical distribution of middle and long latency auditory and visual evoked potentials in a cognitive (CNV) paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 114(12), 2447–2460. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00250-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00250-5)
- Barjola, P., Peláez, I., Ferrera, D., González-Gutiérrez, J. L., Velasco, L., Peñacoba-Puente, C., López-López, A., Fernandes-Magalhaes, R., & Mercado, F. (2022). Electrophysiological indices of pain expectation abnormalities in fibromyalgia patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16(September), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.943976>
- Bastiaansen, M. C. M., & Brunia, C. H. M. (2001). Anticipatory attention: An event-related desynchronization approach. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 91–107. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00181-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00181-7)
- Bateson, P. (1991). Assessment of pain in animals. *Neuromethods*, 42, 827–839. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-880-5_1
- Battaglini, L., Casco, C., Isaacs, B. R., Bridges, D., & Ganis, G. (2017). Electrophysiological correlates of motion extrapolation: An investigation on the CNV. *Neuropsychologia*, 95(December 2016), 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.12.019>
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage*, 27(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.020>
- Bender, S., Weisbrod, M., Just, U., Pfüller, U., Parzer, P., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2002). Lack of age-dependent development of the contingent negative variation (CNV) in migraine children? *Cephalalgia*, 22(2), 132–136. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00334.x>
- Bender, S., Weisbrod, M., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2007). Stereotyped topography of different elevated contingent negative variation components in children with migraine without aura points towards a subcortical dysfunction. *Pain*, 127(3), 221–233. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.017>
- Bernstein, C., & Burstein, R. (2012). Sensitization of the Trigeminovascular Pathway: Perspective and Implications to Migraine Pathophysiology Vascular Theory of Migraine- Extracranial Origin Vascular Theory of Migraine- Intracranial Origin. *J Clin Neurol*, 8, 89–99.
- Birbaumer, N., Ellbert, T., Canavan, A. G., & Rockstroh, B. (1990). Slow Potentials of the Cerebral Cortex and Behaviour. *Physiological Reviews*, 164.
- Böcker, K. B. E., Baas, J. M. P., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2001). Stimulus-preceding negativity induced by fear: a manifestation of affective anticipation.

Referencias Bibliográficas

- International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 77–90. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00180-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00180-5)
- Brown, C. A., El-Deredy, W., & Jones, A. K. P. (2014). When the brain expects pain: common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis. *European Journal of Neuroscience*, 39(4), 663–672. <https://doi.org/10.1111/ejn.12420>
- Brown, C. A., Seymour, B., Boyle, Y., El-Deredy, W., & Jones, A. K. P. (2008). Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain*, 135(3), 240–250. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.022>
- Brunia, C. H. M. (1999). Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychologica*, 101(2–3), 213–242. [https://doi.org/10.1016/s0001-6918\(99\)00006-2](https://doi.org/10.1016/s0001-6918(99)00006-2)
- Brunia, C. H. M., Hackley, S. A., van Boxtel, G. J. M., Kotani, Y., & Ohgami, Y. (2011). Waiting to perceive: Reward or punishment? *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 858–868. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.039>
- Brunia, C. H. M., & van Boxtel, G. J. M. (2001). “Wait and see.” *Notes and Queries*, 43, 59–75. <https://doi.org/10.1093/nq/s11-III.72.366-d>
- Büchel, C. (2023). The role of expectations, control and reward in the development of pain persistence based on a unified model. *ELife*, 12, 1–11. <https://doi.org/10.7554/eLife.81795>
- Buodo, G., Palomba, D., Sarlo, M., Naccarella, C., & Battistella, P. A. (2004). Auditory event-related potentials and reaction times in migraine children. *Cephalalgia*, 24(7), 554–563. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00716.x>
- Buodo, G., Sarlo, M., Battistella, P. A., Naccarella, C., & Palomba, D. (2011). Event-related potentials to emotional stimuli in migrainous children. *Journal of Child Neurology*, 26(12), 1508–1515. <https://doi.org/10.1177/0883073811408905>
- Buonanotte, F. C., & Buonanotte, C. (2013). Migraña. *Neurología Argentina*, 5(2), 94–100.
- Burstein, R., Cutrer, M. F., & Yarnitsky, D. (2000). The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*, 123(8), 1703–1709. <https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1703>
- Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., Becerra, L., & Borsook, D. (2010). Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Annals of Neurology*, 68(1), 81–91. <https://doi.org/10.1002/ana.21994>
- Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). *Migraine : Multiple Processes , Complex Pathophysiology*. 35(17), 6619–6629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. j. ., & Bajwa, Z. H. (2000). An association between migraine and cutaneous allodynia. *Annals of Neurology*, 47(5),

Referencias Bibliográficas

- 614–624. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200005\)47:5<614::AID-ANA9>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200005)47:5<614::AID-ANA9>3.0.CO;2-N)
- Burstein, Rami, & Jakubowski, M. (2005). Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 9–14. <https://doi.org/10.1002/cne.20688>
- Bushnell, M. C., & Low, L. . (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 502–511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>.
- Carr, D. B., & Goudas, L. C. (1999). Acute pain. *Lancet*, 353(9169), 2051–2058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03313-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03313-9)
- Carretié, L. (2014). Exogenous (automatic) attention to emotional stimuli: a review. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(4), 1228–1258. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0270-2>
- Carretié, L. (2021). *Anatomía de la mente: Emoción, Cognición y Cerebro* (PIRAMIDE (ed.); 3º).
- Carretié, L., Albert, J., López-Martín, S., & Tapia, M. (2009). Negative brain: An integrative review on the neural processes activated by unpleasant stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 71(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.006>
- Carretié, L., Martín-Loeches, M., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(8), 1109–1128. <https://doi.org/10.1162/089892901753294400>
- Carretié, L., Mercado, F., Hinojosa, J. A., Martín-Loeches, M., & Sotillo, M. (2004). Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related potentials. *Journal of Affective Disorders*, 78(2), 119–130. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00242-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00242-2)
- Charles, A. (2013). Migraine: A brain state. *Current Opinion in Neurology*, 26(3), 235–239. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836085f4>
- Charles, A. (2018). The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *The Lancet Neurology*, 17(2), 174–182. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
- Chen, W.-T., Wang, S.-J., Fuh, J.-L., Lin, C.-P., Ko, Y.-C., & Lin, Y.-Y. (2009). Peri-ictal Normalization of Visual Cortex Excitability in Migraine: an MEG Study. *Cephalalgia*, 29(11), 1202–1211. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01857.x>
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, 397(10289), 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Coppola, G., Ambrosini, A., Clemente, L. Di, Magis, D., Fumal, A., Gérard, P., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007). *Interictal abnormalities of gamma band activity in visual evoked responses in migraine : an indication of thalamocortical dysrhythmia ?* 5, 1360–1367.

Referencias Bibliográficas

<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01466.x>

- Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *Journal of Headache and Pain*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-65>
- Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Iacovelli, E., Lepre, C., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Di Lenola, D., Parisi, V., Serrao, M., Pauri, F., Fiermonte, G., Bianco, F., & Pierelli, F. (2015). Evidence for brain morphometric changes during the migraine cycle: A magnetic resonance-based morphometry study. *Cephalalgia*, 35(9), 783–791. <https://doi.org/10.1177/0333102414559732>
- Coppola, G., Di Renzo, A., Tinelli, E., Lepre, C., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Scapecchia, M., Parisi, V., Serrao, M., Colonnese, C., Schoenen, J., & Pierelli, F. (2016). Thalamo-cortical network activity between migraine attacks: Insights from MRI-based microstructural and functional resting-state network correlation analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0693-y>
- Coppola, G., Parisi, V., Di Renzo, A., & Pierelli, F. (2020). Cortical pain processing in migraine. *Journal of Neural Transmission*, 127(4), 551–566. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02089-7>
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2007). Is The Cerebral Cortex Hyperexcitable or Hyperresponsive in Migraine? *Cephalalgia*, 27(12), 1427–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01500.x>
- Coppola, G., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2009). Habituation and migraine. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 249–259. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.07.006>
- Coppola, G., Vandenhede, M., Di Clemente, L., Ambrosini, A., Fumal, A., De Pasqua, V., & Schoenen, J. (2004). Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*, 128(1), 98–103. <https://doi.org/10.1093/brain/awh334>
- Curcó, X. A., & Puñal, J. E. (2013). Cefalea infantil. *Anales de Pediatría Continuada*, 11(6), 301–311. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(13\)70152-5](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70152-5)
- Cuvellier, J. . (2019). Pediatric vs. Adult Prodrome and Postdrome: A Window on Migraine Pathophysiology? *Frontiers in Neurology*, 10(March), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00199>
- Cuvellier, J. ., Mars, A., & Vallée, L. (2009). The Prevalence of Premonitory Symptoms in Paediatric Migraine: A Questionnaire Study in 103 Children and Adolescents. *Cephalalgia*, 29(11), 1197–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01854.x>
- D'Hondt, F., Lassonde, M., Thebault-Dagher, F., Bernier, A., Gravel, J., Vannasing, P., & Beauchamp, M. H. (2017). Electrophysiological correlates of emotional face processing after mild traumatic brain injury in preschool children. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 17(1), 124–142. <https://doi.org/10.3758/s13415-016-0467-7>

Referencias Bibliográficas

- Darabaneanu, S., Kropp, P., Niederberger, U., Streng, H., & Gerber, W. D. (2008). Effects of pregnancy on slow cortical potentials in migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*, 28(10), 1053–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01653.x>
- De Tommaso, M., Libro, G., Guido, M., Losito, L., Lamberti, P., & Livrea, P. (2005). Habituation of single CO₂ laser-evoked responses during interictal phase of migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 6(4), 195–198. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0183-0>
- De Tommaso, Marina., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews Neurology*, 10(3), 144–155. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.14>
- De Tommaso, Marina., Guido, M., Sardaro, M., Serpino, C., Vecchio, E., De Stefano, G., Di Claudio, T., Specchio, L. M., & Livrea, P. (2008). Effects of topiramate and levetiracetam vs placebo on habituation of contingent negative variation in migraine patients. *Neuroscience Letters*, 442(2), 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.076>
- De Tommaso, Marina, Calabrese, R., Vecchio, E., De Vito Francesco, V., Lancioni, G., & Livrea, P. (2009). Effects of affective pictures on pain sensitivity and cortical responses induced by laser stimuli in healthy subjects and migraine patients. *International Journal of Psychophysiology*, 74(2), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.08.004>
- De Tommaso, Marina, Valeriani, M., Sardaro, M., Serpino, C., Fruscolo, O. Di, Vecchio, E., Cerbo, R., & Livrea, P. (2009). Pain perception and laser evoked potentials during menstrual cycle in migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 10(6), 423–429. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0150-2>
- Demarquay, G., Caclin, A., Brudon, F., Fischer, C., & Morlet, D. (2011). Exacerbated attention orienting to auditory stimulation in migraine patients. *Clinical Neurophysiology*, 122(9), 1755–1763. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.013>
- Demarquay, G., & Mauguière, F. (2016). Central Nervous System Underpinnings of Sensory Hypersensitivity in Migraine: Insights from Neuroimaging and Electrophysiological Studies. *Headache*, 56(9), 1418–1438. <https://doi.org/10.1111/head.12651>
- Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., & Geraud, G. (2007). Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*, 47(10), 1418–1426. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x>
- Deuschl, G., Beghi, E., Fazekas, F., Varga, T., Christoforidi, K. A., Sipido, E., Bassetti, C. L., Vos, T., & Feigin, V. L. (2020). The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*, 5(10), e551–e567. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30190-0)
- Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Di Piero, V., &

Referencias Bibliográficas

- Schoenen, J. (2007). Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: An endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain*, 130(3), 765–770. <https://doi.org/10.1093/brain/awl351>
- 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>
- Durá Travé, T., & Yoldi Petri, M. E. (2005). Cefaleas agudas recurrentes: Características clínicas y epidemiológicas. *Anales de Pediatría*, 62(2), 141–146. <https://doi.org/10.1157/13071311>
- Edvinsson, L. (2011). Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia*, 31(6), 737–747. <https://doi.org/10.1177/0333102411398152>
- Eidlitz-Markus, T., Gorali, O., Haimi-Cohen, Y., & Zeharia, A. (2008). Symptoms of migraine in the paediatric population by age group. *Cephalalgia*, 28(12), 1259–1263. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01668.x>
- Eller, M., & Goadsby, P. J. (2020). Migraine: a brain state amenable to therapy. *Medical Journal of Australia*, 212(1), 32–39. <https://doi.org/10.5694/mja2.50435>
- Evers, S., Bauer, B., Grotemeyer, K. H., Kurlemann, G., & Husstedt, I. W. (1998). Event-related potentials (P300) in primary headache in childhood and adolescence. *Journal of Child Neurology*, 13(7), 322–326. <https://doi.org/10.1177/088307389801300703>
- Evers, S., Bauer, B., Suhr, B., Husstedt, I. W., & Grotemeyer, K. H. (1997). Cognitive processing in primary headache: A study on event-related potentials. *Neurology*, 48(1), 108–113. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.1.108>
- Evers, S., Quibeldey, F., Grotemeyer, K. H., Suhr, B., & Husstedt, I. W. (1999). Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval. *Cephalalgia*, 19(5), 485–491. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.019005485.x>
- Fairhurst, M., Wiech, K., Dunckley, P., & Tracey, I. (2007). Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain*, 128(1–2), 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.001>
- Feigin, V. L., Krishnamurthi, R. V., Theadom, A. M., Abajobir, A. A., Mishra, S. R., Ahmed, M. B., Abate, K. H., Mengistie, M. A., Wakayo, T., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F., Mohammed, K. E., Abyu, G. Y., Asgedom, S. W., Atey, T. M., Betsu, B. D., Mezgebe, H. B., Tuem, K. B., ... Zaki, M. E. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, 16(11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)

Referencias Bibliográficas

- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W. J., Dorsey, E. R., Elbaz, A., Ellenbogen, R. G., Fisher, J. L., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S. L., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Logroscino, G., Marin, B., ... Vos, T. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Burstein, R., Kurth, T., Ayata, C., Charles, A., Ashina, M., van den Maagdenberg, A. M. J. M., & Dodick, D. W. (2022). Migraine. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00328-4>
- Fillingim, R. B., & Lautenbacher, S. (2014). The Importance of Quantitative Sensory Testing in the Clinical Setting. In *Pathophysiology of Pain Perception* (Vol. 15, Issue 3, pp. 215–227). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9068-6_15
- Flores, A. B., Digiacomio, M. R., Meneres, S., Trigo, E., & Gómez, C. M. (2009). Development of preparatory activity indexed by the contingent negative variation in children. *Brain and Cognition*, 71(2), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.04.011>
- Gago-Veiga, A. B. (2018). *LA PREDICIÓN DE LA MIGRAÑA: Análisis de la capacidad predictiva de los pacientes y de un nuevo sistema de monitorización multivariado*.
- Gago-Veiga, A. B., Vivancos, J., & Sobrado, M. (2021). The premonitory phase: A crucial stage in migraine. *Neurología*, 36(4), 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.014>
- Gaillard, A. W. K. (1976). Effect of Warning Signal Modality on the Contingent Negative Variation (CNV). *Biological Psychology*, 4, 139–154.
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain: Scientific Advances and Future Directions. *Psychological Bulletin*, 133(4), 581–624. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581>
- Gazerani, P., & Cairns, B. E. (2018). Dysautonomia in the pathogenesis of migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 18(2), 153–165. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1414601>
- Gerber, W. D., & Schoenen, J. (1998). Biobehavioral correlates in migraine: The role of hypersensitivity and information-processing dysfunction. *Cephalalgia, Supplement*, 18(SUPPL. 21), 5–11. <https://doi.org/10.1177/0333102498018s2103>
- Gerber, W. D., Stephani, U., Kirsch, E., Kropp, P., & Siniatchkin, M. (2002). Slow cortical potentials in migraine families are associated with psychosocial factors. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(4), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00299-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00299-4)
- Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., & Goadsby, P. J. (2016). The migraine postdrome. *Neurology*, 87(3), 309–313. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002789>
- Giffin, N. J., Ruggiero, L., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Tvedskov, J. F., Olesen, J.,

Referencias Bibliográficas

- Altman, J., Goadsby, P. J., & Macrae, A. (2003). Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*, *60*(6), 935–940. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9>
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Annals of Neurology*, *28*(2), 183–187. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>
- Goadsby, P. J., & Holland, P. R. (2019). An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurologic Clinics*, *37*(4), 651–671. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
- 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>
- Göbel, H., Krapat, S., Ensink, F. M., Soyka, D., M.E., F., & Soyka, D. (1993). Comparison of Contingent Negative Variation Between Migraine Interval and Migraine Attack Before and After Treatment With Sumatriptan. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *33*(10), 570–572. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1993.hed3310570.x>
- Golshan, F., Moss, D., Sun, G., Krigolson, O., Cruz, M. T., Loehr, J., & Mickleborough, M. (2022). ERP evidence of heightened attentional response to visual stimuli in migraine headache disorders. *Experimental Brain Research*, *240*(9), 2499–2511. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06408-5>
- Gómez, C. M., Flores, A., & Ledesma, A. (2007). Fronto-parietal networks activation during the contingent negative variation period. *Brain Research Bulletin*, *73*(1–3), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.015>
- Gómez, C. M., Marco, J., & Grau, C. (2003). Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage*, *20*(1), 216–224. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00295-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00295-7)
- Gu, L., Wang, Y., & Shu, H. (2022). Association between migraine and cognitive impairment. *Journal of Headache and Pain*, *23*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01462-4>
- Guo, Y., Chen, J., Hou, X., Xu, S., Ma, Y., Nie, S., Han, M., Zhang, Y., Lv, R., Hong, Y., & Liu, X. (2020). Pre-attentive dysfunction of processing emotional faces in interictal migraine revealed by expression-related visual mismatch negativity. *Brain Research*, *1738*(August 2019). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146816>
- Hadjikhani, N., & Vincent, M. (2019). Neuroimaging clues of migraine aura. *Journal of Headache and Pain*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0983-2>
- Harriott, A. M., & Schwedt, T. J. (2014). Migraine is Associated With Altered Processing of Sensory Stimuli. *Current Pain and Headache Reports*, *18*(11). <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0458-8>
- Hart, S. J., Lucena, N., Cleary, K. M., Belger, A., & Donkers, F. C. L. L. (2012). Modulation of early and late 1 event-related potentials by emotion. *Frontiers in Integrative*

Referencias Bibliográficas

- Neuroscience*, 6(OCTOBER 2012), 1–26. <https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00102>
- Herba, C. M., Landau, S., Russell, T., Ecker, C., & Phillips, M. L. (2006). The development of emotion-processing in children: Effects of age, emotion, and intensity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 47(11), 1098–1106. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01652.x>
- Huguet, A., & Miró, J. (2008). The Severity of Chronic Pediatric Pain: An Epidemiological Study. *Journal of Pain*, 9(3), 226–236. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.10.015>
- Jacobs, H., & Pakalnis, A. (2019). Premonitory Symptoms in Episodic and Chronic Migraine From a Pediatric Headache Clinic. *Pediatric Neurology*, 97, 26–29. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.023>
- Johnston, N. E., Atlas, L. Y., & Wager, T. D. (2012). Opposing effects of expectancy and somatic focus on pain. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038854>
- Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain Research*, 1097(1), 181–193. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.064>
- Jonkman, L. M., Lansbergen, M., & Stauder, J. E. A. (2003). Developmental differences in behavioral and event-related brain responses associated with response preparation and inhibition in a go/nogo task. *Psychophysiology*, 40(5), 752–761. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00075>
- Judit, Á., Sándor, P., & Schoenen, J. (2000). Habituation of Visual and Intensity Dependence of Auditory Evoked Cortical Potentials Tends to Normalize Just Before and During the Migraine Attack. *Cephalalgia*, 20(8), 714–719. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00122.x>
- Kaji, R., Ikeda, A., Ikeda, T., Kubori, T., Mezaki, T., Kohara, N., Kanda, M., Nagamine, T., Honda, M., Rothwell, J. C., Shibasaki, H., & Kimura, J. (1995). Physiological study of cervical dystonia. Task-specific abnormality in contingent negative variation. *Brain*, 118(2), 511–522. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.511>
- Karsan, N., Prabhakar, P., & Goadsby, P. J. (2016). Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *Journal of Headache and Pain*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0689-7>
- 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>
- Keller, A., Meyer, B., Wöhlbier, H. G., Overath, C. H., & Kropp, P. (2016). Migraine and Meditation: Characteristics of Cortical Activity and Stress Coping in Migraine Patients, Meditators and Healthy Controls—An Exploratory Cross-Sectional Study. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 41(3), 307–313. <https://doi.org/10.1007/s10484-016-9334-0>

Referencias Bibliográficas

- Keltner, J. R., Furst, A., Fan, C., Redfern, R., Inglis, B., & Fields, H. L. (2006). Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, *26*(16), 4437–4443. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4463-05.2006>
- Kenntner-Mabiala, R., & Pauli, P. (2005). Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology*, *42*(5), 559–567. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00310.x>
- King, S., Chambers, C. T., Huguet, A., MacNevin, R. C., McGrath, P. J., Parker, L., & MacDonald, A. J. (2011). The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: A systematic review. *Pain*, *152*(12), 2729–2738. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.016>
- Kissoon, N. R., & Cutrer, F. M. (2017). Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine. *Headache*, *57*(7), 1179–1194. <https://doi.org/10.1111/head.13101>
- Klorman, R. Ryan, R. M., Klorman, R., Ryan, R. M., & Klorman, R. Ryan, R. M. (1980). Heart Rate, Contingent Negative Variation, and Evoked Potentials during Anticipation of Affective Stimulation. *Psychophysiology*, *10*(6), 513–523. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1980.tb02290.x>
- Klorman, R., & Bentsen, E. (1975). Effects of warning-signal duration on the early and late components of the contingent negative variation. *Biological Psychology*, *3*(4), 263–275. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(75\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(75)90025-3)
- Knudsen, L., Petersen, G. L., Nørskov, K. N., Vase, L., Finnerup, N., Jensen, T. S., & Svensson, P. (2011). Review of neuroimaging studies related to pain modulation. *Scandinavian Journal of Pain*, *2*(3), 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2011.05.005>
- Kroon Van Diest, A. M., Ernst, M. M., Shalonda, S., & Powers, S. W. (2018). Similarities and Differences between Migraine in Children and Adults: Presentation, Disability, and Response to Treatment. *Current Opinion in Pediatrics*, *21*(12), 775–779. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000694>
- Kropp, P., Brecht, I. B., Niederberger, U., Kowalski, J., Schröder, D., Thome, J., Meyer, W., Wallasch, T. M., Hilgendorf, I., & Gerber, W. D. (2012). Time-dependent post-imperative negative variation indicates adaptation and problem solving in migraine patients. *Journal of Neural Transmission*, *119*(10), 1213–1221. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0843-6>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1993a). Contingent negative variation - Findings and perspectives in migraine. *Cephalalgia*, *13*(1), 33–36. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1301033.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1993b). Is increased amplitude of contingent negative variation in migraine due to cortical hyperactivity or to reduced habituation? *Cephalalgia*, *13*(1), 37–41. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1301037.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1995). Contingent negative variation during migraine attack and interval: Evidence for normalization of slow cortical potentials during the

Referencias Bibliográficas

- attack. *Cephalalgia*, 15(2), 123–128. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1995.015002123.x>
- Kropp, P., & Gerber, W. D. (1998). Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neuroscience Letters*, 257(2), 73–76. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00811-8)
- Kropp, P., Kirbach, U., Detlefsen, J. O., Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Stephani, U., Kropp, P., & Kirbach, U. (1999). Slow cortical potentials in migraine: A comparison of adults and children. *Cephalalgia*, 19(25), 60–64. <https://doi.org/10.2165/00128413-199409640-00038>
- Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U., & Gerber, W. D. (1999). Migraine - Evidence for a disturbance of cerebral maturation in man? *Neuroscience Letters*, 276(3), 181–184. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00822-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00822-8)
- Kropp, P., Wallasch, T. M., Müller, B., Meyer, B., Darabaneanu, S., Bosse, C., Keller, A., Meyer, W., & Gerber, W. D. (2015). Disease duration of episodic migraine correlates with modified amplitudes and habituation of contingent negative variation. *Journal of Neural Transmission*, 122(6), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1345-5>
- Kumar, K. H., & Elavarasi, P. (2016). Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights*, 3(June), 87–90. <https://doi.org/10.15713/ins.jcri.112>
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*, 10(9), 895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Laurell, K., Artto, V., Bendtsen, L., Hagen, K., Häggström, J., Linde, M., Söderström, L., Tronvik, E., Wessman, M., Zwart, J. A., & Kallela, M. (2016). Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*, 36(10), 951–959. <https://doi.org/10.1177/0333102415620251>
- Lee, G. I., & Neumeister, M. W. (2020). Pain: Pathways and Physiology. *Clinics in Plastic Surgery*, 47(2), 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.11.001>
- Legrain, V., Mancini, F., Sambo, C. F., Torta, D. M., Ronga, I., & Valentini, E. (2012). Cognitive aspects of nociception and pain. Bridging neurophysiology with cognitive psychology. *Neurophysiologie Clinique*, 42(5), 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.06.003>
- Lévêque, Y., Masson, R., Fornoni, L., Moulin, A., Bidet-Caulet, A., Caclin, A., & Demarquay, G. (2020). Self-perceived attention difficulties are associated with sensory hypersensitivity in migraine. *Revue Neurologique*, 176(10), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.360>
- Leyva Carmona, M., Torres Luna, R., Ortiz San Román, L., Marsinyach Ros, I., Navarro Marchena, L., Mangudo Paredes, A. B., & Ceano-Vivas la Calle, M. (2019). Position document of the spanish association of paediatrics group for the study of paediatric pain on the recording of pain as fifth vital sign. *Anales de Pediatría*, 91(1), 58.e1-58.e7.

Referencias Bibliográficas

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.001>

- Li, C., Kim, H. J., Back, S. K., & Na, H. S. (2021). Common and discrete mechanisms underlying chronic pain and itch: peripheral and central sensitization. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 473(10), 1603–1615. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02599-y>
- Liang, H., & Wang, H. (2003). Top-down anticipatory control in prefrontal cortex. *Theory in Biosciences*, 122(1), 70–86. <https://doi.org/10.1007/s12064-003-0038-7>
- Lin, H., Gao, H., You, J., Liang, J., Ma, J., Yang, N., Xu, H., & Jin, H. (2014). Larger N2 and smaller early contingent negative variation during the processing of uncertainty about future emotional events. *International Journal of Psychophysiology*, 94(3), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.10.004>
- Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: An overview. *Lancet*, 353(9164), 1607–1609. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01311-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01311-2)
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1974a). Effects of age on the contingent negative variation and preparatory set in a reaction time task. *Journals of Gerontology*, 29(1), 52–63. <https://doi.org/10.1093/geronj/29.1.52>
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1974b). Slow potential correlates of preparatory set. *Biological Psychology*, 1(4), 303–314. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(74\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0301-0511(74)90005-2)
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1975). The impact of warning signal intensity on reaction time and components of the contingent negative variation. *Biological Psychology*, 2(3), 217–226. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(75\)90021-6](https://doi.org/10.1016/0301-0511(75)90021-6)
- Luck, S. J., & Kappenman, E. S. (2017). Electroencephalography and event-related brain potentials. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 74–100). Cambridge University Press.
- Mainero, C., Boshyan, J., & Hadjikhani, N. (2011). Altered functional MRI resting-state connectivity in the periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*, 70(2), 838–845. <https://doi.org/10.1002/ana.22537>. Altered
- Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R., & Borsook, D. (2012). Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia*, 32(8), 607–620. <https://doi.org/10.1177/0333102412445622>
- Mamouri, O., Cuvellier, J. C., Duhamel, A., Vallée, L., & Nguyen The Tich, S. (2018). Postdrome symptoms in pediatric migraine: A questionnaire retrospective study by phone in 100 patients. *Cephalalgia*, 38(5), 943–948. <https://doi.org/10.1177/0333102417721132>
- Manzoni, G. C., Farina, S., Lanfranchi, M., & Solari, A. (1985). Classic Migraine - Clinical Findings in 164 Patients. *European Journal of Neurology*, 24, 163–169. <https://doi.org/10.1159/000115790>
- Masson, R., Lévêque, Y., Demarquay, G., ElShafei, H., Fornoni, L., Lecaigard, F., Morlet, D., Bidet-Caulet, A., & Caclin, A. (2020). Auditory attention alterations in migraine:

Referencias Bibliográficas

- A behavioral and MEG/EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 131(8), 1933–1946.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.024>
- May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 137(1), 7–15.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034>
- Melero Fuentes, J. L., & García Sevilla, J. (2014). *Manual de psicología de la atención. Una perspectiva neurocientífica* (Síntesis (ed.)).
- Melzack, R., & Casey, K. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain. A new conceptual model. *The Skin Senses*, 1(1), 423–443.
- Mento, G., Mansour, A. R., Baliki, M. N., Huang, L., Torbey, S., Herrmann, K. M., Schnitzer, T. J., Apkarian, V. A., Babiloni, C., Brancucci, A., Babiloni, F., Capotosto, P., Carducci, F., Cincotti, F., Arendt-Nielsen, L., Chen, A. C. N., Rossini, P. M., Babiloni, F., Capotosto, P., ... Luo, F. (2021). Attentional processes and cognitive performance during expectancy of painful galvanic stimulations: A high-resolution EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 6(10), 1933–1946.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.032>
- Mercado, F., Hinojosa, J. A., Peñacoba, C., & Carretié, L. (2007). The Emotional S1-S2 Paradigm for Exploring Brain Mechanisms Underlying Affective Modulation of Expectancy. In L. N. Bakker (Ed.), *Brain Mapping Research* (pp. 1–13). Nova Science Publishers, Inc..
- Meyer, B., Keller, A., Wöhlbier, H.-G., Overath, C. H., Müller, B., & Kropp, P. (2016). Progressive muscle relaxation reduces migraine frequency and normalizes amplitudes of contingent negative variation (CNV). *The Journal of Headache and Pain*, 17(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0630-0>
- Mickleborough, M. J. S., Chapman, C. M., Toma, A. S., Chan, J. H. M., Truong, G., & Handy, T. C. (2013). Interictal neurocognitive processing of visual stimuli in migraine: Evidence from event-related potentials. *PLoS ONE*, 8(11), 1–8.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080920>
- Mickleborough, M. J. S., Chapman, C. M., Toma, A. S., & Handy, T. C. (2014). Cognitive processing of visual images in migraine populations in between headache attacks. *Brain Research*, 1582, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.07.031>
- Mickleborough, M. J. S., Ekstrand, C., Gould, L., Lorentz, E. J., Ellchuk, T., Babyn, P., & Borowsky, R. (2016). Attentional Network Differences Between Migraineurs and Non-migraine Controls: fMRI Evidence. *Brain Topography*, 29(3), 419–428.
<https://doi.org/10.1007/s10548-015-0459-x>
- Mickleborough, M. J. S., Hayward, J., Chapman, C., Chung, J., & Handy, T. C. (2011). *Reflexive attentional orienting in migraineurs: The behavioral implications of hyperexcitable visual cortex*. 31(16), 1642–1651.
<https://doi.org/10.1177/0333102411425864>
- Morlet, D., Demarquay, G., Brudon, F., Fischer, C., & Caclin, A. (2014). Attention orienting dysfunction with preserved automatic auditory change detection in

Referencias Bibliográficas

- migraine. *Clinical Neurophysiology*, 125(3), 500–511.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.032>
- Moseley, G. L., Brhyn, L., Ilowiecki, M., Solstad, K., & Hodges, P. W. (2003). The threat of predictable and unpredictable pain: Differential effects on central nervous system processing? *Australian Journal of Physiotherapy*, 49(4), 263–267.
[https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60142-2](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60142-2)
- Moskowitz, M. A. (1984). The neurobiology of vascular head pain. *Annals of Neurology*, 16(2), 157–168. <https://doi.org/10.1002/ana.410160202>
- Moskowitz, M. A. (1990). *Basic Mechanisms in Vacular Headache*. 8, 801–815.
- Moskowitz, M. A., Romero, J., Reinhard, J. F., Melamed, E., & Pettibone, D. J. (1979). Neurotransmitters and the Fifth Cranial Nerve: Is There a Relation To the Headache Phase of Migraine? *The Lancet*, 314(8148), 883–885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)92692-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)92692-8)
- Moulton, E. A., Burstein, R., Tully, S., Hargreaves, R., Becerra, L., & Borsook, D. (2008). Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS ONE*, 3(11), 1–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003799>
- Mozolic, B. E., Davies, P. L., Segalowitz, S. J., & Gavin, W. J. (2004). Contingent negative variation and attention in children. *Psychophysiology*, 41, S30–S30.
- Mulder, E., Linssen, W. H. J. P., & De Geus, E. J. C. (2002). Reduced sensory anticipation in migraine. *Psychophysiology*, 39(2), 166–174.
<https://doi.org/10.1017/S0048577202000744>
- Mulder, E., Linssen, W., Passchier, J., & De Geus, E. C. (2001). Interictal and postictal contingent negative variation in migraine without aura. *Headache*, 41(1), 72–78.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.111006072.x>
- Müller, B. W., Sartory, G., & Tackenberg, A. (2002). The movement-related potential in children with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*, 22(2), 125–131.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00331.x>
- Nagai, Y., Critchley, H. D., Featherstone, E., Fenwick, P. B. C., Trimble, M. R., & Dolan, R. J. (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: An fMRI investigation. *NeuroImage*, 21(4), 1232–1241.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.036>
- Nagel-Leiby, S., Welch, K. M. A., Grunfeld, S., Brown, E., & D'andrea, G. (1990). Event-related slow potentials and associated catecholamine function in migraine. *Cephalalgia*, 10(6), 317–329. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1990.1006317.x>
- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M. A., Goebel, A., Korwisi, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S.-J., & Treede, R.-D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*, 160(1), 28–37.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>

Referencias Bibliográficas

- Nieswand, V., Richter, M., & Gossrau, G. (2020). Epidemiology of Headache in Children and Adolescents—Another Type of Pandemia. *Current Pain and Headache Reports*, 24(10). <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00892-6>
- Nix, W. A. (2017). Muscles, Nerves, and Pain. In *Muscles, Nerves, and Pain*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-53719-0>
- Nosedá, R., & Burstein, R. (2013). Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 154(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- Nosedá, R., Jakubowski, M., Kainz, V., Borsook, D., & Burstein, R. (2011). Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: Implications for migraine headache and its associated symptoms. *Journal of Neuroscience*, 31(40), 14204–14217. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011>
- Nosedá, R., Kainz, V., Borsook, D., & Burstein, R. (2014). Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: Potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS ONE*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103929>
- Oelkers-Ax, R., Schmidt, K., Bender, S., Reimer, I., Möhler, E., Knauss, E., Resch, F., & Weisbrod, M. (2008). Longitudinal assessment of response preparation and evaluation in migraine gives evidence for deviant maturation. *Cephalalgia*, 28(3), 237–249. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01495.x>
- Olesen, J., Burstein, R., Ashina, M., & Tfelt-Hansen, P. (2009). Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *The Lancet Neurology*, 8(7), 679–690. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70090-0)
- Olesen, J., IHS, Olesen, J., & IHS. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Overath, C. H., Darabaneanu, S., Evers, M. C., Gerber, W. D., Graf, M., Keller, A., Niederberger, U., Schäl, H., Siniatchkin, M., & Weisser, B. (2014). Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *Journal of Headache and Pain*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-11>
- Ozkul, Y., & Uckardes, A. (2002). Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. 1998, 227–232.
- Perl, E. R., Kumazawa, T., Lynn, B., & Kenins, P. (1976). Sensitization of High Threshold Receptors with Unmyelinated (C) Afferent Fibers. *Progress in Brain Research*, 43(C), 263–277. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64359-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64359-9)
- Piedimonte, A., Guerra, G., Vighetti, S., & Carlino, E. (2017). Measuring expectation of pain: Contingent negative variation in placebo and nocebo effects. *European Journal*

Referencias Bibliográficas

- of Pain (United Kingdom)*, 21(5), 874–885. <https://doi.org/10.1002/ejp.990>
- Ploghaus, A., Becerra, L., Borras, C., & Borsook, D. (2003). Neural circuitry underlying pain modulation: Expectation, hypnosis, placebo. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(5), 197–200. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00061-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00061-5)
- Poli, S., Sarlo, M., Bortoletto, M., Buodo, G., & Palomba, D. (2007). Stimulus-Preceding Negativity and heart rate changes in anticipation of affective pictures. *International Journal of Psychophysiology*, 65(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.02.008>
- Poon, L. W., Thompson, L. W., Williams, R. B., & Marsh, G. R. (1974). Changes of Antero-Posterior Distribution of CNV and Late Positive Component as a Function of Information Processing Demands. In *Psychophysiology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 660–673). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1974.tb01135.x>
- Quintela, E., Castillo, J., Muñoz, P., & Pascual, J. (2006). Premonitory and resolution symptoms in migraine: A prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*, 26(9), 1051–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01157.x>
- Raieli, V., Giordano, G., Spitaleri, C., Consolo, F., Buffa, D., Santangelo, G., Savettieri, G., Vanadia, F., & D'Amelio, M. (2015). Migraine and cranial autonomic symptoms in children and adolescents: A clinical study. *Journal of Child Neurology*, 30(2), 182–186. <https://doi.org/10.1177/0883073814535494>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.The
- Rashidi, M., Oelkers-ax, R., Sharma, A., Bertsch, K., & Weisbrod, M. (2018). Perception of facial expressions of emotion in migraine. *Brain Research*, 1686, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.010>
- Ray, B., & Wolff, H. (1940). Experimental Study of Headache. *Archives of Surgery*, 41(4), 813. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1940.01210040002001>
- Ren, J., Yao, Q., Tian, M., Li, F., Chen, Y., Chen, Q., Xiang, J., & Shi, J. (2022). Altered effective connectivity in migraine patients during emotional stimuli: a multi-frequency magnetoencephalography study. *Journal of Headache and Pain*, 23(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01379-4>
- Restuccia, D., Vollono, C., Del Piero, I., Martucci, L., & Zanini, S. (2012). Somatosensory High Frequency Oscillations reflect clinical fluctuations in migraine. *Clinical Neurophysiology*, 123(10), 2050–2056. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.03.009>
- Restuccia, D., Vollono, C., Piero, I. Del, Martucci, L., & Zanini, S. (2013). Different levels of cortical excitability reflect clinical fluctuations in migraine. *Cephalalgia*, 33(12), 1035–1047. <https://doi.org/10.1177/0333102413482199>

Referencias Bibliográficas

- Rizzo, P. A., Pierelli, F., Pozzessere, G., Fattapposta, F., Sanarelli, L., & Morocutti, C. (1985). Pain, anxiety, and contingent negative variation: A clinical and pharmacological study. *Biological Psychiatry*, *20*(12), 1297–1302. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(85\)90114-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(85)90114-3)
- Rohrbaugh, J. W., & Gaillard, A. K. (1983). Sensory and Motor Aspects of the Contingent Negative Variation. In *Advances in Psychology* (Vol. 10, Issue C, pp. 269–310). [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)62044-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)62044-0)
- Rohrbaugh, J. W., Syndulko, K., & Lindsley, D. B. (1976). Brain wave components of the contingent negative variation in humans. *Science*, *191*(4231), 1055–1057. <https://doi.org/10.1126/science.1251217>
- Rosahl, S. K., & Knight, R. T. (1995). Role of prefrontal cortex in generation of the contingent negative variation. *Cerebral Cortex*, *5*(2), 123–134. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.2.123>
- Rueda, M. R., Fan, J., McCandliss, B. D., Halparin, J. D., Gruber, D. B., Lercari, L. P., & Posner, M. I. (2004). Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia*, *42*(8), 1029–1040. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.12.012>
- Russo, A., Tessitore, A., Esposito, F., Marcuccio, L., Giordano, A., Conforti, R., Truini, A., Paccone, A., D'Onofrio, F., & Tedeschi, G. (2012). Pain processing in patients with migraine: An event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation. *Journal of Neurology*, *259*(9), 1903–1912. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6438-1>
- Sá, K. N., Moreira, L., Baptista, A. F., Yeng, L. T., Teixeira, M. J., Galhardoni, R., & De Andrade, D. C. (2019). Prevalence of chronic pain in developing countries: Systematic review and meta-analysis. *Pain Reports*, *4*(6), 1–8. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000779>
- Sable, J. J., Patrick, T. A., Woody, P. L., Baker, K. R., Allen-Winters, S., & Andrasik, F. (2017). Auditory Event-Related Potentials in the Interictal Phase of Migraine Indicate Alterations in Automatic Attention. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *42*(4), 323–333. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9378-9>
- Sand, T., & Vingen, J. V. (2000). *Long Latency Auditory Ep in Migraine Relation To Intensity and Pattern Size*. 804–820.
- Sand, T., White, L. R., Hagen, K., & Stovner, L. J. (2009). Visual evoked potential and spatial frequency in migraine: A longitudinal study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *120*(SUPPL. 189), 33–37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01211.x>
- Santangelo, G., Russo, A., Tessitore, A., Garramone, F., Silvestro, M., Della Mura, M. R., Marcuccio, L., Fornaro, I., Trojano, L., & Tedeschi, G. (2018). Prospective memory is dysfunctional in migraine without aura. *Cephalalgia*, *38*(12), 1825–1832. <https://doi.org/10.1177/0333102418758280>
- Schneider, W., & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, *84*(1), 1–66.

Referencias Bibliográficas

<https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.1.1>

- Schoenen, J. (1993). Contingent negative variation : methods and potential interest in headache. *Cephalalgia*, 13, 28–32.
- Schoenen, J. (1996). Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: A link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 50(2), 71–78. [https://doi.org/10.1016/0753-3322\(96\)84716-0](https://doi.org/10.1016/0753-3322(96)84716-0)
- Schoenen, J., Noordhout, M. de, Timsit-Berthier, M., & Timsit, M. (1986). Contingent negative variation and efficacy of beta-blocking agents in migraine. *Cephalalgia*, 6(4), 229–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1986.0604229.x>
- Schoenen, J., Wang, W., Albert, A., & Delwaide, P. J. (1995). Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *European Journal of Neurology*, 2(2), 115–122. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1995.tb00103.x>
- Schoonman, G. G., Evers, D. J., Terwindt, G. M., Van Dijk, J. G., & Ferrari, M. D. (2006). The prevalence of premonitory symptoms in migraine: A questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia*, 26(10), 1209–1213. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01195.x>
- Schwedt, T. J. (2013). Multisensory integration in migraine. *Current Opinion in Neurology*, 26(3), 248–253. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328360edb1>
- Schwedt, T. J., Chong, C. D., Chiang, C.-C., Baxter, L., Schlaggar, B. L., & Dodick, D. W. (2014a). Enhanced pain-induced activity of pain-processing regions in a case-control study of episodic migraine. *Cephalalgia*, 34(12), 947–958. <https://doi.org/10.1177/0333102414526069>
- Segalowitz, S. J., & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: An electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*, 55(1), 116–133. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00283-5](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00283-5)
- Segalowitz, S. J., Santesso, D. L., & Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: A review. *Brain and Cognition*, 72(1), 86–100. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.003>
- Segalowitz, S. J., Unsal, A., & Dywan, J. (1992a). Cleverness and Wisdom in 12-Year-Olds: Electrophysiological Evidence for Late Maturation of the Frontal Lobe. *Developmental Neuropsychology*, 8(2–3), 279–298. <https://doi.org/10.1080/87565649209540528>
- Segalowitz, S. J., Unsal, A., & Dywan, J. (1992b). CNV evidence for the distinctiveness of frontal and posterior neural processes in traumatic brain-injured population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(4), 545–565. <https://doi.org/10.1080/01688639208402844>
- Shechter, A., Stewart, W. F., Silberstein, S. D., & Lipton, R. B. (2002). Migraine and autonomic nervous system function: A population-based, case-control study.

Referencias Bibliográficas

- Neurology*, 58(3), 422–427. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.3.422>
- Siniatchkin, M., Andrasik, F., Kropp, P., Niederberger, U., Streng, H., Averkina, N., Lindner, V., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2007). Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: A double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 27(9), 1024–1032. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01377.x>
- Siniatchkin, M., Averkina, N., Andrasik, F., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2006). Neurophysiological reactivity before a migraine attack. *Neuroscience Letters*, 400(1–2), 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.02.019>
- Siniatchkin, M., Averkina, N., & Gerber, W. D. (2006). Relationship between precipitating agents and neurophysiological abnormalities in migraine. *Cephalalgia*, 26(4), 457–465. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01061.x>
- Siniatchkin, M., Gerber-Von Müller, G., Darabaneanu, S., Petermann, F., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2011). Behavioural treatment programme contributes to normalization of contingent negative variation in children with migraine. *Cephalalgia*, 31(5), 562–572. <https://doi.org/10.1177/0333102410388434>
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P., & Vein, A. (1998). Contingent negative variation in patients with chronic daily headache. *Cephalalgia*, 18(8), 565–569. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1808565.x>
- Siniatchkin, M., Gerber, W. D., Kropp, P., Voznesenskaya, T., & Vein, A. M. (2000). Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity? *Cephalalgia*, 20(1), 20–29. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00002.x>
- Siniatchkin, M., Hierundar, A., Kropp, P., Kuhnert, R., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: An exploratory study. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 25(1), 13–32. <https://doi.org/10.1023/A:1009581321624>
- Siniatchkin, M., Jonas, A., Baki, H., Van Baalen, A., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2010). Developmental changes of the contingent negative variation in migraine and healthy children. *Journal of Headache and Pain*, 11(2), 105–113. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0180-9>
- Siniatchkin, M., Kirsch, E., Kropp, P., Stephani, U., & Gerber, W. D. (2000). Slow cortical potentials in migraine families. *Cephalalgia*, 20(10), 881–892. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00132.x>
- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. (2003). *What kind of habituation is impaired in migraine patients?*
- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. D. (2001). Contingent negative variation in subjects at risk for migraine without aura. *Pain*, 94(2), 159–167. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00350-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00350-5)
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D., & Stephani, U. (2000). Migraine in childhood -

Referencias Bibliográficas

- Are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing? *Neuroscience Letters*, 279(1), 1–4.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00924-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00924-6)
- Solomon, B., Decicco, J. M., & Dennis, T. A. (2012). Emotional picture processing in children: An ERP study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(1), 110–119.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2011.04.002>
- Stankewitz, A., & May, A. (2009). The phenomenon of changes in cortical excitability in migraine is not migraine-specific - A unifying thesis. *Pain*, 145(1–2), 14–17.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.010>
- Steiner, T. J., & Stovner, L. J. (2023). Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nature Reviews Neurology*, 19, 109–117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41582-022-00763-1>
- Steiner, T. J., Stovner, L. J., Jensen, R., Uluduz, D., & Katsarava, Z. (2020). Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *Journal of Headache and Pain*, 21(1), 4–7.
<https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- Steppacher, I., Schindler, S., & Kissler, J. (2016). Higher, faster, worse? An event-related potentials study of affective picture processing in migraine. *Cephalalgia*, 36(3), 249–257. <https://doi.org/10.1177/0333102415587705>
- Stern, J., Jeanmonod, D., & Sarnthein, J. (2006). Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *NeuroImage*, 31(2), 721–731.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.042>
- Stockburger, S. (2016). Headache in Children and Adolescents. *Pain Management*, 9(2), 111–116. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000993>
- Stovner, L. J., & Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: A review for the Eurolight project. *Journal of Headache and Pain*, 11(4), 289–299.
<https://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>
- Stovner, L. J., Hagen, K., Linde, M., & Steiner, T. J. (2022). The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*, 23(1), 1–17.
<https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- Stovner, L. J., Nichols, E., Steiner, T. J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Al-Raddadi, R. M., Ansha, M. G., Barac, A., Bensenor, I. M., Doan, L. P., Edessa, D., Endres, M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gopalkrishna, G., Goulart, A. C., Gupta, R., Hankey, G. J., Hay, S. I., ... Murray, C. J. L. L. (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)
- Strassman, A. M., Raymond, S. A., & Burstein, R. (1996). Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headache. *Nature*, 384, 356–358.

Referencias Bibliográficas

- Straube, A., & Andreou, A. (2019). Primary headaches during lifespan. *Journal of Headache and Pain*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0985-0>
- Stude, P., Wischniewski, C., Thümler, P., Lehmenkühler, A., Richter, F., Wiemann, M., & Bingmann, D. (2003). Scalp-recorded contingent negative variation (CNV) increases during experimentally induced sustained ischemic pain in humans. *Neuroscience Letters*, 348(1), 9–12. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00642-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00642-6)
- Szabó, E., Galambos, A., Kocsel, N., Edit, A., Pap, D., Édes, A. E., Pap, D., Zsombók, T., Kozák, L. R., Bagdy, G., Kökönyei, G., & Juhász, G. (2019). Association between migraine frequency and neural response to emotional faces: An fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, 22(September 2018), 101790. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101790>
- Taylor, B. K., Gavin, W. J., & Davies, P. L. (2016). The Test–Retest Reliability of the Visually Evoked Contingent Negative Variation (CNV) in Children and Adults. *Developmental Neuropsychology*, 41(3), 162–175. <https://doi.org/10.1080/87565641.2016.1170835>
- Tecce, J. J. (1971). Contingent Negative Variation and Individual Differences A New Approach in Brain Research. *Archives of General Psychiatry*, 24(1), 1. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750070003001>
- Tecce, J. J. (1972). Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychological Bulletin*, 77(2), 73–108. <https://doi.org/10.1037/h0032177>
- Tessitore, A., Russo, A., Esposito, F., Giordano, A., Tagliatela, G., De Micco, R., Cirillo, M., Conte, F., D’Onofrio, F., Cirillo, S., & Tedeschi, G. (2011). Interictal cortical reorganization in episodic migraine without aura: An event-related fMRI study during parametric trigeminal nociceptive stimulation. *Neurological Sciences*, 32(SUPPL. 1), 165–167. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0537-0>
- Thienhaus, O., & Cole, E. (2002). The Clasification of Pain. In *Pain Management: A practical Guide for Clinicians* (6th ed., pp. 27–36). CRC Press.
- Torres-Ferrus, M., Vila-Sala, C., Quintana, M., Ajanovic, S., Gallardo, V. J., Gomez, J. B., Alvarez-Sabin, J., Macaya, A., & Pozo-Rosich, P. (2019). Headache, comorbidities and lifestyle in an adolescent population (The TEENs Study). *Cephalalgia*, 39(1), 91–99. <https://doi.org/10.1177/0333102418777509>
- Tracey, I. (2010). Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature Medicine*, 16(11), 1277–1283. <https://doi.org/10.1038/nm.2229>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand’homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

Referencias Bibliográficas

- Turk, D. C., & Dworkin, R. H. (2004). What should be the core outcomes in chronic pain clinical trials? *Arthritis Research and Therapy*, 6(4), 151–154.
<https://doi.org/10.1186/ar1196>
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2001). Pain Term and Taxonomies. In *Bonica's Management of Pain* (pp. 18–25).
- Turk, D. C., Wilson, H., & Swanson, K. S. (2011). The biopsychosocial model of pain and pain management. In *Behavioral and Psychopharmacologic Pain Management* (pp. 16–43). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511781445.003>
- van Boxtel, G. J. M., & Böcker, K. B. E. (2004). Cortical measures of anticipation. *Journal of Psychophysiology*, 18(2–3), 61–76. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.18.23.61>
- Van Damme, S., Legrain, V., Vogt, J., & Crombez, G. (2010). Keeping pain in mind: A motivational account of attention to pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(2), 204–213. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.005>
- Vilà-Balló, A., Marti-Marca, A., Torres-Ferrús, M., Alpuente, A., Gallardo, V. J., & Pozo-Rosich, P. (2021). Neurophysiological correlates of abnormal auditory processing in episodic migraine during the interictal period. *Cephalalgia*, 41(1), 45–57.
<https://doi.org/10.1177/0333102420951509>
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: How do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, 95(3), 195–199.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6)
- Vincent, M. B., & Hadjikhani, N. (2007). Migraine aura and related phenomena: Beyond scotomata and scintillations. *Cephalalgia*, 27(12), 1368–1377.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01388.x>
- Walter, W. G. (1965). *Effects on anterior brain response of an expected association between stimuli*. 9, 45–49.
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature*, 203(4943), 380–384.
<https://doi.org/10.1038/203380a0>
- Wang, M., Su, J., Zhang, J., Zhao, Y., Yao, Q., Zhang, Q., Zhang, H., Wang, S., Li, G. F., Liu, J. R., & Du, X. (2017). Visual cortex and cerebellum hyperactivation during negative emotion picture stimuli in migraine patients. *Scientific Reports*, 7(April 2016), 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep41919>
- Wang, W., & Schoenen, J. (1998). Interictal potentiation of passive “oddball” auditory event-related potentials in migraine. *Cephalalgia*, 18(5), 261–265.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1805261.x>
- Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(8), 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.05.005>
- Wilcox, Sophie L., Veggeberg, R., Lemme, J., Hodkinson, D. J., Scrivani, S., Burstein, R.,

Referencias Bibliográficas

- Becerra, L., & Borsook, D. (2016). Increased functional activation of limbic brain regions during negative emotional processing in migraine. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00366>
- Wilcox, Sophie Louise, Ludwick, A. M., Lebel, A., & Borsook, D. (2018). Age- and sex-related differences in the presentation of paediatric migraine: A retrospective cohort study. *Cephalalgia, 38*(6), 1107–1118. <https://doi.org/10.1177/0333102417722570>
- Wolff, H. G. (1963). *Headache and Other Head Pain* (Oxford Uni).
- Woolf, C. J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. In *Nature* (Vol. 306, Issue 5944, pp. 686–688). <https://doi.org/10.1038/306686a0>
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain, 152*(3), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Xue, T., Yuan, K., Zhao, L., Yu, D., Zhao, L., Dong, T., Cheng, P., von Deneen, K. M., Qin, W., & Tian, J. (2012). Intrinsic Brain Network Abnormalities in Migraines without Aura Revealed in Resting-State fMRI. *PLoS ONE, 7*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052927>
- Yee, C. M., & Miller, G. A. (1988). Emotional Information Processing: Modulation of Fear in Normal and Dysthymic Subjects. *Journal of Abnormal Psychology, 97*(1), 54–63. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.97.1.54>
- Zhang, W., Feng, C., Zhang, Y., Guan, Q., Luo, Y., & Yang, S. (2021). The Effects of Aversive Mood State on the Affective Anticipation and Perception: An Event-Related Potential Study. *Neuroscience, 458*, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.018>
- Zohsel, K., Hohmeister, J., Flor, H., & Hermann, C. (2008). Altered pain processing in children with migraine: An evoked potential study. *European Journal of Pain, 12*(8), 1090–1101. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.001>

Anexos

ANEXOS

Anexo 1: De Lahoz, M. E., Barjola, P., Mercado, F., Peláez, I., Ferrera, D., & Fernandes-Magalhaes, R. (2023). *Unveiling the Role of Contingent Negative Variation (CNV) in Migraine: A Review of Electrophysiological Studies in Adults*. *Biomedicines*, 11, 3030.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11113030>



Review

Unveiling the Role of Contingent Negative Variation (CNV) in Migraine: A Review of Electrophysiological Studies in Adults and Children

María E. de Lahoz , Paloma Barjola , Irene Peláez, David Ferrera , Roberto Fernandes-Magalhaes and Francisco Mercado *

Department of Psychology, School of Health Sciences, Universidad Rey Juan Carlos, 28922 Madrid, Spain; mariaeugenia.delahoz@urjc.es (M.E.d.L.); paloma.barjola@urjc.es (P.B.); irene.pelaez@urjc.es (I.P.); david.ferrera@urjc.es (D.F.); roberto.fernandes@urjc.es (R.F.-M.)

* Correspondence: francisco.mercado@urjc.es; Tel.: +34-91-488-9022

Abstract: Migraine has been considered a chronic neuronal-based pain disorder characterized by the presence of cortical hyperexcitability. The Contingent Negative Variation (CNV) is the most explored electrophysiological index in migraine. However, the findings show inconsistencies regarding its functional significance. To address this, we conducted a review in both adults and children with migraine without aura to gain a deeper understanding of it and to derive clinical implications. The literature search was conducted in the PubMed, SCOPUS and PsycINFO databases until September 2022 and 34 articles were retrieved and considered relevant for further analysis. The main results in adults showed higher CNV amplitudes (with no habituation) in migraine patients. Electrophysiological abnormalities, particularly focused on the early CNV subcomponent (eCNV), were especially prominent a few days before the onset of a migraine attack, normalizing during and after the attack. We also explored various modulatory factors, including pharmacological treatments—CNV amplitude was lower after the intake of drugs targeting neural hyperexcitability—and other factors such as psychological, hormonal or genetic/familial influences on CNV. Although similar patterns were found in children, the evidence is particularly scarce and less consistent, likely due to the brain's maturation process during childhood. As the first review exploring the relationship between CNV and migraine, this study supports the role of the CNV as a potential neural marker for migraine pathophysiology and the prediction of pain attacks. The importance of further exploring the relationship between this neurophysiological index and childhood migraine is critical for identifying potential therapeutic targets for managing migraine symptoms during its development.

Keywords: Contingent Negative Variation (CNV); migraine without aura; migraine cycle; children; cortical hyperexcitability; S1–S2 paradigm; cognitive anticipation; chronic pain



Citation: de Lahoz, M.E.; Barjola, P.; Peláez, I.; Ferrera, D.; Fernandes-Magalhaes, R.; Mercado, F. Unveiling the Role of Contingent Negative Variation (CNV) in Migraine: A Review of Electrophysiological Studies in Adults and Children. *Biomedicines* **2023**, *11*, 3030. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11113030>

Academic Editors:
Alfonso Gil-Martínez and
Ignacio Elizagaray-García

Received: 12 September 2023
Revised: 6 November 2023
Accepted: 8 November 2023
Published: 11 November 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Migraine is a common neurological disorder characterized by recurrent attacks of intense and throbbing headache, which can last for several hours or days [1]. In addition to pain, the migraine is often accompanied by other symptoms such as nausea, vomiting and hypersensitivity to sensory stimuli (photo, osmo or phonophobia) [1,2]. Patients also report other disabling disturbances, such as physical, cognitive and emotional alterations, either before, during or after headache attacks [3]. This concomitant symptomatology presents itself in a cyclical manner through a series of phases. Thus, the migraine cycle begins with a preictal or prodromal phase, involving physical and emotional symptoms experienced a few days or hours before the pain onset. It is followed by an ictal phase, when the throbbing pain occurs. Finally, the cycle ends with the resolution of the pain during the postdromal phase [3]. Particularly in migraine with aura, there occurs the so-called aura, a distinguishable phase in which transient neurological, visual, somatosensory, motor and

speech symptoms usually appear [3]. In addition, a variable period of time (or interictal phase) without the presence of clinical symptomatology occurs between attacks [3] (a detailed graphical representation of the migraine cycle is displayed in Figure 1).

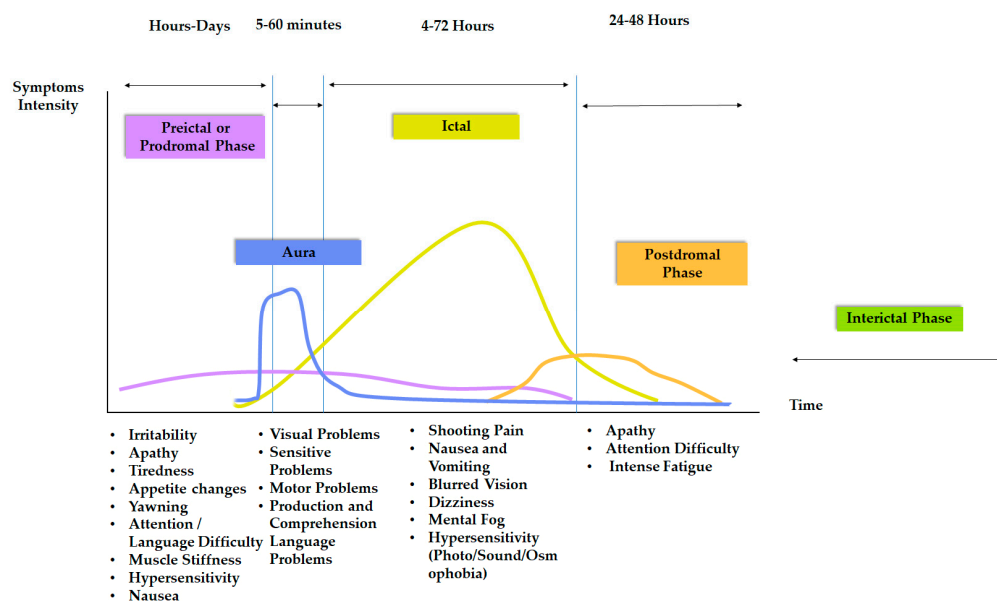


Figure 1. Representation of different phases of migraine cycle, along with the most common symptoms and duration.

According to the third International Classification of Headache Disorders (ICDH-3), two main types of migraine can be diagnosed: migraine without aura and migraine with aura. The latter is characterized by the presence of the aura phenomenon. On the other hand, patients diagnosed with migraine without aura often refer to throbbing and unilateral pain and the presence of sensory hypersensitivity. Despite migraine—particularly migraine without aura [4,5]—constituting a common clinical condition, reaching high rates of prevalence in both children and adults (7–10% and 14%, respectively) [4], its pathogenesis is not yet fully understood, and its root cause remains unknown [2,6,7].

For several decades, both neural and vascular processes have been proposed to underlie the neurobiological substrate of migraine [2], based on of the Neuro-Vascular Theory [8]. This proposal assigned a critical role to the Trigeminal-Vascular System in the origin and maintenance of migraines, as well as many of their pain-related clinical symptoms, such as the throbbing nature of pain or extracranial allodynia, among others [9]. However, recent perspectives argue that migraine can be better understood as a ‘pure’ neuronal disorder [2,10]. The presence of cortical hyperexcitability along with the alteration of functional connectivity (desynchronization) among different brain regions [10–12] has led experts to consider migraine as an “altered brain state” [2,10,13]. It is thought that this altered state of the brain may be the result of functional and homeostatic changes in the brainstem and hypothalamus [12–14]. In particular, homeostatic imbalances in the synthesis and release of catecholamines at the brainstem level would lead to the hyperactivation of the dopaminergic and noradrenergic pathways as part of the trigeminal-thalamic-cortical loop [15,16]. These alterations have been observed in the functioning of the brain regions involved in the regulation of sensory information and pain signaling systems [12–14], which might contribute to the onset and persistence of the sensory hypersensitivity symptoms that characterize the migraine [11,12]. In this regard, several investigations have documented that migraine patients show an abnormal response to sensory stimulation, even during interictal periods [10,11,13,17].

Electroencephalographical (EEG) recordings have been the most frequently used methods to study the cortical excitability in migraine [12,17–19]. Specifically, event-related potentials (ERPs) have been examined, highlighting that patients exhibit abnormal neural

responses that are suggestive of an impairment in the processing of information [11,13,20]. One of the most studied ERP components in migraine has been the Contingent Negative Variation (CNV) [20–26]. This waveform typically occurs due to the appearance of an expected stimulus (S2), signaled by a previous one (S1) (see Figure 2: CNV during the S1–S2 expectancy paradigm). CNV is characterized by a slow and late negative shift composed of two different subcomponents or phases of processing: (1) the early CNV (eCNV) that occurs between 550–750 ms from the S1 onset; (2) the late CNV (lCNV), a more prolonged wave beginning around 800 ms after the S1 onset [27,28]. The eCNV (maximal at frontal scalp areas) is enhanced by tasks or events that require the allocation of anticipatory attention, such as those involving emotional features, as is the case for negative or pain-related stimulation [29–33]. The data from migraine investigations have related the eCNV to the level of cortical excitability underlying the activation of the striato-thalamo-cortical loop [19,34,35]. On the other hand, lCNV (maximal at central scalp sites) has been related to motor preparation to upcoming stimulation. Nevertheless, the functional meaning of CNV in migraine is far from being defined.

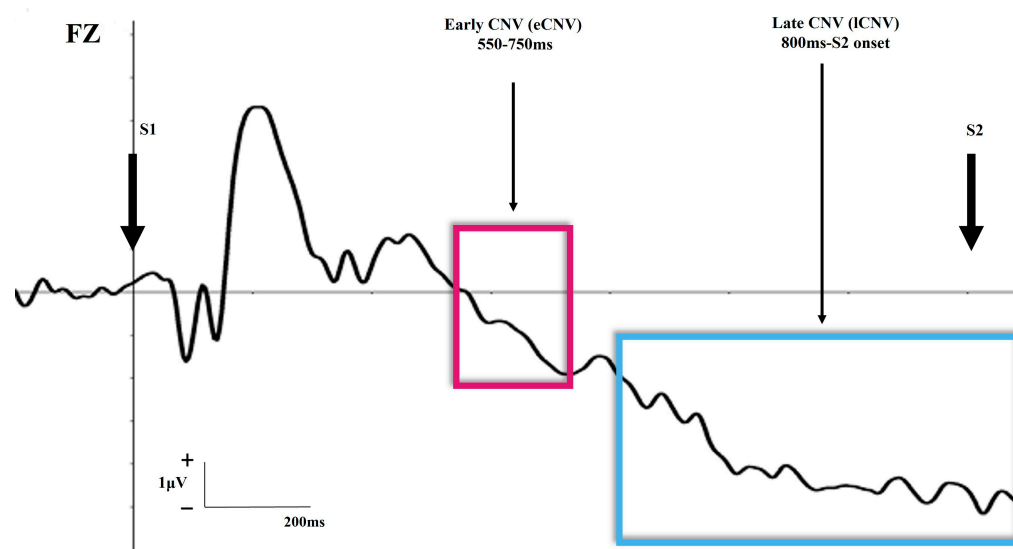


Figure 2. Graphical schematic representation (in Fz electrode) of the latency, polarity and amplitude of early CNV and late CNV ERP components during an S1–S2 task. The purple square represents the early CNV (550–750 ms) and the blue square represents the late CNV (800 ms–S2 onset).

Several investigations have indicated that patients with migraine, particularly adults suffering from migraine without aura, exhibit two well defined phenomena: (1) higher CNV amplitudes [20,21,24,25,36,37] and/or (2) a deficit of CNV habituation [23,38–41] compared to healthy individuals. Hence, both CNV signals have been proposed as potential neural markers associated with upcoming migraine attacks [36,39,40]. However, to date, some inconsistencies are still observed with respect to the modulation of CNV at several levels. For instance, the CNV subcomponents (eCNV and lCNV) seem to be differently affected in migraine, and its relationship with the clinical symptomatology of the disease is still unclear. In addition, it has been observed that variations in the CNV amplitude and habituation are not constant throughout the migraine phases and the progression of the disease [36,38–40], showing higher amplitudes and reduced habituation during the days prior to the onset of an attack [36,39,40] and re-establishing in the ictal and postdromal phases [40], which has not been given a functional interpretation.

Furthermore, it is important to consider the potential modulating effect of different factors, such as hormonal imbalance, psychological influences, pharmacological treatments and even genetic vulnerability aspects, on the extent of CNV in migraine and its clinical manifestations [23,24,42–55]. Endogenous variations in hormone levels (i.e., menstrual cycle and pregnancy) appear to influence brain electrophysiological activity and have an

impact on the CNV amplitudes and habituation in women suffering from migraine as a function of their oestrogen levels [46,56–58]. Concerning the role of psychological factors, stressful, uncertain or threatening situations have also been associated with higher CNV amplitudes in migraine sufferers [24,44,57,59]; however, inconclusive data regarding their relationship with CNV, as well as their clinical implications in the pathology, have hindered the delimitation of solid conclusions.

On the other hand, the use of preventive medication treatments has been considered as a potential modulator factor of CNV in migraine. In this vein, drugs involved in neuronal excitability processes, such as anticonvulsants and beta-blockers [42,60,61], or those acting on serotonin regulation (e.g., triptans) [62,63], have been linked to modulation of CNV subcomponents for migraine patients. However, the effects of different pharmacological treatments on CNV are mixed. While beta-blockers induce overall CNV amplitude improvements [42,60], anticonvulsants and triptans act specifically on the eCNV [61,63] or ICNV [63]. In contrast, the phenomenon of CNV dishabituation seems to be effectively modulated by anticonvulsants drugs [61], while the use of beta-blockers and triptans to reduce it has been unsuccessful compared to placebo or other type of treatment [42,60,62,63]. Finally, it has been suggested that genetic vulnerability is likely to be an important factor in migraine, as reported by some familial studies. In this regard, CNV amplitudes have been found to be similar between healthy children and their parents with migraine [47]. Moreover, healthy siblings also exhibit comparable CNV amplitudes (particularly, eCNV) to their siblings with migraine [48,64]. Contrary to this findings, other investigations conducted with asymptomatic first-degree relatives of migraine patients showed undistinguishable eCNV amplitudes and habituation patterns [65].

Migraine is a disorder that can onset in early childhood and can be diagnosed as early as 5 to 6 years of age [4,49]. The few studies conducted in this population show similar findings related to the increased amplitudes and/or loss of habituation of CNV [47,48,50,51,66]. However, the results seem less conclusive, if possible [51,52], and this may due to the ongoing brain developmental processes during childhood [50–52,66]. Longitudinal studies have found that children with migraine exhibit atypical and even reversed maturation of CNV components at early ages compared to control children [51,52,66]. The great variability in the results could mean that the CNV is modulated by the developmental stage and is highly age dependent. Nevertheless, the available evidence in children with migraine makes it difficult to draw definitive conclusions about the functional role of CNV [50,51,66].

The current scientific evidence highlights the relationship between CNV and migraine without aura. However, given the varying and contradictory findings regarding the sensitivity of the CNV to sensory stimulation in migraine, it is important to clarify its contribution in the pathology and the extent of the potential modulatory factors that may account for these divergent results. Therefore, a review seems necessary and justified in this still under-explored field of research. Hence, the present review attempts to gain a more comprehensive and precise understanding of the functional meaning of CNV (both components: eCNV and ICNV) in migraine during the migraine cycle, considering different age groups (adults and children), and to further explore the role of potential modulatory factors. To the best of our knowledge, these issues have not previously been explored in migraine patients.

2. Materials and Method

This study was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines [53]. This review was not previously registered.

2.1. Selection Criteria

Primary studies were selected when the following criteria were satisfied: (1) experimental studies included, at least, a group of patients suffering from migraine without aura; (2) the studies used an expectancy paradigm (S1–S2) for the acquisition of the CNV

component; (3) CNV amplitudes were reported; (4) data from both adult and children patients were considered to compare CNV amplitudes; (5) only findings reported in the English language were considered. Studies using non-English language or including reviews and single case reports were excluded. Articles with no full text availability were also excluded. No restrictions on publication date, sociodemographic factors (sex, ethnicity, age) or diagnostic classification were applied (e.g., ICDH-II, ICDH-III).

2.2. Information Sources and Search Strategy

The exhaustive scientific literature search to explore the relationship between CNV and migraine was conducted until September 2022. The search was performed in three databases (PubMed, SCOPUS and PsycINFO) using a combination of previously identified search terms: (1) “Migraine Disorders” and “Headache” (2) “Contingent Negative Variation”; (3) “Electroencephalography”. The Boolean operators “AND” and “OR” were used.

Two sequential searches were performed in each database to mitigate the publication bias, ensure more exhaustive results and enhance the scientific rigor. The first search involved a free text search, where the search terms were entered without the use of Boolean operators. The second search was conducted using a more systematic approach, employing controlled vocabulary MeSH terms (PubMed and SCOPUS) and Thesaurus APA (PsycINFO), along with the appropriate Boolean operators, as follows:

PubMed and SCOPUS: (((“Migraine Disorder”[Mesh]) OR “Headache”[Mesh]) AND “Contingent Negative Variation”[Mesh]) AND “Electroencephalography”[Mesh])).

PsycINFO: ((MM “Migraine Headache”) OR (DE “Headache”)) AND (MM “Contingent Negative Variation”) AND (DE “Electroencephalography”).

This dual search strategy was conducted independently by two researchers (M.E.D.L.H and P.B.V.). In addition, a new search was carried out in the months prior to the writing of the manuscript (until April 2023) to explore the possible recent publication of eligible articles, but none were found.

2.3. Studies Inclusion Procedure and Data Extraction

First, the title and abstract of the selected articles were screened after the search on each database to determine the eligibility criteria. In cases where the eligibility criteria could not be determined based only on the title or the abstract, full texts were also examined. Duplicates were removed in intra- and inter-searches for each database. Once the duplicates had been removed, the full-text articles were screened. Extracted data included the year of publication, author first name, characteristics of the sample (patients and control), the study design and the main electrophysiological results related to CNV. The reference list of the studies included in the current review was checked for the exploration of any additional study not previously found in the database searches.

3. Results

The systematic literature search strategy yielded a total of 1111 scientific articles, of which 837 were excluded after the title and abstract screening, and 199 were duplicates (intra and inter search database). Therefore, 75 articles were further checked for their eligibility and inclusion in the review. However, 17 of them were excluded because the full-text was not available (key authors were contacted for providing the full-text, but no responses were received). After a deeper review of their content, another 24 articles were also removed due their failure to meet the inclusion criteria (see Table 1). Finally, 34 full-text articles were retrieved and considered relevant for further analysis and data extraction (Table 2). The flow diagram of the systematic search procedure is displayed in Figure 3.

Among the 34 selected articles, 24 (70.58%) included adult samples, 6 of them (17.64%) used child samples and 4 (11.76%) included mixed samples (adults and children). Concerning those articles that analyzed CNV-related data in adult patients with migraine without aura, 20 included a control group composed of healthy individuals, and 9 of them included an additional subgroup with another type of migraine (migraine with aura or chronic

migraine) or tension headache. Only 4 studies used a single sample composed of patients with migraine without aura. Regarding the child samples studies, 5 of them included a healthy control group and 3 of them used an additional subgroup with a different type of migraine (migraine with aura or chronic migraine) or tension headache. Only 1 study used a single sample of children with migraine without aura. Regarding the patient gender, 29 articles included a mixed sample (both female and male or boys and girls, in the case of children's samples) and 5 studies had only a group of women with migraine. It is also important to mention that 2 studies reported longitudinal results, while the rest were cross-sectional investigations.

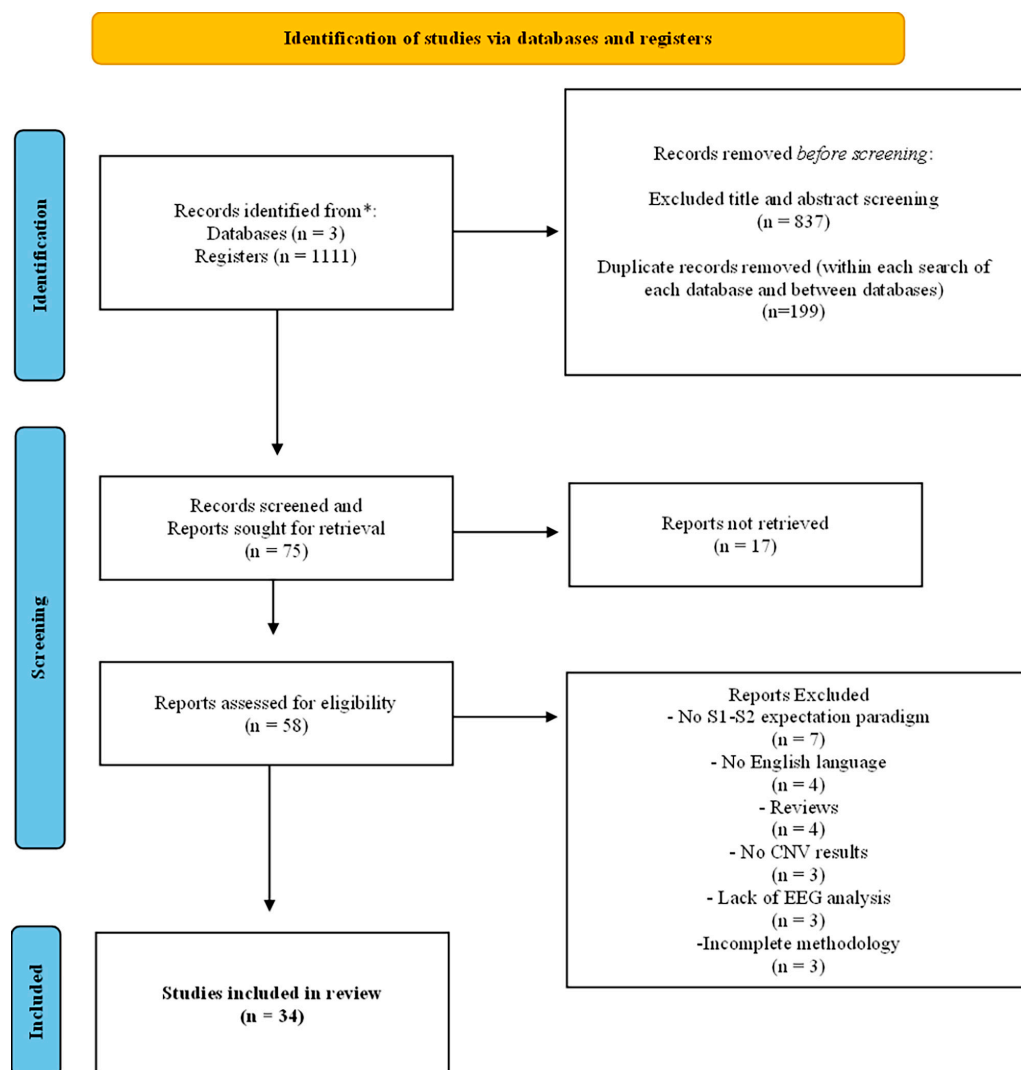


Figure 3. The PRISMA Flow Diagram for Literature Search in the Review. (* PubMed, SCOPUS and PsycINFO databases).

According to the aim of the current review, the findings relevant to achieving a more precise and comprehensive understanding of the characteristics and functional role of CNV in migraine, as well as its potential moderators, will be presented in the following subsections. Due to the special characteristics of CNV in children, these results will be shown separately from those of adults with migraine. In addition, a graph summarizing the results on amplitude and habituation can be found for the adult and child samples (Figures 4 and 5).

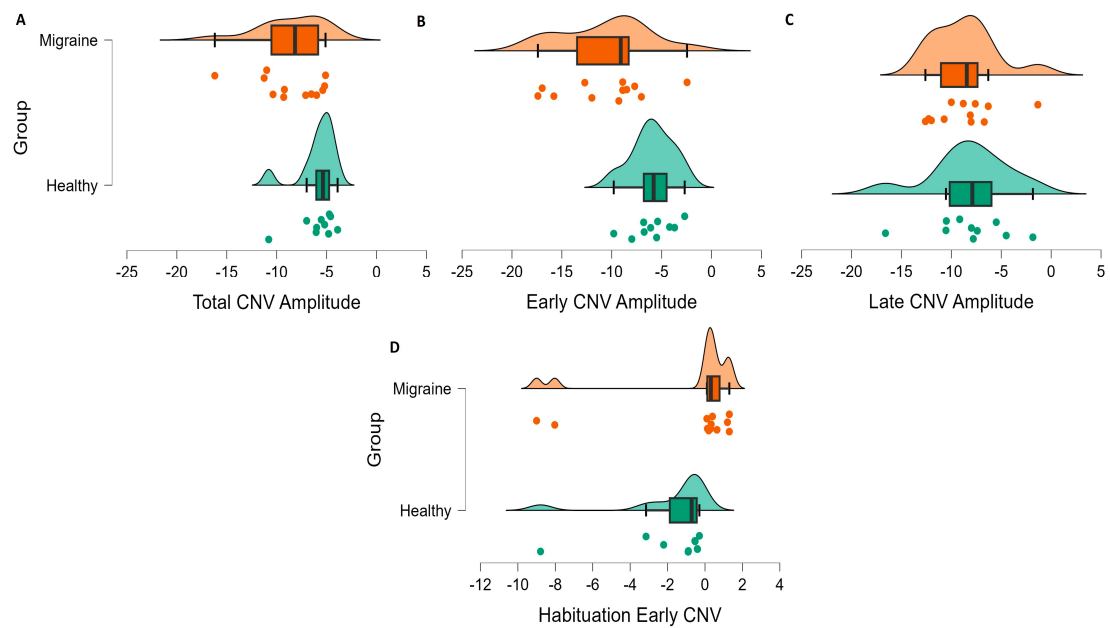


Figure 4. Summary graphs depicting CNV amplitude and habituation data from studies involving adult migraine patients and healthy controls. Each graph displays the mean of (A) Total CNV amplitudes, (B) Early CNV amplitudes, (C) Late CNV amplitudes and (D) Early CNV habituation for each reviewed study (points). In the center of each graphical representation, a box-and-whisker provides essential statistics, including the median (indicated by a thickened black bar), quartile distribution (displayed as a box) and data variance (illustrated by the whiskers) for each group (migraine patients and healthy controls). At the top of each graphical representation, a scatter curve depicts the data distribution for each group.

Table 1. Articles excluded for the Review and the reason of exclusion.

Articles	Reason of Exclusion
Schoenen (1986) [54] Dixon (1999) [55] Siniatchkin, et al. (2000) [67] Müller, et al. (2002) [68] Kropp, et al. (2002) [69] Babiloni, et al. (2004) [70] Ozkan, et al. (2012) [71]	Without S1–S2 expectation paradigm
Timsit, et al. (1987) [72] Gerber, et al. (1993) [73] Kropp, et al. (2005) [74] Meyer, et al. (2018) [75]	Articles were not in English language
Kropp, et al. (1993) [22] Schoenen, et al. (1993) [76] Gerber, et al. (1998) [77] Coppola, et al. (2012) [78]	Reviews
Smite, et al. (1994) [79] Bender, et al. (2006) [80] Lev, et al. (2013) [81]	No results related to CNV
Besken, et al. (1993) [82] Ahmed, (1999) [83] Harmela, et al. (2017) [84]	Incomplete statistical or EEG analysis
De Noordhouth, et al. (1987) [85] Kropp, et al. (2000) [86] Bender, et al. (2005) [87]	Inadequate study methodology

Table 2. Relevant data extracted from the selected articles.

Authors (Year)	Sample Characteristics	Use of Medication	Experimental Task	Electrode's Location	CNV Temporal Window (ms)	Significant Differences in CNV (Yes/No)	CNV Amplitude Results	CNV Habituation Results
Maertens de Noordhout, et al. (1986) [21]	79 Migraine Group (MG)/Tension Headache (TH) 6 Classic Migraine/with Aura (WA) 23 Common Migraine/WoA 16 Combined, Mostly Migraine 21 Tension Headache 13 Combined, Mostly Tension Headache 33 Healthy Control (HC)	No prophylactic treatment Analgesic	48 Trials Warning Tones (S1) Target Flashes (S2)	Unspecified	Contingent Negative Variatob (CNV) (Baseline-1000 ms)	Yes	Pure Migraine > Controls or Tension (***) Combined Mostly Migraine > Controls or Tension (***)	↓ habituation in Migraine
Schoenen, et.al, (1986) [60]	33 MG /WoA/ 27 Metoprolol 6 Propanolol	No prophylactic treatment	48 Trials Warning Tone (S1) Target Flashes (S2) 1 s Inter Stimulus Interval (ISI)	Unspecified	CNV (800–1000 ms)	Yes	MG after treatment < MG before treatment	No significant changes in CNV
Böker, et.al, (1990) [20]	17 MG 12 WoA 5 WA 8 HC	Unspecified	32 Trials Warning Tones (S1) Response Flashes (S2) 1 s ISI (CNV1) 3 s ISI (CNV3)	Cz, Fz, C3, C4	Early CNV (eCNV) (550–750 ms) Late CNV (lCNV) (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	No No	WoA > WA/HC (T) WoA > WA/HC (T)	---
Nagel-Leiby, et al. (1990) [56]	12 MG (Women) 7 WoA 5 WA 6 HC (Women)	No prophylactic and contraceptives treatment	48 Trials Warning Auditory (S1) Target Flashes (S2) 4 s ISI	Cz, Pz	eCNV (500–1500 ms)	Yes	WA > WoA Menses Phase	---
Göbel, et al. (1993) [62]	14 WoA (Women) Sumatriptan or Placebo	No prophylactic treatment	32 Trials Warning Auditory (S1) Target Flashes (S2) 2 s ISI	Cz	CNV (1800–2000 ms)	No	Sumatriptan = Placebo Interictal and Ictal Pre-Post Treatment	---
Kropp, et al. (1993) [37]	12 WoA 20 HC	Unspecified	40 Trials Warning Tone (S1) Imperative Tone (S2) 3 s ISI	Cz	CNV (0–3000 ms) eCNV (550–750 ms) lCNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Yes No No	WoA > HC (**) WoA > HC (T) WoA = HC	↓ habituation eCNV WoA

Table 2. Cont.

Authors (Year)	Sample Characteristics	Use of Medication	Experimental Task	Electrode's Location	CNV Temporal Window (ms)	Significant Differences in CNV (Yes/No)	CNV Amplitude Results	CNV Habituation Results
Kropp, et al. (1995) [36]	16 WoA 22 HC	No medication (Prophylactic or analgesic)	40 Trials Warning Tone (S1) Imperative Tone (S2) [-During Interictal -During Ictal]	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	Interictal > Ictal (**) WoA Ictal < HC (**)	↓ habituation eCNV interictal WoA
					eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC (***) Interictal > Ictal (***) WoA Ictal = HC	
					ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Yes	Interictal > Ictal (**) WoA Ictal < HC (*)	
Kropp, et al. (1998) [23]	16 WoA 22 HC	No prophylactic treatment	40 Trials Warning Tone (S1) Imperative Tone (S2) 3 s ISI	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC (–1) (***) WoA (–1) > WoA (+1) (***)	↓ habituation eCNV WoA Previous Day Ictal (–1) ↑ habituation eCNV WoA Following Day Ictal (+1)
Siniatchkin, et al. (1998) [39]	30 MG 15 WoA 15 Chronic Daily Headache (CDH) 15 HC	No prophylactic treatment	40 Trials Warning Auditory (S1) Imperative Auditory (S2) 3 s ISI	C3, C4	CNV (0–3000 ms)	Yes	WoA > CDH (**) WoA > HC (**)	↓ habituation eCNV WoA ↓ habituation eCNV CDH
					eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > CDH (***) WoA > HC (***)	
					ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Yes	CHD < WoA (**) CHD < HC (**)	
Kropp, et al. (1999) [50]	162 WoA 320 HC Age Subgroups 8–14 15–19 20–29 30–39 40–49 50–59	No prophylactic treatment	40 Trials Warning Tone (S1) Imperative Tone (S2) 3 s ISI	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	WoA > HC (**)	↓ habituation eCNV
					eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC (***)	
					ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	No	WoA = HC	
Kropp, et al. (1999) [47]	40 WoA: 14 Children WoA 26 Adult WoA 24 HC: 11 Children HC 13 Adult HC 5 Sibling Migraine Children (SMC)	No prophylactic treatment	40 Trials Warning Tone (S1) Target Tone (S2) 3 s ISI	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	Children WoA = Adults WoA Children WoA/SMC > Children HC (*)	---
					eCNV (550–750 ms)	Yes	Children WoA = Adults WoA Children WoA > Children HC (*) Adult WoA > Adult HC (**)	
Siniatchkin, et al. (2000) [40]	20 WoA 12 HC	No prophylactic and contraceptives treatment	40 Trials Warning Auditory (S1) Imperative Auditory (S2) 3 s ISI	C3, C4	CNV (500–3000 ms)	Yes	WoA > HC (–1) (**)	↓ habituation eCNV WoA (–1)
					eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC (–1) (**)	

Table 2. Cont.

Authors (Year)	Sample Characteristics	Use of Medication	Experimental Task	Electrode's Location	CNV Temporal Window (ms)	Significant Differences in CNV (Yes/No)	CNV Amplitude Results	CNV Habituation Results
Siniatchkin, et al. (2000) [41]	10 Children WoA 20 Children HC	No prophylactic treatment Analgesics	Warning Auditory (S1) Imperative Auditory (S2) 3 s ISI	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	Children WoA > Children HC (−1/Ictal/+1) (Maximum amplitudes −1)	↓ habituation eCNV Children WoA (Most pronounced deficit 1–2 days before attack)
Siniatchkin, et al. (2000) [48]	43 Families with Migraine: 45 Children WoA 36 Sibling Migraine Children (SMC) 30 Parents WoA 54 Healthy Parents	No prophylactic treatment	40 Trials Warning Auditory (S1) Imperative Auditory (S2) 3 s ISI	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	Children WoA > Healthy Parents Migraine Families (***) Children WoA > Healthy Parents Healthy Families (**) Greater values Children WoA Parents WoA = Healthy Parents	↓ habituation eCNV WoA Children (Migraine Children > Healthy Children > Migraine Adults)
	41 Healthy Families: 48 Children 82 Parents		ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)		No	---		
Siniatchkin, et al. (2001) [65]	35 WoA: 35 Healthy Young Positive WoA Family 35 Healthy Young Negative WoA Family	No prophylactic treatment	40 Trials Warning Auditory (S1) Imperative Auditory (S2) 3 s ISI	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > Negative WoA Family (***) Positive WoA Family > Negative WoA Family (***)	↓ habituation eCNV Positive WoA family ↓ habituation eCNV WoA Positive WoA > Negative WoA Family
Mulder, et al. (2001) [63]	20 WoA: Pre- Post Attack Sumatriptan	Antidepressants B-Blockers Lithium	52 Trials Auditory Warning (S1) Flashes Response (S2) 3 s ISI	Fz, Cz, Pz	eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA = HC WoA Post Attack Sumatriptan < HC (**) WoA Post Attack Sumatriptan < WoA Habitual Medication (***)	Habituation WoA Post Attack Sumatriptan = Habituation WoA Habitual Medication = HC
	20 HC		ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)		Yes	WoA = HC WoA Post Attack Sumatriptan < HC (**) (Most prominent at the Frontal area)		
Bender, et al. (2002) [51]	61 Children WoA 76 Children HC	No prophylactic treatment	20 Trials Auditory Warning (S1)	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	Children WoA > HC (**)	---
			Auditory Imperative (S2)		eCNV (550–750 ms)	No	Children WoA = Children HC	
			3 s ISI		ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Yes	Children WoA > Children HC (**)	

Table 2. Cont.

Authors (Year)	Sample Characteristics	Use of Medication	Experimental Task	Electrode's Location	CNV Temporal Window (ms)	Significant Differences in CNV (Yes/No)	CNV Amplitude Results	CNV Habituation Results
Gerber, et al. (2002) [64]	30 Migraine Families WoA 30 Migraine Children 30 Migraine Mothers 28 Siblings Migraine Children (SMC) 20 Healthy Families 20 Healthy Children 20 Healthy Mothers	No prophylactic or acute treatment	40 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI	Cz	CNV (500–3000 ms) eCNV (550–750 ms)	No No	Migraine Children > Healthy Children (T) Migraine Children > Healthy Children (T) Migraine Childrens > Sibling Migraine Children(T)	↓ habituation eCNV Migraine Children = Healthy Children
Mulder, et al. (2002) [59]	20 MG 14 WoA 6 WA 22 HC	Antidepressants, B-Blockers or Lithium	Visual Warning (S1) Visual Response (S2) 3 s ISI [Certain/Uncertainty conditions]	Fz, Cz, Pz	eCNV (600–1100 ms) ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	No Yes	HC = WoA/WA WoA < HC (**)	---
Siniatchkin, et al. (2006) [57]	17 WoA (Women) 15 HC (Women)	No prophylactic medication No oral contraceptives	40 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI (Stressful Condition) + [Premenstrual and Ovulatory Phases]	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC (**) WoA Premenstrual > WoA Ovulatory (**) WoA Premenstrual + Stress > HC Premenstrual + Stress (**) WoA Premenstrual + Stress > WoA Ovulatory +Stress (**)	---
Siniatchkin, et al. (2006) [24]	45 MG 30 WoA 15 WA Pre-Ictal group (1–3 days before) Post-Ictal group (1–3 days after) Interictal group 20 HC	No prophylactic medication	40 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI (Stressful Condition)	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	MG Pre-Ictal + Stress > HC (**)	↓ habituation eCNV WoA Pre-Ictal + Stress
Bender, et al. (2007) [66]	101 Children MG 69 WoA 32 WA 23 Children TH 81 Children HC Prepubertal 6–11 Years Postpubertal 12–18 Years	No prophylactic medication	60 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI	Cz/FCz/FC1/FC2/ C3/C4/C5/C6/CP3/ CP4/CP6/CP5/P3/P4	eCNV (700–1100 ms)	Yes	↑ WoA PrePubertal over Cz/FCz/FC1/FC2 (**) HC > WoA (**)	---

Table 2. Cont.

Authors (Year)	Sample Characteristics	Use of Medication	Experimental Task	Electrode's Location	CNV Temporal Window (ms)	Significant Differences in CNV (Yes/No)	CNV Amplitude Results	CNV Habituation Results
Siniatchkin, et al. (2007) [42]	20 WoA 10 Metoprolol 10 Placebo	No prophylactic medication	40 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI	Cz	CNV (500–3000 ms)	Yes	Metoprolol < Placebo (**)	↑ habituation eCNV Metoprolol
Darabaneanu, et al. (2008) [58]	26 WoA/Mg (Women) 14 Pregnant Migraine 12 Non-Pregnant Migraine 30 HC (Women) 15 Pregnant Healthy 16 Non-Pregnant Healthy	No prophylactic medication	40 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI	Cz	eCNV (550–750 ms)	No Yes	Pregnant Migraine = Pregnant Healthy (Third period of pregnancy) Pregnant Migraine > Pregnant Healthy (**) (After delivery)	↑ habituation eCNV WoA Pregnant
De Tommaso, et al. (2008) [61]	45 WoA: 18 Topiramate 18 Levetiracetam 9 Placebo 24 HC	No prophylactic medication	48 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI	Fz, Cz, Pz	eCNV (550–750 ms)	Yes	MG > HC (**) Topiramate/Levetiracetam < Placebo (**)	↓ habituation eCNV WoA ↑ habituation eCNV WoA Post Treatment
Oelkers-Ax, et al. (2008) [52]	46 Children-Adolescent MG 28 WoA 18 WA 57 Children-Adolescent HC	No prophylactic medication	60 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI	64 leads	CNV (0–3000 ms) eCNV (550–750 ms) ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Yes No Yes	WoA < HC (***) WoA < HC (T) WoA < HC (***)	↓ habituation eCNV MG
Siniatchkin, et al. (2010) [25]	27 Children WoA 9 Migraine Remission 12 Migraine Improved 6 Migraine Worsened 23 Children HC	No prophylactic medication	40 Trials Warning Auditory (S1) Imperative Auditory (S2) 3 s ISI	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	Migraine Worsened > Migraine Remission (**) Migraine Worsened > HC (**) Migraine Remission = Healthy Controls	↓ habituation eCNV Migraine Worsened > Improved ↓ habituation eCNV Migraine Worsened > Healthy Children
Siniatchkin, et al. (2011) [43]	26 Children-Adolescents WoA 13 Behavioural Programme MIPAS 13 Biofeedback (BF) Treatment Group	No medication (Prophylactic or analgesic)	Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 3 s ISI	FC1/FC2/FC5/FC6/CP1/CP2/CP5/CP6/TP9/TP10	eCNV (550–750 ms) ICNV (200 ms pre S2-2800–3000 ms)	Yes Yes	MIPAS < BF in frontal areas (**) MIPAS < BF in central areas (**)	↑ habituation eCNV WoA MIPAS after treatment in frontal and central areas

Table 2. Cont.

Authors (Year)	Sample Characteristics	Use of Medication	Experimental Task	Electrode's Location	CNV Temporal Window (ms)	Significant Differences in CNV (Yes/No)	CNV Amplitude Results	CNV Habituation Results
Kropp, et al. (2012) [88]	24 WoA	Unspecified	24 Trials Auditory Warning (S1)	Cz, C3, C4	CNV (0–3000 ms)	Yes	WoA > HC (*)	---
	24 HC		Auditory Target (S2) 3 s ISI		eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC (**)	
Kropp, et al. (2015) [38]	32 WoA	Unspecified	40 Trials Warning Auditory (S1)	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	WoA > HC (*)	↓ habituation eCNV WoA
	17 Short Duration of Migraine Disease (<120 months)		40 Trials Warning Auditory (S1)		eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC > Long Duration Disease (***)	
Kropp, et al. (2015) [38]	15 Long Duration of Migraine Disease (≥120 months)	Unspecified	Imperative Auditory (S2) 3 s ISI	Cz	eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC > Long Duration Disease (***)	↓ habituation eCNV WoA
	16 HC		Imperative Auditory (S2) 3 s ISI		eCNV (550–750 ms)	Yes	WoA > HC > Long Duration Disease (***)	
Keller, et al. (2016) [44]	46 MG	No prophylactic medication	40 Trials Warning Auditory (S1)	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	MG > Migraine Meditation (***) Migraine Meditation < HC (***) MG > HC (**)	↓ habituation eCNV MG
	35 WoA		Imperative Auditory (S2) 3 s ISI		eCNV (550–750 ms)	Yes	MG > Migraine Meditation (***) Migraine Meditation < HC (**) MG > HC (**)	
Keller, et al. (2016) [44]	11 WA	No prophylactic medication	*Stress Coping: SVF-78	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	MG > Migraine Meditation (***) Migraine Meditation < HC (***) MG > HC (**)	↓ habituation eCNV MG
	45 Migraine Meditation Group		Imperative Auditory (S2) 3 s ISI		eCNV (550–750 ms)	Yes	MG > Migraine Meditation (***) Migraine Meditation < HC (**) MG > HC (**)	
Meyer, et al. (2016) [45]	35 MG /WA/WoA/	No prophylactic medication	Acoustic Warning (S1)—Imperative (S2)	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	Pre-PMR training: MG > HC (***)	No significant differences
	16 Migraine Progressive Muscle Relaxation (PMR) Training		Acoustic Warning (S1)—Imperative (S2)		eCNV (550–750 ms)	Yes	Pre-PMR training: MG > HC (**) Post-PMR training: < Pre-PMR (**)	
Meyer, et al. (2016) [45]	19 Migraine Waiting-List	No prophylactic medication	Acoustic Warning (S1)—Imperative (S2)	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	Pre-PMR training: MG > HC (***)	No significant differences
	46 HC		Acoustic Warning (S1)—Imperative (S2)		eCNV (550–750 ms)	Yes	Pre-PMR training: MG > HC (**) Post-PMR training: < Pre-PMR (**)	
Meyer, et al. (2016) [45]	21 Healthy PMR Training	No prophylactic medication	Acoustic Warning (S1)—Imperative (S2)	Cz	CNV (0–3000 ms)	Yes	Pre-PMR training: MG > HC (***)	No significant differences
	25 Healthy Waiting List		Acoustic Warning (S1)—Imperative (S2)		eCNV (550–750 ms)	Yes	Pre-PMR training: MG > HC (**) Post-PMR training: < Pre-PMR (**)	

Table 2. Cont.

Authors (Year)	Sample Characteristics	Use of Medication	Experimental Task	Electrode's Location	CNV Temporal Window (ms)	Significant Differences in CNV (Yes/No)	CNV Amplitude Results	CNV Habituation Results
Tian, et al. (2019) [26]	34 WoA 31 HC	No prophylactic medication	40 Trials Auditory Warning (S1) Auditory Imperative (S2) 2 s ISI	Fz, Cz, C3, C4	CNV (0–3000 ms) eCNV (550–750 ms) ICNV (200 ms pre S2-1800–2000 ms)	No No No	WoA = HC	No significant differences

MG = Migraine Group, WoA = Migraine Without Aura, WA = Migraine With Aura, TH = Tensional Headache, CDH = Chronic Daily Headache, HC = Healthy Control, SMC = Sibling Migraine Children, CNV = Contingent Negative Variation, eCNV = Early CNV, ICNV = Late CNV, S1 = Warning Stimulus, S2 = Imperative Stimulus, ISI = Inter Stimulus Interval, −1 = Previous Day Ictal, +1 = Following Day Ictal, (*) = $p = 0.05$, (**) = $p = 0.005$, (***) = $p = 0.0001$, (T) = Tendency, MIPAS = Migraine Patient Seminar for Families.

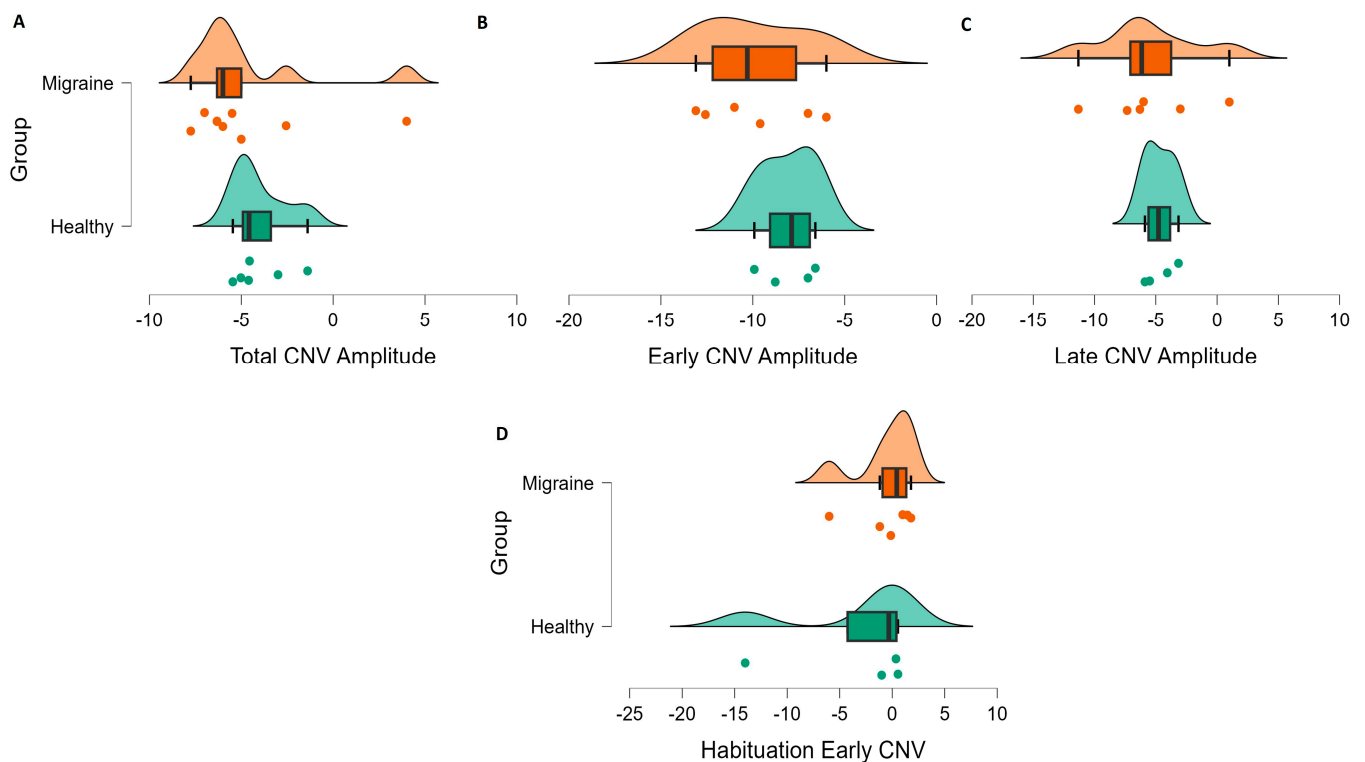


Figure 5. Summary graphs depicting CNV amplitude and habituation data from studies involving children with migraine and healthy controls. Each graph displays the mean of (A) Total CNV amplitudes, (B) Early CNV amplitudes, (C) Late CNV amplitudes and (D) Early CNV habituation for each reviewed study (points). In the center of each graphical representation, a box-and-whisker provides essential statistics, including the median (indicated by a thickened black bar), quartile distribution (displayed as a box) and data variance (illustrated by the whiskers) for each group (migraine patients and healthy controls). At the top of each graphical representation, a scatter curve depicts the data distribution for each group.

3.1. CNV Results in Adult Migraine Patients

The set of articles analyzed in adult patients (24 studies) provided data on the CNV amplitude, but only 18 of them also reported data on CNV habituation towards auditory (tones) or visual (light flashes) sensory stimulation. Overall, the obtained results clearly support that CNV amplitudes for migraine patients were higher (i.e., more negative) compared to control participants, especially in migraine without aura [21,23,24,36–40, 44,45,56–61,65,88,89]. Nevertheless, some investigations reported inconsistent findings. The first studies conducted in this field reported higher CNV amplitudes for migraine, but the analyses did not distinguish between CNV subcomponents [20,21]. Although some further studies reported CNV differences between migraine patients and controls for both subcomponents (eCNV and ICNV), most of these investigations (15 articles) described that the enhancement of CNV amplitude was specially detected on the early subcomponent [23,24,36,38–40,44,45,56–58,61,65,88,89]. On the other hand, only a smaller group of studies described the effects on the ICNV [36,39,59,88]. Finally, the other investigations did not reveal enhanced amplitudes in any of the CNV subcomponents [20,26,62,68]. Indeed, the most recent study in this field, conducted by Tian and colleagues (2019) [26], found no significant differences in the CNV components (eCNV, ICNV or total CNV) between patients with migraine and healthy individuals [26].

Complementarily, 13 out of the 18 studies that analyzed CNV habituation reached significant statistical differences, showing a deficit in habituation for patients with migraine. This lack of habituation was only confirmed for the eCNV subcomponent [21,23,36–40,

44,57,58,61,65,89]. That is, whereas the eCNV amplitudes did not show any change after the repetition of the stereotyped stimulation in migraine patients, the control participants exhibited a progressive decrease in eCNV amplitudes as the number of experimental trials increased [37,38,52]. This finding has been linked to a potential deficit to habituate towards sensory events. By contrast, some investigations conducted in this field failed to observe differences in the CNV habituation between healthy people and migraine [26,45], or such differences arose in association with the intake of some types of medication (it will be explained in more detail later) [42,60,63].

Based on the current findings, both CNV signals (increased eCNV amplitudes and the lack of eCNV habituation) have been proposed as potential neural markers associated with upcoming migraine attacks [39,40], the duration of the pathology and its chronification [38,39]. In this vein, it has been demonstrated that the migraine duration correlates with distinct abnormalities of eCNV. It has been observed that when a migraine has a chronic character (more than 15 attacks per month) or a prolonged duration (>120 months), the loss of habituation in the eCNV to sensory stimulation is even more prominent [38,39]. However, the eCNV amplitudes results have shown mixed evidence regarding the duration of the pathology. Thus, whereas Siniatchkin and colleagues (1998) [39] revealed that the chronicity of migraine symptoms led to only slightly higher eCNV amplitudes in these patients [39], further studies, such as the one conducted by Kropp and colleagues (2015) [38], confirmed that long-duration patients with migraine showed more pronounced overall CNV amplitudes [38].

The capability of various factors to modulate CNV amplitude/habituation, such as those related to the cyclic fluctuations of migraine, hormonal imbalance, psychological variables, pharmacological treatments or genetic vulnerability, was also reviewed. Thus, 20 of the 24 selected articles focused on such questions in adult patients [23,24,36,40,42,44,45,47,48,56–65,89]. Considering the cyclic fluctuation of migraine, three studies observed that the CNV underwent fluctuating changes relating to the migraine phases (i.e., interictal, preictal, ictal) [23,36,40], but the two sub-components of CNV were not uniformly affected [23,36,40]. In particular, it was observed that the eCNV reached its most negative amplitude a few days before the onset of a migraine attack [23,40], and it normalized during and after the attack (a decrement of eCNV amplitude), showing amplitude values comparable to healthy individuals [23]. A similar pattern has been described for the habituation of the eCNV. Thus, the loss of habituation was clearly observed a few days before the ictal period (peaking the day before), returning to a normal habituation process during and after the migraine attack [23,40]. However, a more recent study conducted by Tian and colleagues (2019) [26] raised some doubts about the existence of CNV changes associated with the cyclic pattern of migraine [26]. They found no differences in any of the sub-components of CNV as a function of the number of days prior to a migraine attack when compared to healthy people. Furthermore, they referenced that enhanced amplitudes of eCNV along with a loss of habituation may result from several complex interactions between the intrinsic cerebral, hormonal and external environmental elements that act on genetically susceptible nervous systems [26], as other studies have shown [47,48,64,65]. Along this line, the transmission of CNV characteristics in migraine families may be genetically determined [48,65]. The analysis of families in which migraine is presented demonstrated that there are close similarities in the morphology and habituation of the early CNV component between children and parents with migraine [48]. Moreover, it was observed that asymptomatic first-degree relatives of patients with migraine exhibited higher eCNV amplitudes and a comparable level of habituation to patients with migraine [48,65]. Interestingly, the eCNV amplitudes were positively correlated with the number of family members suffering from migraine (i.e., the greater the number of affected individuals in the family, the more pronounced the eCNV abnormalities were detected in asymptomatic relatives) [65].

Regarding the hormonal influences, the data are somewhat conflicting. Hormonal changes seem to modulate the CNV amplitudes in female patients. In particular, it has been observed that women with migraine may exhibit higher amplitudes of the eCNV according to their oestrogen levels [56,57]. However, such findings are inconsistent due to higher amplitudes being reported during both low [56] and high [57] oestrogen levels. In addition, during pregnancy, no significant changes in the eCNV amplitudes were found in patients with migraine compared to healthy women, despite the hormonal fluctuations inherent to gestation. By contrast, differences in the habituation phenomenon have indeed been clearly identified during the pregnancy period, regardless of hormonal fluctuations [58]. Pregnant women with migraine normalized the CNV habituation pattern together with a decrease in clinical migraine symptoms (i.e., fewer pain attacks), but this favorable situation was reversed after the delivery, with the recurrence of migraine symptoms and CNV abnormalities [58].

Psychological factors (i.e., stress studies) have also been linked to CNV in migraine, although only four of the studies reviewed focused on it. Experimentally induced stress (e.g., tasks requiring rapid responses), a typical precipitant of migraine attacks, and the use of non-adaptive cognitive strategies, such as rumination, led to a more pronounced neurophysiological reactivity of the CNV. Sniatchkin and colleagues (2006) [24] described that subjects with migraine showed a greater amplitude of the eCNV component and a greater reduction in its habituation under stressful conditions (when they had to give faster responses) compared to control participants. In a further study, changes in CNV habituation in women with migraine could not be replicated [57]. When analyzing the use of coping strategies, another group of researchers observed that migraine patients tended to use ineffective cognitive coping strategies in the face of stressful situations. In particular, migraine patients who scored high in the use of cognitive rumination presented higher amplitudes of eCNV [44]. Finally, another study in which the uncertainty context was manipulated (i.e., the warning signal -S1- may or may not provide information about the imperative stimulus -S2-) showed that both the informative and non-informative warning elicited the same response in migraine patients; that is, the informative signal did not elicit higher amplitudes of the eCNV as it did in the healthy group [59].

Furthermore, the effects of pharmacological methods to prevent and relieve the pain symptoms associated with migraine attacks were also explored in relation to the CNV wave. A total of five studies [42,60–63] examined the effects of treatments based on pharmacological interventions on CNV amplitudes and habituation. The use of preventive medications, such as beta-blockers (e.g., Propranolol, Metoprolol) [42,60] and anticonvulsants (e.g., Topiramate, Levetiracetam) [61], was shown to be highly effective in the management of migraine symptoms, as well as in the modulation of CNV. Specifically, two studies using beta-blockers demonstrated efficacy in the reduction in the overall CNV amplitudes (but not on CNV habituation) in patients with migraine compared to pre-treatment and placebo conditions [42,60]. Notably, one of them reported that patients showing higher CNV amplitudes before treatment tend to respond better to beta-blockers than patients exhibiting lower CNV amplitudes at the pre-treatment phase, resulting in a noticeable restoration of the CNV amplitudes and symptoms in this group of patients [60]. Only one study using anticonvulsants showed post-treatment decrements in CNV amplitudes, mainly observed on the eCNV component, along with a lower frequency of migraine attacks [61]. Moreover, it also was observed that anticonvulsants improved eCNV habituation after treatment [61]. Nevertheless, the use of triptans (serotonin agonists) for acute migraine showed mixed benefits with respect to the CNV and migraine symptoms [62,63]. The only investigation showing the effects of triptans in migraine patients did so on both the eCNV and ICNV subcomponents [63]. However, other studies detected no differences in the CNV amplitude/habituation after triptan treatment compared to the placebo condition in women with migraine [62,63].

Finally, three studies that used non-pharmacological pain relief interventions exhibited promising results in both the clinical symptomatology and the restoration of the CNV signal.

Clinical practices, such as progressive muscle relaxation [45], meditation [44] or aerobic exercise [89], have demonstrated positive effects, leading to a decrease not only in eCNV amplitudes, but also in the total amount of days with pain and the frequency of migraine attacks [44,45,89]. These types of strategies also showed a significant improvement in the CNV habituation [44,89], with the exception of progressive muscle relaxation [45].

3.2. CNV results in Child-Adolescents Migraine Patients

As can be observed in Table 2, only six studies explored the relationship between CNV and childhood migraine. All of them explored the CNV amplitudes [25,41,43,51,52,66], with five focusing on the study of CNV habituation to auditory (tones) or visual (light flashes) stimulation [25,41,43,52,66]. Overall, the studies using children migraine samples reported enhanced CNV amplitudes (especially in migraine without aura) compared to controls [25,41,43,51,52,66]. Similarly to adult patients, this effect was mainly detected for the early subcomponent of the CNV [25,41,43,66]. However, two investigations reported differences for both the eCNV and ICNV components [51,52]. On the other hand, several studies revealed the presence of a potential deficit in CNV habituation to sensory events in children with migraine without aura compared to controls or migraine with aura children. This lack of habituation has only been confirmed for the eCNV subcomponent [25,41,43,52]. Only one investigation failed to find differences in the habituation of the CNV between patients and healthy controls [66].

Similarly, to the adult studies, it has been demonstrated that migraine duration correlates with the distinct abnormalities observed in CNV. In this vein, children with a worse evolution of the pathology (duration of symptoms or frequency of attacks) showed more negative amplitudes and a more pronounced loss of habituation of the CNV compared to children showing an improvement or remission of migraine attacks and healthy children [25]. Furthermore, the effects of the cyclic fluctuations of migraine on the CNV amplitude have been also explored in children. Siniatchkin and colleagues (2000) [41] observed changes in the eCNV associated with the cyclical phases of migraine. In particular, children showed the highest CNV amplitudes, along with a loss of habituation, on the day before the onset of the attack, following by a normalization of the eCNV during the attack itself and the day after it [41]. Such a decrease in eCNV amplitude occurred abruptly, coinciding with the values recorded in healthy children, in contrast to those shown by adults, where abnormal eCNV amplitudes reversed progressively [41].

Some investigations have proposed the influence of psychosocial and genetic vulnerability factors as possible modulators of CNV in children with migraine. One study exploring CNV changes within migraine-affected families reported that both amplitude and habituation abnormalities of the CNV were equivalent between children with migraine and their parents with migraine [47]. In addition, this study showed that enhanced CNV amplitudes were also present in siblings without migraine [47]. A further investigation did not find any effect of genetic vulnerability factors on the eCNV amplitudes [64]. On the other hand, parents tend to exert more control over the behavior of their children with migraine compared to parents with healthy children. This increased control and the directive and specific interactions given by parents to their children with migraine correlated with the presence of a greater habituation loss and higher CNV amplitudes in these children [64]. Furthermore, behavioral training of exposure to aversive stimuli in children with migraine seems to improve children's ability to cope with stressful situations and influences CNV abnormalities. Significant decreases in CNV amplitudes have been reported along with clinical improvements as a consequence of this type of training [43].

4. Discussion

The main question we aimed to explore in this review was focused on the comprehensive investigation of CNV features for a detailed understanding of its functional significance in migraine. We covered the differences in amplitude and habituation of the CNV (early and late subcomponents: eCNV and ICNV) observed in both adults and children with migraine,

while examining the role of different factors (those related to cyclic phases of migraine, genetic vulnerability, hormonal imbalance, behavioral influences and pharmacological treatments) as potential modulators of this electrophysiological index. Most of the existing scientific reports repeatedly showed the presence of increased amplitudes along with an habituation deficit in the CNV for patients with migraine compared to the healthy population [21,23,24,36–40,44,45,56–61,65,88,89]. Although several studies of migraine suggest a relationship between changes in the CNV and cortical excitability alterations [17,19,34], none of them provided clear evidence or an explanatory theory concerning the functional involvement of the CNV in migraine [63]. In the following, we will try to provide an integrative and reasoned explanation for the cognitive function of the CNV in migraine.

The current findings are quite consistent across studies with respect to the presence of CNV amplitude abnormalities in migraine that are more clearly detected in the eCNV subcomponent [23,24,36,38–40,44,45,56–58,61,65,88,89], being not as solid for ICNV [45,58]. Accordingly, habituation deficits of CNV have only been found for the eCNV subcomponent [21,23,36–40,44,57,58,61,65,89]. Interestingly, both the highest amplitude and the lowest values of the habituation of the eCNV have been associated with the fluctuating changes related to the migraine phases (i.e., interictal, preictal, ictal) [23,36,40]. In particular, the eCNV reached its greatest values a few days before the onset of a migraine attack [23,40]. Convergent data have been also reported with respect to the loss of CNV habituation, being more prominent a few days before the ictal period and peaking the day before. The different functional meanings attributed to each CNV subcomponent (eCNV and ICNV) [27,90–92] might account for the present data, where the CNV subcomponents are differently modulated in migraine. As mentioned above, the initial phase of the CNV (eCNV) has been considered as a neural correlate of cortical excitability and anticipatory attention that is modulated by properties conveyed by the warning stimulus in the S1–S2 paradigms (its amplitude seems to increase when individuals anticipate the appearance of significant stimulation, such as emotional [27–29,31,33,92,93] or threat/pain-related [93–97]). In this vein, the use of cues indicating the upcoming appearance of painful stimulation (i.e., electrical or ischemic induced pain) has been linked to higher amplitudes of overall CNV and eCNV than non-painful cued stimulation [70,97–99]. Although the evidence is still scarce, the higher amplitudes detected on the eCNV to upcoming stimulation support the role of this subcomponent in anticipatory attention for chronic pain patients [100,101]. Predicting future nociceptive stimuli seems to involve the activation of attention mechanisms that play an important role in the enhancement of pain perception [70,97,98]. Considering the previous findings, both higher eCNV amplitudes and the deficit of eCNV habituation in migraine patients could serve as specific and sensitive predictive indices of the proximity and periodicity of new migraine attacks [23,39,40]. Thus, the proximity of new attacks might lead to the greater allocation of attentional resources toward painful information in migraine patients [34,56,57]. On the other hand, the normalization of the eCNV during and after migraine attacks could represent a decrease in attention away from pain, as a brain protecting mechanism from noxious influences and overstimulation [102]. However, the scarce research focusing on the emotional and attentional aspects impacting CNV modulation presents a barrier to achieving a comprehensive understanding of the pain anticipatory mechanisms in migraines, despite the great importance of these processes in pain perception. Investigating the attentional and emotional processes in migraine could shed light on the potential critical influences on the eCNV and derive clinical implications on the evolution and expression of migraine.

The data on CNV and its possible functional significance in migraine deserve further reflection. As mentioned above, the CNV has been linked to cortical excitability in migraine. Indeed, it has been argued that a complex interaction of neural mechanisms underlies the altered cortical excitability in migraine, including CNV abnormalities, along with other neurobiological changes [77,103]. Under this umbrella, the catecholaminergic pathway [21,56,63,77,102] appears to play a key role in the transmission and modulation of pain perception in specific brain regions of migraine patients, such as the striato-thalamo-

cortical system [16,27,104,105]. Thus, the pattern observed in the catecholamine release across the different phases of the migraine cycle could be related to the changes detected in the CNV deflections, supporting the functional meaning of the CNV as a neurophysiological marker of migraine attacks and symptomatology [34,77,103,104]. Consistent with this point of view, the enhanced eCNV amplitudes and habituation deficits observed during the interictal and/or preictal period would be correlated with an increase in catecholaminergic (noradrenergic) [56,63,77,102] and a decrease in serotonergic activity [34,103,106], leading to increased cortical excitability [63,102]. Immediately after the onset of a migraine attack, the catecholamine levels are reversed by an increase in serotonergic transmission and, consequently, a decrement of cortical excitability is detected, along with similar eCNV values to those of healthy people [106,107]. Along this line of argument, the most common pharmacological agents in migraine prevention, such as anticonvulsants, antidepressants, beta-blockers and calcium channel blockers, have been repeatedly used for their impact on cortical excitability [42,60–63]. These pharmacological treatments acting on the catecholinergetic and/or serotonergic signaling pathways have been shown to reverse cortical excitability, along with positive effects on patients' clinical symptoms, including reductions in the CNV or eCNV waves (amplitude and habituation) [42,60–63]. In particular, beta-blockers were linked to changes in cortical excitability, normalizing cortical information processing and decreasing the vulnerability of the brain to migraine precipitants [42,108]. Overall, these findings suggest the presence of a homeostatic imbalance in the catecholaminergic and serotonergic pathways of migraine patients underlying a state of cortical hyperexcitability that could be reflected in those changes described in the CNV.

According to the results of the present review and the data reported by other studies, hormonal fluctuations in women with migraine, specifically the variation in oestrogen levels, markedly influence cortical excitability and the further occurrence of migraine attacks. Evidence from neurophysiological studies has confirmed that declining oestrogen levels modulate the activity of several neurotransmitter systems and the functioning of the pain-related neural networks implicated in the pathophysiology of migraine [109]. Thus, as the oestrogen levels decrease, a reduction in the functioning of the serotonin receptors and synthesis is detected [46,109,110]. These neurobiological changes have been associated with an enhancement of CNV amplitudes and a deficit in its habituation, increasing the risk of experiencing migraine episodes [56,57]. Electrophysiological data obtained from oscillatory based analyses studies have observed changes in the alpha and beta power in the frontal and parietal areas, which are also associated with a decrease in oestrogen levels in female migraine patients [46,110,111]. These findings suggest that only when oestrogen levels fall does cortical hyperexcitability and an increased risk of migraine episodes arise [46,112]. This neurobiological pattern has also been reported in pregnant women with migraine following delivery [58,113,114].

Additionally, these biological mechanisms could also be at play through the presence of behavioral triggers. It is known that one of the most common triggers for migraine is stress [115]. Stressful and uncertain situations, including inappropriate coping strategies, may increase cortical excitability (through the activity of noradrenergic system) and contribute to the electrophysiological changes observed in migraine [24,44,57,59,116–120]. In addition to stressful situations, other psychological conditions might modulate the electrophysiological activity associated with CNV in migraine. In this context, migraine is often associated with psychiatric disorders, such as anxiety and depression. People affected by migraine often exhibit heightened susceptibility to anxiety and depression, which, in turn, can contribute to an increased risk of migraine attacks, perpetuating a cycle of heightened anxiety and depressive symptoms [121–125]. This comorbidity may share a common pathogenic mechanism involving various brain regions and neurotransmitters pathways, where serotonin may be playing a pivotal role for CNV modulation [30,126].

Studies conducted in migraine families have reported similar electrophysiological altered patterns (higher eCNV amplitudes and loss of habituation) between family members with migraine and those who did not show clinical symptoms [48,65].

Several studies [47,48,65,77,78,127] have provided evidence of the influence of familial/genetic factors on the abnormal pattern of cortical excitability, at least in adults with migraine [50,52]. Perhaps the genetic factor involved in the alteration of cortical excitability could contribute, to some extent, to the variability in the CNV amplitude, although it is not yet known which genes are involved in this potential influence. This fact could be relevant for individuals who do not exhibit overt migraine symptoms, such as in the case of children who do not show evident symptoms but have a family history of the disease. The presence of this genetic vulnerability may or may not trigger the onset of migraines, depending on external factors [43,47,65]. Although further research is needed, the evidence suggests that psychosocial events and family factors are related, to some extent, to CNV abnormalities in migraine, but the degree of causality between them is not fully established.

Evidence from children with migraine confirms the presence of some CNV abnormalities already reported in adult patients (at least partially) [25,41,43,66], but these electrophysiological alterations are not yet well defined. It is important to consider some aspects related to the brain maturation development to better understand the CNV findings in children. Electrophysiological activity, and hence cortical excitability, seems to be age-dependent [50–52,66]. Usually, the CNV measured in children reflects a higher amplitude and weaker habituation compared to that obtained in adults [50–52,66], but these differences progressively begin to diminish until early adulthood, consistent with the natural maturation of the brain [48,50,128]. Nevertheless, this developmental pattern associated with CNV appears to be distinctive in children with migraine [50–52,66] where the increase in eCNV amplitudes occurs at younger ages, around 6 years old [66]. However, between 10 and 12 years old, there is an inversion in the eCNV pattern, showing a moderate decrease in its amplitude [51,52], which contrasts with children without pathology and adult patients with migraine [50]. This fact seem to be associated with additional nonspecific subcortical activation in the brainstem, along with an enhancement of catecholaminergic activity [66,129]. As suggested by previous investigations, the increase in the eCNV amplitudes at early ages could contribute to the predisposition and manifestation of migraine attacks in adulthood, given that these eCNV abnormalities are equally observed after 30 years old [50–52]. Although speculative and pending confirmation, this distinctive electrophysiological pattern that seems to occur in children with migraine could serve as a marker of migraine predisposition. However, the limited number of studies conducted in children, along with their small sample sizes, poses difficulties for extracting solid conclusions about the effects on the CNV (eCNV/ICNV) in children with migraine [50–52,66]. This scarcity is surprising, considering that the CNV is susceptible to anticipatory processes related to pain perception [51,52].

Although we have conducted a comprehensive review, it has not been without some limitations that could partly explain the variability of the obtained results. The studies reviewed using the S1–S2 paradigm to evoke the CNV have shown a great diversity of sensory stimulation, different time intervals between cue and target stimuli and multiple scalp locations where electroencephalography activity was recorded, among other methodological features. The use of both auditory and visual stimuli (flashes) varied depending on the study analyzed, as did their presentation times, which ranged between 25 ms and 200 ms. Likewise, another difference between the studies has been observed in the interstimulus interval (ISI) between S1–S2 stimuli, where the CNV component is detected. In this regard, the ISIs ranged from 1–4 s, and this could have influenced the reliability of the CNV characterization. Differences in how the component was recorded and analyzed also showed variations that could affect the characterization of this neural index. Most of the studies recorded the CNV and its subcomponents on the Cz electrode. This localization does not cover the topographic characteristics of the CNV and its subcomponents, as it is well-defined that the CNV has a fronto-parietal distribution (more frontal the eCNV and more central-parietal the ICNV) [29,130,131]. Finally, the temporal window used to analyze this component of the ERPs (overall CNV) has been defined differently across studies

(e.g., 0–3000 ms; 800–1000 ms; 1800–2000 ms; 500–3000). In particular, the variability in the time windows chosen for the eCNV subcomponent ranged between 500 ms and 1500 ms (e.g., 550–750 ms; 500–1500 ms; 600–1100 ms; 700–1100 ms). This methodological variety may contribute to the inconsistencies of the reported results and the difficulty in establishing more solid conclusions concerning the role of the CNV in childhood migraine.

5. Conclusions

To the best of our knowledge, this is the first review of CNV findings in migraine. The current results strongly support the presence of electrophysiological abnormalities (an enhancement of eCNV amplitude along with a deficit in its habituation) in migraine patients compared to healthy individuals, which are influenced by both external and internal factors. These abnormalities are more prominent a few days before the onset of a migraine attack, potentially serving as specific and sensitive indices for predicting migraine attacks. However, in the case of children with migraine, the evidence is limited, making it challenging to interpret the results and understand the functional significance of the CNV during childhood. The differences between children and adults with migraine in CNV studies might be explained by the maturation of the developing brain.

In summary, further research on this topic, particularly in pediatric samples, is needed to gain a better understanding of the functional role and potential clinical implications of the CNV in migraine. This approach could lead to a more accurate diagnosis, prediction and even prevention of migraine attacks, as well as, ultimately, to the identification of potential therapeutic targets for effective strategies in the treatment of migraine symptoms. Furthermore, it underlines the importance of investigating other factors with possible modulatory influences on the CNV component and migraine pathology, such as the impact of emotional and anticipatory attention processes, among others.

Author Contributions: Conceptualization, M.E.d.L., P.B. and F.M.; methodology, M.E.d.L., P.B. and R.F.-M.; validation, M.E.d.L., P.B. and F.M.; formal analysis, M.E.d.L., P.B. and F.M.; investigation, M.E.d.L., P.B. and F.M.; resources, M.E.d.L., P.B. and F.M.; data curation, M.E.d.L., D.F. and P.B.; writing—original draft preparation, M.E.d.L., F.M. and P.B.; writing—review and editing, I.P., D.F., R.F.-M.; visualization, I.P., D.F., R.F.-M., P.B. and F.M. supervision, F.M.; project administration, P.B. and F.M.; funding acquisition P.B., I.P. and F.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The present work was supported by grants from the COMUNIDAD DE MADRID: A348 MIGINF-NF URJC -CAM and from the UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS: A515 ‘Proyectos Impulso’ young PhD researchers–URJC–INEMODOL2023. María Eugenia De La Hoz Naveiro was supported by a Pre-Doctoral Grant from the Universidad Rey Juan Carlos.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Olesen, J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia* **2018**, *38*, 1–211. [[CrossRef](#)]
2. Goadsby, P.J.; Holland, P.R.; Martins-Oliveira, M.; Hoffmann, J.; Schankin, C.; Akerman, S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol. Rev.* **2017**, *97*, 553–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Dodick, D.W. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache* **2018**, *58*, 4–16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Stovner, L.J.; Hagen, K.; Linde, M.; Steiner, T.J. The Global Prevalence of Headache: An Update, with Analysis of the Influences of Methodological Factors on Prevalence Estimates. *J. Headache Pain* **2022**, *23*, 34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Feigin, V.L.; Nichols, E.; Alam, T.; Bannick, M.S.; Beghi, E.; Blake, N.; Culpepper, W.J.; Dorsey, E.R.; Elbaz, A.; Ellenbogen, R.G.; et al. Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 459–480. [[CrossRef](#)]

6. Dai, W.; Liu, R.H.; Qiu, E.; Liu, Y.; Chen, Z.; Chen, X.; Ao, R.; Zhuo, M.; Yu, S. Cortical Mechanisms in Migraine. *Mol. Pain* **2021**, *17*, 1–14. [[CrossRef](#)]
7. Ashina, M.; Hansen, J.M.; Do, T.P.; Melo-Carrillo, A.; Burstein, R.; Moskowitz, M.A. Migraine and the Trigeminovascular System—40 Years and Counting. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 795–804. [[CrossRef](#)]
8. Strassman, A.M.; Raymond, S.A.; Burstein, R. Sensitization of Meningeal Sensory Neurons and the Origin of Headache. *Nature* **1996**, *384*, 356–358. [[CrossRef](#)]
9. Bernstein, C.; Burstein, R. Sensitization of the Trigeminovascular Pathway: Perspective and Implications to Migraine Pathophysiology Vascular Theory of Migraine-Extracranial Origin Vascular Theory of Migraine-Intracranial Origin. *J. Clin. Neurol.* **2012**, *8*, 89–99. [[CrossRef](#)]
10. Charles, A. Migraine: A Brain State. *Curr. Opin. Neurol.* **2013**, *26*, 235–239. [[CrossRef](#)]
11. De Tommaso, M.; Ambrosini, A.; Brighina, F.; Coppola, G.; Perrotta, A.; Pierelli, F.; Sandrini, G.; Valeriani, M.; Marinazzo, D.; Stramaglia, S.; et al. Altered Processing of Sensory Stimuli in Patients with Migraine. *Nat. Rev. Neurol.* **2014**, *10*, 144–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. De Tommaso, M.; Vecchio, E.; Quitadamo, S.G.; Coppola, G.; Di Renzo, A.; Parisi, V.; Silvestro, M.; Russo, A.; Tedeschi, G. Pain-Related Brain Connectivity Changes in Migraine: A Narrative Review and Proof of Concept about Possible Novel Treatments Interference. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Coppola, G.; Pierelli, F.; Schoenen, J. Is The Cerebral Cortex Hyperexcitable or Hyperresponsive in Migraine? *Cephalalgia* **2007**, *27*, 1427–1439. [[CrossRef](#)]
14. Goadsby, P.J.; Holland, P.R. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol. Clin.* **2019**, *37*, 651–671. [[CrossRef](#)]
15. Nosedà, R.; Burstein, R. Migraine Pathophysiology: Anatomy of the Trigeminovascular Pathway and Associated Neurological Symptoms, Cortical Spreading Depression, Sensitization, and Modulation of Pain. *Pain* **2013**, *154*, S44–S53. [[CrossRef](#)]
16. Birbaumer, N.; Elbert, T.; Canavan, A.G.; Rockstroh, B. Slow Potentials of the Cerebral Cortex and Behavior. *Physiol. Rev.* **1990**, *70*, 1–41. [[CrossRef](#)]
17. Ambrosini, A.; De Noordhout, A.M.; Sándor, P.S.; Schoenen, J. Electrophysiological Studies in Migraine: A Comprehensive Review of Their Interest and Limitations. *Cephalalgia* **2003**, *23* (Suppl. S1), 13–31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Coppola, G.; Iacovelli, E.; Bracaglia, M.; Serrao, M.; Di Lorenzo, C.; Pierelli, F. Electrophysiological Correlates of Episodic Migraine Chronification: Evidence for Thalamic Involvement. *J. Headache Pain* **2013**, *14*, 76. [[CrossRef](#)]
19. Ambrosini, A.; Magis, D.; Schoenen, J. *Migraine—Clinical Neurophysiology*, 1st ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2010; Volume 97.
20. Böcker, K.B.E.; Timsit-Berthier, M.; Schoenen, J.; Brunia, C.H.M. Contingent Negative Variation in Migraine. *J. Psychophysiol.* **1990**, *30*, 604–609. [[CrossRef](#)]
21. Noordhout, A.M.; Timsit-Berthier, M.; Timsit, M.; Schoenen, J.; Maertens de Noordhout, A.; Timsit-Berthier, M.; Schoenen, J.; Noordhout, A.M.; Timsit, M.; Schoenen, J. Contingent Negative Variation in Headache. *Ann. Neurol.* **1986**, *19*, 78–80. [[CrossRef](#)]
22. Kropp, P.; Gerber, W.D. Contingent Negative Variation—Findings and Perspectives in Migraine. *Cephalalgia* **1993**, *13*, 33–36. [[CrossRef](#)]
23. Kropp, P.; Gerber, W.D.W.D. Prediction of Migraine Attacks Using a Slow Cortical Potential, the Contingent Negative Variation. *Neurosci. Lett.* **1998**, *257*, 73–76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Siniatchkin, M.; Averkina, N.; Andrasik, F.; Stephani, U.; Gerber, W.D.W.D. Neurophysiological Reactivity before a Migraine Attack. *Neurosci. Lett.* **2006**, *400*, 121–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Siniatchkin, M.; Jonas, A.; Baki, H.; Van Baalen, A.; Gerber, W.D.; Stephani, U. Developmental Changes of the Contingent Negative Variation in Migraine and Healthy Children. *J. Headache Pain* **2010**, *11*, 105–113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Tian, Q.; Xu, S.; Guo, Y.; Li, J.; Han, M.; Ma, Y.; Hou, X.; Chen, J.; Luo, D.; Hong, Y.; et al. Contingent Negative Variation for the Periodicity of Migraine Attacks without Aura. *J. Integr. Neurosci.* **2019**, *18*, 269–276. [[CrossRef](#)]
27. Brunia, C.H.M.; van Boxtel, G.J.M. Wait and See. *Notes Queries* **2001**, *43*, 59–75. [[CrossRef](#)]
28. Brunia, C.H.M. Neural Aspects of Anticipatory Behavior. *Acta Psychol.* **1999**, *101*, 213–242. [[CrossRef](#)]
29. Carretié, L.; Martín-Loeches, M.; Hinojosa, J.A.; Mercado, F. Emotion and Attention Interaction Studied through Event-Related Potentials. *J. Cogn. Neurosci.* **2001**, *13*, 1109–1128. [[CrossRef](#)]
30. Zhang, W.; Feng, C.; Zhang, Y.; Guan, Q.; Luo, Y.; Yang, S. The Effects of Aversive Mood State on the Affective Anticipation and Perception: An Event-Related Potential Study. *Neuroscience* **2021**, *458*, 133–140. [[CrossRef](#)]
31. Hart, S.J.; Lucena, N.; Cleary, K.M.; Belger, A.; Donkers, F.C.L.L. Modulation of Early and Late 1 Event-Related Potentials by Emotion. *Front. Integr. Neurosci.* **2012**, *6*, 102. [[CrossRef](#)]
32. Klorman, R.; Bentsen, E. Effects of Warning-Signal Duration on the Early and Late Components of the Contingent Negative Variation. *Biol. Psychol.* **1975**, *3*, 263–275. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Mercado, F.; Antonio, J. The Emotional S1–S2 Paradigm for Exploring Brain Mechanisms Underlying Affective Modulation of Expectancy. In *Brain Mapping Research Developments*; Nova Biomedical: Mississauga, ON, Canada, 2007; pp. 197–209.
34. Ambrosini, A.; Schoenen, J. The Electrophysiology of Migraine. *Curr. Opin. Neurol.* **2003**, *16*, 327–331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Bastiaansen, M.C.M.; Brunia, C.H.M. Anticipatory Attention: An Event-Related Desynchronization Approach. *Int. J. Psychophysiol.* **2001**, *43*, 91–107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Kropp, P.; Gerber, W.D. Contingent Negative Variation during Migraine Attack and Interval: Evidence for Normalization of Slow Cortical Potentials during the Attack. *Cephalalgia* **1995**, *15*, 123–128. [[CrossRef](#)]
37. Kropp, P.; Gerber, W.D. Is Increased Amplitude of Contingent Negative Variation in Migraine Due to Cortical Hyperactivity or to Reduced Habituation? *Cephalalgia* **1993**, *13*, 37–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Kropp, P.; Wallasch, T.M.; Müller, B.; Meyer, B.; Darabaneanu, S.; Bosse, C.; Keller, A.; Meyer, W.; Gerber, W.D. Disease Duration of Episodic Migraine Correlates with Modified Amplitudes and Habituation of Contingent Negative Variation. *J. Neural Transm.* **2015**, *122*, 877–885. [[CrossRef](#)]
39. Siniatchkin, M.; Gerber, W.D.; Kropp, P.; Vein, A. Contingent Negative Variation in Patients with Chronic Daily Headache. *Cephalalgia* **1998**, *18*, 565–569. [[CrossRef](#)]
40. Siniatchkin, M.; Gerber, W.D.; Kropp, P.; Voznesenskaya, T.; Vein, A.M. Are the Periodic Changes of Neurophysiological Parameters during the Pain-Free Interval in Migraine Related to Abnormal Orienting Activity? *Cephalalgia* **2000**, *20*, 20–29. [[CrossRef](#)]
41. Siniatchkin, M.; Kropp, P.; Gerber, W.D.; Stephani, U. Migraine in Childhood—Are Periodically Occurring Migraine Attacks Related to Dynamic Changes of Cortical Information Processing? *Neurosci. Lett.* **2000**, *279*, 1–4. [[CrossRef](#)]
42. Siniatchkin, M.; Andrasik, F.; Kropp, P.; Niederberger, U.; Strenge, H.; Averkina, N.; Lindner, V.; Stephani, U.; Gerber, W.D. Central Mechanisms of Controlled-Release Metoprolol in Migraine: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Cephalalgia* **2007**, *27*, 1024–1032. [[CrossRef](#)]
43. Siniatchkin, M.; Gerber-Von Müller, G.; Darabaneanu, S.; Petermann, F.; Stephani, U.; Gerber, W.D.W. Behavioural Treatment Programme Contributes to Normalization of Contingent Negative Variation in Children with Migraine. *Cephalalgia* **2011**, *31*, 562–572. [[CrossRef](#)]
44. Keller, A.; Meyer, B.; Wöhlbier, H.G.; Overath, C.H.; Kropp, P. Migraine and Meditation: Characteristics of Cortical Activity and Stress Coping in Migraine Patients, Meditators and Healthy Controls—An Exploratory Cross-Sectional Study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2016**, *41*, 307–313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Meyer, B.; Keller, A.; Wöhlbier, H.G.; Overath, C.H.; Müller, B.; Kropp, P. Progressive Muscle Relaxation Reduces Migraine Frequency and Normalizes Amplitudes of Contingent Negative Variation (CNV). *J. Headache Pain* **2016**, *17*, 37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Pelayo-González, H.J.; Reyes-Meza, V.; Méndez-Balbuena, I.; Méndez-Díaz, O.; Trenado, C.; Ruge, D.; García-Aguilar, G.; López-Cortés, V.A. Quantitative Electroencephalographic Analysis in Women with Migraine during the Luteal Phase. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 7443. [[CrossRef](#)]
47. Kropp, P.; Kirbach, U.; Detlefsen, J.O.; Siniatchkin, M.; Gerber, W.D.; Stephani, U.; Kropp, P.; Kirbach, U. Slow Cortical Potentials in Migraine: A Comparison of Adults and Children. *Cephalalgia* **1999**, *19*, 60–64. [[CrossRef](#)]
48. Siniatchkin, M.; Kirsch, E.; Kropp, P.; Stephani, U.; Gerber, W.D. Slow Cortical Potentials in Migraine Families. *Cephalalgia* **2000**, *20*, 881–892. [[CrossRef](#)]
49. Kyu, H.H.; Pinho, C.; Wagner, J.A.; Brown, J.C.; Bertozzi-Villa, A.; Charlson, F.J.; Coffeng, L.E.; Dandona, L.; Erskine, H.E.; Ferrari, A.J.; et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries among Children and Adolescents between 1990 and 2013: Findings from the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr.* **2013**, *170*, 267–287. [[CrossRef](#)]
50. Kropp, P.; Siniatchkin, M.; Stephani, U.; Gerber, W.D. Migraine—Evidence for a Disturbance of Cerebral Maturation in Man? *Neurosci. Lett.* **1999**, *276*, 181–184. [[CrossRef](#)]
51. Bender, S.; Weisbrod, M.; Just, U.; Pfüller, U.; Parzer, P.; Resch, F.; Oelkers-Ax, R. Lack of Age-Dependent Development of the Contingent Negative Variation (CNV) in Migraine Children? *Cephalalgia* **2002**, *22*, 132–136. [[CrossRef](#)]
52. Oelkers-Ax, R.; Schmidt, K.; Bender, S.; Reimer, I.; Möhler, E.; Knauss, E.; Resch, F.; Weisbrod, M. Longitudinal Assessment of Response Preparation and Evaluation in Migraine Gives Evidence for Deviant Maturation. *Cephalalgia* **2008**, *28*, 237–249. [[CrossRef](#)]
53. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Schoenen, J. β Blockers and the Central Nervous System. *Cephalalgia* **1986**, *6*, 47–54. [[CrossRef](#)]
55. Dixon, R. Measuring Event-Related Potentials. *Cephalalgia* **1999**, *19*, 29–31. [[CrossRef](#)]
56. Nagel-Leiby, S.; Welch, K.M.A.; Grunfeld, S.; Brown, E.; D'andrea, G. Event-Related Slow Potentials and Associated Catecholamine Function in Migraine. *Cephalalgia* **1990**, *10*, 317–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Siniatchkin, M.; Averkina, N.; Gerber, W.D. Relationship between Precipitating Agents and Neurophysiological Abnormalities in Migraine. *Cephalalgia* **2006**, *26*, 457–465. [[CrossRef](#)]
58. Darabaneanu, S.; Kropp, P.; Niederberger, U.; Strenge, H.; Gerber, W.D. Effects of Pregnancy on Slow Cortical Potentials in Migraine Patients and Healthy Controls. *Cephalalgia* **2008**, *28*, 1053–1060. [[CrossRef](#)]
59. Mulder, E.; Linssen, W.H.J.P.; De Geus, E.J.C. Reduced Sensory Anticipation in Migraine. *Psychophysiology* **2002**, *39*, 166–174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Schoenen, J.; de Noordhout, M.; Timsit-Berthier, M.; Timsit, M. Contingent Negative Variation and Efficacy of Beta-Blocking Agents in Migraine. *Cephalalgia* **1986**, *6*, 229–233. [[CrossRef](#)]

61. de Tommaso, M.; Guido, M.; Sardaro, M.; Serpino, C.; Vecchio, E.; De Stefano, G.; Di Claudio, T.; Specchio, L.M.; Livrea, P. Effects of Topiramate and Levetiracetam vs. Placebo on Habituation of Contingent Negative Variation in Migraine Patients. *Neurosci. Lett.* **2008**, *442*, 81–85. [[CrossRef](#)]
62. Göbel, H.; Krapat, S.; Ensink, F.M.; Soyka, D. Comparison of Contingent Negative Variation Between Migraine Interval and Migraine Attack before and after Treatment with Sumatriptan. *Headache J. Head Face Pain* **1993**, *33*, 570–572. [[CrossRef](#)]
63. Mulder, E.; Linszen, W.; Passchier, J.; De Geus, E.C. Interictal and Postictal Contingent Negative Variation in Migraine without Aura. *Headache* **2001**, *41*, 72–78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Gerber, W.D.; Stephani, U.; Kirsch, E.; Kropp, P.; Siniatchkin, M. Slow Cortical Potentials in Migraine Families Are Associated with Psychosocial Factors. *J. Psychosom. Res.* **2002**, *52*, 215–222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Siniatchkin, M.; Kropp, P.; Gerber, W.D. Contingent Negative Variation in Subjects at Risk for Migraine without Aura. *Pain* **2001**, *94*, 159–167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Bender, S.; Weisbrod, M.; Resch, F.; Oelkers-Ax, R. Stereotyped Topography of Different Elevated Contingent Negative Variation Components in Children with Migraine without Aura Points towards a Subcortical Dysfunction. *Pain* **2007**, *127*, 221–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Siniatchkin, M.; Hierundar, A.; Kropp, P.; Kuhnert, R.; Gerber, W.D.; Stephani, U. Self-Regulation of Slow Cortical Potentials in Children with Migraine: An Exploratory Study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2000**, *25*, 13–32. [[CrossRef](#)]
68. Müller, B.W.; Sartory, G.; Tackenberg, A. The Movement-Related Potential in Children with Migraine and Tension-Type Headache. *Cephalalgia* **2002**, *22*, 125–131. [[CrossRef](#)]
69. Kropp, P.; Siniatchkin, M.; Gerber, W.D. On the Pathophysiology of Migraine—Links for “Empirically Based Treatment” with Neurofeedback. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2002**, *27*, 203–213. [[CrossRef](#)]
70. Babiloni, C.; Arendt-Nielsen, L.; Pascual-Marqui, R.D.; Rossini, P.M.; Brancucci, A.; Del Percio, C.; Babiloni, F.; Sabbatini, G.; Chen, A.C.N. Cortical Sensorimotor Interactions during the Expectancy of a Go/No-Go Task: Effects of Painful Stimuli. *Behav. Neurosci.* **2004**, *118*, 925–935. [[CrossRef](#)]
71. Ozkan, M.; Teber, S.T.; Deda, G. Electroencephalogram Variations in Pediatric Migraines and Tension-Type Headaches. *Pediatr. Neurol.* **2012**, *46*, 154–157. [[CrossRef](#)]
72. Timsit, M.; Timsit-Berthier, M.; Schoenen, J.; Maertens de Noordhout, A. Interet De L’etude de La VNC Dans Les Migraines Et Les Cephalées de Tension. *Rev. D’electroencéphalographie Neurophysiol. Clin.* **1978**, *17*, 259–270. [[CrossRef](#)]
73. Gerber, W.D.; Kropp, P. Migr/Ine Als Reizverarbeitungsstörung? Untersuchungen, Empirische Variation, Contingenten Negativen. *Schmerz* **1993**, *7*, 280–286. [[CrossRef](#)]
74. Kropp, P.; Linstedt, U.; Gerber, W.D. Migräne. Die Dauer Der Erkrankung Beeinflusst Amplitude Und Habituation Ereigniskorrelierter Potenziale. *Schmerz* **2005**, *19*, 489–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Meyer, B.; Keller, A.; Müller, B.; Wöhlbier, H.G.; Kropp, P.B.; Meyer, A.; Keller, B.; Müller, H.-G.; Wöhlbier, P. Kropp Institut Für Medizinische Psychologie Und Medizinische Soziologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland Progressive Muskelrelaxation Nach Jacobson Bei Der Migräneprophylaxe Klinisch. *Schmerz* **2018**, *32*, 250–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Schoenen, J. Contingent Negative Variation: Methods and Potential Interest in Headache. *Cephalalgia* **1993**, *13*, 28–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Gerber, W.D.; Schoenen, J. Biobehavioral Correlates in Migraine: The Role of Hypersensitivity and Information-Processing Dysfunction. *Cephalalgia* **1998**, *18* (Suppl. S21), 5–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Coppola, G.; Schoenen, J. Cortical Excitability in Chronic Migraine. *Curr. Pain Headache Rep.* **2012**, *16*, 93–100. [[CrossRef](#)]
79. Smite, M.G.; van der Meer, Y.G.; Pfeil, J.P.J.M.; Rijniere, J.J.M.M.; Vos, A.J.M. Perimenstrual Migraine: Effect of Estraderm TTSr and the Value of Contingent Negative Variation and Exteroceptive Temporalis Muscle Suppression Test. *Headache J. Head Face Pain* **1994**, *34*, 103–106. [[CrossRef](#)]
80. Bender, S.; Oelkers-Ax, R.; Resch, F.; Weisbrod, M. Frontal Lobe Involvement in the Processing of Meaningful Auditory Stimuli Develops during Childhood and Adolescence. *Neuroimage* **2006**, *33*, 759–773. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Lev, R.; Granovsky, Y.; Yarnitsky, D. Enhanced Pain Expectation in Migraine: EEG-Based Evidence for Impaired Prefrontal Function. *Headache* **2013**, *53*, 1054–1070. [[CrossRef](#)]
82. Besken, E.; Pothmann, R.; Sartory, G. Contingent Negative Variation in Childhood Migraine. *J. Psychophysiol.* **1993**, *11*, 138–146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Ahmed, I. Contingent Negative Variation in Migraine: Effect of Beta Blocker Therapy. *Clin. EEG Neurosci.* **1999**, *30*, 21–23. [[CrossRef](#)]
84. Hamerla, G.; Kropp, P.; Meyer, B.; Rocco, A.; Jürgens, T.P.; Walter, U. Midbrain Raphe Hypochoogenicity in Migraineurs: An Indicator for the Use of Analgesics but Not Triptans. *Cephalalgia* **2017**, *37*, 1057–1066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. De Noordhout, A.M.; Timsit-Berthier, M.; Timsit, M.; Schoenen, J. Effects of β Blockade on Contingent Negative Variation in Migraine. *Ann. Neurol.* **1987**, *21*, 111–112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Kropp, P.; Kiewitt, A.; Göbel, H.; Vetter, P.; Gerber, W.D. Reliability and Stability of Contingent Negative Variation. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2000**, *25*, 33–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Bender, S.; Weisbrod, M.; Bornfleth, H.; Resch, F.; Oelkers-Ax, R. How Do Children Prepare to React? Imaging Maturation of Motor Preparation and Stimulus Anticipation by Late Contingent Negative Variation. *Neuroimage* **2005**, *27*, 737–752. [[CrossRef](#)]

88. Kropp, P.; Brecht, I.B.; Niederberger, U.; Kowalski, J.; Schröder, D.; Thome, J.; Meyer, W.; Wallasch, T.M.; Hilgendorf, I.; Gerber, W.D. Time-Dependent Post-Imperative Negative Variation Indicates Adaptation and Problem Solving in Migraine Patients. *J. Neural Transm.* **2012**, *119*, 1213–1221. [[CrossRef](#)]
89. Overath, C.H.; Darabaneanu, S.; Evers, M.C.; Gerber, W.D.; Graf, M.; Keller, A.; Niederberger, U.; Schäl, H.; Siniatchkin, M.; Weisser, B. Does an Aerobic Endurance Programme Have an Influence on Information Processing in Migraineurs? *J. Headache Pain* **2014**, *15*, 11. [[CrossRef](#)]
90. Rohrbaugh, J.W.; Syndulko, K.; Lindsley, D.B. Brain Wave Components of the Contingent Negative Variation in Humans. *Science* **1976**, *191*, 1055–1057. [[CrossRef](#)]
91. Loveless, N.E.; Sanford, A.J. Slow Potential Correlates of Preparatory Set. *Biol. Psychol.* **1974**, *1*, 303–314. [[CrossRef](#)]
92. Brunia, C.H.M.; Hackley, S.A.; van Boxtel, G.J.M.; Kotani, Y.; Ohgami, Y. Waiting to Perceive: Reward or Punishment? *Clin. Neurophysiol.* **2011**, *122*, 858–868. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Lin, H.; Gao, H.; You, J.; Liang, J.; Ma, J.; Yang, N.; Xu, H.; Jin, H. Larger N2 and Smaller Early Contingent Negative Variation during the Processing of Uncertainty about Future Emotional Events. *Int. J. Psychophysiol.* **2014**, *94*, 292–297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Carretié, L.; Mercado, F.; Hinojosa, J.A.J.A.; Martín-Loeches, M.; Sotillo, M. Valence-Related Vigilance Biases in Anxiety Studied through Event-Related Potentials. *J. Affect. Disord.* **2004**, *78*, 119–130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Baas, J.M.P.; Kenemans, J.L.; Böcker, K.B.E.; Verbaten, M.M. Threat-Induced Cortical Processing and Startle Potentiation. *Neuroreport* **2002**, *13*, 133–137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Böcker, K.B.E.; Baas, J.M.P.; Kenemans, J.L.; Verbaten, M.N. Stimulus-Preceding Negativity Induced by Fear: A Manifestation of Affective Anticipation. *Int. J. Psychophysiol.* **2001**, *43*, 77–90. [[CrossRef](#)]
97. Piedimonte, A.; Guerra, G.; Vighetti, S.; Carlino, E. Measuring Expectation of Pain: Contingent Negative Variation in Placebo and Nocebo Effects. *Eur. J. Pain* **2017**, *21*, 874–885. [[CrossRef](#)]
98. Babiloni, C.; Pizzella, V.; Romani, G.L.; Torquati, K.; Arendt-Nielsen, L.; Chen, A.C.N.; Brancucci, A.; Tecchio, F.; Zappasodi, F.; Rossini, P.M. Contingent Negative Variation in the Parasyllvian Cortex Increases during Expectancy of Painful Sensorimotor Events: A Magnetoencephalographic Study. *Behav. Neurosci.* **2005**, *119*, 491–502. [[CrossRef](#)]
99. Brown, C.A.; Seymour, B.; Boyle, Y.; El-Deredy, W.; Jones, A.K.P. Modulation of Pain Ratings by Expectation and Uncertainty: Behavioral Characteristics and Anticipatory Neural Correlates. *Pain* **2008**, *135*, 240–250. [[CrossRef](#)]
100. Tandon, O.P.; Kumar, S. Contingent Negative Variation Response in Chronic Pain Patients. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* **1996**, *40*, 257–261.
101. Kaji, R.; Ikeda, A.; Ikeda, T.; Kubori, T.; Mezaki, T.; Kohara, N.; Kanda, M.; Nagamine, T.; Honda, M.; Rothwell, J.C.; et al. Physiological Study of Cervical Dystonia. Task-Specific Abnormality in Contingent Negative Variation. *Brain* **1995**, *118*, 511–522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Schoenen, J. Deficient Habituation of Evoked Cortical Potentials in Migraine: A Link between Brain Biology, Behavior and Trigeminovascular Activation? *Biomed. Pharmacother.* **1996**, *50*, 71–78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Judit, Á.; Sándor, P.; Schoenen, J. Habituation of Visual and Intensity Dependence of Auditory Evoked Cortical Potentials Tends to Normalize Just before and during the Migraine Attack. *Cephalalgia* **2000**, *20*, 714–719. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Nagai, Y.; Critchley, H.D.; Featherstone, E.; Fenwick, P.B.C.; Trimble, M.R.; Dolan, R.J. Brain Activity Relating to the Contingent Negative Variation: An fMRI Investigation. *Neuroimage* **2004**, *21*, 1232–1241. [[CrossRef](#)]
105. Coppola, G.; Di Lorenzo, C.; Schoenen, J.; Pierelli, F. Habituation and Sensitization in Primary Headaches. *J. Headache Pain* **2013**, *14*, 65. [[CrossRef](#)]
106. Deen, M.; Christensen, C.E.; Hougaard, A.; Hansen, H.D.; Knudsen, G.M.; Ashina, M. Serotonergic Mechanisms in the Migraine Brain—A Scope Review. *Cephalalgia* **2017**, *37*, 251–264. [[CrossRef](#)]
107. Evers, S.; Quibeldey, F.; Grottemeyer, K.H.; Suhr, B.; Husstedt, I.W. Dynamic Changes of Cognitive Habituation and Serotonin Metabolism during the Migraine Interval. *Cephalalgia* **1999**, *19*, 485–491. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Welch, K.M. Brain Hyperexcitability: The Basis for Antiepileptic Drugs in Migraine Prevention. *Headache* **2005**, *45*, S25–S32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Nappi, R.E.; Tiranini, L.; Sacco, S.; De Matteis, E.; De Icco, R.; Tassorelli, C. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells* **2022**, *11*, 1355. [[CrossRef](#)]
110. Vetvik, K.G.; MacGregor, E.A. Menstrual Migraine: A Distinct Disorder Needing Greater Recognition. *Lancet Neurol.* **2021**, *20*, 304–315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
111. Xie, J.; Lu, Y.; Li, J.; Zhang, W. Alpha Neural Oscillation of Females in the Luteal Phase Is Sensitive to High Risk during Sequential Risk Decisions. *Behav. Brain Res.* **2021**, *413*, 113427. [[CrossRef](#)]
112. Welch, K.M.A.; Brandes, J.L.; Berman, N.E.J. Mismatch in How Oestrogen Modulates Molecular and Neuronal Function May Explain Menstrual Migraine. *Neurol. Sci.* **2006**, *27*, 190–192. [[CrossRef](#)]
113. Todd, C.; Lagman-Bartolome, A.M.; Lay, C. Women and Migraine: The Role of Hormones. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2018**, *18*, 42. [[CrossRef](#)]
114. Pakalnis, A. Migraine and Hormones. *Semin. Pediatr. Neurol.* **2016**, *23*, 92–94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Sauro, K.M.; Becker, W.J. The Stress and Migraine Interaction. *Headache* **2009**, *49*, 1378–1386. [[CrossRef](#)]

116. Nosedá, R.; Kainz, V.; Borsook, D.; Burstein, R. Neurochemical Pathways That Converge on Thalamic Trigeminovascular Neurons: Potential Substrate for Modulation of Migraine by Sleep, Food Intake, Stress and Anxiety. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e103929. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Barbanti, P.; Brighina, F.; Egeo, G.; Di Stefano, V.; Silvestro, M.; Russo, A. Migraine as a Cortical Brain Disorder. *Headache* **2020**, *60*, 2103–2114. [[CrossRef](#)]
118. Barbanti, P.; Fofi, L.; Aurilia, C.; Egeo, G. Does the Migraine Attack Start in the Cortex and Is the Cortex Critical in the Migraine Process? *Neurol. Sci.* **2019**, *40*, 31–37. [[CrossRef](#)]
119. Welch, K.M.A. Migraine: A Biobehavioral Disorder. *Arch. Neurol.* **1987**, *44*, 323–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Maleki, N.; Becerra, L.; Borsook, D. Migraine: Maladaptive Brain Responses to Stress. *Headache* **2012**, *52* (Suppl. S2), 102–106. [[CrossRef](#)]
121. Minen, M.T.; De Dhaem, O.B.; Van Diest, A.K.; Powers, S.; Schwedt, T.J.; Lipton, R.; Silbersweig, D. Migraine and Its Psychiatric Comorbidities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2016**, *87*, 741–749. [[CrossRef](#)]
122. Karimi, L.; Wijeratne, T.; Crewther, S.G.; Evans, A.E.; Ebaid, D.; Khalil, H. The Migraine-Anxiety Comorbidity Among Migraineurs: A Scope Review. *Front. Neurol.* **2021**, *11*, 613372. [[CrossRef](#)]
123. Amozegar, F. Depression Comorbidity in Migraine. *Int. Rev. Psychiatry* **2017**, *29*, 504–515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Yalınay Dikmen, P.; Onur Aysevener, E.; Kosak, S.; Ilgaz Aydınlar, E.; Sağduyu Kocaman, A. Relationship between MIDAS, Depression, Anxiety and Alexithymia in Migraine Patients. *Acta Neurol. Belg.* **2020**, *120*, 837–844. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Chu, H.-T.; Liang, C.S.; Lee, J.T.; Yeh, T.C.; Lee, M.S.; Sung, Y.F.; Yang, F.C. Associations Between Depression/Anxiety and Headache Frequency in Migraineurs: A Cross-Sectional Study. *Headache* **2018**, *58*, 407–415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
126. Zhang, Q.; Shao, A.; Jiang, Z.; Tsai, H.; Liu, W. The Exploration of Mechanisms of Comorbidity between Migraine and Depression. *J. Cell. Mol. Med.* **2019**, *23*, 4505–4513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
127. Sándor, P.S.; Áfra, J.; Proietti-Cecchini, A.; Albert, A.; Schoenen, J. Familial Influences on Cortical Evoked Potentials in Migraine. *Neuroreport* **1999**, *10*, 1235–1238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Segalowitz, S.J.; Davies, P.L. Charting the Maturation of the Frontal Lobe: An Electrophysiological Strategy. *Brain Cogn.* **2004**, *55*, 116–133. [[CrossRef](#)]
129. Bahra, A.; Matharu, M.S.; Buchet, C.; Frackowiak, R.S.J.; Goadsby, P.J. Brainstem Activation Specific to Migraine Headache. *Lancet* **2001**, *357*, 1016–1017. [[CrossRef](#)]
130. Gómez, C.M.; Marco, J.; Grau, C. Preparatory Visuo-Motor Cortical Network of the Contingent Negative Variation Estimated by Current Density. *Neuroimage* **2003**, *20*, 216–224. [[CrossRef](#)]
131. Rohrbaugh, J.W.; Gaillard, A.K. Sensory and Motor Aspects of the Contingent Negative Variation. In *Advances in Psychology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1983; Volume 10, pp. 269–310.

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Universidad
Rey Juan Carlos