

*Universidad Nacional de Córdoba, Doctorado en Neurociencias,
Facultad de Ciencias Químicas.*



*Trastornos en la percepción del tiempo y
repercusión en la calidad de vida de los
pacientes con migraña crónica*

Tesista: Sebastian Villate, Médico Neurólogo.

Director: Dr. Federico Buonanotte

*Comisión de seguimiento:
Dr. Mario Eduardo Guido
Dr. Hugo M. Díaz Fajreldines*

*A mi madre, la persona que me enseñó la belleza del conocimiento.
A mi compañera, por presenciar el esfuerzo e incentivarme a seguir a delante.*

ÍNDICE:

Lista de abreviaciones:	4
Resumen:	5
Introducción:	6
Abordaje filosófico del dolor:	6
Migraña:	10
Clínica de la migraña:	11
Clasificación de la migraña :	13
Calidad de vida en pacientes con migraña:	14
Patogenia de la migraña:	16
Dopamina, cerebro y conducta:	21
Sistemas dopaminérgicos:	24
Metabolismo de la dopamina:	24
Receptores dopaminérgicos:	26
Vías dopaminérgicas:	27
Dopamina y procesos cognitivos:	28
Tiempo subjetivo: capacidad cognitiva para medir el paso del tiempo:	29
Estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento de percepción temporal:	30
Mediadores químicos que participan:	31
Percepción temporal y psicología cognitiva:	32
Patologías que alteran la percepción del tiempo:	35
Objetivos:	36
Metodología:	36
Muestra:	37
Instrumentos de la investigación:	38
Reproducción de tiempos:	39
Evaluación de calidad de vida:	40
Escala de depresión y ansiedad:	41
Percepción interna de tiempo:	42
Procedimiento:	42
Análisis estadístico:	42
<u>Resultados:</u>	
1. Características de la percepción del tiempo en pacientes con migraña crónica y episódica:	43
1.a Análisis estadístico de las reproducciones:	43
1.b Evaluación de aprendizaje:	52
1.c Análisis estadístico de la batería percepción interna del tiempo:	54
1.d Correlación entre las reproducciones y la batería de percepción interna de tiempo:	56
1.e Análisis de reproducciones de acuerdo a la edad:	56
1.f Análisis de la percepción interna de tiempo de acuerdo a la edad:	59
2. Correlación entre reproducciones de los pacientes migrañosos crónicos y BAI, BDI y SF36:	60
2.a Evaluación de las escalas de BDI y BAI y su correlación con las reproducciones:	61
2.b Análisis de la batería SF36 y su correlación con las reproducciones temporales:	64
2.c Correlación entre BDI, BAI y SF36 con la escala de percepción interna de tiempo:	65
Discusión:	67
Puntos destacados de la presentación:	84
Conclusión:	85
Esquema de las conclusiones:	86
Publicaciones:	86
Bibliografía:	87
Anexo 1: Metodología y análisis estadístico detallado:	104
Anexo 2: Detalles de los cálculos estadísticos al comparar las reproducciones entre los grupos:	108

LISTADO DE ABREVIACIONES

ADN: ácido desoxirribonucleico
AMPc: adenosina monofosfato cíclico
ANOVA. Analysis of variance
ATP: adenosina trifosfato
BAI: Beck Anxiety Inventory
BDI: Beck Depression Inventory
C: control
CA: coeficiente de asimetría
CGRP: del inglés calcitonin gene related peptide
CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición
COMT: catecol-O-metiltransferasa
Cu: curtosis
CVD: calidad de vida (CDV)
DOPAC: ácido dihidroxifenilacético
DRD1: receptores de dopamina tipo 1
DRD2: receptores de dopamina tipo 2
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG: electroencefalograma
EP: enfermedad de Parkinson
FLAIR: recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR, del inglés: FLuid-Attenuated Inversion Recovery
GABA: ácido gamma-aminobutírico
HVA: ácido homovanílico
IASP: International Association for the Study of Pain
IC: intervalo de confianza
ICHD-III: International Headache Disorders 3er edition
L-DOPA: levo dihidroxifenilalanina
LED: Listado para el Episodio Depresivo
MAO- B: monoaminoxidasa B
MAO-A: monoamino-oxidasa, en particular por la forma A
MC: migraña crónicas
MCM-II: Inventario Clínico Multiaxial de Millon
ME: migrañosos episódicos
MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
MTHFR: Metilentetrahidrofolato reductasa
NAD+: nicotin adenin dinucleótido en su forma oxidada
OI: oliva inferior
OR: odds ratio
PET: tomografía por emisión de positrones
RP: razón de prevalencia
RMF: resonancia magnética funcional
SF36: Health status questionnaire.
SGPA: sustancia gris periacueductal
SNC: Sistema Nervioso Central
SPECT: tomografía computada por emisión de fotón único
STAI: State-Trait Anxiety Inventory
T2: secuencia de resonancia magnética.
TH: tirosina hidroxilasa
VTA: área ventral tegmental
WHO: World Health Organization

RESUMEN:

El tiempo ha sido un t3pico de inter3s para la humanidad a lo largo de la historia. Este a su vez, gracias a la evoluci3n de la ciencia, se constituy3 como un 3rea cient3fica con m3ltiples aristas. La relaci3n que mantiene el cuerpo humano y el tiempo es un tema de estudio amplio y es por esto que se distinguen al menos dos puntos: la cronometr3a y la cronobiolog3a. Esta 3ltima constituye la rama de la biolog3a que estudia los procesos vivos en funci3n de tiempo; mientras que la primera constituye la capacidad para cuantificar, en forma inconsciente o consciente, cuanto tiempo ha pasado entre 2 eventos y genera incertidumbre ante la hip3tesis de una supuesta estructura que funcione como reloj en el cerebro. Actualmente esta idea fue reemplazada por la concepci3n de una red en donde varias 3reas cerebrales participan para lograr esta funci3n. Los argumentos de este cambio te3rico fueron los reportes de casos donde se comunicaba la presencia de alteraciones cronom3tricas en determinadas patolog3as. Las distintas enfermedades, entre otros determinantes, colocaron a la dopamina como el neurotransmisor responsable de la cuantificaci3n temporal. La dopamina tambi3n se encuentra implicada en la fisiopatogenia de la migra3a. En este trabajo de tesis se plante3 como objetivo general evaluar la capacidad de percibir el tiempo en pacientes con migra3a cr3nica, y su repercusi3n en la calidad de vida comparada con migra3as epis3dicas y un grupo control; entre los objetivos espec3ficos, identificar las caracter3sticas en la percepci3n del tiempo en migra3as cr3nicas y epis3dicas; evaluar la calidad de vida en los pacientes con migra3a cr3nica y epis3dica y la relaci3n con la capacidad de estimar el paso del tiempo; por 3ltimo, vincular la percepci3n de tiempo y la calidad de vida. Para esto se evalu3 la capacidad de percibir el tiempo en sujetos adultos con migra3a cr3nica y epis3dica mediante la comparaci3n con un grupo control; tambi3n se estudi3 la calidad de vida en los 3 grupos. Para esto se utilizaron una bater3a de reproducci3n de tiempos en el rango de segundos (3000, 5000, 7000, 10000 y 12000 ms), el cuestionario SF36 de calidad de vida, inventario de Beck de ansiedad y depresi3n (BAI, BDI), bater3a de ansiedad STAI y la escala de percepci3n interna de tiempo. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes migra3osos epis3dicos sobrerreprodujeron todos los tiempos testeado sin significancia estad3stica respecto de los sujetos control a excepci3n del intervalo de 12000 ms donde se constat3 anticipaci3n. Los pacientes migra3osos cr3nicos tambi3n mostraron prolongaciones al reproducir los intervalos de 3000 ($p=.007$) y 5000 ($p=.04$) ms, en forma significativa. La bater3a de tiempo interno no mostr3 diferencias entre los distintos subgrupos ni correlaci3n con las reproducciones; tampoco se observ3 correlaci3n con las bater3as SF36, BDI, BAI y STAI. En conclusi3n los pacientes con migra3a cr3nica presentan sobrerreproducciones temporales las cuales mantienen un error constante y una baja exactitud; esto sumado a la falta de aprendizaje podr3a indicar cierta forma de inflexibilidad mental, hallazgo frecuente en pacientes con altos niveles de neuroticismo generado por cuadros dolorosos cr3nicos. Se requerir3n m3s estudios para evaluar que sucede con segmentos de mayor magnitud a estimar y as3 ver si influyen o no en la vida diaria.

INTRODUCCIÓN:

La sensación del paso del tiempo comparte con el dolor como así también con la subjetividad de calidad de vida, la característica de ser estados reales, internos y privados a los que solamente una persona tiene acceso. Intentar representar la experiencia de “que tan dolorosa” es una cefalea o la “lentitud” con la que el tiempo pasa mientras se espera a la luz verde del semáforo sería dificultoso y prácticamente improbable de reproducir en un tercero (Ramachandran, 1997).

Al interrogarnos acerca de qué son estas sensaciones, cómo nuestro cerebro las contiene, y el porque de tanta diversidad entre personas se grafica el dilema entre los estados mentales y los estados físicos o cerebrales y por consiguiente la problemática filosófica entre el cuerpo y la mente (Chalmers, 2002).

Bajo la premisa anterior se puede resumir que tanto la sensación dolorosa como la percepción del tiempo son estados mentales. El modo en que la experiencia de dolor se presenta en la conciencia puede variar significativamente entre individuos; lo que determina que esta cefalea es “mi típica crisis de migraña” son las particularidades fenomenológicas, cualitativas, que distinguen la experiencia consciente de las demás. La ciencia puede abordar como se genera el dolor, al estimularse un receptor puntual y ser conducido a nuestro cerebro, pero deja sin explicación a la subjetividad interpersonal de la experiencia que este dolor representa. En el caso de la percepción del tiempo es aún mas complejo ya que se desconoce si tenemos receptores que recolecten información temporal (Ramachandran, 1997; Broncano 1995).

Sabemos que la dopamina participa en la génesis del dolor en el caso de la migraña y otros cuadros dolorosos, asimismo es considerado el neurotransmisor encargado en parte del funcionamiento del reloj biológico; aunque son conocidas las alteraciones en cuanto a estimaciones temporales que acarrear las disfunciones dopaminérgicas, (Akerman 2007), ¿son las personas conscientes de esto? ¿podrían ser intolerantes a las esperas los pacientes migrañosos por percibir diferente el paso del tiempo? más importante aún ¿repercute en su calidad de vida?

ABORDAJE FILOSÓFICO DEL DOLOR:

Los seres humanos nos relacionamos entre sí y con el mundo que nos rodea gracias a nuestras percepciones. La percepción esencialmente es una actividad en donde uno recaba información acerca del ambiente externo y del corporal interno en tiempo real; resulta en la categorización conceptual del objeto o condición percibidos en primera instancia: el resultado típico de un proceso perceptual es el colocar el objeto percibido bajo un concepto sensoperceptivo (Redolar 2014; Addis 1986).

El dolor es parte del espectro de las condiciones percibidas por el hombre. Se entiende como dolor a la sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior (Argente, 2006). El dolor como tal ha sido analizado por la filosofía, puntualmente por la filosofía de la percepción y de la mente, llevando así a la fundamentación de diversas teorías que plantean múltiples interrogantes y construcciones en cuanto a su definición. Por un lado el realismo directo establece

que la percepción sensorial capta de un modo directo la existencia y naturaleza del mundo físico circundante. Los objetos físicos pueden existir y retener por lo menos algunas de sus propiedades que percibimos, incluso cuando lo dejamos de hacer, de forma directa. En el extremo opuesto, el realismo indirecto, establece que al percibir se crea un estado perceptivo que tiene su propia naturaleza única y distinta, lo cual se considera un objeto intermedio entre el perceptor y el objeto (Sagüillo 2001; Aydede 2009).

Una de las teorías directas es la llamada *Concepción de sentido común del dolor*, esta trata a los dolores como datos espacialmente localizados en regiones corporales o como condiciones particulares de partes del cuerpo dotadas de características espaciotemporales. Los dolores son como objetos físicos o condiciones específicas de objetos físicos. Esta teoría deja bien en claro que pese a considerarse al dolor como un objeto físico no considera como sinónimo a las condiciones físicas que puedan generar el dolor en una parte corporal determinada. También establece que el dolor es un estado psicológico, por lo tanto su punto de tensión se encuentra al intentar establecer donde está el dolor, es decir, en la parte afectada o es un proceso mental y por lo tanto sería sustrato del cerebro. El punto de acuerdo se establece al concluir que el dolor puede generarse en una parte corpórea, que no necesariamente tiene que haber un objeto físico que la cause, y se debe tener una conciencia de acceso para poder reportarlo (Aydede 2016).

La teoría perceptual del dolor constituye otra corriente del realismo directo, pesa a tener versiones indirectas. Esta considera al dolor como a un fenómeno extramental; sentir dolor normalmente involucra la percepción de algo en el mismo modo en que uno percibe una manzana roja cuando la ve bajo buenas condiciones de iluminación; involucra exterocepción. De acuerdo a los teóricos perceptuales, cuando uno siente, por ejemplo, un dolor agudo en el dorso de la mano, uno percibe alguna característica física o condición de su propia mano. La modalidad adecuada para esta percepción es la somatosensorial. La mayoría de los teóricos perceptuales identifican esta característica con daño tisular o alguna condición del tejido que probablemente resultaría en daño si la condición se mantuviera. De un modo más abstracto, refiere a algún tipo de desorden físico debido a algún trauma tisular, irritación, inflamación, o alguna condición patológica similar. También es posible identificar el objeto de la percepción en el dolor con la activación de nociceptores que inervan el tejido dañado o irritado. Esta teoría considera al dolor como a una forma de percepción igual a la visión, el tacto, el gusto, etc., para esto define a estos objetos de percepción como objetos públicos y capaces de existir por si mismos sin la percepción de nadie más. La teoría del sentido común indica que el dolor al ser un estado mental es privado, subjetivo, omnisciente, y fuente de conocimiento incorregible; con lo cual sentir el dolor no podría compararse desde un punto de vista con la percepción visual de una manzana, por lo tanto, no puede ser una percepción genuina sin que la manifieste el perceptor. La respuesta que los teóricos perceptuales aplican a esta resistencia es que se emplea el concepto de dolor principalmente a la experiencia perceptual que estamos teniendo, no al objeto de la experiencia, por ejemplo, el daño tisular. En otras palabras, dolor indica una experiencia subjetiva, existe en la medida en que uno lo posee: los dolores son estados o eventos mentales, de allí que son esencialmente mente-dependientes. Esta teoría entra en conflicto al considerar al dolor como un fenómeno extramental

y mente-dependiente a la vez, y por otra parte, como la teoría de sentido común, problematiza el lugar en donde se encontraría el dolor. Este último punto lo resuelve en forma similar a la teoría del sentido común al estipular que existen dos tipos de atribución de propiedad: la atribución de una experiencia (mental) y la atribución de un daño tisular a una parte del cuerpo (Aydede 2016).

Por el lado del realismo indirecto, la *Teoría de los datos sensoriales* establece que percibimos el mundo extra-mental indirectamente, en virtud de ser directamente conscientes de intermediarios. Los intermediarios son datos fenomenológicos o mentales, habitualmente llamados datos de los sentidos. Los datos sensoriales son inherentes a nuestra consciencia: no existen antes de los propios órganos de los sentidos. Entonces, en las teorías de datos de los sentidos, uno percibe indirectamente objetos externos y sus cualidades al percibir directamente (al estar consciente de o familiarizado con) los datos sensoriales internos respecto de la propia consciencia y que se asemejan en diversos grados a los objetos físicos que los causan. Según una de las versiones de la teoría localizamos objetos mentales con cualidades fenomenológicas en esas partes. El *Representacionismo* constituye otra teoría realista indirecta, en donde se establecen representaciones internas del dolor. El problema de la localización del dolor se trata de la misma manera en que fue manejado por las teorías perceptuales tempranas: la localización del dolor es la localización que las experiencias de dolor representan como el sitio en donde el daño tisular está ocurriendo y la experiencia representacional es una guía directa hacia la localización del daño tisular. Estas representaciones son las que caracterizan fenomenológicamente o cualitativamente al dolor, también estas características son conocidas como *qualias*. Los *qualias* son las cualidades subjetivas de las experiencias individuales, estos no pueden ser comunicados o aprendidos por otros medios diferentes a la experiencia directa, son propiedades no relacionales, que no cambian dependiendo de la relación de la experiencia y por tanto las comparaciones interpersonales de los *qualias* son imposibles. Hay vertientes dentro de los teóricos representacionistas que proclaman que todo *qualia* es representacional (Lycan 1987; Aydede 2016, Broncano 1995).

Fuera del realismo indirecto y directo, existen otras corrientes como el eliminativismo. Como su nombre lo indica los filósofos que acuerdan con esta corriente sugieren la eliminación de la comprensión de sentido común del dolor; el dolor es un fenómeno complejo que consiste en muchas dimensiones dissociables y consideran un error fatal el tomar esta sensación subjetiva del dolor como la naturaleza del dolor dado que una comprensión biológica más realista que involucre los distintos sistemas de procesamiento de la información nociceptiva servirá a nuestros propósitos científicos mucho mejor y que la comprensión razonable del dolor debería adherir a esto. Existen otras maneras de ser eliminativista acerca de los dolores desde la perspectiva de la naturaleza de los *qualia* o la existencia presunta de objetos fenomenológicos aparentes; los *qualia* no pueden ser explicados por un naturalismo científico emergente, tienden a concluir que los mismos simplemente no pueden existir del modo en que nosotros los concebimos filosóficamente (Broncano 1995; Aydede 2016).

Por último se encuentran las teorías mixtas del dolor; la idea básica de estas es que la naturaleza del dolor es compleja ya que la constituyen al menos dos elementos mentales. Generalmente, un elemento se caracteriza por el uso de uno o más de

los siguientes grupos de términos: sensorial, perceptual, representacional, discriminativo, descriptivo, o informacional. El otro es caracterizado por uno o más de los términos: afectivo, emocional, motivacional, evaluativo, o imperativo. Dentro de las teorías mixtas y siguiendo una corriente evaluativa, Klein y otros autores, ofrecen descripciones '*imperativas*' de acuerdo a las cuales los dolores son experiencias con contenido puramente intencional. Los dolores tienen un contenido intencional compuesto en parte por contenido descriptivo, y en parte por contenido imperativo. Desde su perspectiva, las experiencias de dolor representan el daño real o potencial de partes corporales y demandan ciertas acciones que involucran esas partes, como ser: "¡Alto! Deja de hacer lo que estás haciendo con esta parte del cuerpo" (Klein 2007).

En relación a lo previamente descrito, podemos afirmar que la medicina se vio favorecida gracias a los dilemas planteados por los filósofos del dolor modificándose y consensuando una definición integral por parte de la Asociación internacional para el estudio del dolor (International Association for the Study of Pain -IASP) en 1994: "experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño". Los autores aclaran que el dolor es siempre subjetivo y cada individuo aprende la aplicación de la palabra a través de experiencias relacionadas con lesiones en la vida temprana y que el dolor es la experiencia que asociamos con el daño tisular real o potencial. Agregan que muchas personas reportan dolor en ausencia de daño tisular o cualquier otra causa patológica probable; normalmente esto pasa por razones psicológicas. No hay manera de distinguir la experiencia de estas personas de aquella causada por daño tisular si tomamos en cuenta el reporte subjetivo ya que el umbral al dolor es distinto como así también sus *qualias*, concepto desarrollado posteriormente. Si ellos refieren su experiencia como dolor y si ellos la reportan de la misma manera como lo hacen con el dolor causado por daño tisular, debiera ser aceptado como dolor. Esta definición evita atar el dolor al estímulo. La actividad inducida por un estímulo nocivo en el nociceptor y las vías nociceptivas no es dolor, el cual es siempre un estado psicológico, inclusive cuando podemos apreciar muy bien que el dolor tiene muy frecuentemente una causa física próxima (Merskey H, 1994). En el año 2016 se presentó por consenso otra definición que no posee una notoria diferencia respecto de la anterior: "el dolor es una experiencia angustiosa asociada a daño tisular real o potencial, con componentes emocionales, sensoriales, cognitivos y sociales" (Williams A 2016). Esta actualización incorpora el aspecto social, un punto que se ha considerado en las últimas décadas, y que presentó cambios paradigmáticos, en cuanto al abordaje de la medicina.

Como podrá verse muchos de los conceptos tratados por las diferentes teorías se han incorporado a la definición; pese a esta ampliación conceptual, para el médico el dolor encierra diversos significados. El dolor agudo o nuevo, indica una zona corpórea injuriada y tiene una función a corto plazo; el dolor que produce una determinada extremidad u órgano dañado, logra focalizar y movilizar a una persona a solucionarlo. Este tipo de dolor es generado cuando un determinado receptor es estimulado y conduce por una vía nerviosa el estímulo doloroso hasta la corteza cerebral; generalmente se resuelve al evaluar el agente causal. En resumen, el dolor agudo es un síntoma, tiene una finalidad protectora, por lo general es unifactorial y dura poco tiempo (Argente 2006). Por otro lado, el dolor crónico si bien puede

generarse por un dolor agudo que se mantenga en el tiempo, generalmente comparte mecanismos de génesis que incluyen al sistema nervioso periférico, pero el sistema nervioso central es el encargado de su preservación. El concepto implica que el dolor ya no funciona como señal y que adquiere en consecuencia la característica de una afección autónoma que debe considerarse en sí misma como una enfermedad. Por lo tanto el dolor crónico es un síndrome, es multifactorial, dura más de 6 meses y carece de utilidad biológica. Este último punto es el argumentado por Klein el cual establece que de alguna manera el cuerpo pide que se pare, baje la demanda o exposición corporal. Pese a esto, la medicina visualiza al dolor crónico como a una síndrome carente de utilidad y altamente perjudicial (Argente 2006; Ropper 2011, Davis 2013).

Las cefaleas constituyen el principal cuadro de dolor crónico evaluado en los consultorios médicos y, dentro de estas, la migraña es la cefalalgia con mayor requerimiento de asistencia médica (Villate 2020, Frias 2014, WHO 2011).

MIGRAÑA:

Se define como cefalea o cefalalgia al dolor de la extremidad craneana. Esta ha sido expuesta en numerosas publicaciones, sobre todo en las últimas dos décadas cuando surgen los conceptos de impactos y costos monetarios que genera esta enfermedad ya que representa el principal subtipo de dolor crónico en el primer nivel de atención y en los consultorios de neurología general (Villate 2020); estudios poblacionales mencionan que anualmente al menos el 90% de los hombres y el 95% de las mujeres han sufrido una cefalea (Buonanotte, 2005).

El estudio poblacional de Stewart evaluó a más de 10000 pacientes migrañosos a través de entrevistas telefónicas. Entre sus resultados mostraron que la incidencia de dicha patología es menor en varones que en mujeres y en estas últimas la aparición es a más temprana edad. El pico de incidencia de migraña sin aura en varones es de 10 por 1000 y se produce entre los 10 y 11 años. No fueron tan comunes casos nuevos de migraña en torno a los 20 años en varones. Para las mujeres el pico de incidencia fue de 18.9 por 1000 y la edad pico fue de 14 a 17 años (Buonanotte, 2005).

Numerosos estudios de prevalencia han sido publicados presentando una amplia variación en relación a la diferencia de la definición de casos y el perfil socioeconómico de los sujetos estudiados. Sin embargo desde la utilización de los criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS, del inglés *International Headache Society*) los resultados han sido sorprendentemente uniformes. Rasmussen fue el primero en realizar un estudio de prevalencia sobre cefaleas usando los criterios de la IHS. La prevalencia anual fue de 6% para varones y 15% para mujeres. Estos valores son comparables con el estudio de Lipton donde a través de entrevistas telefónicas a 20.468 sujetos, la prevalencia fue de 6% para varones y 17,6% para mujeres (Buonanotte 2005).

La migraña es una enfermedad prevalente en los diversos niveles de atención con una afección promedio del 12 al 16% de la población total (Buonanotte, 2013); según estadísticas estadounidenses que el costo generado al sistema de salud por parte de usuarios con migraña es de 28 billones por año aproximadamente (Rich, 2019). Constituye el principal diagnóstico de egreso tras consultas ambulatorias por

cefaleas, puntualmente en la localidad de El Bolsón, provincia de Río Negro, se estima que 1 de cada 3 consultas nuevas o de primera vez por cuadros de cefaleas realizadas en un consultorio de neurología general finalizan siendo migrañas. El mismo estudio arrojó que 1 de cada 4 visitas nuevas de la demanda total fue por casos de migraña; este punto grafica la prevalencia en el contexto de la demanda neurológica indiferenciada (Villate 2020).

Estudios norteamericanos revelan que la prevalencia anual de cefaleas es del 11,7%, siendo la distribución por sexos de 5,6% en hombres y de 17,1% en mujeres. En relación con los grupos etarios, dicha prevalencia es mas elevada entre los 30-39 años de edad (mujeres: 24%; hombres 7,4%). También se ha observado que es mas elevado en aquellos individuos con bajo ingreso económico (Buonanotte 2018). El impacto o carga de la migraña han sido claramente puestos en evidencia a través de varios estudios y en particular del estudio americano de Lipton (Lipton 2005). Aquí se reveló que aproximadamente el 13% de la población general sufre de migrañas. Surge el dato sorprendente de que en una de cada cuatro familias entrevistadas presentan individuos con migrañas. En relación al dolor que se les presenta en una crisis, el 75% no puede completar sus actividades ya sean laborales, familiares, domésticas o sociales. Vinculado con lo anterior, el 51% de los individuos con migrañas experimentan una reducción superior al 50% en la productibilidad general sin considerar el tipo de actividad que realizan incluyendo el estudio. En relación a la calidad de vida del trabajo surge que el 39% de los migrañosos refieren estar postrados en la cama como consecuencia de un ataque de dolor durante horas y considerando el funcionamiento global de los individuos con migrañas el 90% refiere algún tipo de discapacidad (Lipton 2005, Buonanotte 2005).

Un estudio epidemiológico llevado a cabo en Latinoamérica obtuvo una prevalencia anual de migraña en mujeres/hombres: Argentina 6,1%/3,8%; Brasil 17,4%/7,8%; Colombia: 13,8%/4,8%; Ecuador 13,8%/2,9%; México: 12,1%/3,9%, y Venezuela 12,2%/4,7% (Buonanotte 2018).

La Migraña es universalmente subtratada, ya que el 12% de los pacientes migrañosos recibe tratamiento preventivo; en Latinoamérica sólo el 6% de los pacientes que requieren tratamientos preventivos lo reciben. (Buonanotte 2018)

- Clínica de la migraña:

Si bien los episodios migrañosos están definidos con criterios clínicos de forma general en la clasificación, la presentación clínica puede tomar innumerables formas subjetivas que puede relatar el paciente. El factor común es el dolor, pero la variedad de manifestaciones son tantas como áreas del cerebro pueden involucrarse. Esto incluye manifestaciones sensitivas, sensoriales, cognitivas, afectivas, diferentes manifestaciones autonómicas, motoras en cualquiera de sus localizaciones, compromiso del lenguaje, poniendo en evidencia diferentes áreas comprometidas en el fenómeno migrañoso (Ropper 2011; Buonanotte 2013).

Estas manifestaciones muchas veces están eclipsadas por el dolor, pero en realidad el ataque típico consiste en una verdadera secuencia de eventos. Esta secuencia

fue dividida por Blau en 5 fases: pródromo, aura, cefalea, resolución y posdromo, que pueden superponerse o no ser percibidas en algunos casos. Los síntomas premonitorios se presentan en muchos sujetos que perciben por esto que su ataque se inició. Pueden ser síntomas sistémicos, mentales, psicológicos o físicos y estos además, su duración es variable desde minutos hasta horas o aún días previos al ataque (Buonanotte 2018, Ropper 2011). Se sabe que la dopamina es uno de los principales neurotransmisores generadores de los síntomas prodrómicos junto con las náuseas y el vómito durante el estadio de cefalea (Barbanti 2013).

Lo descrito previamente, debe diferenciarse del aura, que tiene un inicio relativamente brusco y se establece en minutos. El aura (del latín «viento» o del griego «soplo») es definido como un episodio transitorio de disfunción cerebral focal y se desarrolla antes de la cefalea, pero puede presentarse en algunos individuos acompañando al dolor. La intensidad del aura puede variar en el paciente aún entre las crisis, así como las manifestaciones pueden combinarse (por ejemplo parestesias seguidas de síntomas visuales) (Buonanotte 2018, Blau 1991).

La cefalea es el síntoma cardinal de la crisis migraña. Si bien por definición es un dolor pulsátil, no todos los pacientes experimentan así su dolor. Pueden utilizarse otros descriptores sintomáticos (opresión, tensión, peso, punzada, corte, desgarró) sobre todo en fases iniciales, para posteriormente con la progresión de la intensidad en minutos u horas definirse como pulsátil. La persistencia del dolor es variable entre horas a días en relación con el tratamiento adecuado o la severidad de la crisis. La intensidad del dolor puede cambiar entre las crisis. La unilateralidad del dolor que caracteriza la enfermedad se presenta entre el 56 y 68% de los adultos. La localización más comúnmente referida es la región frontotemporal o por detrás o en torno al ojo. La particular descripción del dolor como implosivo o explosivo, según su direccionalidad, no reveló correlación clínica en respuesta al tratamiento. Es frecuente la asociación de alodinia como parte del cuadro de la crisis de migraña, así como dolor referido a la región occipito-cervical que tiene una sólida explicación neuroanatómica y en muchos casos motiva diagnósticos erróneos de enfermedad cervical. Un rasgo característico es la acentuación del dolor en relación con el movimiento, lo que motiva el reposo y la tendencia a la quietud en estos pacientes y fundamenta en parte la discapacidad que genera. Un particular factor de alivio es la presión mecánica de la región temporal (Buonanotte 2018, Ropper 2011)

Fenómenos sensoriales se asocian frecuentemente, hasta en un 80% de los episodios migrañosos, siendo los más frecuentes una intolerancia marcada a la luz, al brillo, al resplandor, a los sonidos intensos e incluso al sonido de una conversación. La osmofobia o aversión a ciertos olores, así como la hiperosmia, son manifestaciones comunes en una crisis migraña. Los olores pueden además actuar como desencadenantes químicos (Buonanotte 2013).

Malestares gastrointestinales pueden presentarse en el curso de una crisis migrañosa. Pueden presentarse antes o después del dolor, siendo el más frecuente la náusea, que junto al vómito afecta al 50% de los adultos con migraña. Esto es un factor limitante y estresante para el paciente. El vómito se asocia en muchos casos con el fin de la crisis y provocarse el vómito es una estrategia para acelerar el fin de la crisis en algunos casos. Otros síntomas menos frecuentes son la diarrea, el estreñimiento y la distensión abdominal. El retardo del vaciado gástrico durante la crisis es un elemento a considerar en el tratamiento. (Buonanotte 2013).

Cambios autonómicos se pueden presentar además en el curso de la crisis: palidez, sudor, edema periorbital, inyección conjuntival, taquicardia, manos frías, hipertensión, hipotensión o bradicardia. La retención de fluidos, con el consiguiente aumento de peso, puede presentarse previo a una crisis migrañosa, sobre todo en mujeres, relacionada con la retención de sodio. Puede cambiar la frecuencia miccional antes y después del ataque. Algunos pacientes se quejan de mareos durante las fases del ataque, quizás relacionados en muchos casos con síntomas vagos o inespecíficos. Se describen además síntomas vertiginosos que pueden ocurrir más frecuentemente en la fase prodrómica o de cefaleas (Buonanotte 2013; O'Connell 2017).

Los cambios mentales son variados y pueden presentarse como parte del ataque en cualquier fase del episodio migrañoso. Son múltiples las manifestaciones: irritabilidad, hostilidad, ansiedad, depresión, angustia, tendencia a aislarse o tener avidez por ciertos alimentos, sensación de fatiga. Se han referido diversos cambios cognitivos y relacionados con disfunción ejecutiva, pero aún los estudios no han sido concluyentes, a pesar de que siguen siendo una queja frecuente en la consulta. Se han descrito también cuadros confusionales como parte de la crisis (Buonanotte 2013).

- Clasificación de la migraña: (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018).

La migraña se considera una cefalea primaria, ya que no puede ser atribuida a otras causas

La migraña se divide en dos subtipos principales: migraña sin aura, un síndrome clínico caracterizado por cefalea con características específicas y síntomas asociados, y migraña con aura, que se caracteriza por síntomas neurológicos focales transitorios que suelen preceder o, en ocasiones, acompañar a la cefalea.

- **Migraña sin aura:** Cefalea recurrente con episodios de 4-72 horas de duración. Las características típicas del dolor son las siguientes: localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o severa, empeoramiento con la actividad física y asociación con náuseas o fotofobia y fonofobia.

Criterios diagnósticos

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de entre 4 y 72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Localización unilateral.
 2. Carácter pulsátil.
 3. Dolor de intensidad moderada o severa.
 4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual.
- D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea:
 1. Náuseas y/o vómitos.
 2. Fotofobia y fonofobia.

E. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III (International Headache Disorders 3er edition).

- **Migraña con aura** : Episodios recurrentes de varios minutos de duración con síntomas sensitivos o del sistema nervioso central unilaterales, transitorios y visuales, que se desarrollan progresivamente y suelen preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña.

Criterios diagnósticos

- A. Al menos dos crisis que cumplen los criterios B y C.
 - B. Uno o más de los síntomas de aura siguientes totalmente reversibles:
 1. Visuales.
 2. Sensitivos.
 3. De habla o del lenguaje.
 4. Motores.
 5. Troncoencefálicos
 6. Retinianos.
 - C. Al menos dos de las siguientes cuatro características:
 1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 minutos.
 2. Se suceden dos o más síntomas de aura.
 3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.
 4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.
 6. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea.
 - D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado un accidente isquémico transitorio.
- **Migraña crónica**: Cefalea que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa.

Criterios diagnósticos:

- A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante un período de ≥ 15 días/mes durante >3 meses que cumple los criterios B y C.
 - B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la *Migraña con y sin aura*
 - C. Durante un período ≥ 8 días/mes por espacio >3 meses que cumple cualquiera de los siguientes:
 1. Los criterios C y D para la *Migraña sin aura*.
 2. Los criterios B y C para la *Migraña con aura*.
 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
 - D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.
- Calidad de vida en paciente con migraña:

Las medidas evolutivas tradicionales, como la morbilidad y la mortalidad, no son adecuadas para evaluar el impacto de enfermedades crónicas como es el caso de la migraña. Estas no se asocian con mortalidad o consecuencias físicas, pero producen una gran afectación a los pacientes debido a su naturaleza recurrente. Muchos migrañosos están limitados por la imposibilidad de realizar sus actividades habituales durante el período de las crisis, además, con frecuencia se anticipan a futuros ataques y condicionan su funcionamiento como persona. Es habitual la frase “tengo miedo de que me agarre el dolor” lo cual lleva a que el paciente deje de realizar tareas reconfortantes o rutinarias como el hecho de hacer las compras o pagar los impuestos. Por ello, el registro aislado del número de días con cefalea no es una evaluación adecuada del impacto en la migraña. La carga o efecto producido por las cefaleas se ha documentado bien en la literatura (Glavor, 2019).

La migraña puede provocar la pérdida de días de trabajo y de asistencia a la escuela, así como de días en los quehaceres del hogar, reduce la productividad en las funciones laborales y provoca pérdida de tiempo en actividades no laborales; así pues, se relaciona, tanto directa como indirectamente, con el coste de la enfermedad. Las medidas de impacto de la cefalea sobre la calidad de vida (CDV) percibida por el paciente han emergido de forma importante en los últimos años (Wang, 2016).

A esto se suma la posibilidad de que en una familia más de un integrante tenga migraña, debido a su componente genético, con lo cual el impacto del grupo familiar se puede generar ya sea de forma directa, al sentir el dolor, o indirecta, al acompañar el dolor de un familiar o ambos casos. También al superponer los episodios de dolor de los distintos integrantes en un período de tiempo se visualiza una problemática mucho mayor (Lipton, 2017). Estudios recientes reportaron el impacto en los hijos de madres migrañosas, llevando a la conclusión de que empeora las relaciones en la escuela, la autoestima y la calidad de vida (Güngen 2017).

La salud no es solo una ausencia de enfermedad o discapacidad, sino que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, es un completo bienestar físico, mental y social. Por lo tanto, la calidad de vida es la percepción que tiene un individuo de la vida en el contexto de la cultura y el sistema de valores en que viven, así como en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones (Glavor, 2019).

Aunque no existe una definición de consenso, la CDV representa el efecto neto de una enfermedad y su terapéutica sobre la percepción del paciente acerca de su posibilidad de tener una vida útil y realizada. Las preguntas relativas a la CDV se han incorporado de forma progresiva en la práctica y en la investigación clínica, y las medidas de CDV se han aceptado ampliamente en investigaciones críticas sobre un grupo de enfermedades crónicas, que incluye las cefaleas primarias. La cuantificación del impacto producido por la cefalea sobre la CDV es importante principalmente porque brinda información útil para evaluar aspectos de la carga de la enfermedad en individuos con cefalea y puede servir para identificar tratamientos que optimicen la evolución como así también para visualizar el fracaso o éxito de los mismos (Glavor, 2019, Valerde-Jurado, 2002).

Puesto que la calidad de vida incluye la evaluación de elementos subjetivos, se requiere de un método consistente para recabar información del individuo, la cual

puede ser muy variable. Para esto existen diversos instrumentos validados de medición en donde por medio de preguntas con opciones cerradas se trata de evaluar variables cualitativas desde una perspectiva subjetiva individual. El instrumento SF36 (Health status questionnaire) ha sido utilizado en diversos estudios para evaluar la calidad de vida de usuarios con migraña (Glavor 2019, Wang 2016, Velarde-Jurado 2002; Garratt 2002). Este instrumento se desarrollará en el apartado de materiales y métodos.

- Patogenia de la migraña:

En la actualidad el modelo neurobiológico de la migraña es el resultante de la integración de varios mecanismos descritos en los últimos años a través de diferentes hallazgos experimentales en animales y en humanos, utilizando datos neurofisiológicos, bioquímicos y los proporcionados por las neuroimágenes (Sprenger 2012, Buonanotte 2013, Goadsby 2017) Para su mayor comprensión se expresan los mecanismos generadores de la migraña como causas etiológicas de cefaleas y por separado los procesos implicados en la génesis del dolor.

A) Mecanismos generadores de migraña:

Hallazgos recientes destacan dos principales mecanismos como generadores de migraña: la depresión cortical propagada y el tronco como generador.

A.1) La **depresión cortical propagada** se trata del fenómeno que subyace en los pacientes con aura, se produce una hipofunción neuronal cortical de inicio en el lóbulo occipital que se expande a una velocidad uniforme en sentido anterior, pudiendo llegar al lóbulo parietal, temporal, e incluso frontal produciendo los síntomas clásicos del aura. Lo que no queda claro es si también se produce en los pacientes sin aura, porque los estudios al respecto son todavía contradictorios. Como respuesta a esa hipofunción cortical se producen fenómenos vasculares, consistentes en una fase inicial de hiperemia cortical de breve duración, seguida de una fase de hipoperfusión más prolongada. El inicio del dolor se produce por una liberación de neuropéptidos, en particular en el líquido extracelular cortical, como la sustancia P y el péptido vinculado con la liberación de la calcitonina o CGRP (del inglés *calcitonin gene related peptide*) que se asocia a la vasodilatación reactiva junto con otros componentes secretados como las prostaglandinas, el óxido nítrico, protones, ácido araquidónico, etc (Ropper 2011).

A pesar de la falta de evidencia electrofisiológica directa, los estudios animales apoyan fuertemente la conclusión que la depresión cortical propagada puede activar aferentes meníngeos y son consistentes con la idea de que la depresión cortical propagada es el evento primario que induce el ataque de migraña. (Buonanotte 2005)

A.2) Una hipótesis alternativa considera que el dolor típico de la migraña y el aura migrañoso se producen en paralelo más que a través de un proceso secuencial y propone que la causa primaria de la cefalea en la migraña es una disfunción episódica en los núcleos del tronco cerebral que están involucrados en el control central de la nocicepción. Dos hallazgos han sido considerados para apoyar la

evidencia directa para esta idea. En primer lugar la colocación de electrodos en la sustancia gris periacueductal (SGPA) para el tratamiento del dolor crónico, puede producir cefalea del tipo migrañosa en pacientes sin migrañas. En segundo lugar, el flujo sanguíneo cerebral regional aumenta en varias áreas del tronco durante un ataque espontáneo; puntualmente esto se presenta en el núcleo del rafe dorsal y el locus coeruleus en el caso de pacientes con migraña sin aura, mientras que el núcleo rojo y la sustancia nigra en aquellos con aura. El aumento del flujo sanguíneo cerebral en el tronco rostral-dorsal persiste aún 30 minutos después del alivio del dolor seguido del tratamiento con sumatriptan. Se ha propuesto que el aumento del flujo sanguíneo cerebral en el tronco durante el ataque de migraña podría desencadenar la cefalea al contribuir a la hiperexcitabilidad de la vía trigeminal (Ropper 2011, Buonanotte 2005).

Acorde con la teoría anterior, Lance y col. sugirieron que las vías del trigémino se encuentran en un estado contante de hipersensibilidad en sujetos con migraña y que descargan de manera periódica posiblemente en respuesta a un estímulo hipotalámico (Lance 2005). Esta última hipótesis concuerda con las teoría de sensibilización central del dolor por la estimulación nociva repetida de una región corporal que puede producir un tipo de alodinia mediada por mecanismos centrales. Contradice esta hipótesis el hecho de que la cefalea no necesariamente surge en el lado contrario del punto en que se genera el aura, y también la ausencia del efecto clínico de fármacos que actúan en este modelo experimental. (Ropper 2011, Buonanotte 2005).

El complejo nuclear trigeminal recibe redes aferentes monoaminérgicas, encefalinérgicas y peptidérgicas desde regiones con un reconocido papel en la modulación de los sistemas nociceptivos. Una compleja red neuronal inhibitoria comprende la corteza prefrontal y el hipotálamo a través de la sustancia gris periacueductal hacia la región ventromedial del bulbo que incluye el núcleo del rafe magno y la región reticular adyacente. Muchos estudios han mostrado el destacado papel de la SGPA en la modulación de estímulos nociceptivos así como otros han mostrado que la estimulación del mismo produce un cuadro de migrañas en el individuo no migrañoso. Welch describe cambios, al menos persistentes, con resonancia magnética nuclear, con depósitos de hierro en estructuras mesencefálicas con especial participación de la sustancia gris periacueductal. Es conocida la actividad moduladora antinociceptiva de la SGPA. Esta analgesia es mediada al menos en parte por vías descendentes que inhiben la respuesta de neuronas del asta dorsal a los estímulos nóxicos. Varias líneas de evidencia indican que las proyecciones bulboespinales noradrenérgicas y serotoninérgicas median al menos en parte la antinocicepción producida en la SGPA. Los antagonistas serotoninérgicos y adrenérgicos inhiben la actividad provocada por estimulación de SGPA que plantea al menos en parte el rol destacado de los antagonistas serotoninérgicos en el desarrollo de tratamientos preventivos (Russo 2017, Charles 2018).

Se pone en evidencia que la antinocicepción producida por estimulación de la SGPA, se acompaña de activación de neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas, glutamérgicas, aspartatérgicas y glicinérgicas. La estimulación de SGPA puede activar neuronas noradrenérgicas ya sea directa o indirectamente o puede inducir la liberación de noradrenalina activando ascendentes o descendentes colaterales

de las mismas neuronas. Puede activar neuronas en el núcleo magno del rafe y locus ceruleus A7 o A5, con vías serotoninérgicas y noradrenérgicas y puede además activar interneuronas inhibitorias de las capas superficiales del asta dorsal, con la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y Glicina (Marciszewski KK 2018)

Si la SGPA es estimulada en animales, ellos pierden la habilidad de sentir dolor, desarrollan una conducta agresiva y vocalizan, por lo que se interpreta que la SGPA se involucra con la inhibición del dolor, y prepara para la lucha (Marciszewski KK 2018, Dominguez 2019).

En resumen de los datos anteriores, la evidencia experimental disponible, genera la convicción, que la depresión cortical es un factor clave para la activación del núcleo trigeminal, que resulta en una cefalea migrañosa. La disfunción de núcleos del tronco cerebral que están involucrados en el control central de dolor como la sustancia gris periacueductal, podría ejercer un rol facilitador o permisivo favoreciendo la hiperexcitabilidad trigeminal central (Buonanotte 2005, Russo 2017, Dominguez 2019).

B) Mecanismos generadores de dolor en la migraña:

Dos principales mecanismos del dolor han sido considerados: la inflamación neurogénica de las meninges y la sensibilización periférica y central trigeminal.

B.1) La evidencia de la sensibilización de neuronas trigeminales de segundo orden durante el ataque de migraña viene de registros de nocicepción específicos en respuesta al blink-reflex, estudio de neuroconducción nerviosa que sirve para evaluar la funcionalidad de los nervios faciales y trigéminos a través del parpadeo, y de la presencia en la mayoría de los pacientes, de alodinia cutánea dentro o fuera de áreas referidas de dolor en la región periorbitaria. La alodinia, percepción de dolor con estímulos que normalmente no producen dolor, periorbital fue interpretada como la expresión de la sensibilización de neuronas del asta dorsal trigeminal. La alodinia fuera de las áreas en las que se refiere al dolor fue descifrada como el reflejo a una sensibilización de neuronas trigeminales talámicas del tercer orden. La plasticidad, actividad dependiente de las neuronas del cuerno dorsal y/o las alteraciones de las vías centrales moduladoras del dolor endógeno, incluyendo la sustancia gris periacueductal, son plausibles de mecanismos hipotéticos del mantenimiento de la sensibilización central. Un importante rol del óxido nítrico en la migraña, ha sido indicado porque infusiones intravenosas de trinitrato de gliceril, que es un donante exógeno de óxido nítrico, produce una cefalea diferida en migrañosos que es indistinguible de la migraña desencadenada espontáneamente. Generalmente inhibidores de la óxido nítrico sintetasa mejoran la cefalea en ataques espontáneos de migraña. La especificidad del efecto de donantes de óxido nítrico aplicados en forma sistemática sobre el núcleo trigeminal que reciben los input duros, indican un posible efecto indirecto a través de la estimulación de óxido nítrico del núcleo trigémino vascular que lleva a la activación prolongada de la óxido nítrico sintetasa neuronal en el núcleo trigeminal e hiperexcitabilidad central (Buonanotte 2005).

Moskowitz plantea por otro lado sin excluir lo anterior una hipótesis con una base neurógena situada en el nervio trigémino. Su teoría se basa en que los vasos afectados, dentro y fuera del cráneo son inervados por finas fibras amielínicas

provenientes del nervio trigémino (complejo trigéminovascular). La activación de estas fibras al igual que en la teoría anterior libera sustancia P, CGRP y otros péptidos al interior de la pared del vaso «*inflamación neurogénica*» lo que desencadenaría una respuesta inflamatoria (Moskowitz 1990).

B.2) Inflamación neurogénica: como se mencionó en el apartado anterior se han demostrado diferentes cambios neuroquímicos durante las crisis de migraña, entre estos, aumento de niveles de potasio y glutamato extracelular, descenso de niveles de calcio, liberación de óxido nítrico y neurocininas (CGRP), etc., con fines neuroexcitatorios (Buonanotte 2005; Russo 2017)

Diversas fuentes acuerdan la participación de la serotonina como mediador humoral en los componentes nerviosos y vasculares migrañosos. La serotonina es generada por las plaquetas al comienzo de la migraña y la cefalea disminuye con la inyección de dicha sustancia; esto permitió a Humphrey sintetizar el sumatriptán el cual actúa selectivamente en receptores serotoninérgicos (Ropper 2011).

En modelos animales los triptanes (agonistas serotoninérgicos, actúan sobre receptores 1B/1D/1F) inhiben la liberación de neuropéptidos vasoactivos desde las terminales nerviosas trigémino-vasculares e inhiben también la extravasación del plasma y la vasodilatación de las meninges. Ellos también inhiben la transmisión de impulsos nociceptivos a neuronas de segundo orden en el complejo trigémino cervical. Por otro lado, los inhibidores efectivos de la extravasación del plasma en modelos animales tales como neurokinina 1, endotelina A y B, antagonistas de receptores o análogos conformacionales de los triptanes que no afectan la transmisión del complejo trigémino cervical, fallan de eficacia clínica en el tratamiento de la migraña. El CGRP es el principal neuropéptido liberado por aferentes trigémino vasculares activados durante la migraña, y resulta un potente vasodilatador. La vasodilatación neurogénica producida por el CGRP podría además estimular los aferentes nociceptivos y contribuir al dolor. El CGRP infundido o administrado en forma intravenosa en migrañosos dilata la arteria cerebral media y genera una cefalea con la mayoría de las características de la migraña. La evidencia actual indica que si está presente en humanos, la inflamación neurogénica sola no podría ser suficiente para producir dolor en la migraña (Buonanotte 2005).

La dopamina también ha sido implicada en la fisiopatología de la migraña. La teoría de la dopamina propuesta originalmente por Sicuteri en 1977 implicaba que los agonistas de la dopamina causan bostezos, náuseas y cambios en la presión arterial que son similares a algunos de los síntomas premonitorios encontrados en la migraña, y por lo tanto conducen a los síntomas en la migraña misma (Sicuteri 1977). Esto parece indicar que el cerebro migrañoso es hipersensible a la dopamina. Se cree que los migrañosos tienen un umbral más bajo para los desencadenantes de migraña que luego impulsan el ataque de migraña. La teoría dopaminérgica indicaría que la dopamina es un desencadenante, aunque esto no está confirmado en la literatura. Existe un enlace descendente directo de las neuronas hipotalámicas A11 a las neuronas del trigémino, que sirven como la única fuente de neuronas dopaminérgicas a la médula espinal lo cual puede explicar una vía de acción y un lugar para que los polimorfismos dopaminérgicos ejerzan su acción. Estudios genéticos investigaron los genes que codifican los receptores de dopamina, proteínas transportadoras de dopamina y la dopamina-β-hidroxilasa sin lograr respuestas contundentes (Gladstone,2007; Akerman S,2007). Sousa y Mochi

establecieron que el alelo del gen que codifica para el receptor de dopamina tipo 4 es un factor de protección para la migraña sin aura (De Sousa, 2007).

Es conocido el papel central que desempeña la dopamina en la neurotransmisión y modulación de la percepción del dolor y la analgesia natural dentro de las regiones supraespinales, incluidos los ganglios basales, la ínsula, la corteza cingulada anterior, el tálamo y el gris periacueductal. Además, si bien la participación de la serotonina y la noradrenalina en la inhibición del dolor por la columna vertebral es bien conocida, también se ha demostrado un papel fundamental de la dopamina en la inhibición descendente. La disminución de los niveles de dopamina probablemente contribuya a los síntomas dolorosos que ocurren con frecuencia en la enfermedad de Parkinson; las anomalías en la neurotransmisión dopaminérgica se han demostrado objetivamente en condiciones clínicas dolorosas, que incluyen síndrome de boca ardiente, fibromialgia y síndrome de piernas inquietas. La evidencia de modelos animales y la información indirecta de ensayos farmacéuticos también sugieren un papel para la dopamina en el síndrome de dolor regional crónico y la neuropatía diabética dolorosa (Wood 2008).

En cuanto a cuestiones terapéuticas, se sabe que los antagonistas de la dopamina reducen la gravedad y la aparición de la migraña, en particular los antagonistas de DRD2. Se sabe que los receptores DRD2 predominan sobre DRD1 en el complejo trigeminocervical, lo que puede explicar un sitio de acción de la terapéutica (Akerman 2007; Dusitanond P, 2009; Honkaniemi, 2006; Gladstone,2007). En estudios experimentales en ratas, la administración local de dopamina alteró la actividad espontánea del trigémino inhibiendo la estimulación de la arteria meníngea media (Bergerot,2007; Gladstone,2007).

En síntesis, el dolor sería generado tanto a nivel periférico como central debido a una modulación anómala en las neuronas de segundo orden y esta alteración podría estar relacionada a factores genéticos.

La duramadre se encuentra ricamente inervada por fibras amielinizadas y fibras finas mielinizadas que se originan en el ganglio trigeminal y en los ganglios de las raíces cervicales C1-C3. Cuando los receptores aferentes nociceptivos trigeminocervicales son activados en la periferia y la señal viaja ortodrómicamente se liberan neuropéptidos en las neuronas de segundo orden en el núcleo trigeminal y en el asta dorsal de la médula cervical. Estas neuronas de segundo orden son moduladas por proyecciones de los núcleos del rafe, sustancia gris periacueductal, núcleo trigeminal rostral, tálamo y sistemas corticales descendentes inhibitorios. Las neuronas talámicas proyectan hacia la corteza somatosensitiva primaria, ínsula, sistema límbico e hipotálamo. Estas aferencias primarias nociceptivas favorecen, a través de un mecanismo antidrómico y de vías aferentes, la liberación de neuropéptidos en las terminales vasculares periféricas (Figura 1). Las fibras trigeminales sensitivas primarias sólo poseen actividad eferente y no pueden transmitir señales desde el tronco encefálico a estructuras perivasculares. Por lo tanto estos impulsos antidrómicos eferentes estarían mediados por fibras del sistema nervioso autónomo parasimpático (Zhang X 2011, Buonanotte 2015).

Diversos neuropéptidos y neurotransmisores son liberados en la vasculatura dural incluyen el CGRP, la sustancia P, y otras neuroquininas. El CGRP produce

vasodilatación periféricamente y a nivel central media la transmisión de las neuronas del segundo y tercer orden. La sustancia P participa en la degranulación de histamina a partir de los mastocitos duros y la liberación de otras moléculas proinflamatorias tales como el óxido nítrico, prostaglandinas, leucotrienos, etc. El óxido nítrico activa directamente los aferentes trigeminales que inervan la duramadre produciendo un *upregulation* de mediadores inflamatorios tales como COX-2, factor de necrosis tumoral α y metaloproteinasas. Por último, ensayos en animales utilizando agonistas dopaminérgicos mostraron modular la dilatación dural (Akerman 2005). Este proceso inflamatorio neurógeno conduce a la extravasación de proteínas plasmáticas, irritación meníngea, edema perivascular y agregación plaquetaria dural (Buonanotte 2015).

DOPAMINA, CEREBRO Y CONDUCTA:

La dopamina ($C_6H_3(OH)_2-CH_2-CH_2-NH_2$), junto con la adrenalina y la noradrenalina son neurotransmisores pertenecientes al grupo de catecolaminas. Las catecolaminas son compuestos formados por un núcleo catecol (un anillo de benceno con dos hidroxilos) y una cadena de etilamina o alguno de sus derivados. La dopamina es el transmisor catecolaminérgico más importante del Sistema Nervioso Central (SNC), representa más del 50% del contenido total de catecolaminas del cerebro donde existen entre 300.000 y 400.000 neuronas, que tienen a la dopamina como principal neurotransmisor. Participa en una gran variedad de funciones a nivel del sistema nervioso central como la ingestión de agua y alimentos, la actividad locomotora, afectividad, la regulación neuroendócrina; en el sistema nervioso periférico, la dopamina es un modulador de la función cardíaca y renal, del tono vascular y de la motilidad gastrointestinal (Redolar 2014, Cardinalli 2011).

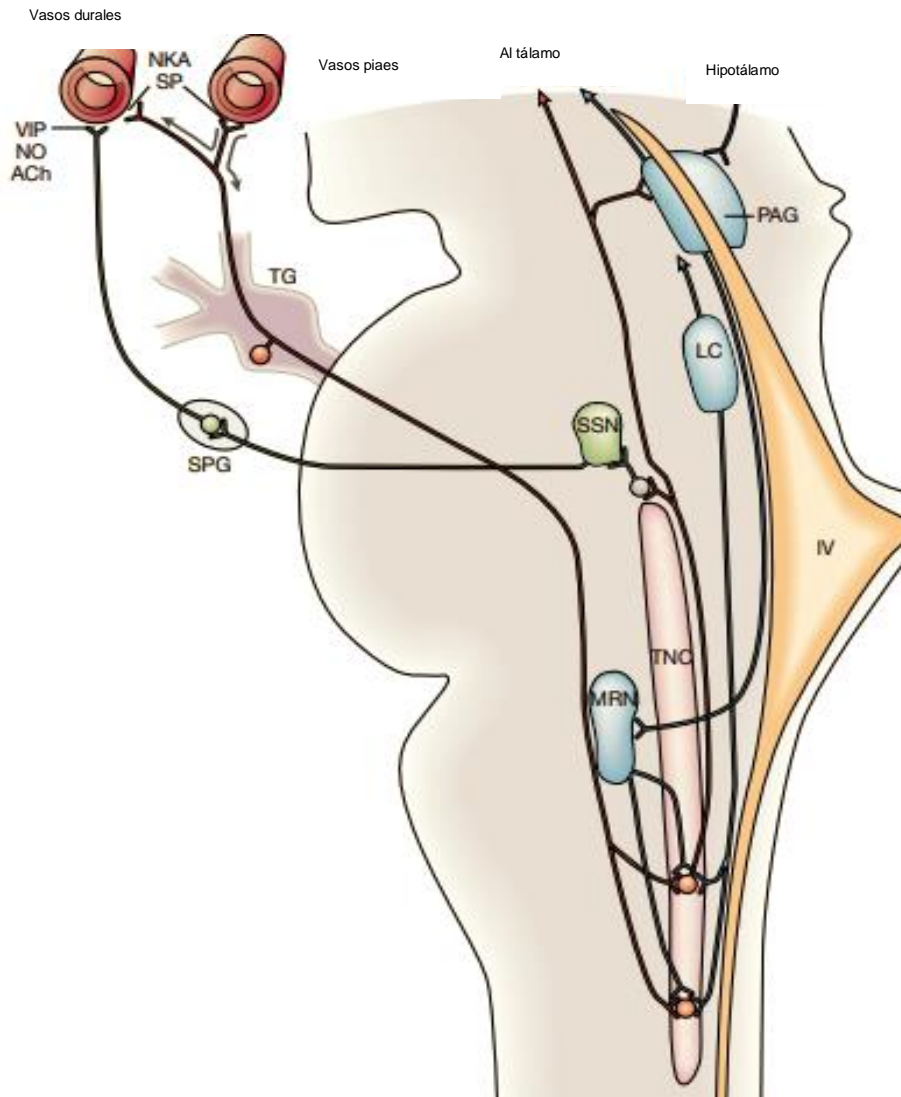


Figura 1. Vías neuronales implicadas en la activación y el dolor trigeminovascular. IV, cuarto ventrículo; ACh, acetilcolina; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina; LC, locus coeruleus; PAG, región gris periacueductal; MRN, núcleo magnus del rafe; NKA, neuroquinina; NO, óxido nítrico; SP, sustancia P; SPG, ganglio esfenopalatino superior; SSN, núcleo saliva superior; TG, ganglio trigémino; TNC, núcleo del trigémino pars caudalis; VIP, péptido intestinal vasoactivo. Tomado de Pietrobon y col, Nature Review, 2003

La identificación de los neurotransmisores es uno de los grandes hallazgos neurocientíficos del siglo XX. En la segunda mitad del siglo XIX dos teorías respecto a la estructura y función del sistema nervioso chocaban entre sí. A la teoría reticular, que proponía que las neuronas estaban interconectadas estructuralmente, se oponía la teoría celular, que abogaba que las neuronas estaban separadas y que

podían actuar de modo independiente. La teoría celular fue aceptada en el siglo XX, a partir de las investigaciones pioneras de Santiago Ramón y Cajal que demostró no haber continuidad entre las neuronas (López-Muñoz, 2006), pero generó un nuevo debate entre aquellos que defendían que la comunicación entre las neuronas se hacía por medio de señales eléctricas y los que sostenían que dicha comunicación era de naturaleza química (Bares, 2005). La teoría de la comunicación eléctrica fue inicialmente la más extendida, pero no solventaba importantes cuestiones como el retraso que se produce en la velocidad de la conducción nerviosa en el paso entre las neuronas. En 1877, el alemán Emil Du Bois-Reymond, descubridor del potencial de reposo, propuso que la excitación muscular por parte del sistema nervioso se producía de dos formas, por medio de estímulos eléctricos pero también químicos (Finkelstein, 2014). La proposición de la comunicación química ganó fuerza cuando en 1904, Thomas Renton Elliott demostró que los nervios simpáticos actuaban a través de la liberación de adrenalina. En 1920 el alemán Otto Loewi en un histórico experimento, con corazones de rana que le haría merecedor del premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1936, descubre una sustancia liberada por el nervio vago tras un estímulo eléctrico capaz de producir bradicardia. Loewi había descubierto la acetilcolina endógena, y uno de sus colaboradores, Sir Henry Hallett Dale, que compartió con Loewi el Nobel de 1936, observó otra sustancia con funciones en la neurotransmisión semejante a la adrenalina, que después sería identificada como la noradrenalina (Strata, 1999; Bares, 2005). Durante la década de 1950 Eduardo De Robertis, médico argentino y autor del libro *Biología molecular y celular De Robertis*, junto a otros autores al analizar la utilidad de los microtúbulos realiza su descubrimiento más importante; en sus propias palabras: “*las vesículas sinápticas existentes en los terminales presinápticos*” (Campos Muñoz, 2013).

Sin embargo, como estos primeros resultados fueron obtenidos por investigaciones realizadas en el sistema nervioso periférico, hasta casi la mitad del siglo XX los científicos siguieron creyendo que la comunicación entre las neuronas cerebrales era un fenómeno eléctrico. En los años cincuenta los investigadores empiezan la búsqueda de noradrenalina y acetilcolina en el sistema nervioso central y en consecuencia se produce la identificación de nuevos neurotransmisores. La serotonina había sido identificada por el Italiano Vittorio Erspamer en 1935 y los estadounidenses Maurice M. Rapport, Arda Green, and Irvine Page en 1948 (Frota, 2001), pero no sería hasta 1953 que el mismo Page, juntamente con Betty Twarog, demostraría su presencia en el cerebro (Baumeister 2002). En 1950 el GABA fue descubierto en el cerebro simultáneamente por Eugene Roberts y Jorge Awapara y en este mismo año Jeffrey Watkins, David Curtis y John Phillis identificaron el glutamato como el mayor neurotransmisor excitatorio en el cerebro. En 1957, Arvid Carlsson (premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2000, compartido con Eric Kandel y Paul Greengard) y sus colaboradores llevaron a cabo las primeras observaciones que permitirían identificar la dopamina como un neurotransmisor cerebral y no solamente un precursor de otras catecolaminas (Bares 2005).

En la década de los 60 se generaron las primeras evidencias del vínculo existente entre alteraciones en la transmisión dopaminérgica y la enfermedad de Parkinson y algunos desórdenes psiquiátricos, en particular la esquizofrenia. En los años 70 se estudió la distribución de los receptores para dopamina y se planteó la existencia

de dos tipos de receptores dopaminérgicos, denominados D1 y D2, aunque no fue hasta 1988 cuando se clonó el primer receptor dopaminérgico, el subtipo D2. Los últimos años se han caracterizado por el uso de diferentes estrategias experimentales para el estudio *in situ e in vivo* de los sistemas dopaminérgicos, así como de las características farmacológicas y moleculares de los diferentes receptores para el neurotransmisor (Cardinalli 2011, Bahena-Trujillo 2000).

- **Sistemas dopaminérgicos:**

Los sistemas dopaminérgicos han sido estudiados principalmente mediante técnicas de fluorescencia e inmunocitoquímica en animales de experimentación. Las neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones pueden agruparse en 3 sistemas principales (Redolar 2014):

1. **Sistemas ultracortos.** Un primer sistema está formado por las células dopaminérgicas del bulbo olfatorio, en tanto que un segundo sistema lo componen las neuronas interflexiformes presentes entre las capas plexiformes interna y externa de la retina.

2. **Sistemas de longitud intermedia.** Incluyen: a) el sistema tuberohipofisiario, con origen en las células dopaminérgicas localizadas en los núcleos hipotalámicos arqueado y periventricular, cuyos axones terminan en el lóbulo intermedio de la hipófisis y en la eminencia media; b) neuronas localizadas en el hipotálamo dorsal y posterior, que envían proyecciones al hipotálamo dorsal anterior y a los núcleos septolaterales; y c) el grupo periventricular medular, que incluye a las neuronas dopaminérgicas localizadas en la periferia de los núcleos del tracto solitario y motor dorsal del nervio vago, así como a las células dispersas en la prolongación tegmental de la materia gris periacueductal.

3. **Sistemas largos.** Este grupo incluye a las neuronas de la región retrorubral, del área tegmental ventral y de la sustancia negra compacta, las que envían proyecciones a tres regiones principales: el neocórtex (núcleos caudado y putamen), la corteza límbica (entorrinal, prefrontal medial y cíngulo) y otras estructuras límbicas (el septum, el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens, la amígdala y la corteza piriforme). Dentro de este grupo se encuentran dos de las vías dopaminérgicas más importantes, la vía nigroestriatal y la vía mesolímbica.

- **Metabolismo de la dopamina:**

La síntesis del neurotransmisor tiene lugar en las terminales nerviosas dopaminérgicas donde se encuentran en alta concentración las enzimas responsables, la tirosina hidroxilasa (TH) y la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos o levo-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) descarboxilasa. La TH convierte la tirosina en L-DOPA, esta pierde un grupo carboxilo por acción de la L-DOPA descarboxilasa y se convierte en dopamina. En las terminales dopaminérgicas el neurotransmisor es sintetizado en el citoplasma de donde puede ser liberada directamente al espacio sináptico o bien ser transportada al interior de las vesículas sinápticas para ser liberada por exocitosis (Cooper JR 1996, Bahena-Trujillo 2000). La regulación de la liberación puede darse por medio de autoreceptores; las terminales dopaminérgicas poseen autorreceptores pertenecientes a la familia D2

cuya activación disminuye la liberación de la dopamina . También se ha demostrado que las terminales dopaminérgicas poseen receptores para GABA los cuales también inhiben la liberación (Bahena-Trujillo 2000).

Los transportadores constituyen el principal mecanismo para la terminación de la transmisión sináptica en el encéfalo. Una vez liberada al espacio sináptico la dopamina se une a receptores pre y postsinápticos. Aunque existen enzimas extraneuronales que la catabolizan, la terminación del efecto del neurotransmisor se debe principalmente a la captura del mismo por las propias terminales nerviosas que la liberaron (Cooper JR 1996).

El transportador para dopamina pertenece a la familia de proteínas transportadores que dependen de sodio y cloro, que tienen 12 dominios transmembranales y que presentan varios sitios de fosforilación. Esta familia incluye también a los transportadores de GABA, noradrenalina, serotonina, taurina, glicina, betaína y prolina. La estequiometría del transportador indica que la dopamina es cotransportada al interior de la terminal con 2 iones de sodio y un ion de cloro. El transportador es sensible a inhibición por diferentes fármacos (cocaína y anfetamina) y su función puede ser modulada por segundos mensajeros como el diacilglicerol y el ácido araquidónico. De manera relevante, el transportador es también responsable de la captura de las neurotoxinas 6-hidroxidopamina y 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o MPTP. El MPTP atraviesa la barrera hematoencefálica y es transformado en el SNC por la monoaminoxidasa B (MAO-B) a ion 1-metil-4-fenilpiridinio, el derivado neurotóxico que sirve como sustrato del transportador de dopamina. En la terminal sináptica el 1-metil-4-fenilpiridinio es un inhibidor potente de la oxidación de sustratos ligados al NAD⁺ (nicotin adenin dinucleótido en su forma oxidada) mitocondrial. El cese de la respiración en las mitocondrias conduce a la desaparición de ATP (adenosina trifosfato) y, entre otros efectos, a la pérdida del potencial de membrana, lo que ocasiona la muerte neuronal, en un proceso que comprende alteraciones en la homeostasis del ion calcio y la formación de radicales libres (Reit 1997).

La dopamina recapturada es convertida por la enzima monoamino-oxidasa, en particular por la forma A (MAO-A), presente en el interior de la terminal nerviosa, en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) el cual es liberado al exterior de la terminal para ser convertido en ácido homovanílico (HVA) por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La dopamina no capturada por la terminal dopaminérgica es metabolizada en HVA por la acción secuencial de las enzimas COMT y MAO- A (Cooper JR 1996, Bahena-Trujillo 2000).

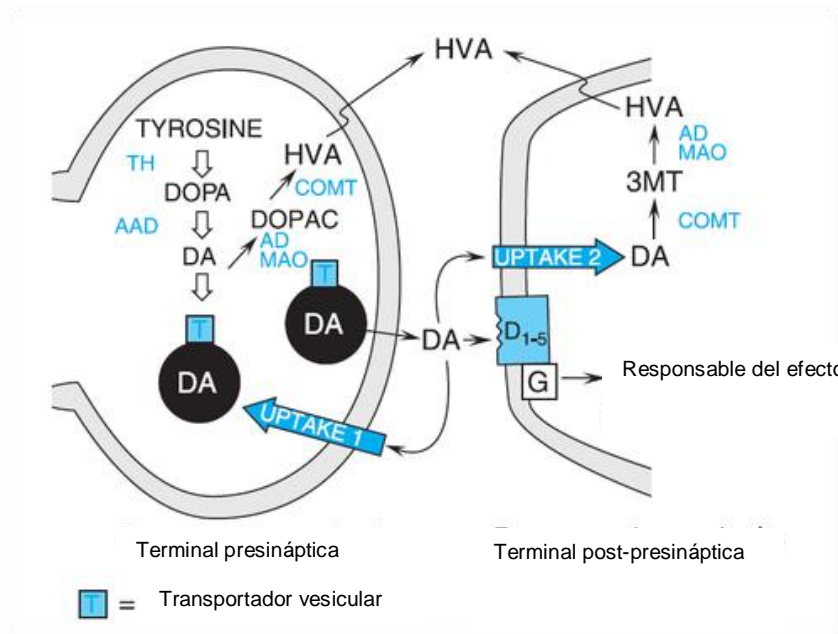


Figura 2. Síntesis y degradación de dopamina. COMT, catecol-O-metiltransferasa; MAO, monoamino-oxidasa; DOPAC, ácido dihidroxifenilacético; HVA, ácido homovanílico; DA, dopamina; AD, deshidrogenasa de aldehído; 3MT, 3-metoxitiramina; DOPA, dihidroxifenilalanina. Tomado de Finberg J.J Neural Transm. 2019

- Receptores dopaminérgicos:

La acción de la dopamina sobre las células blanco depende del tipo de receptor presente en ellas. Con base en sus características moleculares se han descrito 5 subtipos de receptores para dopamina, los cuales han sido agrupados en 2 familias farmacológicas denominadas D1 y D2, a partir del efecto de agonistas y antagonistas selectivos. La familia D1 compuesta por los receptores D1 y D5 estimulan a la enzima adenilciclase conduciendo a la producción de AMPc (adenosina monofosfato cíclico), en tanto que la activación de los receptores pertenecientes a la familia D2 (D2, D3 y D4) inhibe su formación (Redolar 2011, Bahena-Trujillo 2000) generando respuestas totalmente opuestas.

El subtipo D1 es el receptor dopaminérgico más abundante en el sistema nervioso central. Niveles altos del receptor se encuentran en el túbulo olfatorio, el neocórtex, el núcleo accumbens, la amígdala, el núcleo subtalámico, la sustancia negra y el cerebelo. Niveles moderados han sido detectados en la corteza cerebral (frontal, entorrinal y el cíngulo), el tálamo y el globo pálido. Los receptores D1 son

escasos en la formación hipocampal, la región septal, el hipotálamo, el área tegmental ventral y el colículo inferior (Redolar 2011, Bahena-Trujillo 2000).

El receptor D2 ha sido detectado en altos niveles en el neocórtex (neuronas GABAérgicas estriado-palidales), el tubérculo olfatorio, la capa molecular de la formación hipocampal, el núcleo accumbens y el área tegmental ventral. Se encuentra también en moderadas cantidades en la sustancia nigra reticulada, y la sustancia nigra pars compacta, la corteza cerebral (regiones prefrontal, entorrinal y cíngulo), el globo pálido, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo así como en el núcleo subtalámico e hipófisis (Bahena-Trujillo 2000).

El receptor D3 presenta niveles elevados en los núcleos geniculados medial y lateral del tálamo, el núcleo mamilar medial del hipotálamo y en las células de Purkinje del cerebelo. Densidades intermedias se observan en la corteza parietal y temporal, la formación hipocampal, el bulbo olfatorio, el neocórtex, accumbens, la amígdala, el núcleo subtalámico, la oliva inferior y los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis. Niveles mínimos se detectan en la sustancia nigra compacta, el área tegmental ventral, la corteza frontal, el cíngulo y el globo pálido (Redolar 2011, Bahena-Trujillo 2000).

Los receptores D4 se encuentran presentes en alta densidad en la corteza frontal, el bulbo olfatorio, la amígdala, el meséncéfalo y la retina. Densidades intermedias se observan en el neocórtex, mientras que densidades bajas o apenas detectables han sido reportadas para el hipotálamo y el hipocampo (Bahena-Trujillo 2000).

El receptor D5 se expresa con mucho menor intensidad que el subtipo D1 y su localización parece restringirse al hipocampo y a los núcleos lateral mamilar y parafascicular del tálamo (Bahena-Trujillo 2000).

- Vías dopaminérgicas

1. Vía mesolímbica: transmite dopamina desde el área ventral tegmental (VTA) hasta el núcleo accumbens. El VTA o tegmento ventral es un grupo de neuronas dopaminérgicas localizadas cerca de la línea media del piso del mesencéfalo o cerebro medio, mientras que el núcleo acuminado o accumbens, formado por neuronas gabaérgicas, se ubica donde el núcleo caudado y la porción anterior del putamen confluyen lateralmente con respecto al septum pellucidum. Este núcleo posee dos territorios diferentes tanto en sus conexiones como neuroquímicamente: el core (centro) y la shell (corteza). La shell presenta conexiones con el sistema límbico: recibe importantes entradas glutamatérgicas desde el hipocampo y la amígdala centromedial, así como dopaminérgicas desde el tegmento ventral. El core es una extensión del estriado dorsal, de acusado carácter motor: recibe aferencias glutamatérgicas de la corteza motora y dopaminérgicas de la sustancia nigra, y presenta conexiones gabaérgicas de salida hacia el pálido ventral que forman parte de los bucles motores córtico-estriado-pálido-talámicos de carácter extrapiramidal. Asimismo, el accumbens recibe una importante entrada neuromodulatoria, tanto dopaminérgica como serotoninérgica, que parece desempeñar un papel relevante en el control del flujo de información. Dicha innervación moduladora se encuentra también segregada. La shell recibe aferencias dopaminérgicas del VTA y serotoninérgicas del rafe mediano. El core recoge aferencias dopaminérgicas principalmente de la sustancia nigra y serotoninérgicas

del rafe dorsal. Es evidente que su principal papel neurobiológico es transferir información motivacional relevante para que se codifiquen actos motores o, en otras palabras, reconocer situaciones de importancia adaptativa para que el animal desarrolle una conducta motora apropiada (integración límbico-motora) (Fernández-Espejo E, 2000; Redolar 2011).

Se sabe que la vía mesolímbica está asociada con la modulación de las respuestas de la conducta frente a estímulos de gratificación emocional y motivación como así también participa en el proceso de recompensa cerebral (Redolar 2011).

2. **Vía mesocortical:** transmite dopamina desde el VTA hasta la corteza frontal, principalmente corteza dorsolateral y ventromedial del prefrontal. La vía mesocortical tiene relación con los afectos y emociones; también participa en la velocidad de procesamiento, uso de la lógica, raciocinio y riqueza del habla (Redolar 2011).

3. **Vía nigroestriatal:** transmite dopamina desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado y es una vía neuronal asociada con el control motor (Redolar 2011).

4. **Vía tuberoinfundibular:** transmite dopamina desde el hipotálamo hasta la hipófisis inhibiendo la síntesis de prolactina, además de favorecer que se genere somatotropina. El término "infundibular" se refiere al infundíbulo, del cual se desarrolla la pituitaria o glándula hipófisis (Redolar 2011).

- **Dopamina y procesos cognitivos:**

Si bien los neurotransmisores que cooperan con el aprendizaje vinculado con los sistemas de refuerzo cerebral son múltiples, la dopamina es uno de los principales implicados. Las neuronas dopaminérgicas proporcionan una señal de refuerzo que podría actuar modificando la actividad de las sinapsis implícitas en diferentes procesos mnésicos. La dopamina desempeña un papel crítico al participar en el establecimiento de asociaciones entre refuerzos y estímulos inicialmente neutros. Dichas asociaciones implican cambios neurales que perduran en el tiempo. Estos estímulos condicionan el núcleo accumbens, provocando un aumento del estado motivacional del individuo. Se considera que la dopamina puede ser muy importante para el aprendizaje y la memoria de los terminales de los sistemas nigroestriado, mesolímbico y mesocortical.

Si bien es conocido el vínculo entre la dopamina y los refuerzos por parte de la comunidad científica, recientemente los profesionales encargados de la nutrición fueron los que más incorporaron en forma práctica esta asociación al punto tal de modificar paradigmas. Antiguamente se concebían dietas restrictivas en donde se quitaban alimentos los cuales ocasionalmente se permitían ingerir ("permitidos"), pero ya han caído en desuso y se los reemplazó, dependiendo siempre de la indicación, por planes alimentarios en donde se puede consumir el alimento deseado en forma diaria pero en menor cantidad. De esta forma los picos de dopamina secretados son menores pero más estables generando así menos ansiedad por la ingesta de los alimentos altos en carbohidratos. La dieta restrictiva que permitía ingerir un alimento "prohibido" cada determinado período de tiempo mostró tener picos dopaminérgicos mayores y espaciados mostrando así efectos contraproducentes.

También, el sistema dopaminérgico puede vulnerabilizarse debido al consumo de una dieta rica en grasas durante la adolescencia lo cual respalda los déficits en los procesos relacionados con la recompensa observados en la obesidad (Naniex 2017).

En la corteza prefrontal la actividad dopaminérgica ha mostrado ser crítica para la memoria de trabajo. Así mismo, en la amígdala, las proyecciones dopaminérgicas del mesencéfalo modulan procesos de aprendizaje asociativo, especialmente aquellos que incluyen respuestas a estímulos novedosos, reforzantes o adversivos e incluso de memoria de trabajo. (Redolar 2011).

Sumado a las múltiples funciones antes descritas a principios de la década de los 90 distintos investigadores mostraron que al bloquear receptores dopaminérgicos por medio de antagonistas dopaminérgicos de uso frecuente como el haloperidol, se reducía la sensibilidad temporal en el rango de milisegundos y segundos. Este fue el primer vínculo entre la dopamina y tiempo subjetivo; dicha hipótesis fue confirmada luego de múltiples ensayos clínicos con fármacos que potencian o inhiben los efectos dopaminérgicos lograron vincular de forma confiable a la percepción temporal con dicho neurotransmisor (Coull 2011).

TIEMPO SUBJETIVO: CAPACIDAD COGNITIVA PARA MEDIR EL PASO DEL TIEMPO

Al introducirnos en conceptos teóricos, el tiempo objetivo, está definido por la física. Según la astronomía el día solar dura en promedio 24 horas 3 minutos y 56,555 segundos; un segundo se define como la duración de 9.192.631.770 oscilaciones de un átomo de cesio 133 (Diaz J 2011).

El tiempo se vincula con el cuerpo humano de dos formas distintas interrelacionadas entre sí, la cronometría y la cronobiología (Agostino 2011). Esta última estudia los aspectos oscilatorios de la función biológica que requieren de periodicidad. El ritmo circadiano ("circa", cerca de 24 horas) del hombre dura aproximadamente 24 horas y 11 minutos en adultos sanos (Czeisler 1999) [dura aproximadamente 25 horas (Cardinalli D 2011).]

La cronometría mide en forma indirecta o directa segmentos de tiempo que incluyen el cronometraje automático y el controlado. El primero participa en la realización de movimientos complejos como hablar, conducir o realizar algún deporte. El segundo participa de mediciones de segmentos de tiempo, por ejemplo el período transcurrido mientras se espera para ser atendido en un consultorio médico. Esa estimación temporal representa el tiempo subjetivo o psicológico (Correa A, 2006). Diaz lo explica como experiencias en una vivencia consciente, durante una sucesión de estados mentales, cuando calcula lapsos para actuar, recuerda eventos pasados que fija cronológicamente o planea sus actos en referencia prospectiva a un futuro probable (Diaz J, 2011). Coull y col. dividen al tiempo subjetivo en explícito (cronometraje controlado) cuando se trata de medir segmentos de tiempo, tal es el ejemplo mostrado anteriormente; y por otra parte describen el tiempo implícito cuando se necesita hacer una predicción temporal sin ser el objetivo primario, el

reporte o conocimiento de la medición (cronometraje automático), por ejemplo, al calcular si alcanzará a cruzar la calle mientras se aproxima un auto (Coull J 2008).

- Estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento de percepción temporal:

Distintas partes del sistema nervioso central fueron consideradas a través de la historia, al momento de seleccionar la “estructura reloj”. Las funciones orgánicas, perteneciente al campo de la cronobiología, presentan ritmicidad gracias a las oscilaciones generadas por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y la periodicidad anual es lograda gracias a la glándula pineal (Guido 1999; Cardinalli, 2011). En cuanto al cronometraje, si bien no existe un consenso ni evidencias tan claras, lesiones en los ganglios de la base, corteza motora suplementaria, cerebelo, corteza prefrontal dorsolateral y parietal derecha alteran la capacidad cognitiva de medir secuencias temporales (Harrington, 1998, Allma 2012, Lewis and Miall 2003, Buhusi and Meck 2005, Coull J 2011, Koch G, 2002).

En el año 2011, mediante resonancia magnética funcional (RMF), indagaron el rol del cerebelo, estructura vinculada con la percepción del tiempo por los últimos 20 años (Teki S, 2011; Ivry 1989; Harrington, 1998; Ivry, 1993; Ivry, 2002). Partiendo de la participación de estructuras diferentes dependiendo de la meta, es decir, medición de segmentos de tiempo o detección de ritmos periódicos (Ivry, 2002), los autores concluyen a través de RMF, que el sistema olivocerebellar discrimina segmentos de tiempos, y el sistema estriado-tálamo-cortical detecta secuencias rítmicas, destacan la participación del putamen en forma bilateral (Grube M 2009, Teki S 2011). Este último sistema se correlaciona con lo expuesto en la teoría de frecuencia rítmica estriatal (Allma 2012).

La oliva inferior (OI), estructura reconocida por su participación en secuenciación motora, desde hace tiempo es vinculada junto con el cerebelo en mediciones temporales (Merchant, 2014). Esta característica fue otorgada al poner de manifiesto su capacidad de generar potenciales de membrana oscilatorios en animales de experimentación (Bell, 1972; Llinas, 1986). Expertos en el tema consideran que en forma aislada no sería suficiente como para genera un reloj biológico, es por eso que la OI junto con las células de Purkinje y las células trepadoras sí podrían conformarlo (Merchant, 2014). Esta observación se ha realizado en base a los potenciales de acción multifásicos de alto voltaje (espigas) periódicas que se han encontrado en estas células. Las conexiones sinápticas también favorecen dicha teoría; las células de Purkinje reciben inervación excitatoria por dos vías, una de estas está constituida por las células trepadoras, las cuales provienen de la OI (Merchant, 2014; Kitazawa 2005; Xu 2006).

Craig descubrió a través del uso de resonancia magnética funcional que la codificación de un intervalo de tiempo implica la participación insular (segmento posterior dorsal) y temporal superior en forma bilateral; de hecho al pedirle a los participantes que reproduzcan el tiempo mostrado y codificado anteriormente, intervinieron ambas ínsulas, región inferior, y la corteza frontal inferior donde se incluye al área motora suplementaria, en forma bilateral (Craig, 2009).

Investigaciones recientes indicarían que el cerebelo participa en procesos temporales implícito y explícito, pero principalmente en intervalos discretos y aislados; también que el cerebelo proporciona una contribución importante en la estimación temporal tanto en segmentos inferiores al segundo como superiores a este (Bares 2019).

Harrington postula que aquellas estructuras cerebrales que estén conectadas en forma recíproca con los ganglios de la bases podrían estar implicadas en la capacidad de medir segmentos de tiempo; entre estas destaca áreas como la motora suplementaria, prefrontal dorsolateral, ocular frontal, parietal inferior. En sus trabajos sobre evaluar el rol de los hemisferios cerebrales en la percepción tiempo en pacientes con lesiones isquémicas, encontró que el hemisferio derecho es esencial para la discriminación de tiempos y que daños en áreas como el giro medio y superior frontal se asocian a déficit en dicha capacidad (Harrington 1998). Otros autores también han contribuido con esta hipótesis al evaluar dicha sintomatología tras afectarse los lóbulos parietal posterior derecho (Maniadakis 2014, Bueti 2008, Oliveri, 2009) y corteza prefrontal (Lewis 2003; Smith, 2003).

Por último, lesiones hipocampales, en animales de experimentación, altera la memoria episódica; la codificación y la recuperación de los eventos guardados podría alterarse al no funcionar bien el hipocampo (Eichenbaum H, 2014). Lesiones en las vías que conectan el hipocampo interfiere con la memoria de trabajo, reduce el tiempo recordado de refuerzo almacenado en la memoria de referencia, y no tiene ningún efecto sobre la sensibilidad del animal al coronometra (Meck W 2013).

- Mediadores químicos que participan:

Diversos autores han publicado el vínculo que existe entre dopamina y percepción de tiempo. Entre otros, Merck, sostiene que las manipulaciones dopaminérgicas afectan a la cronometría; la acetilcolina modula la memoria para la duración, mientras que la noradrenalina afecta los procesos atencionales interfiriendo en la apertura o cierre del interruptor (la latencia para comenzar a cronometrar se encuentra mediada principalmente por este neurotransmisor) (Droit-Volet 2007, Meck W, 1996, Meck W1987). La Teoría de la frecuencia rítmica estriatal, mencionada previamente, justifica su funcionamiento gracias a la dopamina que modula diferentes áreas del reloj biológico (Allman M 2012). Mediante otras experiencias, compartidas por otros autores, estableció que los neurolépticos (antagonistas dopaminérgicos), bloqueantes de receptores D2, disminuyen la velocidad de reloj interno, mientras fármacos estimulantes como la metanfetamina, que intervendría estimulando receptores D1 y D2, la aumentan (Maricq A 1983, Buhusi C 2005, Graham-Schmidt 2019). La nicotina, como la cocaína pueden alterar la velocidad del reloj biológico; el alcohol también puede alterarlo y potenciar el efecto de la nicotina en cuanto a medición de tiempos (Meck 2007, Meck W 2006^a, Meck W 2006b, Cheng 2006).

Las variaciones del ritmo circadiano pueden influenciar la medición de segmentos de tiempo y, si bien no es consensuado, la dopamina también sería la responsable de vincular ambos sistemas (Agostino 2011).

Devin B. Terhune y su grupo de trabajo demostraron que errores en estimación de tiempo se correlacionaron con elevados niveles del neurotransmisor GABA en la

corteza occipital. Puntualmente los pacientes infraestimaron los segmentos de tiempo medidos (Terhune 2014). La serotonina también ha sido vinculada con la percepción temporal por las alteraciones objetivadas en los pacientes con depresión aunque no puede constatararse con certeza en que parte del reloj biológico estaría su implicancia (Wittman 2007; Sysoeva 2010, Gil 2009).

- Percepción temporal y psicología cognitiva:

Conocemos el mundo por medio de nuestros sentidos; siendo posible únicamente gracias a distintos receptores que promueven potenciales de acción al interaccionar con la energía portadora del estímulo recibido (Redolar, 2014).

No hay un órgano que permita recolectar la información que requiere el cerebro para temporalizar y tampoco explicación alguna que indique como nuestro cerebro recibe la información necesaria para realizar la representación espacial de tiempo y cronometraje (Matthews, 2014; Vroomen 2010, Wittmann 2013).

La capacidad de percibir se considera un proceso cognitivo cortical que separa o segmenta información de una escena, guardar en memoria de trabajo flujos sensoriales y establece predicciones (Redolar 2014).

La percepción del tiempo subjetivo tiene implicancias como son los cambios en su velocidad. Diversos factores se ven implicados en su modulación como el ritmo cardíaco, las emociones, edad y fármacos como menciona anteriormente (Wittmann 2013, Diaz J; Pollatos, 2014). Especialmente la catecolaminas como la adrenalina y noradrenalina, partícipes del estrés y respuestas emocionales aumentan el ritmo del reloj estimando las duraciones en forma más prolongada (Diaz J, 2011). La capacidad de percibir la rapidez del paso del tiempo está influenciado por la atención consciente puesta en dicho proceso; el ejemplo típico consiste al esperar para realizar un trámite, mientras la espera transcurre el tiempo fluye con lentitud “aparente”, luego al pensar en este se lo considera más corto que lo vivido en ese momento (Zakay D 1996, Diaz J 2011) . También las consideraciones técnicas utilizadas en las baterías de medición (segmentos de tiempo delimitados por medio de elementos visuales se perciben mas cortos que de ser marcados con tonos auditivos) pueden influenciar la percepción temporal (Peney 2014, Putz 2012).

- Patologías que alteran la percepción del tiempo:

Distintos trabajos han permitido mostrar alteraciones de la percepción temporal en patologías neurológicas y psiquiátricas. Una de las primeras estudiadas fue la **enfermedad de Parkinson** (Malapani, 1998) donde se constató prolongación de los tiempos reproducidos, (Pastor 1992, O’Boyle 1996, Villate 2014) vinculando su fisiopatogenia con las teorías dopaminérgicas (Meck 1987; Lotharius, 2002).

Los pacientes con déficit atencional del adulto anticipan el paso del tiempo, es decir acortan los segmentos reproducidos, y a la vez presentan mucha variabilidad en las mediciones (Toplak , 2006; Allman M 2012, Villate S 2014). También dicha variación tiene un mecanismo relacionado con la dopamina; están descritas asimetrías e

hipoperfusión de estructuras neoestriadas y frontales, y estos pacientes se benefician ampliamente al incorporar agonistas dopaminérgicos a su esquema terapéutico (Lou H 1998, Shaffer D 1993).

En el caso de la **depresión**, donde disfunciones en el sistema serotoninérgico fundamentan su fisiopatología, existen discrepancias en cuanto a su capacidad cognitiva para medir segmentos de tiempo, aunque recientemente se han presentado trabajos que muestran infraestimación del paso del tiempo (Gil 2009; Marinho 2018).

En el **autismo** se han hallado alteraciones funcionales en ganglios de la base, cerebelo y corteza prefrontal, como así también reportes de disfunción dopaminérgica; su percepción es debatida entre los que hallaron alteraciones, sobretodo anticipando sus reproducciones (Allman 2011) contra los que argumentan no tener alteraciones (Wallace, 2008). Pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones con mucha variabilidad estimativa y diferencias entre los test con audio o luces (Carroll 2008; Allman 2012).

Monge-Galindo y su equipo redactaron un artículo en el año 2010 donde pusieron de manifiesto episodios paroxísticos de sensación de aceleración del tiempo como parte de la semiología ictal en casos de epilepsia en su mayoría del lóbulo temporal (Moge-Galindo 2010). Uno de estos casos es de un niño que desde los 6 años de edad tenía episodios aislados donde sentía que el tiempo pasaba de prisa, veía todo más rápido y también presenta hiperacusia. A los 13 años de edad es derivado para consulta neuropediátrica, porque en los últimos dos meses había aumentado la frecuencia de los episodios. No existían antecedentes familiares ni personales reseñables y su exploración física y neurológica era normal, a excepción de una mancha café con leche en el brazo derecho. El electroencefalograma (EEG) basal como así también el estudio tras supresión del sueño no mostró alteraciones; la resonancia magnética (RM) detectó una imagen nodular de contornos nítidos con un tamaño de 5 mm en el lóbulo occipital derecho, profundo, cerca del uncus, hiperintensa en T2 y FLAIR. Se descartó neurofibromatosis. Al momento del reporte tenía 15 años de edad y seguía con los episodios aunque espaciados en el tiempo e incluso mostrándose adaptado a ellos. Agrega en su descripción que en dos ocasiones le ocurrió durante un examen de matemáticas; explica que notaba que pensaba más rápido y realizaba las operaciones con mayor velocidad. El segundo caso del serial reportado se trató de un niño de 13 años de edad que acudió por episodios paroxísticos casi diarios de sentir que las cosas van deprisa en forma aislada sin síntomas acompañantes. Su exploración física y neurológica fue normal. Como antecedentes familiares destacó que el padre tenía tics y el hermano materno presenta episodios de hiperreligiosidad y un hablar asustado del pecado. Los exámenes complementarios no evidenciaron alteraciones. Fue medicado con carbamacepina desapareciendo así los episodios. Por último un niña de 13 años de edad controlada en consulta por presentar a los 12 años, al levantarse de la cama, crisis caracterizadas por emitir sonidos incoherentes y realizar movimientos incoordinados, meterse vestida en la bañera y al salir caerse al suelo, estando posteriormente somnolienta. A los seis meses sufre nueva crisis, en esta ocasión tonicoclónica generalizada de unos 4 min de duración, también por la mañana. Se instauró tratamiento con topiramato. Tras dos meses de tratamiento, relató episodios diarios en el último mes, consistentes en ver y oír todo más deprisa, y

tiene que parar su actividad durante unos segundos hasta que ceden. Posteriormente, estos episodios se espacian en el tiempo a uno por semana, pero aparecen otros compatibles con crisis parciales complejas, fue medicada con distintos esquemas resolviéndose su cuadro (Moge-Galindo 2010).

Monfort reportó un caso de un paciente epiléptico con lesión en la región insular anterior y la corteza frontal adyacente, el cual prolonga sus reproducciones temporales al compararlo con un grupo control, aunque con resultados controvertidos (Monfort 2014). Benjamin et al, estudiaron las funciones del lóbulo temporal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo. Los resultados demostraron que la epilepsia del lóbulo temporal izquierdo cambia el sustrato neurofuncional de procesamiento asociativo elemental de la información espacial y temporal (Benjamini 2014).

El libro Principios de neurología de Adams y Victor refiere que en las crisis convulsivas del lóbulo temporal, puede parecer que el tiempo se detiene o que pasa con gran rapidez y es posible que cuando el paciente se recupera de una crisis convulsiva de este tipo mire en forma repetida el reloj, puesto que perdió el sentido del tiempo (Ropper 2011a). Assal y Bindschaedler informaron una anomalía extraordinaria del sentido del tiempo en la que el paciente siempre ponía la fecha tres días por delante de la real. Años antes experimentó afasia tras afectarse el área de Broca en un accidente cerebro-vascular del hemisferio izquierdo, pero el trastorno del sentido del tiempo ocurrió después de un accidente vascular del lóbulo temporal izquierdo que también produjo sordera cortical (Assal 1990).

Un fenómeno compartido en la epilepsia, la migraña y otras patologías es el síndrome de Alicia en el País de las Maravillas. Una descripción de los síntomas asociados con el síndrome fue publicada por primera vez en la literatura médica por Caro W. Lippman en 1952, en la que describió a dos pacientes experimentaron la sensación de volverse cortos y anchos durante los ataques de migraña. Un paciente se refirió a esta sensación como la vista en los personajes cortos y con forma de barril representados en la secuela de Lewis Carroll de 1871 de Alicia en el país de las maravillas, titulada *A través del espejo y Lo que Alicia encontró allí*. Lippmann creía que Lewis Carroll sufría dolores de cabeza por migraña y se inspiró en sus ataques de migraña para crear a Alicia y su país de las maravillas mágicas. Lippman afirmó que descubrió que ciertos pacientes que sufren de migraña experimentaron "alucinaciones" únicas relacionadas con su imagen corporal, distorsiones de todo el cuerpo o ciertas partes de su cuerpo. Grabó las "alucinaciones" de 7 pacientes, algunos de los cuales sintieron que su cuerpo se había partido por la mitad y la mitad restante se había encogido o crecido demasiado. Algunos de los pacientes de Lippmann se mostraron reacios a explicar sus extraños sentimientos, ya que creían que se los consideraría "locos" (Farooq 2017). Actualmente el síndrome está caracterizado por trastornos complejos de la percepción visual que incluyen alteraciones en la forma (metamorfopsia), tamaño (macropsia, micropsia) y situación espacial de los objetos (teleopsia, efecto zoom); distorsión de la imagen corporal (macro y microsomatognosia, dualidad física o somatopsíquica), ilusiones visuales raras como palinopsia (imágenes múltiples), acromatopsia, prosopagnosia (incapacidad de reconocer caras) y alteraciones ilusorias en el sentido del transcurrir del tiempo (Corral-Caramés 2009). Uno de los niños del serial de Moge-Galindo, de 8 años de edad fue remitido de su centro de salud al servicio de neuropediatría

por presentar cefaleas que se acompañan de escuchar ruidos rítmicos o música, ver puntos que forman figuras y sentir que las cosas van de prisa. Tras no encontrarse alteraciones en sus exámenes complementarios y no tener antecedentes patológicos, el diagnóstico más probable fue de migrañas con aura (Moge-Galindo 2010).

Si bien esta casuística antes descrita menciona a las alteraciones en la percepción del tiempo como un posible cuadro focal o paroxístico debido a injurias o alteraciones corticales cerebrales, en ciertas enfermedades, generalmente aquellas con una disfunción dopaminérgica, la sensopercepción temporal se encuentra alterada en forma permanente como parte del cuadro de base y no en forma transitoria. Pese a la escasa evidencia en pacientes migrañosos, existen tres reportes hasta el momento que abordaron la percepción de tiempo bajo esta mirada. Uno de estos evidenció tendencia a la prolongación de intervalos cortos de tiempo en los pacientes con migraña con y sin aura (Zhang J 2012), acordando con este estudio Vicario constató sobrerreproducciones de tiempos en niños migrañosos (Vicario, 2014); en contraposición, Anagnostou en el año 2004 comunica la falta de compromiso en cuanto a estimación temporal en pacientes con migrañas episódicas (Anagnostou E 2004). Zhang, como muchos otros autores (Akerman S 2007, Charbit 2009, Charbit 2010) vincula a la dopamina en la fisiopatología de la migraña y la responsabiliza de las sobrerreproducciones encontradas.

Por todo lo antes desarrollado se puede concluir que la migraña es un tipo de dolor crónico, sumamente frecuente que impacta en forma negativa la calidad de vida de los sujetos que la padecen como así también de los que los rodean. También que la dopamina forma parte de la patogenia de la migraña y que este neurotransmisor ha sido vinculado directamente con el tiempo subjetivo. Al integrar estos 3 ejes, se llega al interrogante que motiva dicha tesis doctoral ¿podrían ser intolerantes a las esperas los pacientes migrañosos por percibir de forma diferente el paso del tiempo? ¿repercute esto en su calidad de vida?

No hay estudios de percepción de tiempo en pacientes con migrañas crónicas. La relación entre migraña crónica, dopamina y tiempo podría ser un factor dentro de la esfera neuropsicológica, incluso sabiendo que tanto en la migraña episódica como en la crónica no hay evidencia de desórdenes cognitivos (Pearson AJ, 2006; Rist P, 2013) ¿podría el compromiso de la percepción del tiempo ser una comorbilidad asociado a la migraña crónica?

Al conocer este posible compromiso generaría pautas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas mejorando así la calidad de vida de pacientes con migraña crónica.

OBJETIVOS:

Objetivo general:

Evaluar la capacidad de percibir el tiempo en pacientes con migraña crónica, y su repercusión en la calidad de vida comparada con migrañas episódicas y un grupo control.

Objetivos específicos:

Identificar las características en la percepción del tiempo en migrañas crónicas y episódicas y comparar con el grupo control

Analizar las determinaciones y variaciones en cuanto a las reproducciones temporales entre los pacientes con migraña crónica y episódica y los controles.

Identificar la calidad de vida en los pacientes con migraña crónica y episódica y la relación con la capacidad de estimar el paso del tiempo.

Vincular la percepción de tiempo y la calidad de vida.

METODOLOGÍA:

Muestra:

Se incluyeron 30 pacientes que concurren espontáneamente al servicio de neurología del Sanatorio Allende, sede Cerro de las Rosas de Córdoba y al Hospital de Área Programa El Bolsón por cefaleas que cumplieron con los criterios diagnósticos de migraña crónica, también 30 individuos con migraña episódica y 30 sujetos control durante el período comprendido entre los años 2015 y 2019 siguiendo los criterios de inclusión y exclusión detallados en la tabla 1.

En ambas instituciones se recolectaron pacientes de los 3 grupos antes detallados en forma aleatoria.

Criterio de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes con edad igual o mayor a 18 años de ambos géneros y menores de 50 años.	Pacientes de ambos géneros mayores de 50 años de edad y menores de 18.
Tener consentimiento informado para participar de dicho trabajo	Abstenerse de participar luego de leer correctamente el consentimiento informado.
Pacientes con migraña crónica que cumplan con los criterios de la clasificación internacional de cefaleas estipulado por la IHS beta(2013).	Antecedente de demencia o enfermedad psiquiátrica
Pacientes con migraña episódica que cumplan con los criterios de la clasificación internacional de cefaleas estipulado por la IHS beta(2013).	Traumatismo de cráneo recientes y/o antecedente de traumatismo de cráneo severo con pérdida de conocimiento.
Que no hayan consumido fármacos de ningún tipo en los últimos 15 días, ni estén bajo tratamiento preventivo para su migraña.	Que estén bajo tratamiento farmacológico de cualquier tipo.
Los sujetos controles deberán obtener un puntaje de SF 36 mayor a 50 puntos y valores de ansiedad y depresión menores a 9 según escala de Beck	Puntajes de la escala de Beck que indiquen ansiedad y/o depresión severa en pacientes de los grupos migraña crónica y episódica.
	Puntaje de SF 36 menor a 50 puntos y valores de ansiedad y depresión mayores a 9 según escala de Beck en el caso de los candidatos al grupo control.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.

Instrumentos de la investigación:

Todos los sujetos evaluados realizaron una batería digital de reproducción de tiempos, evaluación de calidad de vida según el instrumento SF36, escalas de depresión y ansiedad de Beck, inventario de ansiedad rasgo-estado STAI y el cuestionario de percepción interna de tiempos. Se utilizó un diario o registro de crisis de cefaleas mensuales para distinguir entre migraña episódica y crónica.

1. *Reproducción de tiempos:*

Los pacientes realizaron una batería informatizada en donde cuantificaron la duración de segmentos cortos de tiempos y luego los reprodujeron, según el modelo de Bueti and Walsh (2010) con modificaciones (Bueti and Walsh,2010; Ganzenmuller E. 2012) que reproduce el Modelo de Cronometraje Escalar (Gibbon 1984) .

La batería se compone de 2 partes. La primera delimita mediante 2 estímulos sonoros (de 300 Hz de frecuencia y 67 dB de intensidad) un segmento vacío de tiempo el cual es de 5000 milisegundos, denominado tiempo ejemplo. Se les solicitó a los pacientes que cuenten cuando tiempo a su criterio transcurre entre los dos sonidos y que lo recuerden, en ningún momento de la evaluación se otorga al paciente el dato del valor de tiempo ejemplificado. Tras enseñar el intervalo se solicita al individuo que reproduzca el tiempo que contó previamente con la misma velocidad con la que lo midió. Para esta fase el programa cuenta con un botón de “inicio” y otro de “fin” los cuales son seleccionados por el individuo en estudio. La dinámica se repite 4 veces siempre mostrando el tiempo de ejemplo y luego la reproducción del sujeto con la finalidad de evaluar aprendizaje; esta parte se nominará Fase 1.

En la segunda etapa, se continúa con la misma metodología, enseñar un intervalo estándar que luego será reproducido por el paciente pero con 5 ejemplos de tiempo distintos (3.000, 5.000, 10.000 y 12.000 milisegundos); los cuales se muestran en forma creciente (3.000, 5.000, 10.000 y 12.000 ms[Fase2]), decrecientes (12.000, 10.000, 5.000,3.000 ms[Fase3]) y por último mezclados (10.000, 5.000, 7.000, 12.000, 3.000[Fase4]) para evitar el aprendizaje. Al finalizar la evaluación cada segmento ejemplo de tiempo es reproducido 3 veces por el paciente.

En ninguna de las fases se les dice el tiempo ejemplificado ni el valor de sus reproducciones.

Los posibles resultados podrán mostrar valores reproducidos iguales a los ejemplificados (tiempos sincrónicos), o ser mayores (prolongación) o menores (anticipación). Figura 3.

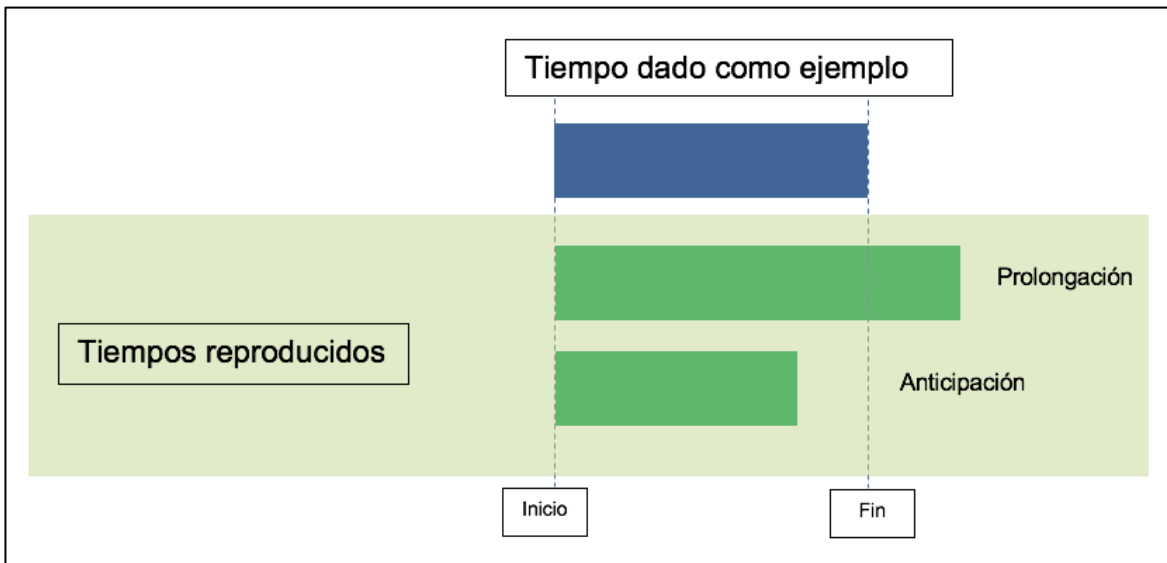


Figura 3. Esquema ilustrativo de los posibles resultados obtenidos mediante el test de reproducción de tiempos. Ilustración tomada y modificada de Bueti y Walsh (Bueti y Walsh 2010).

2. Evaluación de calidad de vida: SF36

El cuestionario de salud SF-36 fue desarrollado a principios de los años noventa, en Estados Unidos. Es una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Es utilizada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en la población general y en subgrupos específicos, comparar la carga de diversas enfermedades, detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio rango de tratamientos diferentes y valorar el estado de salud de pacientes individuales (Vilagut 2005, 2000; Garratt 2002).

Su cuidadosa propiedad psicométrica, ampliamente demostrada por medio de las publicaciones que lo han utilizado, permiten la comparación de resultados convirtiéndose así en uno de los instrumentos con mayor potencial (Vilagut 2005).

El Cuestionario de Salud SF-36 está compuesto por 36 preguntas (ítems) que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Cubre 8 escalas, que representan los conceptos de salud empleados con más frecuencia en los principales cuestionarios de salud, así como los aspectos más relacionados con la enfermedad y el tratamiento. Función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, y salud mental son las 8 escalas evaluadas mediante preguntas autoejecutables de selección múltiple. Las preguntas recaban información subjetiva sobre el mes previo a la realización del cuestionario, y en el momento de la entrevista (Vilagut 2008).

Para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). El cálculo se ejecuta por medio de programas patentados (Vilagut 2008).

3. *Escalas de depresión y ansiedad de Beck:*

El BDI (Beck Depression Inventory) como su nombre lo indica fue desarrollado originalmente por Beck y sus colaboradores en 1961 (Wang 2013).

Se modificó en 1996 (BDI II), componiéndose de 21 ítems indicativos de síntomas tales como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso y de culpa, pensamientos o deseos de suicidio, pesimismo. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de los trastornos depresivos recogidos en el DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, en español Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) y CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición). En concreto, se incluyen todos los criterios propuestos en las dos referencias citadas para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor y casi todos los propuestos para el diagnóstico de distimia (Wang 2013).

Las instrucciones para el BDI solicitan a las personas evaluadas que elijan las afirmaciones más características que cubren el marco temporal de las últimas dos semanas, incluido el día de hoy. Cada ítem se responde en una escala de 4 puntos, de 0 a 3. Si una persona ha elegido varias categorías de respuesta en un ítem, se toma la categoría a la que corresponde la puntuación más alta. Las puntuaciones mínima y máxima en el test son 0 y 63. Se han establecido puntos de corte que permiten clasificar a los evaluados en uno de los siguientes cuatro grupos: 0-13, mínima depresión; 14-19, depresión leve; 20-28, depresión moderada; y 29-63, depresión grave (Richter 1998).

En un estudio realizado con el test original se obtuvo una correlación test-retest muy elevada (0,93). Los datos sobre la fiabilidad de las puntuaciones se basan exclusivamente en la consistencia interna, su coeficiente es superior a 0.85.

Los estudios empíricos de validación de las puntuaciones aportan evidencias procedentes del análisis de la estructura interna del instrumento, de su utilidad diagnóstica y de correlaciones con marcadores relevantes de los constructos de depresión y ansiedad (MCMI-II, LED, STAI y BAI) (Richter 1999).

El BAI (Beck Anxiety Inventory) fue desarrollado por Beck en 1988, con objeto de poseer un instrumento capaz de discriminar de manera fiable entre ansiedad y depresión. Fue concebido específicamente para valorar la severidad de los síntomas de ansiedad (Wang 2013).

Está basado en los cuestionarios Situational Anxiety Checklist, The Physician's Desk Reference Checklist y The Anxiety Checklist. Es un inventario autoaplicado, compuesto por 21 ítems, que describen diversos síntomas de ansiedad. Se centra en los aspectos físicos relacionados con la ansiedad, estando sobrerrepresentado este componente. Los elementos que lo forman están claramente relacionados con los criterios diagnósticos del DSM (Wang 2013; Ritcher 1998).

Cada ítem se puntúa de 0 a 3, correspondiendo la puntuación 0 a "en absoluto" 1 a "levemente, no me molesta mucho", 2 a moderadamente, fue muy desagradable

pero podía soportarlo” y la puntuación 3 a “severamente, casi no podía soportarlo”. La puntuación total es la suma de las de todos los ítems (si en alguna ocasión se eligen 2 respuestas se considerará sólo la de mayor puntuación). Los síntomas hacen referencia a la última semana y al momento actual (Ritcher 1998).

El rango de la escala es de 0 a 63. Una puntuación total entre 0 y 7 se interpreta como un nivel mínimo de ansiedad, de 8 a 15 como leve, de 16 a 25 como moderado y de 26 a 63 como grave (Ritcher 1998).

Posee una elevada consistencia interna (alfa de Cronbach de 0,90 a 0,94) otorgándole alta fiabilidad; la correlación de los ítems con la puntuación total oscila entre 0,30 y 0,71. La fiabilidad test-retest tras una semana es de 0,67 a 0,93 y tras 7 semanas de 0,62. En cuanto a su validez, tiene buena correlación con otras medidas de ansiedad en distintos tipos de poblaciones (jóvenes, ancianos, pacientes psiquiátricos, población general). Los coeficientes de correlación con la Escala de ansiedad de Hamilton es de 0,51, con la escala de ansiedad STAI de 0,47 a 0,58. Los coeficientes de correlación con escalas que valoran depresión, también son elevados, con el Inventario de Depresión de Beck es de 0,61 (Ritcher 1998).

4. *Cuestionario de ansiedad Estado-Rasgo (STAI)*

La escala fue originalmente diseñada para investigar los fenómenos de la ansiedad en sujetos normales o sin patologías psiquiátricas en la década del 60; pese a esto, mostró ser de utilidad al momento de medir rasgo/estado de ansiedad en escolares medios y superiores, como en diversos grupos clínicos (Guillen Riquelme 2014).

El cuestionario STAI (State-Trait Anxiety Inventory) comprende escalas separadas de autoevaluación que miden dos conceptos independientes de la ansiedad, como son estado y rasgo. La ansiedad como rasgo se refiere a la tendencia relativamente estable para responder con elevaciones en la intensidad del estado de ansiedad en situaciones interpretadas como amenazantes. En cambio, la ansiedad como estado, es una condición emocional transitoria que varía en intensidad, fluctúa a través del tiempo y que se caracteriza por aumento de la tensión y aprensión subjetiva conscientemente percibida, con mayor activación del sistema nervioso autónomo (Guillen Riquelme 2014).

La batería cuenta con 40 preguntas, 20 de estado y 20 de rasgo; las puntuaciones de las 2 partes pueden variar entre 0 y 60 puntos. En la elaboración de la batería se intercalaron ítems directos e inversos para evitar el efecto de aquiescencia. La corrección se efectúa con planilla, contando los puntos positivos y negativos (Guillen Riquelme 2014; Julian 2011).

En cuanto a su fiabilidad, el coeficiente alfa de los estudios originales oscila entre 0,90-0,93 para la subescala de estado, y 0,84-0,87 para la de rasgo. La fiabilidad test-retest es de 0,73-0,86. Muestra correlaciones con otras medidas de ansiedad, como la Escala de Ansiedad Manifiesta de Taylor y la Escala de Ansiedad de Cattell (0,73-0,85). Presenta un cierto solapamiento entre los constructos de ansiedad y depresión, ya que la correlación con el Inventario de Depresión de Beck es de 0,60. El paciente contesta a los ítems teniendo en cuenta que 0 = nada, 1 = algo y 2= bastante, 3= mucho (Julian 2011).

5. *Percepción interna de tiempo:*

Este es un cuestionario de autoevaluación, que brinda una evaluación de la percepción del tiempo menos rígida que los experimentos psicofísicos. Sin embargo, se trata de un aspecto diferente de la estimación de la duración, que se enfoca en intervalos más largos y claramente involucra otras funciones cerebrales, como la memoria a largo plazo.

El cuestionario se originó en 1950 y fue utilizado por Kitamura y Kumar en sujetos depresivos (Kitamura 1982). Consiste en nueve preguntas dependientes de la situación: *cuando leo, cuando estoy comiendo, cuando estoy solo, cuando estoy con la gente, cuando participo en actividades recreativas, cuando estoy ocupado, cuando estoy inactivo, cuando camino, cuando estoy en la sala de espera esperando para realizar un trámite*, y una pregunta general *“encuentro que el tiempo pasa”*.

Para cada una de las cuales solo se permite una respuesta de muy lentamente (1 punto), lentamente (2 puntos), ni lentamente ni rápido (3 puntos), rápido (4 puntos) y muy rápido (5 puntos). El puntaje total se calculó dividiendo la suma del puntaje para cada ítem por el número de preguntas contestadas, de modo que el rango posible de puntajes totales sea 1.0–5.0.

Procedimiento:

Los pacientes incorporados al estudio realizaron la batería de reproducción de tiempos y los cuestionarios luego de un descanso promedio de 7 horas, ingesta matinal y en un ambiente cerrado para evitar sesgos por cansancio o déficit atencional. Todos los tests ejecutados fueron realizados en el mismo centro entre las 10 y 13 horas del día. Las baterías fueron heteroadministradas para evacuar posibles preguntas por parte de los individuos participantes. Los test fueron realizadas sin la presencia de cefalea (estado inter-ictal).

El trabajo clínico estuvo sujeto a las reglas de buena práctica clínica, según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El consentimiento informado fue evaluado y aprobado por el comité de bioética del Sanatorio Allende y el perteneciente al Hospital de Área Programa El Bolsón.

Análisis estadístico:

Las características demográficas se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial correspondiente utilizando los programas estadísticos InStat y MedCalc. La simetría de las muestras fueron evaluadas por medio del test estadístico D'Agotino-Pearson; debido a la mayoría de curvas asimétricas se utilizaron métodos no paramétricos al realizar las pruebas de inferencia estadística. Se consideró significativa a un $p < .05$

RESULTADOS:

1. Características de la percepción del tiempo en pacientes con migraña crónica y episódica:

1.a Análisis estadístico de las reproducciones

Se incorporaron al estudio 90 individuos, 30 migrañosos crónicos (MC), 30 migrañosos episódicos (ME) y 30 sujetos control (C); las características demográficas se muestran en la tabla número 2. No se obtuvo diferencia significativa al comparar las edades de los grupos mediante ANOVA ($p = .1278$)

	C	ME	MC
N	30	30	30
Media de edades (desvío estandar)	34,18 (8,11)	34,68 (9,29)	30,3 (8,92)
Moda de edades	33	29	25
Número de mujeres	25	26	29
Número de hombres	5	4	1

Tabla número 2. Distribución por sexo y edad de los grupos control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

Los datos recolectados fueron ordenados en una tabla donde se aprecia la reproducción del sujeto dependiendo del ejemplo dado (Tabla 3).

Pacien te	F1a: 5000	F1b: 5000	F1c: 5000	F1d: 5000	F2a: 3000	F2b: 5000	F2c: 7000	F2d: 10000	F2e: 12000	F3a: 12000	F3b: 10000	F3c: 7000	F3d: 5000	F3e: 3000	F4a: 10000	F4b: 5000	F4c: :7000	F4d: :12000	F4e: 3000
1	3870	5151	6428	5669	5485	6502	8309	10691	11994	12435	10613	9564	7211	5402	12321	6733	9798	13880	4440
2	4265	7472	5861	6063	6682	6792	9317	11003	15144	13392	12299	5414	6189	7072	14047	7728	9691	13215	5436
3	4467	5701	6679	6316	4783	5334	8047	11634	11535	11887	9333	7801	7131	4798	10067	8300	7731	10483	4735
4	4480	6534	6208	6048	4361	5808	7144	10352	12136	11928	11336	8016	6528	4496	9439	6328	7937	10817	5216
5	4487	4132	6625	6460	4322	6521	9047	11654	11479	10035	12783	7722	5318	3901	10089	5639	7599	11353	4174
6	4569	6493	5881	6561	5963	4359	7799	20104	12017	11909	9309	5504	8321	3705	14051	5336	7198	13096	5241
7	4616	5817	6829	4834	3851	5534	6518	8933	11419	11421	10167	7717	4601	3616	10936	5900	7138	12785	3082
8	5064	6649	6584	7234	4849	6879	7350	9351	12950	12978	11093	9667	7886	4816	12135	6150	9248	12586	5216
9	6064	6049	6494	6934	4399	7172	8952	9052	12532	11997	12002	9601	7785	4919	10939	6259	9349	12987	5199
10	5099	6144	5849	6099	3453	4771	6973	10438	12726	13644	9879	7829	6121	3610	9875	4715	6705	12325	5038
11	5380	7644	8160	7128	4789	7468	7725	10496	12030	13483	12828	8192	6706	4054	10936	5574	7615	13257	4053
12	5449	6035	5066	4729	4104	4895	7854	9103	10636	9509	12293	6616	5334	3574	10058	5954	6475	11430	4122
13	5636	5254	6512	6101	4854	6845	7190	9447	13774	11045	10748	7079	4710	7858	10605	4440	9443	13031	5121
14	5764	6666	7267	6653	3700	6750	8149	9850	12200	12499	10383	7833	6883	5184	10683	6232	7816	12886	5133
15	5771	5819	7251	6427	4925	5819	8367	9403	26399	13002	9917	7901	7781	3806	12121	6139	9141	12101	5134
16	5850	5620	6579	6712	4182	6966	8665	10535	12433	12386	11799	8871	5433	3253	10169	5435	6664	13267	3129
17	5959	8643	10730	9814	5862	12266	14005	20514	26595	28893	12448	10810	8026	2760	11360	8636	11538	14395	7844
18	6261	5760	4736	6384	4906	7290	7909	8625	9555	10203	11371	9608	6586	6918	8956	6695	7052	13258	4740
19	6271	5683	7840	6524	4824	6440	5201	9401	10775	10955	11076	7637	9510	4514	10456	6257	7940	10425	3879
20	6279	6632	6602	4902	4938	7869	8101	8834	13001	10903	11009	9668	7467	3136	10611	5638	7492	12299	4791
21	6281	6931	6415	5334	5371	5866	8517	11386	11934	11001	11769	7468	7502	3736	11567	5458	7284	11102	3577
22	6551	5275	5695	5633	3519	6200	6022	10364	10705	11638	10515	8819	6146	3665	10075	6057	7048	12459	3201
23	6566	6911	5832	7322	5178	4721	7781	8649	10584	14356	10561	7393	5433	4325	12632	5936	9172	12548	3995
24	6811	6204	6723	4727	5304	7767	8202	9413	25493	27991	12065	9707	8101	4043	11031	5738	7698	12980	4737
25	6818	6018	5837	4999	4439	4452	6941	9850	11820	12996	9732	9708	7571	2284	11463	5593	6875	10183	5095
26	7310	6957	7815	7171	4152	6544	8443	10292	12465	12401	10734	9470	7361	4455	11094	7232	9311	11206	3533
27	7373	8650	7626	6346	5535	6440	8912	12434	14662	14358	11781	8475	7454	5639	12584	7120	9432	14696	5439
28	7628	7055	6008	6827	5258	7542	9672	10632	13101	13670	11655	9101	6699	5748	10038	7151	9059	12024	5901
29	8090	6745	5789	6035	2196	5817	7545	9010	10073	12192	9337	7723	4853	3132	9133	5067	4666	7570	2276
30	14404	6817	6009	5953	5186	6092	7790	9396	11343	11230	10666	7409	5446	5140	9779	6176	6987	9659	3815

Tabla 3: se aprecia la tabla de recolección de datos en donde puede apreciarse en el eje vertical cada uno de los sujetos estudiados (se muestran sólo los 30 pacientes con diagnóstico de migraña crónica) y el horizontal muestra el segmento de tiempo dado. Las filas reflejan todos los valores de reproducción por cada sujetos de estudio. Como modo de ejemplificación el individuo 9 al pedirle que memorice y reproduzca un segmento de tiempo (ejemplo) de 5000 arroja un valor de 6494 ms (celda naranja). F1: fase 1, F2: fase 2, F3: fase 3, F4: fase 4. Las letras de cada fase indican el orden en que se mostraron los ejemplos

Grupo	3000			5000			7000		
	C	ME	MC	C	ME	MC	C	ME	MC
Media	3.955,07	4.241,15	4.584,27	5.914,1	6.111,87	6.460,33	7745,63	7.856,16	8.131,91
p 50 (mediana)	3.880,7	3.953,7	4.647	5.751,3	6.021,8	6.581,2	7.958	7.728,5	7.999,7
Desvío estandar	656,41	1.057,7	814,99	681,24	947,53	908,98	816,72	1.087,6	1.059,8
N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Error estand	119,84	193,10	148,80	124,38	172,99	165,96	149,11	198,56	193,50
Por debajo del 95%	3.710	3.846,3	4.275,9	5.659,7	5.758,1	6.121	7.440,7	7.450,1	7.736,2
Por encima del 95%	4.200,2	4.636	4.884,5	6.168,5	6.465,7	6.799,7	8.050,6	8.262,2	8.527,6
Mínimo	2.728	2.556	2.534,7	4.538	4.687,7	5.202,3	6.311,7	6.542,7	6.644,7
Máximo	5.338,7	7.094,3	6.396,7	7.537	9.278	9.642,7	9.037	12.454	12.118
Curva normal	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	No
D'Agotino-Pearson	p=.60	p=.016	p=.69	p=.39	p=.004	p=.0007	p=.08	p<.0001	p<.0001
Coefficiente de asimetría	0,36	1,10	-0,06	0,48	1,02	1,22	-0,32	2,61	1,78
Coefficiente de curtosis	-0,45	1,31	0,53	0,39	2,99	3,84	-1,12	10,64	5,84

<i>continuación</i>	10000			12000		
Grupo	C	ME	MC	C	ME	MC
Media	10.452,83	10.258,57	10.906,63	12.311,8 5	11.716,17	12.932,73
p 50 (mediana)	10.336	10.405	10.549	12.073	11.750	12.418
Desvío estandar	855,11	1.072,7	1.228,4	1.042,9	914,27	2.995,5
N	30	30	30	30	30	30
Error estand	156,12	195,86	224,28	190,41	166,92	546,90
Por debajo del 95%	10.134	9.858,1	10.448	11.922	1.175	11.814
Por encima del 95%	10.772	10.659	11.365	12.701	12.058	14.051
Mínimo	8.979	6.325	9.160	10.222	9.470	9.945
Máximo	12.091	12.080	14.774	14.905	13.202	23.294
Curva normal	Si	No	No	Si	Si	No
D'Agotino-Pearson	p=.17	p<.0001	p<.0001	p=.07	p=.81	p<.0001
Coefficiente de asimetría	0,23	-1,63	1,97	0,75	-0,26	2,58
Coefficiente de curtosis	-1,03	5,24	4,35	1,17	-0,11	6,83

Tabla número 4. Medidas de tendencia central y de dispersión de las reproducciones promediadas y agrupadas según el tiempo ejemplificado (3000, 5000, 7000, 10000, 12000 ms). Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

Al comenzar el análisis se inició con la observación de las medidas de tendencia central y dispersión (Tabla 4) de las reproducciones promediadas según el ejemplo como así también la gráfica de dichas variables mediante histogramas (gráficos 1 y 2).

Tanto los pacientes migrañosos crónicos como los sujetos control sobrerreprodujeron todos los segmentos de tiempo; el grupo de migrañosos episódicos prolongó todos los segmentos a excepción del ejemplo de 12 ms donde se constató anticipación.

El análisis de las medias y medianas mostró que los paciente con migraña crónica reproducen los valores ejemplificados con una mayor prolongación respecto de los migrañosos episódicos y controles (Gráfico 1). También se observa mayor variabilidad en las reproducciones temporales (medidas de dispersión aumentadas) de los pacientes migrañosos (Tabla 4).

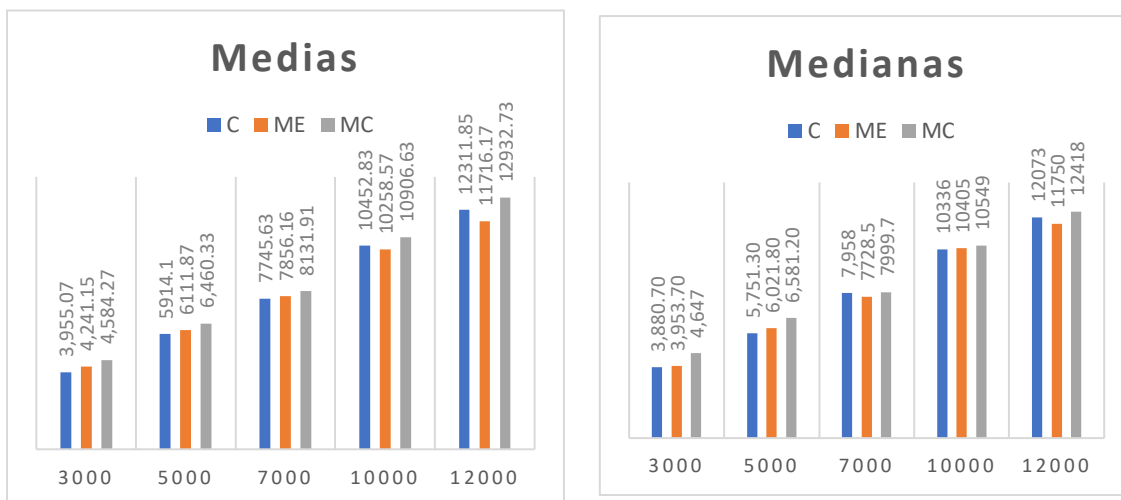


Gráfico 1. Medias y medianas agrupadas por el valor ejemplificado. Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

El análisis de las curvas de frecuencias (Gráfico 2) mostró que los pacientes con migraña crónica y episódica presentan distribuciones asimétricas, mayor rango de los cocientes de asimetría y la curtosis de estos dos grupos es notoria formándose así curvas leptocurticas con datos concentrados alrededor de la media (curvas apuntadas). (Tabla 4).

Gráfico 2.

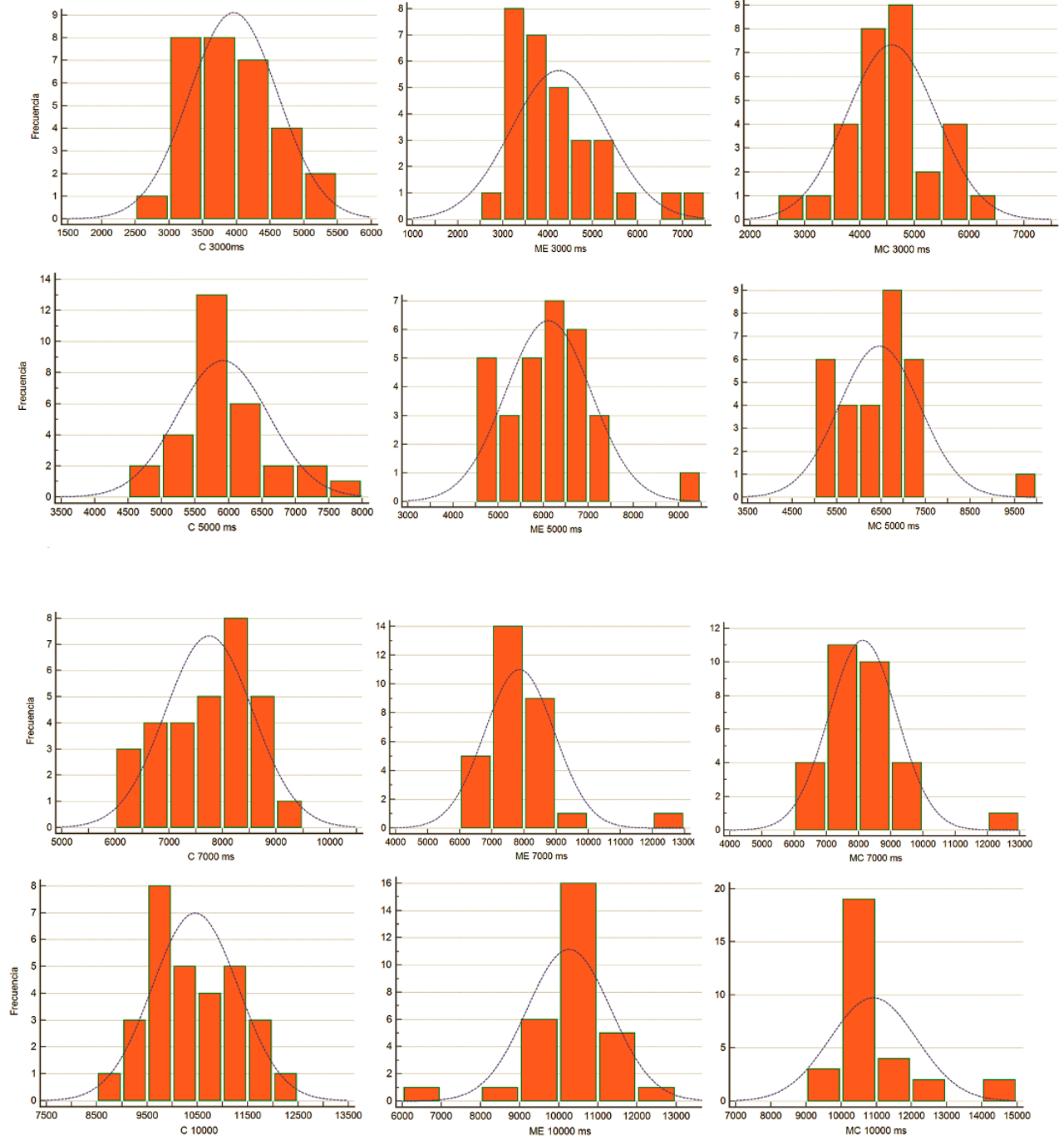


Gráfico 2. Continuación

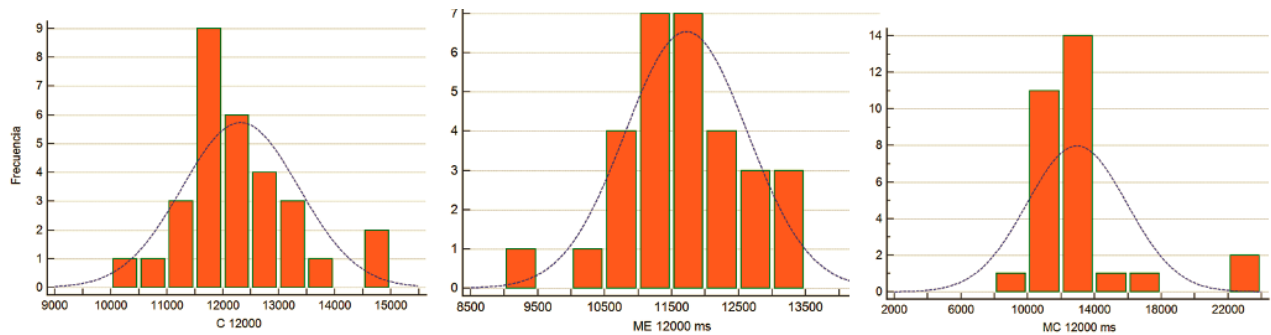


Gráfico 2. Histogramas que representan las distribuciones realizadas según el ejemplo dado. Control (C), migraña episódica (ME), migraña crónica (MC), milisegundos (ms) La línea de puntos representa la distribución normal esperada para la media y varianza calculados con la distribución observada.

Observando los histogramas también se puede apreciar que los pacientes con migraña presentan determinado tipo de precisión (reproducen valores similares manteniendo un error constante, curvas leptocúrticas) con una baja exactitud al momento de estimar y reproducir segmentos de tiempos.

La tabla número 5 muestra el cociente entre los valores reproducidos y los ejemplificados (por ejemplo el valor promedio de las reproducciones del grupo control al mostrar 3000 ms fue de 3955,07, por lo tanto la división es $3955,07/3000=1,31$). Esa metodología es empleada en trabajos de evaluación temporal considerándolo *error direccional* (Espinoza-Fernandez 2003). El gráfico número 3 visualiza los datos recogido en la tabla 5; a medida que los valores ejemplificados se incrementan mejoran las reproducciones. Bajo la premisa de que un cociente = 1 se obtendría cuando el tiempo cronometrado fuese igual al objetivado en las reproducciones, el reloj interno de los controles presentó una demora promedio de 136 ms mientras que en los migrañosos crónicos se retrasó a 224 ms (148 ms los migrañosos episódicos) aproximadamente por cada segundo transcurrido. El retraso objetivado disminuye a medida que se incrementa el tiempo a reproducir; en el caso de los pacientes con migraña episódica, debido a la anticipación constatada en el rango de los 12000 ms, el reloj se adelanta.

Cocientes entre los tiempos reproducido y los ejemplificados

	C	ME	MC
3000	1,31	1,41	1,52
5000	1,18	1,22	1,29
7000	1,10	1,12	1,15
10000	1,04	1,02	1,09
12000	1,02	0,97	1,07
Promedio	1,136	1,148	1,224

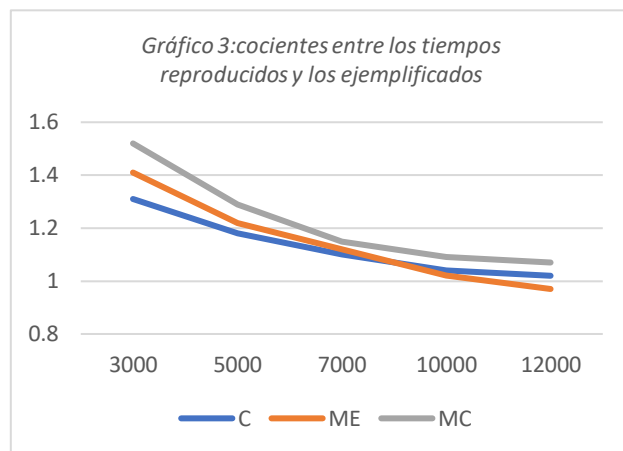


Tabla 5 y gráfico 3: se muestra el cociente entre el tiempo reproducido y el tiempo dado como ejemplo. En el eje de las abscisas se representa el tiempo ejemplificado y en las ordenadas el cociente entre el tiempo reproducido y el ejemplificado. Para ejemplificar, las reproducciones promedios de los sujetos tras mostrarles 3000 ms fue de 3955,07, por lo tanto la división es $3955,07/3000=1,31$. El valor 1,31 de ordenadas se corresponde con el para valor 3000 de las abscisas.

Los autores autores Zhang (Zhang 2012) y Vicario (Vicario 2014) tomaron pacientes con migraña y les hicieron reproducir múltiples veces los mismos intervalos de ejemplos tomando cada reproducción como un valor individual. Siguiendo esta metodología, el gráfico 4 muestra los distintos box-plot de las reproducciones de acuerdo a los ejemplos mostrados poniendo en evidencia la variabilidad de las reproducciones. Se objetivaron más valores atípicos, y extremadamente atípicos, en su mayoría en los pacientes con migraña crónica conforme aumentan los tiempos a reproducir. Tanto el tamaño de las cajas como el rango de valores alcanzados fue mayor para los pacientes con migraña (gráfico 5).

Gráfico 4

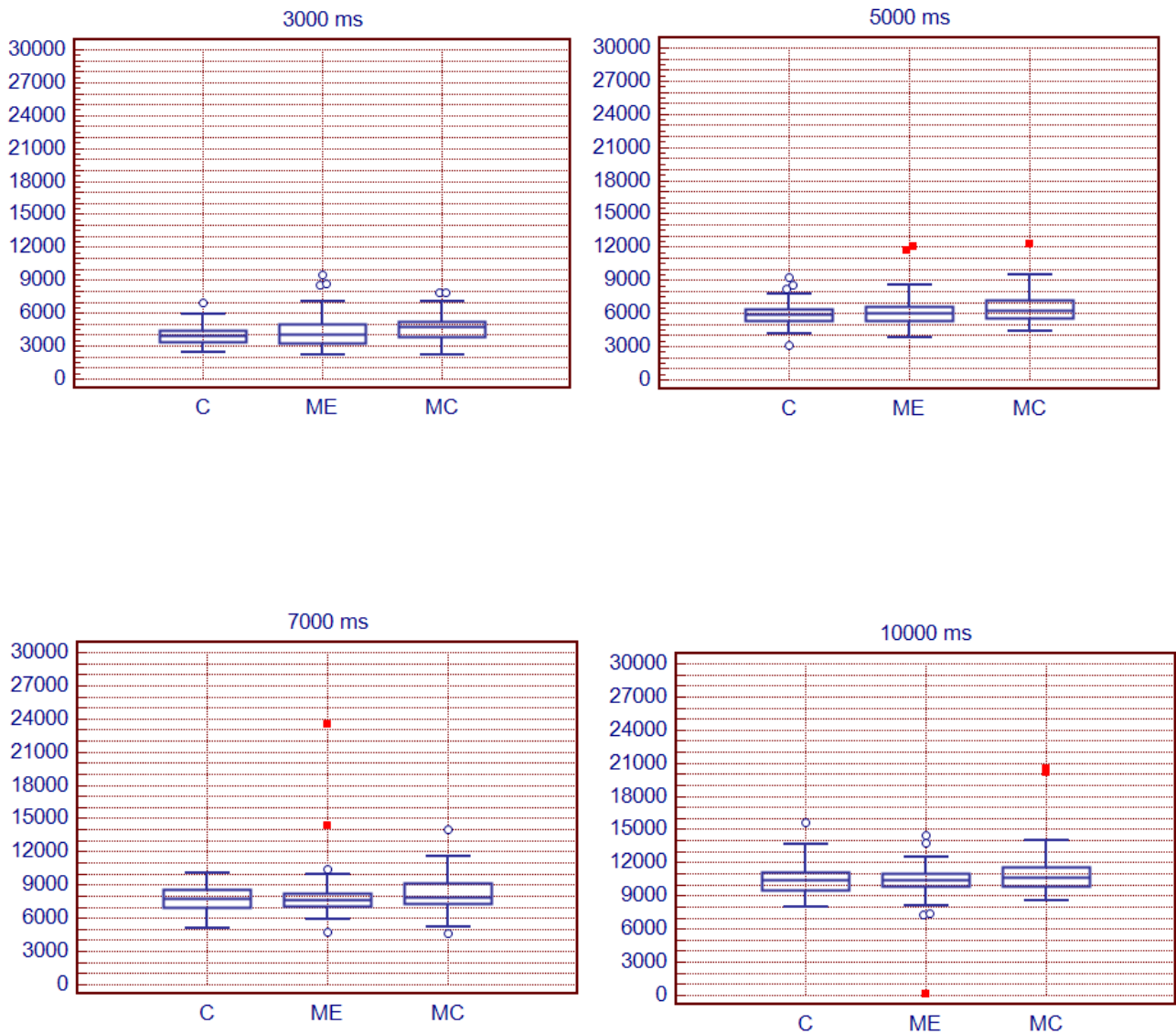


Gráfico 4. Continuación

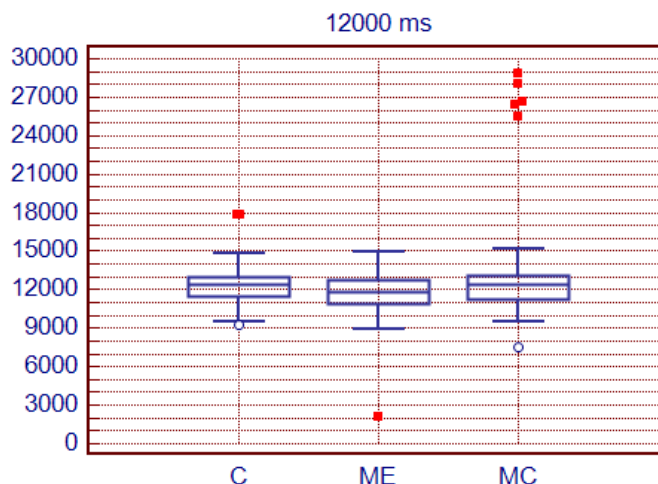


Gráfico 4. Box-plot que resume los valores promedios obtenidos tras mostrar los tiempos dados como ejemplo (3000, 5000, 7000, 10000, 12000 ms). El cuadro central representa los valores de los cuartiles 25 y 75. La línea central representa la mediana. Los bigotes se extienden hasta los valores máximo y mínimo de la serie o hasta 1,5 veces el rango intercuartil. Un valor atípico se define como un valor que es menor que el cuartil inferior menos 1,5 veces el rango intercuartil, o mayor que el cuartil superior más 1,5 veces el rango intercuartil (círculos). Los cuadrados representan valores extremadamente atípicos, menores que el cuartil inferior, menos 3 veces el rango intercuartil, o mayores que el cuartil superior, más de 3 veces el rango intercuartil. El eje de las ordenadas representa los valores de reproducciones.
Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC)

En la tabla 6 se aprecian los valores de la diferencia entre el percentilo 75 y 25 (tamaño de las cajas) por cada valor ejemplificado y el rango de valores máximos y mínimos (bigotes). El gráfico 5 visualiza la variabilidad de la diferencia entre p75-p25 y el rango entre el valor máximo y mínimo. En el caso de la migraña crónica tanto el rango como la diferencia entre los percentilos 25 y 75 aumentan progresivamente.

Tiempos	C	ME	MC
3000	1.085	1.681	1.371
5000	1.054	1.330	1.618
7000	1.562	1.211	1.751
10000	1.659	1.207	1.784
12000	1.471	1.767	1.866

Tabla 6. Diferencia entre p75 y p25 agrupados por el valor del ejemplo. Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

Tiempos	C	ME	MC
3000	4.626	7.249	5.662
5000	6.150	8.172	7.907
7000	5.005	18.778	9.339
10000	7.597	14.337	11.889
12000	8.634	12.773	21.323

Tabla 7. Diferencia entre el valor máximo y mínimo agrupados por el valor del ejemplo. Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

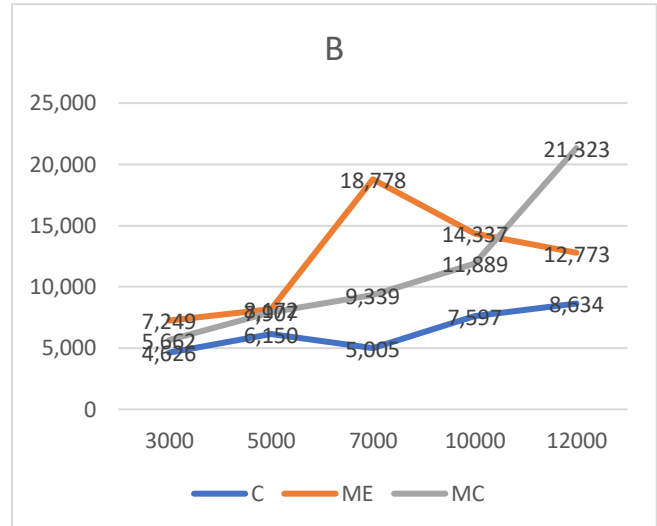
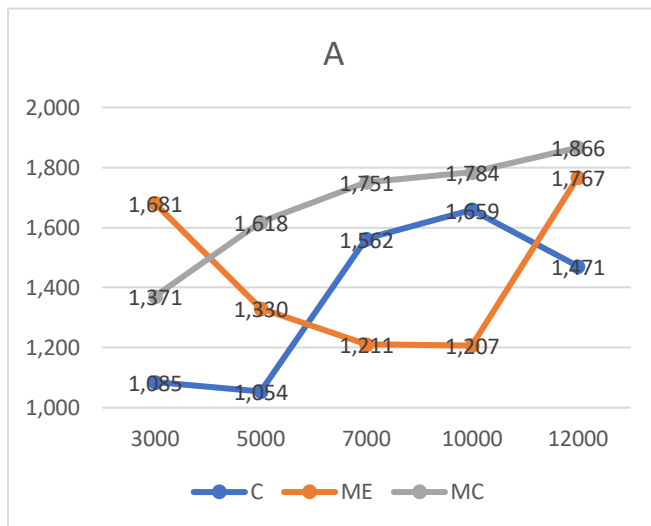


Gráfico 5. A. Se visualiza la diferencia entre p75-p25 en las reproducciones realizadas a lo largo de los distintos ejemplos de tiempos dados. B. Se muestra la diferencia entre los valores mínimos y máximos reproducidos agrupados según el ejemplo. Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

En cuanto a las comparaciones, se inició con el análisis de las sumas de todos los valores reproducidos por cada individuo y con estos valores se obtuvo una media de grupo (control, migraña episódica y migraña crónica). Los ejemplos mostrados sumados entre si arrojan un valor de 131.000 milisegundos (Fase 1: 5.000 + 5.000 + 5.000 + 5.000; + Fase 2: 3.000 + 5.000 + 7.000 + 10.000 + 12.000; + Fase 3: 12.000 + 10.000 + 7.000 + 5.000 + 3.000; + Fase 4: 10.000 + 5.000 + 7.000 + 12.000 + 3.000 ms). El valor total de los tiempos sumados para los sujetos control fue de 146.366,7 ms, para los migrañosos episódicos la suma llegó a 145.968,93 ms y 154.394,3 para los migrañosos crónicos. Al realizar una comparación de medianas entre los individuos de los grupos control y los migrañosos crónicos se obtuvo una diferencia

significativa ($p=.04$), también entre migrañosos crónicos y episódicos ($p=.03$); no se obtuvo diferencia al comparar a los sujetos control y aquellos con migraña episódica ($p=.88$).

Tiempos	C	ME	MC	p
3000	3.880,7 ± 1.048,41	3.953,7 ± 1.443,41	4.647± 961,08	.007 ^a
5000	5.751,3 ± 788,5	6.021,8 ± 1.210,66	6.581,2± 1.134,1	.04 ^o
7000	7.958 ± 1.354,5	7.728,5 ± 1.014,91	7.999,7 ± 1.219,91	.38
10000	10.336 ± 1.471,91	10.405 ± 1.137,5	10.549± 965,58	.25
12000	12.073 ± 1.149,66	11.750 ± 1.293,75	12.418 ± 1.569,91	.08

Tabla número 8. : La tabla muestra las medianas y rangos intercuartílicos obtenidos de las promediaciones según el intervalo ejemplificado y su posterior comparación (Kruskal-Wallis y Dunn) entre los grupos. *Control (C)*, *migraña episódica (ME)* y *migraña crónica (MC)*.^a: Dif entre C- MC.^o: Dif entre C- MC.

Las comparación de las reproducciones entre los tres grupos (C, ME, MC) se realizó de acuerdo al ejemplo dado (3.000, 5.000, 7.000, 10.000 y 12.000 ms). Cada participante reprodujo 3 veces cada ejemplo durante la misma sesión. Debido a que no es objetivo de esta tesis observar la variabilidad entre las reproducciones de cada sujeto evaluado se utilizó una promediación de las 3 reproducciones realizadas por los individuos. Debido a la asimetría constatada mediante D'Agotino-Pearson (Tabla 4) en las curvas de las reproducciones de los sujetos con migraña se opta por la utilización del test Kruskal-Wallis y posteriormente Dunn en el caso de los 2 primeros ejemplos donde se obtuvo diferencia estadísticamente significativa. La separación de las curvas en el extremo izquierdo visualizado en el gráfico 3, se objetiva mediante inferencia estadísticos. En el Anexo 2 se detallan los cálculos estadísticos.

1.b Evaluación de aprendizaje:

La prueba de aprendizaje consistió en mostrar el ejemplo de 5000 ms y luego reproducirlo, esta secuencia se repitió 4 veces. Como puede verse en el gráfico 4, los sujetos del grupo control se acercan al valor dado luego de las repeticiones, con lo cual se aprecia un aprendizaje positivo. Tanto los individuos con ME y MC empeoraron el basal (valores reproducidos en el primer intento) a lo largo de la prueba. Tabla número 9 y gráfico número 6. Se comparó mediante ANOVA (Kruskal-Wallis) las reproducciones entre los grupos; también los valores de medianas (Mann Whitney) entre el primero y último intento (tabla 10) sin encontrarse diferencias significativas.

	1er intento	2do intento	3er intento	4to intento	Promedio (Devest)
C	6247,1	6652,66	6271,13	6057,36	6307,06 (708,87)
ME	6155,13	6411,06	6473,06	6377,8	6354,26 (833,95)
MC	6114,43	6402,03	6600,66	6264,63	6339,60 (816,64)
<i>p</i>	.65	.67	.54	.11	

Tabla 9. Se muestran los valores promedios reproducidos en la instancia de aprendizaje. Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

	1er intento	4to intento	<i>p</i>
C	6247,1	6057,36	.75
ME	6155,13	6377,8	.23
MC	6114,43	6264,63	.16
<i>p</i>	.65	.11	

Tabla 10. Se muestran los valores promediados del 1er y 4to intento y los valores de *p* obtenidos. Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

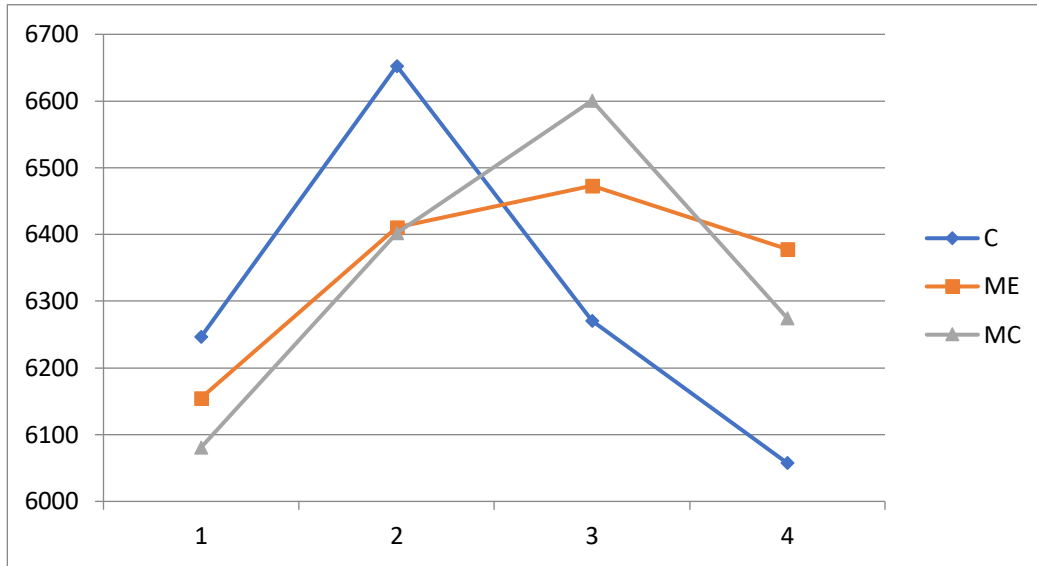


Gráfico 6. Curvas obtenidas tras unir los valores promedios obtenidos al mostrar 4 veces el mismo ejemplo (5000 ms) consecutivamente. En las ordenadas se representa la variable tiempo en milisegundos y en las abscisas los intentos. Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

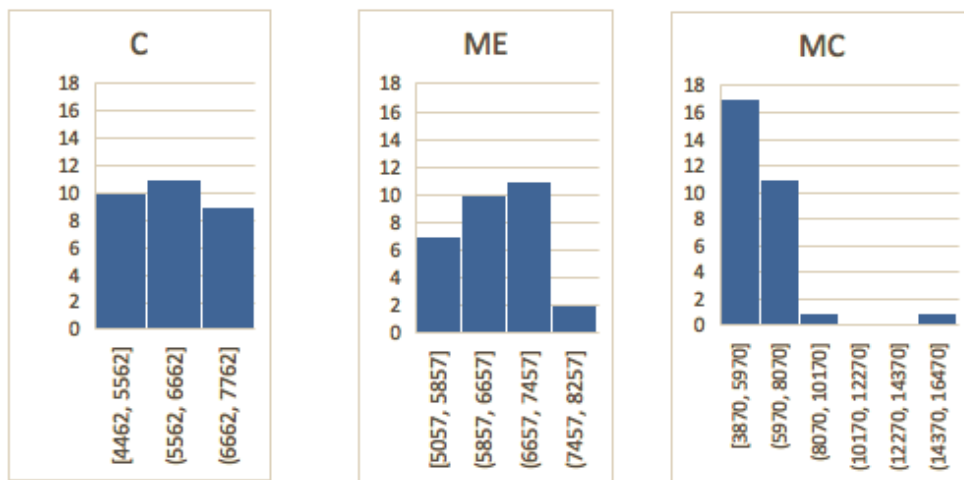


Gráfico 7. Histogramas de las reproducciones del 4to intento de la batería De aprendizaje. Control (C), migraña episódica (ME)

Se confeccionó un histograma con las reproducciones del cuarto intento (gráfico 7). Al desplegar y observar la distribución de las reproducciones, se puede constatar que los pacientes con migraña comienzan a tener desviaciones y mayor número de intervalos.

Nuevamente los pacientes con migraña crónica presentan curvas con un error persistente y por lo tanto alteraciones en el aprendizaje.

1.c Análisis estadístico de la batería percepción interna del tiempo:

Si bien las medidas de tendencia central no difieren al compararse los 3 grupos juntos (Kruskal-Wallis $p=.32$) ni tampoco entre estos por separado (Mann Whitney C vs ME: $p=.33$; C vs MC: $p=.15$; ME vs MC: $p=.55$), puede apreciarse, al igual que en el test de reproducción, aumento de las medidas de dispersión indicando mayor variación en las respuestas (Tabla 11). Esta también se visualiza en los gráficos de cajas al aumentar el tamaño de las mismas como de los bigotes y se aprecian valores atípicos. Gráfico 8

	C	ME	MC
Media	3,15	3,08	3,03
Mediana	3,2	3,1	3,05
Desvío estandar	0,24	0,34	0,42
Error estandar	0,04	0,06	0,07

Tabla número 11. Se aprecian las medias y desvíos estándar de los valores obtenidos en la escala de percepción interna de tiempo.

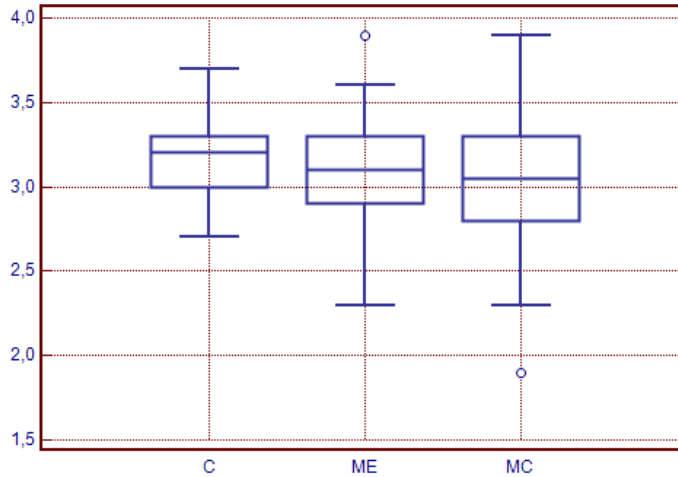


Gráfico 8. Gráficos de cajas que resume las puntuaciones del test de percepción interna de tiempo en los sujetos control (C), migrañosos episódicos (ME) y crónicos (MC). El cuadro central representa los valores de los cuartiles 25 y 75. La línea central representa la mediana. Los bigotes se extienden hasta los valores máximo y mínimo de la serie o hasta 1,5 veces el rango intercuartil. Un valor atípico se define como un valor que es menor que el cuartil inferior menos 1,5 veces el rango intercuartil, o mayor que el cuartil superior más 1,5 veces el rango intercuartil (círculos).

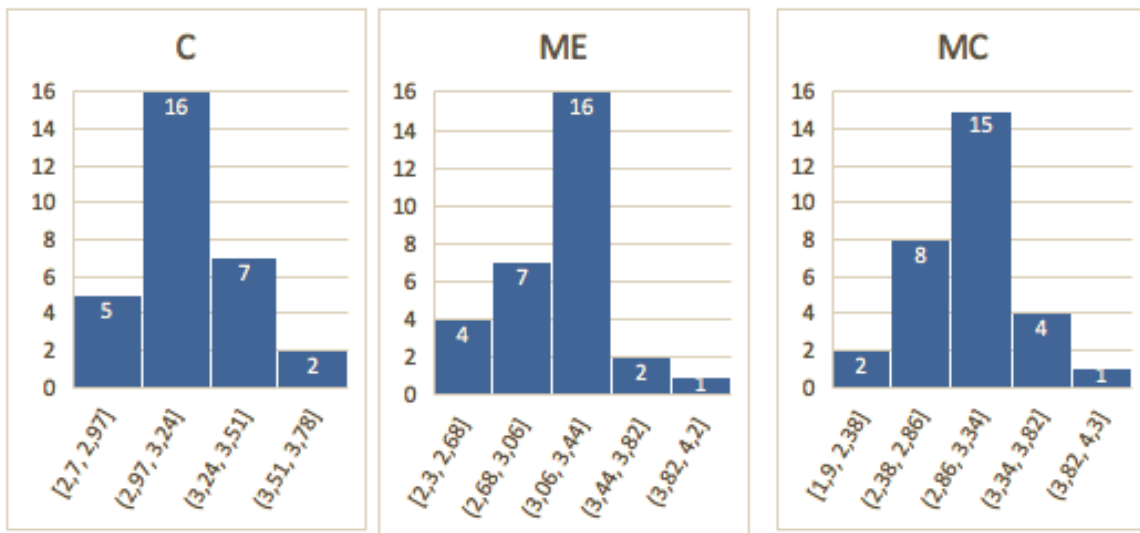


Gráfico 9. Se muestran las ditribuciones de los valores obtenidos en el test percepción interna de tiempo mediante histogramas. Control (C), migrañosos episódicos (ME) y crónicos (MC).

Como puede apreciarse en el gráfico 9 y la tabla 12 los histogramas, en contraposición con los tiempos reproducidos, existen diferencias leves en cuanto a sus coeficientes de asimetría como curtosis; las curvas adquieren formas simétricas en los 3 grupos.

	<i>Coefficiente de asimetría</i>	<i>Curtosis</i>
<i>Controles</i>	0,06	0,09
<i>Migraña episódica</i>	-0,07	0,60
<i>Migraña crónica</i>	-0,38	0,85

Tabla 12. Coeficientes de asimetría y curtosis de los valores obtenidos en la escala de percepción interna de tiempo.

1.d Correlación entre las reproducciones y la batería de percepción interna de tiempo:

No se encontró correlación entre la percepción interna del tiempo y la suma de las reproducciones de los sujetos control [coeficiente de correlación Spearman $r=.30$ (Intervalo de confianza: -0,09 a 0,62), $p= 0,11$], tampoco en migrañosos episódicos [$r= -.15$ (IC: -.49 a .22), $p= .41$] ni crónicos [$r= -.29$ (IC: -.59 a .08), $p=.11$]. La correlación del tiempo percibido y los valores de las reproducciones agrupadas por el ejemplo dado no arrojaron datos positivos en los pacientes con migraña crónica (Tabla 13).

	3000	5000	7000	10000	12000
Tiempo	$r = -.2165$	$r = -.1275$	$r = .001793$	$r = .1316$	$r = -.1878$
percibido en	IC: -.5430 a	IC: -.4751 a	IC: -.3685 a	IC: -.2506 a	IC: -.5216 a
migrañosos	.1669	.2545	.3716	.4783	.1958
crónicos	$p = .2504,$	$p = .5018$	$p = .9925$	$p = .4883$	$p = .3202$

Tabla 13. Se muestra la correlación (Spearman) entre los promedios de las reproducciones, dependiendo del valor ejemplificado, y los resultados de la escala de tiempo percibido de los pacientes con migraña crónica. El intervalo de confianza calculado es del 95%.

1.e Análisis de reproducciones de acuerdo a la edad:

Se compararon las reproducciones de acuerdo a la edad por medio de la segmentación establecida por el histograma, sin dividirlos por grupos (C,MC, ME). Se confeccionaron así 9 intervalos (intervalo = raíz cuadrada de n ; $\sqrt{90}=9,4$) de 4 años de amplitud (rango/ n ; $32/9=3,5$), y cada uno de estos se encontraba compuesto por pacientes con migraña episódica, crónica y controles. Se procedió al análisis estadístico comparando el valor de las reproducciones de los distintos intervalos dependiendo del grupo (C, ME, MC). Así se compararon las reproducciones de acuerdo a los 9 subgrupos de edades entre los sujetos control,

C		ME		MC	
Intervalo: 18-21 años (n=8)					
n=0		n=3		n=5	
Media	Desvest	Media	desvest	Media	desvest
		8076,59	2781,14	8178,14	2745,97
Intervalo: 22-25 años (n=7)					
n=2		n=1		n=4	
7788,65	3184,82	7346,05	3243,23	8132,28	3350,12
Intervalo: 26-29 años (n=22)					
n=8		n=8		n=6	
7601,82	3063,57	7522,88	3322,70	8026,49	3315,80
Intervalo: 30-33 años (n=15)					
n=6		n=3		n=6	
7554,37	3063,57	7153,98	3048,03	7840,71	3585,47
Intervalo: 34-37 años (n=11)					
n=5		n=4		n=2	
7539,75	2879,93	7920,92	2736,14	7012,42	2697,96
Intervalo: 38-41 años (n=12)					
n=4		n=5		n=3	
7588,84	3082,61	7710,07	2796,09	7841,01	2892,03
Intervalo: 42-45 años (n=5)					
n=1		n=1		n=3	
7830,73	3074,6	7782,31	3134,18	9749,08	4905,48
Intervalo: 46-49 años (n=6)					
n=1		n=5		n=0	
7276,68	2353,64	7848	2505,94		
Intervalo: 50 años (n=4)					
n=3		n=0		n=1	
8540,05	2942,28			7346,68	2856,08
<i>p</i> = .6041		<i>p</i> = .73482		<i>p</i> = .76743	

Tabla 14. Histograma utilizando la edad como variable de agrupamiento. Posteriormente se separaron los individuos control, migrañosos episódicos y crónicos de cada grupo (columnas) y se compararon mediante ANOVA.

posteriormente los migrañosos episódicos y por último los migrañosos crónicos, no obteniéndose diferencia significativa. Tabla 14

Al dividir la muestra en dos tomando a la mediana de edad (31 años) como punto de corte y comparar las reproducciones temporales de estos grupos sin distinguir entre migrañosos y grupos control, no se obtuvo diferencia significativa ($p = .74$) (Tabla 15). Tras analizar las reproducciones de los sujetos mayores de 31 años con los menores de dicha edad en los distintos subgrupos (C, ME, MC) tampoco se objetivaron valores contundentes.

Reproducciones	
18-30	7782,93 (588,30) [42]
31-50	7884,99 (864,57) [48]
<i>p</i>	.74

Tabla 15. Se muestran y compararon las reproducciones promedio tomando a la mediana como punto de corte (31 años) sin distinción de subgrupos (C;ME;MC). Entre paréntesis se muestran el desvío estándar y los corchetes indican en número de pacientes.

Si bien la comparación entre sujetos control y los grupos de migraña episódica y crónica menores de 31 años no mostró una diferencia en términos estadísticos ($p=.06$ de acuerdo a ANOVA, Kruskal-Wallis), posiblemente aumentando el tamaño muestral las diferencias alcanzarían significancia estadística. La variación entre las subpoblaciones fue debido a los valores reproducidos por los pacientes migrañosos crónicos menores de 31 años, la cual fue francamente mayor; puede apreciarse que a la inversa de los sujetos control y migrañosos episódicos, los pacientes con migraña crónica disminuyen los valores reproducidos con el correr de los años. La misma comparación en los mayores de 31 años mostró similitud entre los grupos ($p=.86$), debido a que los pacientes migrañosos crónicos acortan sus reproducciones y se aproximan a las obtenidas por los grupos control y migraña episódica (Tabla 16). Por último la tabla 17 muestra el análisis de las reproducciones subdivididas por grupos y por el tiempo reproducido. Según estos resultados al comparar las reproducciones en menores y mayores de 31 años, los pacientes con migraña crónica muestran mayor diferencia ($p=.07$) al reproducir 10.000 ms.

	C	ME	MC	p
18-30	7565,46 (12)	7662,82 (13)	8028,29 (17)	.06
31-50	7809,08 (18)	8057,34 (17)	7764,73 (13)	.86
p	.43	.3	.26	

Tabla 16. Se dividió en 2 grupos tomando a la mediana como punto de corte (31 años) y se compararon las reproducciones promediadas por medio de ANOVA (Kruskal-Wallis). Los números entre paréntesis representan los individuos por grupo

	3000	5000	7000	10000	12000
Controles menores de 31 años	3767,30	5729,83	7661,80	10304,47	12378,36
Controles mayores de 31 años	4142,64	6223,68	7814,70	10327,85	12518,18
p	.23	.11	.57	.66	.57
Migrañosos crónicos menores de 31 años	4496,66	6296,72	8196,09	10987,13	12589,33
Migrañosos crónicos mayores de 31 años	4255,56	6108,03	7696,89	10336,89	11964,58
p	.19	.34	.13	.07	.32

Tabla 17. Análisis de las reproducciones de los pacientes control y migrañosos crónicos de acuerdo a su edad y al tiempo ejemplificado.

Como síntesis, los sujetos con migraña crónica menores de 31 años presentan reproducciones con mayor prolongación respecto de los mayores, principalmente cuando se les ejemplifica 10000 ms; también estos bajan la magnitud con la cual se supraestiman el tiempo, a diferencia de los sujetos control y migrañosos episódicos los cuales empeoran sus reproducciones, a medida que aumenta la edad.

1f. Análisis de la percepción interna de tiempo de acuerdo a la edad:

No se encontró diferencia al comparar los valores de la escala de tiempo percibido en menores y mayores de 31 años (Mann Whitney $p = .93$) (tabla 18) y tampoco entre los subgrupos (Tabla 19)

	18-30	31-50
Media	3,097	3,083
Mediana	3,10	3,10
Devío estandar	0,302	0,380
<i>n</i>	42	48

Tabla 18. Se muestra las medidas de tendencia central y dispersión del test de tiempo percibido en menores y mayores de 31 años.

	C	ME	MC	<i>p</i>
menos de 31	3,14	3,14	3,02	.55
mayores de 31	3,16	3,03	3,03	.49
<i>p</i>	.93	.38	.99	

Tabla 19. Se muestran las promediaciones del test de tiempo percibido subdivididos por subgrupos (C,ME,MC) y edades (menores y mayores de 31 años) . Los valores de *p* se calcularon utilizando Kruskal-Wallis

2. Correlación entre reproducciones de los pacientes migrañosos crónicos y las baterías de ansiedad, depresión y SF36:

Se vincularon mediante diversos análisis estadísticos las baterías de ansiedad, depresión, calidad de vida y percepción interna de tiempos con los valores obtenidos del test de reproducción de tiempos. En la tabla número 20 se aprecian los valores promedios de las distintas baterías.

	C	ME	MC
BDI	4,73 (2,85)	8,1(5,44)	8,83 (6,18)
BAI	4,53 (3,62)	9,13 (7,60)	9,8 (10,35)
STAI Rasgo	20,26 (9,51)	20,56(8,27)	25,93 (18,53)
STAI Estado	21,46 (9,19)	17,7 (8,77)	17,96 (10,92)
SF36 Función física	94,16(10,51)	85,66 (20,45)	84 (18,35)
SF36 Rol físico	80,83(28,3)	62,5 (35,20)	66,33 (36,39)
SF36 Dolor corporal	74,08(20,16)	66,78 (27,15)	65,86 (30,23)
SF36 Salud general	74,63(14,99)	65,76 (15,84)	71,2 (14,71)
SF36 vitalidad	71,33(21,29)	60,66(21,24)	61,83 (24,54)
SF36 función social	80,8 (22,88)	75,35 (28,36)	69,93 (24,54)
SF36 rol emocional	74,30 (34,70)	57,55 (40,02)	64,27 (40,99)
SF36 Salud mental	72,82 (20,15)	68,8 (18,38)	77,06 (20,23)

Tabla número 20. Se muestran los valores medios y sus desvíos estándar entre paréntesis de las distintas baterías. Los resultados del cuestionario de calidad de vida SF36 se muestran desglosados por dominios. Escala de depresión de Beck (BDI), escala de ansiedad de Beck (BAI), cuestionario de ansiedad Estado-Rasgo (STAI), Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).

2.a Evaluación de las escalas de depresión-ansiedad y su correlación con las reproducciones temporales:

Al comparar los valores promedio obtenidos de la escala BDI entre el grupo control y los migrañosos episódicos se encontró diferencia muy significativa ($p=.004$) al igual que al confrontar a los controles con los pacientes migrañosos crónicos ($p=.001$).

	BDI			P
	Mínima	Leve	Moderada	
ME	145051,17 (8962,24) [23]	148984,42 (12806,60) [7]		.26
MC	153359,95 (20923,95) [23]	157605,8 (10848,66) [5]	158260,5 (12676,30) [2]	.29

Tabla número 21. Comparación de las reproducciones sumadas (se muestran las medianas y sus desvíos entre paréntesis junto con el número de sujetos por grupo entre corchetes) agrupadas según los 3 tipos de depresión otorgados por BDI. La migraña episódica no tuvo sujetos con valores que sean moderados y en el caso de los pacientes migrañosos crónicos sólo dos sujetos tuvieron valores moderados por lo que fueron excluidos. Se realizó una comparación mediante Mann Whitney.

Posteriormente se agruparon las reproducciones temporales según el valor obtenido de la escala de depresión de Beck, de acuerdo a los puntos de cortes estipulado en su instructivo. De esta forma se confeccionaron 3 grupos (depresión mínima, leve y moderada); debido al bajo número de pacientes con valores de depresión moderado sólo se comparó los primeros 2 (Tabla 21). No se obtuvieron diferencias significativas al comparar las reproducciones de acuerdo a la puntuación agrupada en la escala DBI en los pacientes con migraña crónica ni episódica.

El análisis de correlación entre las reproducciones (utilizando la suma de los tiempos totales) y los valores obtenidos en la escala de depresión BDI, mediante Spearman, mostró un $r = .1541$ (Intervalo de confianza del 95%: $-.2290$ a $.4958$) para pacientes con migrañas episódicas y un $r = .2171$ (IC: $-.1663$ to $.5434$) en el caso de los migrañosos crónicos; por lo tanto no se puede establecer mediante este ensayo correlación entre las 2 variables estudiadas. Tampoco se pudo correlacionar las reproducciones promediadas según el ejemplo dado y el valor de BDI en los pacientes con migraña crónica(Tabla 22).

El mismo procedimiento se realizó para la escala de ansiedad de Beck, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (Tabla 23 y 24).

	3000	5000	7000	10000	12000
BDI en	$r = .1020$	$r = .02438$	$r = -.120$	$r = .01038$	$r = .05011$
pacientes	IC: $-.2785 a$	IC: $-.3488 a$	IC: $-.4694 a$	IC: $-.3610 a$	IC: $-.3259 a$
con migraña	.4549	.3909	.2613	.3789	.4125
crónica	$p = .5916$	$p = .8982$	$p = .5265$	$p = .9566$	$p = .7926$

Tabla 22. Se muestra la correlación mediante Spearman entre la promediación de reproducciones según el ejemplo dado y el valor de la escala de depresión (BDI). El intervalo de confianza (IC) calculado es del 95%.

La comparación de los valores promedio obtenidos de la escala BAI entre los sujetos control y los migrañosos episódicos evidenció diferencia muy significativa ($p = .004$) al igual que al confrontar a los controles con los pacientes migrañosos crónicos ($p = .010$).

	BAI				p
	Mínimo	Leve	Moderado	Grave	
ME	143729,5 (8196,6) [14]	147900,7 (11424) [10]	147996,8 (12792) [5]	147864 [1]	.54
MC	155308 (23747) [16]	150135,5 (12002) [10]	155718,6 (11943) [8]	167224 [1]	.81

Tabla 23. Comparación de las reproducciones sumadas (se muestran las medianas y sus desvíos entre paréntesis junto con el número de sujetos por grupo entre corchetes) agrupadas según los 4 tipos de depresión otorgados por BAI. Los valores de los sujetos con valor grave de ansiedad tanto para ME como MC fueron excluidos del test. Se realizó comparación de medias con ANOVA (Kruskal-Wallis)

	3000	5000	7000	10000	12000
BAI en	$r = .1720$	$r = .3997$	$r = .2234$	$r = .03597$	$r = -.02122$
pacientes	IC: $-.2114 a$	IC: $.03482 a$	IC: $-.1598 a$	IC: $-.3386 a$	IC: $-.3882 a$
migrañosos	.5096	.6705	.5481	.4007	.3516
crónicos	$p = .3633$	$p = .0286$	$p = .2353$	$p = .8503$	$p = .9114$

Tabla 24. Se muestra la correlación mediante Spearman entre la promediación de reproducciones según el ejemplo dado y el valor de la escala de ansiedad (BAI). El intervalo de confianza (IC) calculado es del 95%.

La evaluación de la posible correlación entre las reproducciones (utilizando la suma de los tiempos totales) y los valores obtenidos en la escala de depresión BAI,

mediante Spearman, mostró un $r = .2909$ (Intervalo de confianza del 95%: $-.08865$ a $.5967$ para los sujetos con migraña episódica y un $r = .2844$ (IC: $-.09564$ to $.5921$) para los individuos con migraña crónica. Al igual que en el caso de la batería de depresión, no se obtuvo correlación.

Por otro lado, la batería STAI distingue entre dos fases de la ansiedad. El *estado*, considerado como una cualidad transitoria y momentánea vinculada al momento en que se realiza el test, se correlaciona con la escala de BAI (coeficientes de correlación de $.47$ a $.58$); la sección de *rasgo* se refiere a la tendencia relativamente estable para responder con elevaciones en la intensidad del estado ansioso en situaciones interpretadas como amenazantes; por lo tanto la batería STAI complementa, al informar acerca del perfil crónico o persistente de la ansiedad, a la BAI. La comparación entre los sujetos control y los migrañosos episódicos no se diferenciaron ($p=.89$), tampoco al confrontar a los controles con los pacientes migrañosos crónicos ($p=.14$).

No se encontró relación entre los valores de tiempos reproducidos (sumados) y los valores obtenidos en la sección rasgo de la escala de STAI tanto en pacientes con migraña episódica (coeficiente: $-.04$; Intervalo de confianza: $-.3233$ a $.3963$) como crónica ($.2$; IC: $-.1296$ a $.5541$). Tampoco al correlacionar los valores de STAI con las reproducciones de acuerdo al segmento de tiempo ejemplificado en los pacientes migrañosos crónicos (tabla 25).

	3000	5000	7000	10000	12000
STA rasgo en pacientes con migraña crónica	$r = -.1191$ IC: $-.4685$ to $.2625$ $p=.5306$	$r = .08968$ IC: $-.2900$ to $.4449$ $p=.6374$	$r = .2474$ IC: $-.1350$ to $.5656$ $p=.1875$	$r = -.1872$ IC: $-.5211$ to $.1964$ $p=.3220$	$r = .1548$ IC: $-.2283$ to $.4964$ $p=.4140$

Tabla 25. Se muestra la correlación mediante Spearman entre la promediación de reproducciones según el ejemplo dado y el valor de la escala de ansiedad STAI rasgo (valor clínico). El intervalo de confianza (IC) calculado es del 95%.

2.b Análisis de la batería SF36 y su correlación con las reproducciones temporales:

En la tabla 25 se puede apreciar como todos los dominios de los pacientes con migraña muestran valores reducidos respecto de los casos control.

Dominio	C	ME	MC
Función física	94,16(10,51)	85,66 (20,45)	84 (18,35)
SF36 Rol físico	80,83(28,3)	62,5 (35,20)	63,33 (36,39)
SF36 Dolor corporal	74,08(20,16)	66,78 (27,15)	65,86 (30,23)
SF36 Salud general	74,63(14,99)	65,76 (15,84)	71,2 (14,71)
SF36 vitalidad	71,33(21,29)	60,66(21,24)	61,83 (24,54)
SF36 función social	80,8 (22,88)	75,35 (28,36)	69,93 (24,54)
SF36 rol emocional	74,30 (34,70)	57,55 (40,02)	64,27 (40,99)
SF36 Salud mental	72,82 (20,15)	68,8 (18,38)	77,06 (20,23)

Tabla 25. Valores promedios según dominios obtenidos del inventario SF36. Se aprecia el valor de las medias por grupo (C, ME, MC) y el desvío estándar entre paréntesis. *Control (C), migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC).*

Las menores puntuaciones objetivadas en pacientes con migraña reflejan su impacto en la calidad de vida. A menor puntuación del SF36 menor calidad de vida. Según las comparaciones efectuadas entre los distintos dominios del SF36, *función física, rol físico, salud general y vitalidad* mostraron diferencias significativas al compararse a los migrañosos episódicos con los sujetos control; mientras que los pacientes con migraña crónica y los controles sólo obtuvieron *p* menores a .05 en *rol físico y función física* tras su análisis estadístico. Tabla 26

Tiempo	C	ME	<i>p</i>	C	MC	<i>p</i>	ME	MC	<i>p</i>
Función física	94,16(10,51)	85,66 (20,45)	.04	94,16(10,51)	84 (18,35)	.01	85,66 (20,45)	84 (18,35)	.74
Rol físico	80,83(28,37)	62,5 (35,20)	.03	80,83(28,37)	63,33 (36,39)	.05	62,5 (35,20)	63,33 (36,39)	.69
Dolor corporal	74,08(20,16)	66,78 (27,15)	.24	74,08(20,16)	65,86 (30,23)	.22	66,78 (27,15)	65,86 (30,23)	.90
Salud general	74,63(14,99)	65,76 (15,84)	.02	74,63(14,99)	71,2 (14,71)	.37	65,76 (15,84)	71,2 (14,71)	.17
Vitalidad	71,33(21,29)	60,66 (21,24)	.05	71,33(21,29)	61,83 (24,54)	.11	60,66 (21,24)	61,83 (24,54)	.84
Función social	80,8 (22,88)	75,35 (28,36)	.41	80,8 (22,88)	69,93 (24,54)	.08	75,35 (28,36)	69,93 (24,54)	.43
Rol emocional	74,30 (34,70)	57,55 (40,02)	.07	74,30 (34,70)	64,27 (40,99)	.26	57,55 (40,02)	64,27 (40,99)	.52
Salud mental	72,82 (20,15)	68,8 (18,38)	.42	72,82 (20,15)	77,06 (20,23)	.41	68,8 (18,38)	77,06 (20,23)	.10

Tabla 26: comparaciones de dominios entre los distintos grupos (C vs ME, C vs MC, ME vs MC). El análisis estadístico se realizó con Mann Whitney.

Según los datos y el análisis estadístico se podría interpretar que no hay diferencia entre la percepción en cuanto a la calidad de vida entre los pacientes con migraña episódica y crónica en este serial.

Por último no se obtuvo correlación entre las reproducciones temporales y los dominios del SF36. No se obtuvo relación, por medio de Spearman, entre el promedio global del cuestionario FS36 y las reproducciones en los pacientes con migraña episódica ($r=-.2461$; IC: $-.5570$ a $.1254$) ni crónica ($r= .02$; IC: $-.3446$ to $.3949$) como así tampoco al subdividir los resultados según el tiempo estimado y el dominio del SF36 (Tabla 27).

	3000	5000	7000	10000	12000
Función física	r: .05 IC: $-.3235$ to .4147 P=.78	R: .3697 IC: $-.0003912$ to .6507 P=.42	r = .2159 IC: $-.1675$ to .5425 P=.25	r = $-.1340$ IC: $-.4802$ to .2483 P=.48	r = .06803 IC: $-.3098$ to .4273 P=.72
SF36 Rol físico	r = $-.2049$. IC: $-.5344$ to .1786 P=.27	r = $-.09738$ IC: $-.4511$ to .2828 P=.60	r = .1124 IC: - .2688 to .4632 P=.55	r = $-.04881$ IC: $-.4114$ to .3271 P=.79	r = .2075 IC: $-.1760$ to .5363 P=.27
SF36 Dolor corporal	r = $-.1283$ IC: $-.4758$ to .2537 P=.49	r = $-.1655$ IC: $-.5046$ to .2179 P=.39	r = $-.08555$ IC: $-.4416$ to .2938 P=.65	r = $.02004$ IC: $-.3526$ to .3872 P=.91	r = 0.3021 (IC: -0.07642 to 0.6046 P=0,10
SF36 Salud general	r = $-.07340$ IC: $-.4317$ to .3049 P=.69	R = -0.09286 IC: -0.4475 to 0.2870 P=.62	r = $-.1235$ IC: $-.4720$ to .2583 P=.51	r = $-.2193$ IC: $-.5451$ to .1640 P=.24	r = $-.04699$ IC: $-.4099$ to .3287 P=.80
SF36 vitalidad	r = $-.1442$ IC: $-.4882$ to .2385 P=.44	r = $-.01660$ IC: $-.3843$ to .3556 P=.38	r = $-.1021$ IC: $-.4549$ to .2785 P=.59	r = $-.08614$ IC: $-.4421$ to .2932 P=.65	r = .1151 IC: $-.2663$ to .4653 P=.54
SF36 función social	r = $-.3219$ IC: $-.6182$ to .05467 P=.08	r = .1159 IC: $-.2655$ to .4660 P=.54	r = $-.002046$ IC: $-.3718$ to .3682 P=.99	r = $-.07205$ IC: $-.4306$ to .3061 P=.70	r = $-.02796$ IC: $-.3939$ to .3456 P=.88
SF36 rol emocional	r = $-.3525$ IC: $-.6391$ to .02019 P=.05	r = .02047 IC: $-.3522$ to .3875 P=.91	r = .01333 IC: $-.3585$ to .3815 P=.99	r = $-.1173$ IC: $-.4671$ to .2642 P=.53	r = .02189 IC: $-.3510$ to .3888 P=.90
SF36 Salud mental	r = $-.1605$ IC: $-.5008$ to .2227 P=.39	r = .01570 IC: $-.3564$ to .3835 P=.93	r = $-.02937$ IC: $-.3951$ to .3444 P=.87	r = $-.1110$ IC: $-.4620$ to .2701 P=.55	r = .09417 IC: $-.2858$ to .4486 P=.62

Tabla 27. Se muestra la correlación mediante Spearman entre la promediación de reproducciones según el ejemplo dado y el valor de cada sección del SF36. El intervalo de confianza (IC) calculado es del 95%.

2.c Correlación entre depresión-ansiedad y calidad de vida (SF36) con la escala de percepción interna de tiempo:

	BDI	BAI	STAI rasgo	SF36
Percepción interna de tiempo	r=-.18 (IC: -.52 a .19)	r=-.29 (IC: -.59 a .08)	r= -.14 (IC: -.49 a .23)	r=-.008 (IC: -.37 a .36)

Tabla 28. Correlación(Spearman) entre los promedios de la escala de percepción interna de tiempo y ansiedad (BAI, STAYI rasgo), depresión y SF36 en los pacientes con migraña crónica. El intervalo de confianza (IC) calculado es del 95%.

DISCUSIÓN:

La experiencia subjetiva del tiempo ha sido un tema desafiante y de gran interés tanto para la filosofía como la psicología desde el comienzo de estas disciplinas. San Agustín de Hipona, monje cristiano del siglo III se planteaba “¿Qué es, pues, el tiempo? Si nadie me lo pregunta, lo sé; pero si quiero explicárselo al que me lo pregunta, no lo sé” y representa de una manera muy simple de graficar lo que sucede en lo cotidiano. Esta problemática continúa y gracias a recientes publicaciones, libros, artículos de revisión que tratan temas relacionados, el tiempo psicológico volvió a ser motivo de interés en la sociedad actual (Golombek 2003; Hawking 2013).

Como se describió anteriormente el tiempo se vincula con el hombre mediante la cronobiología y la cronometría. El conocimiento otorgado por la primera ha sido de gran utilidad, sabemos que los turnos de trabajo rotativos o el jet-lag crónico son perjudiciales para la salud dado que alteran los ritmos biológicos y los desincronizan respecto a los cambios cíclicos ambientales; por otro lado y aprovechando las variaciones cronobiológicas se puede optimizar determinados tratamientos médicos, es sabido que el efecto de determinados fármacos depende de su horario de administración (Wagner 2019a; Wagner 2019b); también que ciertas intervenciones a realizarse en el cuerpo, como las cirugías, pueden tener mejores resultados dependiendo del horario en que se realizan (Golombek 2017).

Aunque la cronometría presenta demoras en cuanto a su visualización aparente, trabajos como el detallado a continuación demuestran cuan involucrada está en una determinada actividad de nuestra vida cotidiana. El Observatorio Europeo de Seguridad constató que anualmente 26.000 personas murieron y más de un millón resultaron heridas en accidentes de tráfico en la Unión Europea; de estos, más del 20% se debieron a accidentes en los cruces de tráfico. Los escenarios más propensos a accidentes involucraban cruces rectos, con otros vehículos provenientes de uno o ambos lados de la intersección. En dicho puntos es donde se calcula el tiempo que tardará en llegar un vehículo en tránsito a una ubicación designada o el tamaño estimado de una brecha en un tren de tráfico. Se ha informado que los factores asociados con tales accidentes incluyen no solo las características del conductor (como la edad y el sexo) y el entorno (como la configuración y el diseño de la intersección), sino también la percepción de tiempo

(cronometría indirecta, tiempo explícito) y mecanismos motores implicados en la conducción. Utilizando un simulador de manejo de base fija, Mathieu y colaboradores compararon los efectos del tamaño y tipo de vehículos de tráfico (es decir, automóviles o motocicletas) que se acercan a una intersección en dos situaciones. En la evaluación de juicio perceptivo, los participantes en movimiento pasivo estimaron cuándo un vehículo de tránsito alcanzaría la intersección. Los tiempos estimados en su mayoría se subestimaban, cuanto mayor era el tiempo posible de cruce. Los resultados revelaron que la dimensión del vehículo afectó los juicios, considerándose que los vehículos más grandes llegaban antes que los vehículos de tamaño normal. El tipo de vehículo, por otro lado, afectó los juicios en la estimación temporal y se juzgó que los automóviles llegaban antes que las motocicletas (Mathieu J 2017). Gracias a este trabajo podemos visualizar como la percepción de tiempo es utilizada inconscientemente en múltiples actividades de la vida diaria, desde tocar un instrumento musical hasta evitar un accidente de tránsito.

Cefaleas y percepción de tiempo:

Si bien comprender el funcionamiento normal de la sensopercepción temporal puede ser conflictiva, la interpretación de la fisiopatología del reloj interno es aun mayor. Desde un punto de vista mecanicista o de los relojes biológicos, existen directrices de acuerdo al perfil farmacológico. Se cree que la dopamina afecta principalmente la velocidad del reloj, las drogas colinérgicas tienen sus efectos primordiales en la memoria del tiempo, mientras que la noradrenalina afecta los procesos atencionales interfiriendo en la apertura o cierre del interruptor (la latencia para comenzar a cronometrar). En resumen las distorsiones temporales varían de acuerdo a la función específica que se vea afectada (atención, reloj o memoria). Como dice la autora Sylvie Droit-Volet la pregunta principal es determinar cuáles de estos mecanismos están involucrados en las patologías dopaminérgicas (Droit-Volet 2007).

El primer estudio reportado acerca de cefaleas y percepción de tiempo fue de la mano de Isler y colaboradores publicado en 1987, donde estudiaron las cefalalgias crónicas. Su metodología no deja en claro como se realizó la estimación temporal pero estableció que los pacientes sobrevaloraron los segmentos de tiempos (Isler 1987). El primer trabajo que estudió puntualmente a la migraña fue publicado en el año 2004 por los autores Anagnostou y Mitsikostas, realizando tests de percepción temporal en pacientes con migraña, no se especifica si fueron episódicas o crónicas, mediante bisección temporal en el rango de los milisegundos. En la experimentación los sujetos debían referir si un segmento era más largo o corto que los de referencia y también se realizó el test de tiempo percibido. Los autores concluyen que no se encontró diferencia significativa entre migrañosos y sujetos control tanto en la prueba discriminatoria temporal como en la percepción del curso del tiempo (Anagnostou 2004). En el año 2012 Zhang presentó un trabajo utilizando un test de reproducción temporal, en el rango de milisegundos y segundos mediante estímulos visuales, para evaluar la sensopercepción temporal en 27 pacientes con migraña episódica. Sólo encontraron diferencias significativas entre migrañosos y sujetos controles al comparar las reproducciones en el rango de milisegundos; los primeros sobrerreprodujeron los tiempos en forma notoria (Zhang

2012). El último trabajo publicado en el año 2013 por Vicario y colaboradores, estudió la percepción del tiempo en adolescentes mediante un sistema de reproducción de tiempos, mostrando que los pacientes con migraña también sobrerreprodujeron el tiempo y notaron variabilidad en cuanto a las reproducciones en el ejemplo de mayor tamaño mostrado (1900 ms) (Vicario 2013).

Los resultados objetivados por esta tesis, partiendo de una observación general de la muestra, evidencian una mayor prevalencia de migraña en mujeres jóvenes. Esto no se debe a un error de muestro, estudios de prevalencia mundiales indican que la migraña es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que hombres entre los 30 y 39 años de edad (Global Burden of Disease Study 2016). Según Vetvik las mujeres tienen más probabilidades de recibir medicamentos agudos para su migraña (razón de prevalencia [RP] 1,33; IC 95% 1,23–1,43), en contraste con los hombres, que tienden a usar medicamentos sin receta o ningún medicamento. Las mujeres también tienen más probabilidades de usar medicamentos preventivos (OR 1,37), pero es más probable que los hombres nunca hayan usado drogas preventivas, estos son menos propensos a buscar consejo médico profesional para su migraña (OR 0,71). Cabe destacar que las mujeres con migraña presentan mayor duración de los ataques de dolor, son más frecuentes los síntomas asociados y premonitorios como así también las comorbilidades lo cual lleva a una mayor tasa de consulta (Vetvik 2017; Buonanotte 2018b, Villate 2015). Son escasos los trabajos que estudiaron la relación entre el género y los resultados en pruebas para estudiar la percepción de tiempo; Espinosa-Fernández en el año 2003 estudió esta relación encontrando una mayor subproducción (anticipación) en las mujeres al solicitar que produzcan intervalos de 1 y 5 minutos de duración (Espinosa-Fernández 2003).

Siguiendo con el análisis de los datos, al pedir a los pacientes que cuenten segmentos de tiempos (ejemplos) y luego los reproduzcan, se sabe puntualmente el valor ejemplificado (tiempo reloj) y el reproducido (tiempo calculado por los sujetos). Las comparaciones entre estas dos variables puede mostrar 3 posibles situaciones: tiempos sincrónicos, sobrerreproducción (prolongación) o subproducción (anticipación) (Figura 3). Como se observa en la sección de resultados los 3 grupos estudiados (controles, migraña episódica y crónica) presentan valores promedios de reproducción mayores a los tiempos dados como ejemplos (sobrerreproducción). Este fenómeno ha sido reportado como un efecto frecuente en estudios que evalúan el tiempo psicológico. Matthews y Meck refuerzan estos conceptos al estipular que en estudios prospectivos se observan reproducciones más largas porque los sujetos evaluados llevan su atención al marcapaso, durante un intervalo de tiempo a mensurar, siendo así meticulosos al contar los pulsos (Matthews 2014). Al hacerse consciente el marcapaso, la atención manipularía la desaceleración de la velocidad del reloj intento.

Sin duda, al visualizarse estos resultados automáticamente se plantea el interrogante acerca de si esta situación se presenta en la vida diaria. Grondin y su grupo reclutaron a 116 jugadores de video que habían llegado a los centros para disfrutar de partidas como una actividad de ocio normal, en lugar de ser reclutados explícitamente para un experimento. Después de 12, 35 o 58 minutos de su juego elegido, se les pidió a los jugadores que estimaran cuánto tiempo habían estado jugando. Cada jugador estimó una duración única; se dividió a estos en 2 grupos: por un lado a una corte de los jugadores se les explicó que en determinado momento

se les solicitaría un juicio de tiempo (evaluación prospectiva), mientras que al segundo grupo no se les anticipó y directamente fueron interrogados (condición retrospectiva). Los resultados mostraron una sobreestimación generalizada principalmente con el segmento de tiempo de 12 minutos. Además, las duraciones juzgadas fueron más largas en la condición prospectiva que en la condición retrospectiva (independientemente de la duración física). En otras palabras, este estudio mostró varias características encontradas en la investigación más tradicional, esto sería, una sobreestimación general del tiempo que es más pronunciada cuando se anticipa el tiempo estimado, y mayor variabilidad absoluta en los juicios prospectivos que retrospectivos (Tobin 2010). Por lo tanto en esta situación antes descrita, a diferencia de los pacientes con migraña, el reloj de los jugadores funcionaría de manera más rápida por lo menos durante las partidas.

Respecto de la pregunta mencionada al inicio del párrafo anterior, los estudios ecológicos o naturalistas (estudios donde el observado trata de modificar lo menos posible el entorno del sujeto a ser investigado) no siempre se correlaciona con las mediciones psicológicas experimentales (Matthews 2014). En este ejemplo de los videojuegos son varias las menciones a cuestionar. Primero, el participante estima una duración de casi una hora mientras realiza una actividad de ocio altamente absorbente (no ponen atención al tiempo transcurrido) donde uno creería que infraestimarán el paso del tiempo por estar concentrado; segundo, la estimación preliminar pudo estar sesgada quizás en función del tiempo que habitualmente juegan o quizás los sujetos respondieron al azar en base al período de tiempo que probablemente se les preguntaría ("seguro preguntan después de una hora"). En oposición a los resultados de Tobin en donde hubo sobreestimación de segmentos largos de tiempo, el investigador Zakay expone respaldado en sus experiencias que las personas tienden a sobrestimar breves intervalos de tiempo, como segundos, y subestimar intervalos más largos, como horas (Zakay 1990). Francamente desde una teoría atencional esto es comprensible, en segmentos largos de tiempo se pierde el foco atencional quitándolo del proceso de cálculo temporal. Cada vez son más los estudios que tratan de evaluar la capacidad de percibir el tiempo en forma ecológica o natural (Matthews 2014, Bisson 2012); en el año 2017 la autora Droit Volet publicó un artículo donde indagó la sensopercepción (mediante estimación y reproducción) de adultos sanos como parte de las actividades cotidianas; encontró que la estimación temporal se relaciona con la conciencia de tiempo en intervalos que midan minutos y no segundos. Los autores del artículo concluyen suponiendo que la conciencia de tiempo en la vida cotidiana está relacionado con el juicio de duraciones de varios minutos y no con el de duraciones más cortas, estimaciones menores a 30 segundos no estarían en el foco de la conciencia en la vida cotidiana (Droit Volet 2017). De la mano con esta autora y Zakay, los resultados expuestos en el gráfico 2 indican que a medida que el intervalo ejemplo crece las reproducciones se asemejan más aste, con lo cual quizás intervalos de mayores duraciones (30 segundos o más) generen anticipaciones.

Lo expuesto hasta aquí sin duda plantea una dualidad en cuanto a la función, y por lo tanto posibles implicancias al si se alterara la cronometría en el ser humano: repercuten más las fallas sensoperceptivas al calcular segmentos cortos de tiempo que cumplirían funciones de cierta forma automáticas como al momento de cruzar

una calle o en el caso inverso la molestia porque el tiempo pasa lento en una cola o situación de espera. Según lo establecido anteriormente por Angrilli, los instantes inmediatos a la presentación de un posible estímulo desagradable o nocivo activan mecanismos para sobreestimar el tiempo otorgando así una herramienta para la supervivencia (Angrilli 1997) aunque de forma inconsciente (Droit Volet 2016) por lo tanto mediciones de tiempos mayores podrían no tener más que un fin, desde una perspectiva fisiológico-evolutiva, incierto en nuestras vidas.

Respecto de las sobrerreproducciones observadas en los 3 grupos abordados, indicarían que el tiempo interno (tiempo objetivado por las reproducciones) pasaría en forma mas lenta (se desacelera el marcapaso y se acumulan menos pulsos dentro de la misma unidad física de tiempo [sobrerreproducen]) arrojando un tiempo subjetivo (estimaciones temporales) mas rápido. De hecho, el reloj interno de los pacientes con migraña crónica presentó una demora promedio de 224 ms y 148 ms en el caso de los migrañosos episódicos. Clínicamente este grupo de personas presenta una modulación o regulación alterada del reloj interno que se expresa con actividad aparente mas lenta, vivenciando así el tiempo externo como si fluyese en forma expeditiva, por lo tanto “el tiempo vuela” . Desde una teoría atencional, no se prestaría atención al paso del tiempo y fluiría con mas rapidez (Matthews 2014). Este primer análisis muestra, concordando con los pocos trabajos que hicieron reproducciones de tiempo en pacientes con migraña, los cuales también, llamativamente, observaron que su reloj interno funciona más lento (Vicario 2013, Zhan 2012). Si relacionamos estos hallazgos con lo expuesto por Mathieu acerca de los accidentes automovilísticos en las intersecciones, un reloj más lento podría recrear un cálculo erróneo en donde el sujeto considere que llegará a cruzar sin problemas; se sabe que los pacientes con migraña episódicas tienen alteraciones en el rango de milisegundos (Zhang 2012), con lo cual el cronometraje automático podría verse implicado, pero no está confirmado aún en migrañosos crónicos.

Volviendo a las observaciones de los resultados obtenidos en esta tesis, tanto el desvío estándar, los rangos de reproducciones como así también el percentilo 25, 50 y 75 aumentan en los pacientes con migraña crónica conforme se incrementa el ejemplo mostrado. Sumado esto al incremento de valores atípicos visualizados en los gráficos de cajas, concuerdan con la publicación de Vicario (2013), pese a que su estudio se basó en migrañosos episódicos. Dicho autor realizó test de reproducción en una población adolescentes de entre 11 y 13 años con diagnóstico de migraña y los tiempos estimados variaron entre 1500, 1600, 1700, 1800, y 1900 ms. Encontraron diferencias significativas en todos estos intervalos de tiempo al ser comparados con grupos control (Vicario 2013). Zhang y su equipo si bien no lo manifestaron como un hallazgo a destacar en su investigación también evidenciaron variabilidad de reproducciones; al presentar los gráficos de box-plot encontraron un aumento destacable del tamaño de las cajas en los pacientes con migraña (Zhang 2012).

En esta tesis, el box-plot también sirvió para apreciar la paulatina aproximación de las medianas al valor ejemplificado conforme los intervalos aumentan su duración (mejoran las reproducciones) en forma generalizada, los migrañosos crónicos en menor medida, pero contradictoriamente aparecen valores atípicos; este dato también se vio representado al graficar el error diferencial. En parte se cree que esto

puede deberse al aprendizaje en cuanto a la metodología de la batería de reproducción de tiempos.

Haciendo comparaciones con Vicario y Zhang en cuanto a las reproducciones de los migrañosos episódicos, estos dos autores encontraron diferencias significativas en el rango de 600 a 1900 ms. Al igual que en esta tesis Zhang también estudió a sus participantes con ejemplos de 3 y 5 segundos y tampoco encontró diferencias significativas pero documentó la presencia de valores atípicos incrementados en los sujetos con migraña.

Llamativamente, y en forma exclusiva del total de los resultados obtenidos en esta tesis, se constató anticipación en los valores promedios al reproducir el ejemplo de 12000 ms en el grupo de pacientes con migraña episódica. Tanto los pacientes con migraña episódica como crónica mejoran sus reproducciones al aumentar el tiempo ejemplificado, los episódicos se anticiparon con el mayor segmento mostrado; quizás no solo los intervalos cortos de tiempo muestran alteraciones, sino también los largos, mostrando sobrerreproducciones de segmentos cortos y anticipaciones de los largos; esto mismo fue observado por Malapani en la enfermedad de Parkinson y lo denominó *fenómeno de migración* (Malapani 2002). En el caso de la migraña, sólo se ha demostrado que sobrerreproducen segmentos cortos de tiempos, y el tiempo mas largo estimado hasta la actualidad fue de 12000 ms por esta tesis; por lo tanto el fenómeno de migración sólo podrá saberse al estudiar a estos pacientes mediante reproducciones mayores a 12000 ms.

Los histogramas de los pacientes con migraña crónica y episódica mostraron distribuciones asimétricas, mayor rango de los cocientes de asimetría y, por ultimo, la curtosis de estos dos grupos es notoria, más acentuada en la ME (leptocurtosis) con datos concentrados alrededor de la media, lo cual indica precisión con baja exactitud. También, los datos obtenidos mediante este tipo de gráfico expresan desde otra mirada los valores atípicos; los pacientes migrañosos crónico presentaron curvas con mayor asimetría y dispersión principalmente al reproducir 10000 y 12000 milisegundos.

Siguiendo con el análisis de la muestra, las medias y las medianas mostraron ciertas discrepancias; si bien la migraña crónica obtuvo resultados mayores en las reproducciones sin importar el ejemplo mostrado, las medianas muestran menores diferencias y se consideran más fidedignas por no estar influenciadas por los valores extremos (muy presentes en este trabajo) razón por la cual se estudiaron las variables mediante análisis no paramétricos. La comparación de los tiempos reproducidos sumados entre controles y migrañosos crónicos evidenció diferencia significativa ($p=.04$), y también entre migraña crónica y episódica ($p=.03$). En concordancia con los 3 autores que estudiaron percepción de tiempo en pacientes con migraña episódica, no se obtuvo diferencia al comparar a este grupo con los sujetos control ($p=.88$). La iniciativa al mostrar sumas se debe a que no presenta manipulación matemática y por lo tanto tiene menos sesgo.

Siguiendo con el análisis estadístico, la comparación de las reproducciones entre pacientes con migraña episódica y el grupo control no evidenció diferencias significancia. En cuanto la confrontación entre los migrañosos crónicos y controles se objetivó diferencia tras pedirles que reproduzcan 3000 ms ($p=0,007$) y 5000 ms ($p=0,04$). Al igual que los autores Vicario y Zhang se obtuvieron sobrerreproducciones a excepción de las reproducciones de los pacientes ME al

ejemplificárseles 12 segundos. Hasta el momento, los escasos reportes científicos sólo pueden establecer que los pacientes con migraña episódica presentan alteraciones objetivadas en las pruebas de reproducción tras ser estudiados mediante segmentos cortos de tiempos (rango entre 600 y 1900 ms) (Vicario 2013, Zhang 2012). Los resultados de esta tesis concuerdan con Zhang, el autor tomó como ejemplos 600 ms, 3000 ms y 5000 ms, ya que no hay diferencia entre las reproducciones de los pacientes migrañosos episódicos y los sujetos control al mostrárseles diferentes intervalos.

No existen trabajos hasta el momento que reporten las reproducciones de pacientes con migraña crónica. Las apreciaciones observadas en este trabajo indicarían capacidades sensorceptivas distintas entre los diferentes tipos de migrañas, o mayor compromiso en el caso de los paciente con MC, ya que existen diferencias estadísticamente significativas en las reproducciones principalmente con los ejemplos de duración del extremo inferior (3000 y 5000 ms).

Un punto destacable de esta tesis es la hipotética idea de que los pacientes con migraña crónica no sean conscientes de sus errores en cuanto a percepción temporal. Este escenario podría ser posible basado en que las reproducciones de migrañosos crónicos muestran prolongaciones pero los valores obtenidos de la escala de tiempo percibido no se diferenciaron de los restantes grupos. Tratando de ejemplificar esta idea, un paciente con migraña crónica podría interpretar erróneamente el tiempo de espera. Suponiendo que un sujeto de este grupo deba esperar un intervalo de 10 minutos, (en una consulta médica, en línea telefónica, al aguardar para que se le entregue un pedido) subjetivamente, e inconscientemente, interpretará que el tiempo pasa más rápido y podría al cabo de 15 minutos reclamar la finalización, generando así dilemas (“¿por qué no consultó antes?...el doctor ya se fue”; “el repartidor estuvo esperando afuera de su casa y se retiró”). La interpretación a este fenómeno es debida a un reloj interno más lento, que sobrerreproduce el paso del tiempo, correspondiéndose con infraestimaciones del tiempo subjetivo. La antítesis de esto, para graficar la problemática, podrían ser los pacientes con déficit de atención los cuales subreproducen los tiempos asignados y por lo tanto supraestiman el paso del tiempo (el tiempo corre en cámara lenta) (Gil 2009, Allman 2012). Ante la misma situación clínica de espera, este grupo de personas será sumamente intolerante y probablemente al cabo de 5 minutos podría indicar su finalización (“le dije que espere 10 minutos y tan solo han pasado 5” “el delivery no llegó aún y está en su margen de horario estimado”). Con esta situación Zhang introduce su artículo llamado *El estudio de la percepción temporal en migrañosos*, hipotetizando que encontraría anticipaciones en las pruebas de reproducción, pero al igual que los resultados de esta tesis y de otros autores, también observó sobrerreproducciones (Zhang 2012).

Al reevaluar estas 2 situaciones de espera y correlacionarlas con la experiencia cotidiana recogida en el ámbito del consultorio de cefaleas, se podría decir que los pacientes migrañosos contradictoriamente compatibilizan más con la segunda ejemplificación. Si bien estos no presentan una personalidad específica, comparten con aquellos cuadros de dolor crónico un alto nivel de neuroticismo (Davis 2013), el cual se intensifica en los cuadros crónicos (Zampieri 2014). Este se caracteriza por falta de recursos para afrontar el estrés, ansiedad, hostilidad, angustia, timidez, culpa, enojo, venganza, disgusto, impulsividad y vulnerabilidad, por todo esto las

consultas debidas a migraña son un desafío terapéutico tanto para el profesional como para el sujeto que la padece (Davis 2013). Esta impulsividad, irritabilidad o enojo y ansiedad con que se los describe haría suponer que presentarían un reloj más rápido que los vuelve intolerantes con cualquier situación de espera. El neuroticismo puede predisponer a trastornos depresivos y de ansiedad (Davis 2013); el primer cuadro ha sido estudiado y su reloj interno, en concordancia con los sujetos migrañosos crónicos, mostró funcionar más lento (Gil 2009).

Pese a esto, dicho trabajo se encuentra en sintonía con lo mostrado por los pocos autores que escribieron e investigaron acerca de la sensopercepción temporal en pacientes con migraña episódica (Anagnostou 2004, Vicario 2013, Zhang 2012). Al analizar en detalle el trabajo de Anagnostou, donde la metodología utilizada fue de estimaciones de tiempos (mediante tres ejemplos: 500, 1000, 1500 ms), se observa, pese a no tener diferencias significativas entre migrañosos y controles, infraestimaciones temporales mayores en el grupo de migrañoso. No hay trabajos reportados aún que hayan evaluado esta capacidad en migrañosos crónicos que sirvan para validar o contrastar dicha investigación. Los pacientes con migraña episódica, como indica la bibliografía, sobrerreproducen valores (baterías de reproducción) e infraestiman el paso del tiempo (baterías de estimación temporal). Como fue explicado anteriormente dependiendo de la metodología o técnica empleada en la reproducción temporal serán los resultados, por lo tanto sería de ayuda estimar y reproducir los mismos valores de tiempos en una investigación. Si bien no fue una meta de dicho trabajo, por lo tanto constituiría un dato con un valor anecdótico, los pacientes entrevistados (controles, migrañosos crónicos y episódicos) al ser interrogados y tras mostrárles el ejemplo, se les pedía que digan en voz alta cuanto tiempo creyeron haber estimado; todos los grupos en promedio sobrestimaron los distintos ejemplos refiriendo valores mayores a los dados, posiblemente por utilizar baterías prospectivas. Sin duda investigaciones posteriores indagarán acerca de esto y se esclarecerá si las estimaciones son inversas a las reproducciones, como sería esperado, o contradictoriamente los pacientes migrañosos crónicos sobrerreproduzcan y supraestimen los segmentos de tiempos. Otra opción posible podría ser que sus reproducciones muestren anticipaciones tras ejemplificárseles segmentos de tiempos mayores.

Aprendizaje y cronometría:

Como se observó y describió anteriormente, los pacientes con migraña crónica presentaron mayor frecuencia de valores atípicos y una persistencia de reproducciones erróneas que llevan a histogramas asimétricos con gran curtosis y desviaciones; reproducen en forma alterada y este error persiste a lo largo del ensayo. En relación con esta información el test de aprendizaje evidencia, pese a no poder constatarse diferencias significativas, que los pacientes con migraña crónica y episódica comienzan la reproducción repetitiva mostrando valores mas cercanos al tiempo del ejemplo (intento uno) que a lo largo de las consecutivas 3 repeticiones empeoran. Al contrario, los controles comienzan con valores mas alejados del ejemplo, con mayor distancia que la mostrada por los pacientes con ME y MC, pero mejoran en el transcurso de las repeticiones y llegan finalmente

(intento 4) a un valor mas cercano al solicitado. Es destacable que al visualizar esta 4ta reproducción de los sujetos con migraña crónica mediante un histograma, la curva graficada muestra un desvío a derecha no evaluado en el grupo control ni en migrañosos episódicos. Al desplegar y observar la distribución de las reproducciones, se puede constatar que los pacientes con migraña comienzan a tener desviaciones y mayor número de intervalos. Este error persistente podría implicar alteraciones en el aprendizaje.

Vinculado al aprendizaje y al constante error en las reproducciones, se debería reconsiderar como es el proceso de adiestramiento o enseñanza; también si la percepción temporal es una adquisición o una función superior como la memoria. Un dato relevante y no menor es el hecho de que no se conoce al presente un órgano, receptor o sentido en el cuerpo humano encargado de medir duraciones temporales (Allman 2012) si bien cada celula individual en un dado tejido u órgano tiene la capacidad de oscilar y medir el tiempo en la escala circadiana y ultradiana (Dunlap Loros Decoursey 2004); por otro lado no es consciente la cuantificación y su representación mental. Lingüísticamente, tanto la sintaxis temporal como los elementos lexicales relacionados con el tiempo (antes, después, hoy, minuto) emergen temprano en la producción del lenguaje infantil aunque los significados de las palabras de tiempo se aprenden lentamente en el desarrollo, lo que resulta en un largo período de uso incorrecto y comprensión incompleta (Dale 1996).

Las palabras de tiempo plantean un problema difícil para los niños durante la adquisición del lenguaje. Primero, aunque el tiempo y su paso son fundamentales para la experiencia, las palabras de duración como segundo, minuto y hora crean unidades relativamente arbitrarias que no se pueden ver ni escuchar directamente. Sus límites rara vez se delimitan explícitamente en la conversación y, de hecho, solo pueden indicarse con precisión mediante el uso de dispositivos de medición como relojes. En segundo lugar, y de manera relacionada, las unidades que definen tales palabras de tiempo están formuladas en un sistema de conocimiento numérico que los niños tardan muchos años en dominar. Por ejemplo, para adquirir una comprensión parecida a la de un adulto de la palabra hora (es decir, que contiene 60 minutos), los niños también deben aprender acerca de los minutos (que comprenden 60 segundos) y así sucesivamente. En cada caso, el dominio de las palabras numéricas en cuestión es difícil y prolongado, y generalmente no se logra hasta los 5 o 6 años de edad. Tercero, debido a que las palabras de duración dependen de la aritmética, a los niños no se les enseñan explícitamente las definiciones formales de estas palabras de tiempo hasta muy tarde en el desarrollo, generalmente cuando ingresan a la escuela primaria. Finalmente, la experiencia de los niños con las palabras del tiempo y cómo se usan en el habla es relativamente casual, dada la variedad de usos de palabras como minuto y segundo. Por ejemplo, una palabra como minuto se usa con frecuencia de manera informal en expresiones como "solo un minuto" y "espera un minuto", que rara vez reflejan duraciones precisas o exactas (Casasanto 2010).

Mucho antes de adquirir los significados formales de las palabras del tiempo, los niños, como los adultos y muchos animales exhiben una capacidad robusta para percibir y discriminar la duración aproximada de eventos temporales breves. A pesar de la falta de significados precisos para las palabras de tiempo, la capacidad temprana de los niños para percibir y discriminar la duración podría permitirles

asociar palabras de tiempo con información de duración aproximada, lo que se llama la hipótesis del mapeo de duración. ¿Cómo podría adquirirse ese vínculo entre percepción y lenguaje? Una posibilidad es que los niños hagan un mapeo directo entre la duración experimentada y las palabras de tiempo. Esto puede ocurrir espontáneamente, ya que los niños ven eventos que se desarrollan con el tiempo mientras escuchan un discurso concurrente de adultos sobre la duración de esos eventos (por ejemplo, "¡en 5 minutos comemos!").

Volviendo a los resultados objetivado en esta tesis, los pacientes con migraña, en especial la crónica, reproducen con cierto grado de perseverancia y conforme aumentan los valores ejemplificados se incrementan los valores atípicos. Tanto los individuos con ME y MC empeoraron el basal (valores reproducidos en el primer intento) a lo largo de la prueba de aprendizaje. Estos hallazgos predisponen a considerar cierta forma de inflexibilidad mental, compartida por el neuroticismo predominante en pacientes con dolor crónico (Davis 2013). La flexibilidad mental o cognitiva se define como la capacidad para alternar entre dos conceptos, tareas o reglas de respuesta (p. ej., de números a letras, de respuesta verbal a pulsar una tecla, de sumar números a ordenarlos, de ordenar objetos por tamaño a ordenarlos por color). Constituye parte del dominio nerurocognitivo denominada función ejecutiva según el manual de la Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta del DSM 5 (DSM V 2013).

De acuerdo a estas teorías padres migrañosos que enseñen inconscientemente mal el paso del tiempo, a través de las dinámicas familiares, podría impactar en forma negativa la calidad de vida de sus sucesores sumando otro punto negativo a las ya conocidas alteraciones en las relaciones escolares y baja autoestima de los hijos de padres migrañosos (Güngen, 2017).

El aprendizaje del uso del reloj y los conceptos lingüísticos relacionados al tiempo no necesariamente establecen un cronometraje universal para los individuos. Según las tres dimensiones interdependientes establecidas por Locsin (estimación, conciencia y perspectiva de tiempo), la perspectiva de tiempo se evalúa mediante baterías que indagan acerca de cómo visualiza el individuo que transcurre el tiempo en diferentes actividades como comer, hacer ejercicio, y otras, donde no está enfocado en cuantificar un segmento sino que retrospectivamente se replantea dichas situaciones (Katimura 1982). En cuanto a los valores recogidos por este trabajo, mediante la escala de percepción interna de tiempo, se observó variabilidad (leve asimetría de las curvas, mayor curtosis y desvíos estándar) en los sujetos migrañosos crónicos, pero las medidas de tendencia central no mostraron diferencias significativas. La escala de percepción interna de tiempo también fue utilizado por Anagnostou para comparar la perspectiva de tiempo entre pacientes con migraña episódica y sujetos control; al igual que los resultado de esta tesis, tampoco encontró diferencias entre las puntuaciones (Anagnostou 2004). No se pudo encontrar ninguna correlación entre los valores reproducidos y los valores de tiempo percibido. Se destaca de este modo que el retraso objetivado en la batería de reproducción temporal no es lo suficientemente notorio como para ser puntuado en la escala de percepción interna de tiempo, haciendolo en cierta forma inconsciente.

De forma similar, en el año 2016 Droit-Volet publicó un artículo en donde evaluó la experiencia del paso del tiempo, mediante intervalos cortos de tiempo, en la vida

cotidiana y estudió la relación entre los tiempos estimados mediante reproducciones y la perspectiva de tiempo. Los participantes enrolados en esta investigación recibieron un teléfono móvil el cual daba alertas varias veces al día, entre las 8 y las 20 horas. En cada aviso los participantes mostraban su impresión espontánea e inmediata del paso del tiempo actual. Además, en cada aviso, al mismo tiempo que los participantes informaban sobre su experiencia del paso del tiempo, tenían que juzgar una serie de duraciones de estímulo (estimar tres duraciones en el rango de milisegundos de 350 ms a 1650 ms y también reproducir la duración correspondiente a 3 valores diferentes: 500, 1000 y 1500 ms). Al igual que en esta investigación, Droit-Volet reportó que los resultados no revelaron ningún vínculo significativo entre los tiempos reproducidos y la perspectiva de tiempo al ser estudiados mediante segmentos cortos menores de 30 segundos (Droit-Volet 2016, Droit-Volet 2017).

Distorsiones cronométricas y edad:

El vínculo entre el tiempo y la edad es otro punto valorado por la bibliografía (Wassenhove V 2011, Espinoza-Fernandez L 2003, Friedman J 2010). En julio del año 2013 el autor Richard Friedman publica en el diario *The New York Times* un artículo titulado *El tiempo rápido y la mente envejecida* en donde expone en forma simple conceptos de autores destacables en el área. Comienza su artículo diciendo “¡AH, los días lánguidos del verano interminable! ¿Quién de nosotros no recuerda esos días y se pregunta melancólicamente dónde se fueron? ¿Por qué el tiempo parece acelerarse a medida que envejecemos? Incluso el solsticio de verano, el día más largo y soleado del año, parece haber pasado en un instante” (Friedman 2013). El artículo refuerza lo frecuente que es esta sensación en la sociedad, principalmente en los adultos mayores. El ejemplo tomado por este autor de un “verano interminables” es la representación más gráfica de esto, la duración de las vacaciones escolares en la niñez, las cuales impresionana acortarse a medida que transcurren los años; este fenómeno al igual que lo expuesto por Mathieu, los autos más grandes llegarían más rápido a las intersecciones (Mathieu 2017), sería otra distorsión o ilusión cognitiva, aparentemente generada por la edad, basada en discrepancias entre el tiempo cronometrado (tiempo reloj) y la sensación de cómo pasa el tiempo (tiempo subjetivo) (Locsin, 1993). También el artículo de Friedman ejemplifica el tinte melancólico del tiempo pasado que sería la arista perspectiva de tiempo en las distintas formas de experimentar el mismo (Locsin, 1993).

Moreira Ferreira y colaboradores, realizaron una investigación que incluyó 233 sujetos sanos, agrupados en 3 cohortes de acuerdo a la edad: entre 15 y 29, 30 y 49, y por último 50 y 89 años. A cada uno de los participantes se le pidió que contara mentalmente con los ojos cerrados durante 120 segundos. Metodológicamente se trata de un trabajo de producción de tiempos, se les otorgó verbalmente un valor de tiempo que deberán marcar mediante algún dispositivo (“toque el botón cuando considere que pasaron 120 segundo”). De esta forma el tiempo mental o "reloj cerebral" se comparó con el intervalo de tiempo real según el cronómetro. Todos los sujetos estaban conscientes, totalmente orientados sin antecedentes de enfermedad neurológica o problemas de memoria. Las personas también fueron estratificadas por nivel educativo. Concluyen objetivando una reducción significativa

en la percepción mental del paso de 120 segundos para las personas mayores en comparación con las personas más jóvenes (Moreira Ferreira 2016). En otros términos los sujetos mayores de 50 años mostraron anticipación, indicaban haber contado 120 segundos cuando el tiempo cronometrado fue aproximadamente de 90 segundos, mientras que los menores tuvieron un promedio de cálculo que rondó en los 114 segundos. Los autores finalizan fundamentando sus resultados mediante teorías no mecanicistas al estipular que esta falsa percepción se basa en que durante la edad adulta el descubrimiento constante e interminable de cosas nuevas es cada vez menor respecto de la infancia; además, cuanto mayor sea la demanda requerida de una tarea cognitiva, mayor será la duración percibida (Moreira Ferreira 2016).

Las conclusiones de este trabajo fueron afirmadas por la autora Espinosa-Fernández, como también otros investigadores (Friedman 2010, Droit-Volet 2017, Wearden 2005), al estudiar las diferencias de edad y género mediante tests de producción de intervalos de 10 segundos, 1 y 5 minutos. La muestra estaba compuesta por 70 hombres y 70 mujeres, en siete grupos de edad diferentes de 8 a 70 años. Los resultados muestran un acortamiento significativo de los intervalos producidos a partir de los 51 a 60 años en adelante. Con respecto al género, el resultado principal fue una mayor subproducción en las mujeres al solicitar que produzcan los intervalos de mayor duración, es decir 1 y 5 min (Espinosa-Fernández 2003). Por otro lado Marc Wittmann entrevistó a 499 sujetos con un rango de edades comprendidas entre 14 y 94 años; preguntó a cada sujeto qué tan rápido parecía pasar el tiempo durante la semana, mes, año y década anteriores. Sorprendentemente, hubo pocas diferencias relacionadas con la edad, a excepción de las respuestas observadas en los sujetos mayores al interrogarles acerca del intervalo de los últimos 10 años; estos informaron que la última década había pasado rápidamente respecto de los más jóvenes. Las controversias en cuanto a edad y tiempo son frecuentes, en los segmentos siguientes se desarrollará.

Según la teoría de los relojes mecánicos, una desaceleración en la tasa de procesos biológicos explica una aceleración del tiempo experimentado con el envejecimiento. Esto se basa en la hipótesis de que el tiempo externo, medido por relojes y calendarios, se compara con un marcapaso interno, por lo tanto si la velocidad de ese marcapaso disminuye, el tiempo externo simulará pasar más rápido (Friedman 2010). Contradictoriamente, si el reloj interno retrasa dará reproducciones prolongadas, lo opuesto a lo mostrado por Moreira Ferreira. Es por esto que en su conclusión no abordan teorías mecanicistas ya que según sus resultados con el correr de los años la velocidad del reloj interno se incrementaría llevando a anticipaciones en las reproducciones y estimaciones temporales más prolongadas con lo cual la queja subjetiva sería de la lentitud del paso del tiempo.

Los resultados de dicha tesis mostraron que no hay diferencias en las reproducciones de acuerdo a la edad, tanto en forma general o al analizar los distintos subgrupos; cabe destacar que las comparaciones realizadas en las investigaciones mencionadas anteriormente abarcan una diferencia de edad mucho más amplia. Sin poder objetivarse diferencias desde el punto de vista estadístico, se aprecia un leve acortamiento de las reproducciones, nunca obteniéndose valores menores a los segmentos de tiempos ejemplificados, en los pacientes con migraña crónica mayores de 31 años. En forma inversa los pacientes con migraña episódica

y los sujetos control prolongan, en forma poco notoria, sus reproducciones con el correr de los años.

Esta subproducción de tiempo con la edad avanzada es difícil de explicar en términos mecanicistas. La desaceleración del reloj interno en proporción al aumento de la edad debería producir una sobreproducción en lugar de la subproducción que habitualmente se observa en trabajos experimentales (Espinosa-Fernández 2003, Droit-Volet 2017, Wearden 2005). La bibliografía científica declara esta problemática (Kosac 2019) e intenta explicar este fenómeno por medio de otras teorías (Friedman 2010). Según Block la duración percibida de un intervalo está influenciada por cómo se asigna la atención durante ese intervalo, al menos cuando las personas saben desde el principio que van a juzgar un intervalo. Para juicios de tiempo prospectivos, cuanto más atención se centre en una tarea no temporal, menos atención quedará para notar el paso del tiempo. Como resultado, las tareas que demandan considerables recursos de atención se perciben como más breves que las tareas poco exigentes. Según esta teoría, los adultos mayores tendrían menos recursos de atención, su experiencia de duración prospectiva podría acortarse, especialmente en situaciones caracterizadas por demandas de procesamiento de información. (Block 2001, Friedman 2010). Más allá de la diferencia en el período de tiempo, los juicios sobre el paso de los intervalos en situaciones de la vida real, que exceden un rango de solo unos minutos a horas, necesariamente requieren un juicio retrospectivo, lo que significa que las personas juzgan su experiencia de tiempo sin ser conscientes de que en algún momento se les pedirá que digan "¿cuanto tiempo pasó desde...?". Si bien el paso experimentado de la vida no puede evaluarse mediante juicios de duración ("¿Cuánto duró el intervalo?") las personas saben racionalmente cuándo ocurrieron eventos específicos (el nacimiento de un hijo, el casamiento de la prima, etc) en su pasado. Por otro lado, el paso de la vida experimentado retrospectivamente se evalúa mediante juicios de paso del tiempo ("¿Qué tan rápido pasó el intervalo?"). Estos no reflejan consistentemente la duración física real o estimada subjetivamente de un intervalo de tiempo, sino la sensación de cuán lento o rápido se experimentó el paso del intervalo de tiempo (Droit-Volet 2018). Reiterando, la investigación ha demostrado que los juicios de duración y los juicios del paso del tiempo parecen ser fenómenos en gran medida independientes (Droit-Volet 2016). Concordando con esta autora, la correlación entre la percepción interna del tiempo y las reproducciones en este trabajo no mostraron correlaciones en los pacientes con migraña episódica ni crónica. Al igual que lo encontrado en los test de reproducciones de tiempos se observó mayor variabilidad de respuestas (aumento del rango, y diferencia entre el percentilos 25 y 75). Tampoco se observó diferencias entre los valores obtenidos en la escala de tiempo percibido al ser divididos entre los sujetos menores y mayores de 31 años.

Volviendo al análisis teórico, se han propuesto los llamados enfoques basados en la memoria como una posible explicación tanto para los juicios retrospectivos de duración como los juicios retrospectivos del paso del tiempo, (Block 2014; Friedman 2010; Sahakyan 2014). Estos comparten la idea básica de que la experiencia subjetiva del tiempo depende de los recuerdos disponibles de un intervalo de tiempo específico. Al juzgar el tiempo de forma retrospectiva, los eventos almacenados durante un intervalo de tiempo se recuperan de forma encubierta, y el paso del

tiempo se experimenta de forma más lenta cuanto más contenido se almacena en la memoria (Sahakyan 2014). Sumado a esto, Avni-Babad y Ritov (2003) mostraron que los períodos de tiempo en la vida real que estaban llenos de actividades no rutinarias se experimentan como más lento; de manera inversa, en situaciones novedosas, debido a un mayor grado de cambio percibido, se almacenan más recuerdos (Avni-Babad 2003). Por último, se ha demostrado que el estado afectivo tiene un impacto en los juicios prospectivos del paso del tiempo (Droit-Volet 2018), por lo tanto, puede ser que los juicios retrospectivos sobre el paso de la vida dependerá no solo del número, sino también de la calidad afectiva de los eventos almacenados durante un intervalo de tiempo (Kosac 2019).

Calidad de vida y tiempo subjetivo:

El restante objetivo de esta tesis consiste en documentar la posible relación entre la capacidad de medir segmentos de tiempos y la calidad de vida de los pacientes con migraña crónica.

Teorizando, un concepto primordial acerca de la calidad de vida (CDV) es la multidimensionalidad que esta posee (Casa Anguita 2001). Estudiar la CDV implica la agrupación de elementos que forman parte del individuo como también aquellos externos que interaccionan con él y pueden llegar a cambiar su estado de salud. La evaluación de la CDV supone ir más allá de la mera recopilación y graduación de la presencia y severidad de los síntomas de la enfermedad evaluada o de los efectos adversos causados por el tratamiento administrado, y significa investigar como el paciente percibe y experimenta estas manifestaciones a diario, y como le afectan en el desarrollo de su vida habitual (Farsides 2001). Así, los instrumentos que nos ayudan a valorarla intentarán reflejar cuál es la percepción subjetiva del paciente en cuanto al impacto de la propia enfermedad y el tratamiento administrado en las dimensiones de su estado de salud (Soto Álvarez 2003). Gráficamente un paciente que tiene migraña como síntoma aislado difiere de aquel que presenta migraña, cólon irritable, dolores corporales y fatiga diaria; este escenario es frecuente en el consultorio de neurología y sólo se aprecia el impacto o carga de una enfermedad cuando se amplía el diagnóstico a otras áreas del cuerpo como así también se indaga acerca de limitantes en el desempeño social y emocional (Villate 2015, Barral 2020).

La idea de utilizar escalas para cuantificar la calidad de vida surge de estas situaciones debido a que los médicos no siempre contamos con herramientas para evaluar de manera objetiva todas las dimensiones necesarias (función física, función social, función psicológica, bienestar general); la batería representa una herramienta fácil y rápida para evaluar un síntoma dentro de un contexto. La mensura de la CDV no está fácilmente consensuada y puede evaluar múltiples dimensiones como bienestar emocional, relaciones interpersonales, bienestar material, desarrollo personal, bienestar físico, autodeterminación, inclusión social y derechos, además de los ya nombrados anteriormente (Soto Álvarez 2003).

Una limitante de estas es que el valor final, e inclusive dentro de cada dominio, está construido por cuantiosa información; de hecho es parte de sus objetivos, evaluar la mayor cantidad de aristas del sujeto. En este contexto la percepción temporal representaría un aspecto diminuto del individuo que al querer ser correlacionada

con la totalidad de la escala o inclusive algún dominio, quizás el más implicado sería la *función social*, podría ser difícil.

Si bien uno de los objetivos de esta tesis fue evaluar la calidad de vida en los pacientes con migraña crónica y su posible relación con la capacidad de estimar el paso del tiempo, el siguiente trabajo no pudo encontrar asociaciones estadísticas que lleven a esta suposición pese a revelar que los pacientes con migraña presentan valores de ansiedad y depresión significativamente mayores que los sujetos control. La hipótesis que vincula a la migraña con el tiempo fue que los migrañosos son impulsivos e irritables; bajo estas características, una posible asociación entre errores en cuantificación temporal podría haber fundamentado estos rasgos observados repercutiendo así en su calidad de vida.

La observación de los datos arrojados por el SF36 mostró valores reducidos en todos los dominios de los pacientes con migraña respecto de los controles. Los dominios *función física*, *rol físico*, *salud general* y *vitalidad* mostraron diferencias estadísticamente significativas entre migrañosos episódicos y los sujetos control; mientras estos y los pacientes con migraña crónica sólo obtuvieron p menores a .05 en *rol físico* y *función física* tras su análisis estadístico. Los resultados de los dominios de los pacientes con migraña episódica y crónica no mostraron diferencias estadísticas significativas.

El instrumento SF36 (Health status questionnaire) ha sido utilizado en diversos estudios para evaluar la calidad de vida de usuarios con migraña (Glavor 2019, Wang 2016, Espí-López 2018, Oner 2019). Glavor estudió a pacientes con migraña, sin diferenciación de acuerdo a su frecuencia de episodios dolorosos, y los comparó con sujetos control encontrando diferencias significativas, al igual que en nuestro trabajo, en los dominios rol físico, salud general y también dolor corporal. Los restantes autores utilizaron la batería SF36 en diferentes situaciones, por ejemplo Oner comparó pacientes con migraña y fibromialgia y aquellos que sólo tuviesen esta última (Oner 2019), Wang en paciente con migraña y vértigo (Wang 2016), y Espí López utilizó el SF36 para evaluar la mejoría después de procedimientos terapéuticos específicos (Espí-López 2018).

En el año 2013 se inició la actualización de los criterios para las cefaleas según el Comité de clasificación de cefaleas de la Sociedad Internacional de Cefaleas (International Headache Society), arrojando una clasificación transitoria (ICHD-III beta) y 5 años después finalizó con la III edición de la Clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-III beta 2013, ICHD-III 2018). Entre sus cambios esta última reconoció a la migraña crónica como un tipo de cefalea distintos a la migraña episódica. Desde su implementación y fácil distinción entre las migrañas, no hay trabajos que hayan comparado la calidad de vida entre pacientes crónicos y episódicos mediante la batería SF36; los únicos trabajos con dichas características se encuentran desactualizado y sus criterios de clasificación difieren con los actuales (Meletiche 2001, Guitera 2002). Pese a esto, múltiples autores han demostrado que la calidad de vida empeora en los pacientes migrañosos crónicos (Lipton 2016, Messali 2016, Buse 2012)

Recientemente el autor Conev comparó el estrés en pacientes con cáncer y estimación temporal. En su artículo refiere que los pacientes con cáncer luchan contra una enfermedad potencialmente mortal y experimentan graves efectos secundarios del tratamiento que finalmente conducen a altos niveles de estrés. El

distrés es un continuo que va desde sentimientos normales de miedo, tristeza y vulnerabilidad hasta problemas incapacitantes, como pánico, ansiedad, depresión, aislamiento social y crisis existenciales y espirituales. El distrés no es un cambio de humor transitorio, sino un trastorno grave que afecta la calidad de vida del paciente. Conev relacionó los valores obtenidos de la escala llamada *Termómetros de distrés* con una prueba de producción de tiempos que mostró, en rango muy significativo, que a medida que se incrementa el distrés el tiempo impresiona fluir más rápido (Conev 2019). La medición de este impresionaría una agrupación entre ansiedad, angustia y calidad de vida que según este autor fue correlacionado con la senso-percepción temporal (Conev 2019); cabe destacar que una enfermedad terminal como el cáncer tiene mucho más impacto psicológico que un cuadro de cefaleas aunque el paciente con migraña convive con esta por mucho tiempo (Hanson 2018, Barral 2020). En cuanto a dicha tesis, la correlación realizada entre las escalas de ansiedad, depresión y calidad de vida con las reproducciones y la percepción interna de tiempo no mostraron datos objetivos que las vinculen. En cierta forma esta respuesta era bastante anticipada ya que los pacientes con migraña puntúan el paso del tiempo de la misma forma que los sujetos control, por lo tanto no son conscientes de posibles implicancias en situaciones que demanden la capacidad de percibir el paso del tiempo, al menos en situaciones comunes evaluadas retrospectivamente, y no serán tenidos en consideración al momento de hacer el test de calidad de vida.

Respecto de las reproducciones, este es el primer trabajo que estudia la senso-percepción del tiempo en migrañosos crónicos, consecuentemente no se pueden realizar comparaciones; la concordancia de las reproducciones de los pacientes migraña episódica con los demás autores que han escrito acerca de percepción de tiempo y migraña, llevan a pensar que este trabajo muestra en forma fehaciente, al menos desde el punto de vista metodológico, un fenómeno desconocido hasta el momento: la sobrerreproducción temporal en pacientes con migraña crónica. También coincidiendo con las opiniones de los autores, el resultado esperado, o mejor dicho querido, hubiese sido reproducciones más cortas y de esta forma fundamentar el fenómeno descrito por los pacientes con migraña: “el tiempo se arrastrase” o “no se mueven las agujas del reloj”.

Dopamina y percepción de tiempo:

Este retraso en el reloj interno de los pacientes con migraña episódica ha sido demostrado en otras patologías como la depresión y el Parkinson. Yang y su equipo en el año 2016 analizaron en forma epidemiológica la relación entre migraña y depresión, sus hallazgos indicarían que existe una relación bidireccional entre ambas; un trastorno aumenta el riesgo para el otro y viceversa, lo que sugiere mecanismos biológicos compartidos. Los estudios de gemelos y familiares indican que esta relación bidireccional se puede explicar, al menos en parte, por mecanismos de enfermedad subyacentes genéticamente compartidos y aunque no se han asociado sólidamente genes comunes entre la migraña y la depresión son candidatos fuertes para su vinculación; entre estos los genes del sistema dopaminérgico, junto con variantes en los segmentos de ADN vinculados al metabolismo de folatos (metilentetrahidrofolato reductasa) y al factor neurotrófico

derivado del cerebro (Yang 2016). Esta asociación fue claramente establecida por dicha tesis al constatarse mayores niveles de depresión por medio del inventario de Beck en migrañosos crónicos.

La migraña y la depresión podrían tener en común la fisiopatología dopaminérgica, al igual que la enfermedad de Parkinson (Pastor 1992, Vicario 2013); las 3 patologías sobrerreproducen tiempos dados. Los pacientes con Parkinson deben su sintomatología a una baja disponibilidad de dopamina que articule las vías directas e indirectas de los ganglios de la base implicadas en la realización de los movimientos voluntarios. Un dato interesante consiste en que entre un 30 y 40% de estos presentan depresión (Rihmer 2014).

Respecto de la dopamina en la migraña, las intervenciones terapéuticas indicarían que el cuadro de dolor se debe a un exceso de dopamina fundamentándose por la mejoría observada con fármacos que bloquean su efecto en el sistema nervioso central (Charbit 2010). El principal vínculo entre la génesis de dolor en un episodio de migraña y la dopamina radica en una supuesta vía descendente desde el hipotálamo (área A11) hasta la médula espinal y al nervio trigémino. Hasta el momento se cree que esta vía, a través de receptores dopaminérgicos D2, provocaría una inhibición tónica de la activación neuronal del trigémino en respuesta a estímulos nociceptivos (Peroutka 1997, Charbit 2010). Siguiendo con la misma vertiente teórica, recientemente DaSilva y su equipo evaluaron in vivo la dinámica de la dopamina mediante imágenes (PET) y radioisótopos marcados (racloprida) para unirse con los receptores dopaminérgicos D2/3 en pacientes migrañosos con y sin dolor. Según su hipótesis, la medida de absorción de racloprida aumentaría cuando hubiera una reducción en la liberación de dopamina endógena ya que el isótopo se une al mismo receptor que esta. Entre sus hallazgos destacan que no hay cambios en cuanto a unión de racloprida entre migrañosos sin dolor y los sujetos control, pero sí encontraron un aumento significativo de unión de racloprida en la región del cuerpo estriado de las migrañas durante el ataque de dolor de cabeza en relación con la fase interictal. Esta es la principal conclusión de su trabajo y agregan que mientras más larga sea la historia y la recurrencia de los ataques de migraña, menor será la liberación de dopamina endógena ictal (DaSilva 2017). Esta teoría quita a la zona 11ª del hipotálamo como posible generador de la inhibición descendente y coloca a los ganglios de la base como entes reguladores; adhiere a lo establecido previamente y complementa hipótesis previas al estipular que la disminución de la dopamina endógena liberaría la inhibición tónica que se realiza al nervio trigémino provocando así el dolor.

Probablemente la dopamina no sea la única responsable en afectar la velocidad del reloj de los sujetos con migraña, quizás el problema se encuentre en la memorización del tiempo de lo cual se encargan las neuronas colinérgicas o tal vez disfunciones adrenérgicas alteren la apertura y cierre del interruptor del marcapaso (Droit-Volet 2007). El posible compromiso de la memoria sería difícil de comprobar ya que actualmente es debatido entre los autores que indican no haber evidencia de desórdenes cognitivos tanto en la migraña episódica como en la crónica (Rist P 2013) y los que lo constatan mediante baterías ampliadas (Ferreira K 2018). De la misma forma que se implican varios componentes en la fisiopatología de la migraña (Dominguez 2019), y no solamente un neurotransmisor como la dopamina, las fallas temporales observadas posiblemente se deban a una combinación de mecanismos.

Como toda investigación innovadora tras su finalización se generan muchos interrogantes lo cual motiva nuevamente a seguir indagando; no hay peor escenario que una investigación cuyos datos concuerden completamente y no genere ninguna nueva pregunta o línea para seguir indagando. En este caso me pregunto como será la percepción de tiempo en los hijos de pacientes con migraña ya que la “calibración” del reloj interno se realiza mediante dinámicas familiares. También, ¿qué rol juega la dopamina en el caso puntual de la migraña? ¿qué parte del reloj según la teoría de la Expectancia Escalar estará afectado en los pacientes con migraña crónica? ¿por qué sobrerreproducen y a la vez se quejan de que el tiempo pasa lentamente? ¿se presentarán anticipaciones en las reproducciones de segmentos a reproducir más largos? ¿el efecto de migración también estará en sujetos con migraña? ¿será este un rasgo distintivo de las alteraciones sensorio-perceptivas debido a disfunciones propias de la dopamina? ¿se trata de una disfunción dopaminérgica aislada? ¿el problema está en el reloj o en el uso e interpretación que se hace de este reloj? ¿se podría sacar algún provecho de este retraso constatado?

Como punto final, me replanteo el perfil de pacientes con migraña, quizás uno indirectamente les atribuye que son intolerantes a la espera y que su reloj funcionaría más rápido, pero tal vez no sea así. Interrogaciones más exhaustivas en mis consultas con pacientes migrañosos planteo hacer en el futuro, es más, sería interesante pedirles que estimen cuanto tiempo estuvieron esperando en la sala de espera tras ser registrados por la secretaria, constatar ese valor objetivamente y en esa misma consulta hacer un test de reproducciones.

Las neurociencias nos brinda diversas herramientas extraídas de múltiples especialidades médicas y no médicas para que surjan ideas o interrogantes bajo una mirada científica. La reflexión de Sócrates, “sólo se que no se nada”, no es más que un fiel reflejo de lo que el desglose, la investigación y la apertura hacen: notar lo complejo que puede ser el mundo y también lo mucho que nos queda por descubrir.

PUNTOS DESTACADOS DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

- Los pacientes con migraña crónica sobrerreproducen los segmentos de tiempos con una notoria variabilidad en sus producciones. La interpretación de las prolongaciones encontradas, desde una mirada mecanicista bajo la teoría de Expectancia Escalar, indicaría que los pacientes con migraña crónica presentan un reloj interno más lento; según los resultados mostrados tendría una demora promedio de 224 ms por cada segundo transcurrido.
- Los pacientes con migraña episódica presentaron subreproducciones, aunque sin significancia estadística ($p=0,08$), al reproducir 12000 ms; este valor de segmento ejemplificado constituye el mayor intervalo estudiado

hasta el momento por la bibliografía y llamativamente muestra anticipación, lo inverso a lo reportado.

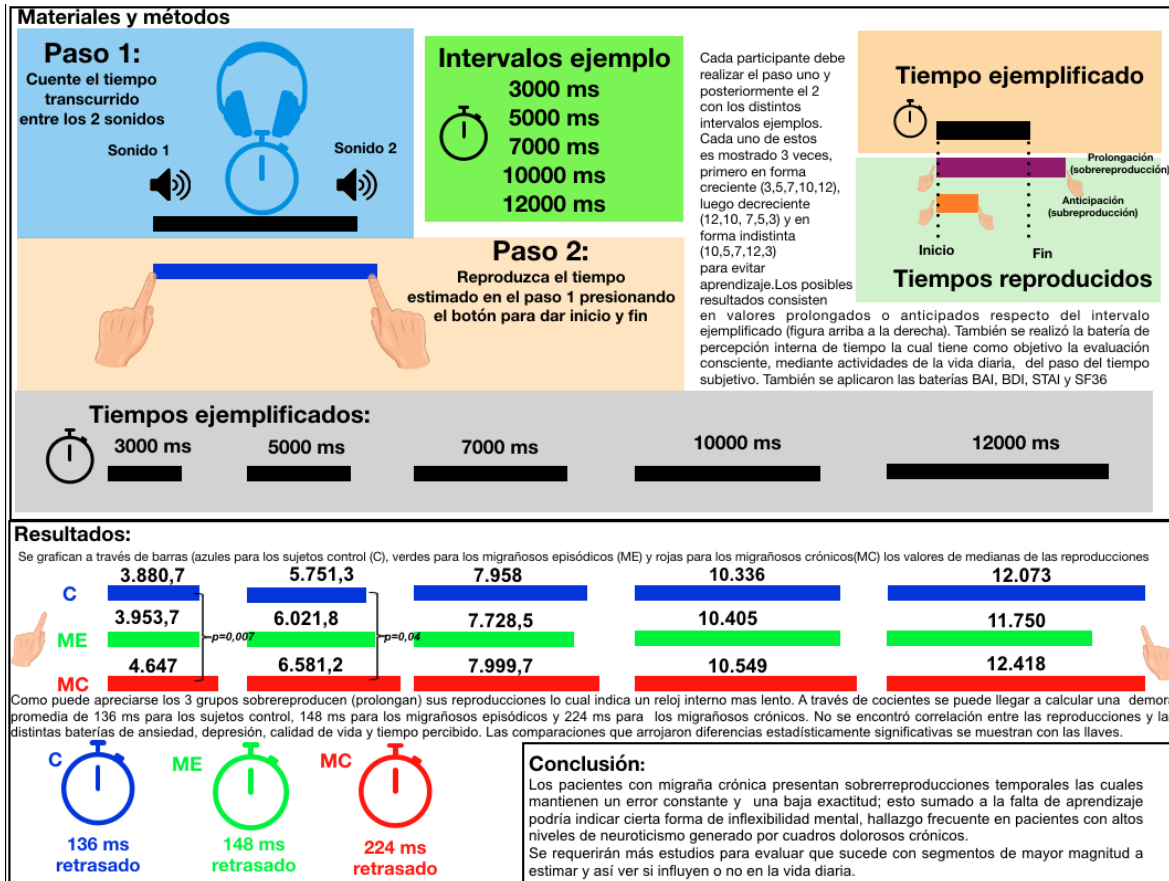
- El análisis de las reproducciones mostró que los sujetos con migraña presentan determinado tipo de precisión (reproducen valores similares manteniendo un error constante) con una baja exactitud (desviaciones a derecha e izquierda) al momento de estimar y reproducir segmentos de tiempos. Agregando a esto que en el test de aprendizaje no mejoran sus reproducciones sino que empeoran paulatinamente, esto podría indicar cierta forma de inflexibilidad mental, hallazgo frecuente en pacientes con altos niveles de neuroticismo generado por cuadros dolorosos crónicos.
- Si bien la batería de percepción interna de tiempo no mostró diferencias significativas respecto de los controles, se observó, al igual que en las reproducciones, mayor variabilidad en sus respuestas.
- No se obtuvo correlación alguna entre las reproducciones temporales en su confrontación con el tiempo interno.
- No se pudo vincular la percepción interna del tiempo, ni las reproducciones temporales con la depresión y/o la ansiedad.
- La calidad de vida y la sensopercepción (reproducciones y tiempo interno) no presentaron correlación alguna.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con migraña crónica presentan sobrerreproducciones temporales las cuales mantienen un error constante y una baja exactitud; esto sumado a la falta de aprendizaje podría indicar cierta forma de inflexibilidad mental, hallazgo frecuente en pacientes con altos niveles de neuroticismo generado por cuadros dolorosos crónicos.

Se requerirán más estudios para evaluar que sucede con segmentos de mayor magnitud a estimar y así ver si influyen o no en la vida diaria.

ESQUEMA DE LAS CONCLUSIONES



PUBLICACIONES:

- Neurología y percepción de tiempo. Villate S, Buonanotte F. Neurología Argentina. 2016;8:130-7 DOI: 10.1016/j.neuarg.2016.02.004
- Prevalencia de casos nuevos de migraña en la demanda ambulatoria neurológica del hospital de Área Programa el Bolsón” Villate S. Artículo en prensa en journal Neurología Argentina. DOI: 10.1016/j.neuarg.2020.07.003

BIBLIOGRAFÍA:

A

- Addis, L. "Pains and Other Secondary Mental Entities". *Philosophy and Phenomenological Research*. 1986; 47(1): 59–74.
- Akerman S, Goadsby JP. Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007; 27 (11): 1308–1314.
- Akerman S, Goadsby PJ. The role of dopamine in a model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314:162–9.
- Allan, L. The influence of the scalar timing model on human timing research. *Behavioural Processes*. 1998; 44: 101-17.
- Allman M. Deficits in temporal processing associated with autistic disorder. *Front Integr Neurosci* 2011; 5: 2.
- Allman M and Meck W. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain* 2012; 135: 656–677
- Allman M. Properties of the Internal Clock: First- and Second-Order Principles of Subjective Time. *Annu. Rev. Psychol.* 2014; 65:21.1–21.29
- Agostino PV, Golombek DA, Meck WH. Unwinding the molecular basis of interval and circadian timing. *Front Integr Neurosci*. 2011;5:64
- Anagnostou E, Mitsikostas D. Time perception in migraine sufferers: An experimental matchedpairs study. *Cephalalgia*. 2004;25:60–7.
- Angrilli A, Cherubini P, Pavese A, Mantredini S. The influence of affective factors on time perception. *Percept. Psychophys*. 1997; 59, 972–982
- Argente H, Alvarez M. *Semiología médica*. 1.ª ed. 198 Argentina. 2006; 1: 67–83.
- Assal G, & Bindschaedler C. Délire et trouble auditif d'origine corticale. *Rev Neurol* 146:249, 1990.
- Aydede, M. "Is Feeling Pain the Perception of Something?". *Journal of Philosophy*. 2009; Vol CVI (10): 531-567.
- Aydede, Murat. *Dolor. Diccionario Interdisciplinar Austral. Instituto de Filosofía. Universidad Austral . ISSN: 2524-941X . 2016.*

B

- Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña J. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed* 2000; 11:39-60.
- Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci*. 2013;34(1):67-70.
- Bares CT, Arrieta MDE. *Psicofarmacología: Una aproximación histórica. Anales de psicología*. 2005;21(2):199-212.
- Bares M, Apps R, Avanzino L, Breska A, D'Angelo E, Filip P, et al. Consensus paper: Decoding the Contributions of the Cerebellum as a Time Machine. *From Neurons to Clinical Applications. Cerebellum*. 2019;18(2):266-286.

- Baron EP, Tepper SJ. Revising de role of ergots in the treatment of migraine and headaches. *Headache*. 2010;50:1353–61.
- Barral E, Buonanotte F. Catastrofización ante el dolor y abuso de analgésicos en pacientes con migraña crónica. *Rev Neurol* 2020; 70: 282-6.
- Baumeister AA, Francis JL. Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci*. 2002;11(3):265-77.
- Bell CC, Kawasaki T. Relations among climbing fiber responses of nearby Purkinje cells. *J Neurophysiol*. 1972;35(2):155–69.
- Benjamin C, Saling M, Wood A, Reutens D. Elemental spatial and temporal association formation in left temporal lobe epilepsy. *PlosOne*2014;9(6):e100891.
- Bergerot A, Storer RJ, Goadsby PJ. Dopamine inhibits trigemi-vascular transmission in the rat. *Ann Neurol* 2007; 61:251–62.
- Bisson N, Tobin S, Grondin S. Prospective and retrospective time estimates of children: a comparison based on ecological tasks. *PLoS One* 2012, 7: e33049.
- Blau JN. The clinical diagnosis of migraine: the beginning of therapy. *J Neurol*. 1991;238 Suppl 1:S6-11.
- Block R & Zakay D. Retrospective and prospective timing: Memory, attention, and consciousness. In C. Hoerl & T. McCormack (Eds.), *Time and memory: Issues in philosophy and psychology*. Oxford: Oxford University Press. 2001: 59–76.
- Block R & Gruber R. Time perception, attention, and memory: A selective review. *Acta Psychologica*. 2014; 149:129–133.
- Broncano F. *La mente humana*. ISBN: 978-84-9879-393-2 (vol. 8). Editorial Trotta. 1995.
- Brown GDA, McCormack T, Smith M, Stewart N. Identification and bisection of temporal durations and tone frequencies: Common models for temporal and nontemporal stimuli. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2005, 31:919–938.
- Brown T Individual differences in human brain development. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2017 Jan;8(1-2).
- Bueti D, Walsh V. Memory for time distinguishes between perception and action. *Perception*. 2010;39:81–90.
- Bueti D, Bahrami B, Walsh V. The sensory and association cortex in time perception. *Journal Cognitive Neuroscience*. 2008; 20: 1054-62.
- Buhusi CV and Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:755–765.
- Buhusi CV, Meck WH. Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behav Neurosci*. 2002; 116: 291–7.
- Buonanotte CF. *Marcadores e Índice de Impacto en Cefaleas Crónicas*. [Tesis Doctoral]. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba; 2005.
- Buonanotte C, Buonanotte MC. Migraña. Revisión de tema. *NeuroIArg*. 2013;05:94-100.
- Buonanotte F. *Migrañas: manejo práctico y opciones terapéuticas*. 1ª edición. Bs As. Argentina. *Content Medicine*. 2018; 1: 10-13.
- Buonanotte F. *Migraña en la mujer*. 1a edición. Córdoba. Argentina. Editoria La Reforma. 2018b: 75-95.

- Buse D, Manack A, Serrano D, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2012;52:3-17.

- Brown G, McCormack T, Smith M, Stewart N. Identification and bisection of temporal durations and tone frequencies: Common models for temporal and nontemporal stimuli. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2005, 31:919–938.

C

-Campos Muñoz A. *Actual. Med.* 2013; 98 (790): 167-70

- Cardinalli D , Dvorkin . *Bases fisiopatológicas de la práctica médica*. 14° ed. Buenos Aires:Panamericana..2011 , 53:1035-55

-Carroll CA, Boggs J, O'Donnell BF, Shekhar A, Hetrick WP. Temporal processing dysfunction in schizophrenia. *Brain Cogn* 2008; 67: 150–61.

- Carroll CA, O'Donnell BF, Shekhar A, Hetrick WP. Timing dysfunctions in schizophrenia span from millisecond to several-second durations. *Brain Cogn* 2009; 70: 181–90.

-Casa Anguita J, Repullo Labrador JR, Pereira Candal J. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 26-33.

-Chalmers D. *Philosophy of Mind: Classical and Contemporary Readings* Oxford University Press; 1ra Edición. 2002.

-Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol*. 2010 Jun;23(3):275-81.

-Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009 Nov;331(2):752-63. Epub 2009 Aug 5.

- Casasanto D, Fotakopoulou O y Boroditsky L. Space and time in the child's mind: Evidence for a cross-dimensional asymmetry. *Cognitive Science*. 2010; 34(3): 387–405.

- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):174-182.

-Cheng RK, MacDonald CJ, Meck WH . Differential effects of cocaine and ketamine on time estimation: implications for neurobiological models of interval timing. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;85:114– 122.

-Conev N, Donev I, Stoyanov D. One-minute Time Interval Estimation as a Novel Ultrashort Tool for Distress Screening. *Support Care Cancer*. 2019;27(6):2031-37.

- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. 7th. Ed. New York/Oxford, Oxford University Press, 1996:293-351.

-Cordes S and Gallistel C. Interval timing in circadian CLOCK mutants. *Brain Res*.2008: 1227, 120– 127.

-Corral-Caramés M, González-López M, López-Abel B, Táboas-Pereira M y Francisco-Morais M. Síndrome de Alicia en el País de las Maravillas como aura persistente de migraña e inicio de enfermedad migrañosa. *REV NEUROL* 2009; 48: 520-2

- Correa A, Lupiáñez J, Tudela P. La percepción del tiempo: una revisión desde la neurociencia cognitiva. *Cognitiva*. 2006; 18:145–68.
- Coull J. Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing Neuropsychopharmacology REVIEWS. 2011; 36, 3–25.
- Coull JT, Nazarian B, Vidal F. Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. *J Cogn Neurosci* 2008; 20: 2185–97.
- Coull JT, Cheng RK, Meck WH. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):3–25.
- Craig AD. Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Phil. Trans.* 2009; 364: 1933–42.
- Cutter FM. Pain-sensitive central structures: chemical anatomy, in Silberstein ed. Oxford, UK, Oxford University Press. 2001: 50-6.

- Czeisler C, Duffy J, Shanahan T, Brown E, Mitchell J, Rimmer D, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;25:2177-81.

D

- Dale P y Fenson L. Lexical development norms for young children. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. 1996; 28(1): 125–127.
- DaSilva AF, Nascimento TD, Jassar H, Heffernan J, Toback RL. Dopamine D2/D3 imbalance during migraine attack and allodynia in vivo. *Neurology*. 2017;88(17):1634-1641.
- Davis R, Smitherman T, Baskin S. Personality traits, personality disorders, and migraine: a review. *Neurol Sci*. 2013; 34 (1):7–10.
- De Sousa SC, Karwautz A, Wober C, Wagner G, Breen G, Zesch HE et al. A dopamine D4 receptor exon 3 VNTR allele protecting against migraine without aura. *Ann Neurol* 2007; 61:574–8.
- Díaz J. Cronofenomenología. El tiempo subjetivo y el reloj elástico. *Salud Mental*. 2011;34:379–89.
- Domínguez C, López A, Ramos-Cabrer P, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Villalba C et al. Iron deposition in periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2019;92(10):1076-85.
- Droit-Volet S, Meck W How Emotions Colour Our Perception of Time. *Trends Cogn Sci*. 2007; 11 (12): 504-13
- Droit-Volet S y Wearden J. Passage of time judgments are not duration judgments: Evidence from a study using experience sampling methodology. *Frontiers in Psychology, Section Cognition*. 2016; (7): 176-85
- Droit-Volet S, Trahanias P y Maniadas M. Passage of time judgments in everyday life are not related to duration judgments except for long durations of several minutes. *Acta Psychologica* . 2017;173:116–21
- Droit-Volet S, Monceau S, Berthon M, Trahanias P & Maniadas M. The explicit judgment of long durations of several minutes in everyday life: Conscious

retrospective memory judgment and the role of affects? PLoS One. 2018;13(4):12-21.

-DSM V. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013: 319-25.

-Dunlap J, Loros J, & DeCoursey P. Chronobiology: Biological timekeeping. Sinauer Associates. 2004.

-Dusitanond P, Young WB. Neuroleptics and migraine. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2009 Mar;9(1):63-70.

E

-Edmeads J. The treatment of headache: an historical perspective. En: Gallager RM, editor. Drug therapy for headache. New York: Marcel Dekker Inc.; 1990. p. 1–9.

-Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. Nat Rev Neurosci. 2014; 15(11): 732–44.

-Espinosa-Fernandez L, Miró E, Cano M y Buela-Casal G. Age-related changes and gender differences in time estimation. Acta Psychologica. 2003: 112: 221–32

-Espí-López GV, Ruescas-Nicolau MA, Nova-Redondo C, Benítez-Martínez JC, Dugailly PM, Falla D.J Effect of Soft Tissue Techniques on Headache Impact, Disability, and Quality of Life in Migraine Sufferers: A Pilot Study. Altern Complement Med. 2018;24(11):1099-107

F

-Farooq O, & Fine EJ. Alice in Wonderland Syndrome: A Historical and Medical Review. Pediatr Neurol. 2017;77:5-11.

-Farsides B, Dunlop RJ. Is there such a thing as a life not worth living? BMJ 2001; 322: 1481-83.

-Fernández-Espejo E. ¿Cómo funciona el nucleus accumbens? REV NEUROL 2000; 30: 845-9

-Ferrari MD, Haan J, Blokland JAK, et al. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. Arch Neurol. 1995; 52:135.

-Ferreira K, Teixeira C, Cáfaro C, Oliver G, Carvalho G, Carvalho L et al. Chronic migraine patients show cognitive impairment in an extended neuropsychological assessment.

Arq Neuropsiquiatr. 2018;76(9):582-87.

- Finberg JPM. Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. J Neural Trans (Vienna). 2019;126(4):433-48.

- Finkelstein G. Emil du Bois-Reymond on "The Seat of the Soul". J Hist Neurosci. 2014;23(1):45-55.

- Frias I, Buonanotte F. Análisis descriptivo de la demanda asistencial neurológica ambulatoria en el Hospital Nacional de Clínicas. *Revista de Salud Pública*. 2014 (XVIII); 3:47-54.
- Friedman RA. Fast time and the aging mind. *New York Times*. 2013 Jul 20. Sunday Review
- Friedman W. Children's representations of the pattern of daily activities. *Child Development*. 1990; 61: 1399–1412.
- Friedman W and Janssen S .Aging and the speed of time. *Acta Psychologica* 134 (2010) 130–141
- Frota LH. Cincuenta años de medicamentos antipsicóticos en psiquiatría. *J. Bras. Psiquiat*. 2001: 50; 298-317.

G

- Ganzenmüller S, Shi Z, Müller H. Duration reproduction with sensory feedback delay: differential involvement of perception and action time. *Front Integr Neurosci*. 2012; 6: 95.
- Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*. 2002;324:1417
- Gerring R, Zimbardo PG. *Psicología y vida*. Pearson Educación. 7ª edic. Mexico. 2005; 5:101-11.
- Gibbon, J. Scalar expectancy theory and Weber's Law in animal timing. *Psychol*. 1977;84: 279–325.
- Gibbon, J, Church, R.M, Meck W. Scalar timing in memory. In: Gibbon, J., Allan, L.G. (Eds.), *Timing and Time Perception*. New York Academy of Sciences, New York. 1984:52–77.
- Gil S, Droit-Volet S. Time perception, depression and sadness. *Behavioural Processes*. 2009: 169–176
- Gladstone, JP. Dopamine and migraine: trigeminovascular nociception, genetics and therapeutics. *Cephalalgia*, 2007, 27, 1315–1320
- Glavor KD, Titlić M, Vuletić G, Mrđen A, Šimunić MM. Quality of life assessment in migraine and relapsing remitting multiple sclerosis: self-perceived health is similar. *Neurol Sci*. 2019 Jul 17.
- Global Burden of Disease Study 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211–59.
- Goadsby P, Holland P, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C and Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017; 97 (2), 553-622.
- Golombek D. *Cronobiología humana. Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. Universidad Nacional de Quilmes editorial.Bs As 2003.
- Golombek D. Un Nobel para el tiempo biológico. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 2017.

- Graham-Schmidt K, Martin-Iverson M y Waters F. *Setting the beat of an internal clock: Effects of dexamphetamine on different interval ranges of temporal processing in healthy volunteers.* *Psych J.* 2019 Mar;8(1):90-109
- Grondin S. *Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions.* *Attention, Perception, & Psychophysics* 2010, 72 (3), 561-82
- Grossberg S, Merrill JW: *The hippocampus and cerebellum in adaptively timed learning, recognition, and movement* *J Cogn Neurosci* 1996; 8:257-77.
- Grube M, Griffiths T.D. *Metricality enhanced temporal encoding and the subjective perception of rhythmic sequences.* *Cortex.* 2009; 45; 72–29.
- Guido M. E, Goguen D, de Guido L, Robertson H and Rusak B. *Circadian and photic regulation of immediate-early gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus.* *Neuroscience.* 1999; 90 (2) 555-71.
- Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. [Meta-analysis of group comparison and meta-analysis of reliability generalization of the State-Trait Anxiety Inventory Questionnaire (STAI)]. *Rev Esp Salud Publica.* 2014;88(1):101-12.
- Gutierrez Marquez JM. *Cefaleas.* En: Saravia B, Zavala H, Sica R, editores. *Cap 1.* Buenos Aires: Glaxo ed. Bs As; 1999. p. 1–16.
- Güngen BD, Aras YG, Gül SS, Acar T, Ayaz AB, Alagöz AN, et al. *The effect of maternal migraine headache on their children's quality of life.* *Acta Neurol Belg.* 2017;117(3):687-694.

H

- Hancock PA, Block R. *The Psychology of Time: A View Backward and Forward.* *AJP.* 2012; 125(3): 267–74
- Hanson L, Ahmed Z, Katz B, Warner J, Crum A, Zhang Y et al. *Patients With Migraine Have Substantial Reductions in Measures of Visual Quality of Life.* *Headache.* 2018;58(7):1007-13.
- Harrington D L, Haaland K Y, Hermanowicz N. *Temporal processing in the basal ganglia.* *Neuropsychology.* 1998; 12, 3-12.
- Hawking Stephen. *Historia del tiempo: Del big bang a los agujeros negros.* Editorial Booket. 2013.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).* *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.* *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
- Hoagland, H. *The physiological control of judgments of duration: Evidence for a chemical clock.* *Journal of General Psychology.* 1933; 9: 267-87.
- Honkaniemi J, Liimatainen S, Rainesalo S, Sulavuori S. *Haloperidol in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *Headache* 2006; 46:781–7.

I

- Isler H, Clifford Rose F. *Historical Background*. En: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch MA, editores. *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1–8.
- Isler H, Solomon S, Spielman AJ, et al. *Impaired time perception in patients with chronic headache*. *Headache*. 1987;27:261-265.
- Isler H. *Willis chapters on headache on 1672*. *Headache*. 1986;26:95–8.
- Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J: *arterial responses during migraine headache*. *Lancet*. 1990; 336:837.
- Ivry R. *Cerebellar involvement in the explicit representation of temporal information*. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 682:214–230.
- Ivry R and Keele SW. *Timing functions of the cerebellum*. *J Cogn Neurosci*. 1989;1:136–152.
- Ivry R, Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J. *The cerebellum and event timing*. *Ann N Y Acad Sci* 2002;978:302–317.
- Ivry, R. B. & Schlerf, J. E. *Dedicated and intrinsic models of time perception*. *Trends Cogn. Sci*. 2008;12: 273–80.

J

- Julian LJ. *Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):467-72
- Junqueira Zampieri M, Tognola W, Busto Galego J. *Patients with chronic headache tend to have more psychological symptoms than those with sporadic episodes of pain*. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72(8):598-602

K

- Kaneko S, Murakami I. *Perceived duration of visual motion increases with speed*. *Journal of Vision*. 2009; 9(1): 1-12.
- Kitamura T, Kumar R. *Time passes slowly for patients with depressive state*. *Acta Psychiat Scand* 1982; 65:415–20.
- Killeen P, & Fetterman J. *A behavioral theory of timing*. *Psychological Review*-1988: 95 (2);274-95.
- Kitazawa S, Wolpert DM. *Rhythmicity, randomness and synchrony in climbing fiber signals*. *Trends Neurosci*. 2005;28(11):611–9.
- Kosak F, Kuhbandner C & Hilbert S. *Time passes too fast? Then recall the past! – Evidence for a reminiscence heuristic in passage of time judgments*. *Acta Psychologica* 2019; 193: 197–202
- Klein C. *An Imperative Theory of Pain*. *Journal of Philosophy*. 2007; 104(10): 517–532.
- Koehler PJ. *Etiology and pathophysiology of headache in the early 17th century, as ilustred by the work of Johan van Beverijck*. *Cephalalgia*. 1997;17:817–21.

- Koch G. *Selective deficit of time perception in a patient with right prefrontal cortex lesion. Neurology, 2002. 59;1658.*
- Koch G, Brusa L, Oliveri M, Stanzione P, Caltagirone C. *Memory for time intervals is impaired in left hemi-Parkinson patients. Neuropsychologia. 2005; 43: 1163–7.*

L

- Lance JW, Goadsby PJ. *Mechanism and management of headache. 7 ed. Philadelphia. 2005.*
- Lashley KS. *Patter of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. Arch Neurol Psychiatry. 1941; 46: 331.*
- Lauritzen M, Oslesen J. *Regional cerebral blood flow during migraine attacks by xenon 133 inhalation and emission tomography. Brain. 1984; 107:447.*
- Leao A. *Spreading depression of activity in cerebral cortex. J Neurophysiol. 1944; 7; 359.*
- Lee K-H, Bhaker RS, Mysore A, Parks RW, Birkett PBL, Woodruff PWR. *Time perception and its neuropsychological correlates in patients with schizophrenia and in healthy volunteers. Psychiatry Res 2009; 166: 174–83.*
- Lejeune H. *Switching or gating? The attentional challenge in cognitive models of psychological time. Behavioural Processes. 1998; 44: 127-45.*
- Lewis P, Miall R. *Brain activation patterns during measurements of sub- and supra-second intervals. Neuropsychologia. 2003; 41: 1583-92.*
- Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM & Reed ML. *A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and Headache-Related Disability. Headache. 2016 Sep;56(8):1280-9. doi: 10.1111/head.12878. Epub 2016 Jun 28.*
- Lipton RB, Bigal ME *The epidemiology of migraine. Am J Med. 2005;118:3-10.*
- Lipton RB^{1,2}, Buse DC^{1,2}, Adams AM³, Varon SF³, Fanning KM⁴, Reed ML⁴. *Family Impact of Migraine: Development of the Impact of Migraine on Partners and Adolescent Children (IMPAC) Scale. Headache. 2017;57(4):570-85.*
- Llinas R, Yarom Y. *Oscillatory properties of guineapig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. J Physiol. 1986;376:163–82.*
- Locsinr C. *Time experience of selected institutionalized adult clients. Clinical Nursifzg Research. 1993; 2: 451-63.*
- López-Muñoz F, Álamo C, García-García P, Boya J. *Relevancia histórica de la teoría neuronal un siglo después del Nobel de Cajal: implicaciones psiquiátricas y psicofarmacológicas. Psiq Biol. 2006;13(5):167-82.*
- Lotharius J. *Pathogenesis of Parkinson’s disease: Dopamine, vesicles and alpha synuclein. Nature. 2002;3:932–42.*
- Lou HC, Henriksen L. *Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. Arch Neurol. 1998;46:48–52.*

-Lull García, J. *Astronomía en el antiguo Egipto*. 3ª Edición. Valencia. 2016;3:233-45.
Lycan W. "Phenomenal Objects: A Backhanded Defense". *Philosophical Perspectives*. 1987 (1): 250-261.

M

- MacDonald C, Cheng R, Williams C and Meck W. Combined organizational and activational effects of short and long photoperiods on spatial and temporal memory in rats. *Behav Processes*- 2007; 74, 226–33.
- Machado A. Learning the temporal dynamics of behavior. *Psychological Review*, 1997;104; 241-65.
- Malapani C, Rakitin BC, Meek WH, Levy R, Deweer B, Dubois B, Agid Y, Gibbon J: Coupled temporal memories in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *J Cogn Neurosci*. 1998;10(3): 316–31
- Malapani C, Deweer B, Gibbon J. Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 311–22.
- Malapani C, Rakitin BC. Interval timing in the dopamine-depleted basal ganglia: from empirical data to timing theory. In: Meck WH, editor. *Functional and neural mechanisms of interval timing*. Florida: CRC Press; 2003. p. 485–514.
- Maniadakis M, Trahanias P. Time models and cognitive processes: a review. *Front. Neurorobot*.2014;8:7.
- Maricq, A.V. and Church, R.M., The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat, *Psychopharmacology*, 1983;79:10-15.
- Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, Mills EP, Macefield VG, Macey PM, et al. Changes in Brainstem Pain Modulation Circuitry Function over the Migraine Cycle. *J Neurosci*. 2018; 38(49):10479-88.
- Marinho V, Oliveira T, Rocha K, Ribeiro J, Magalhães F, Bento T and col. The Dopaminergic System Dynamic in the Time Perception: A Review of the Evidence. *Int J Neurosci* 2018;128 (3), 262-282
- Matthews WJ. Stimulus repetition and the perception of time: the effects of prior exposure on temporal discrimination, judgment, and production. *PLoS One* 2011, 6:e19815.
- Matthews W, Meck W. Time perception: the bad news and the good. *Cogn Sci* 2014, 5:429–446.
- Mathieu J, Bootsma R, Berthelon C y Montagne G. Judging arrival times of incoming traffic vehicles is not a prerequisite for safely crossing an intersection: Differential effects of vehicle size and type in passive judgment and active driving tasks. *Acta Psychol (Amst)*. 2017 Feb;173:1-12.
- Meck WH: Neuropharmacology of timing and time perception. *Cogn Brain Res* 1996, 31;227-42
- Meck WH, Church RM, Olton DS. Hippocampus, time, and memory. *Behav Neurosci*. 2013;127(5):655-68.
- Meck WH. Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacol Biochem Behav*. 1986; 25: 1185–89.

- Meck WH. Frontal cortex lesions eliminate the clock speed effect of dopaminergic drugs on interval timing. *Brain Res.* 2006a;1108: 157–167.
- Meck WH. Neuroanatomical localization of an internal clock: a functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain Res.* 2006b; 1109: 93–107.
- Meck WH, Church RM. Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behav Neurosci.* 1987;101: 457–464.
- Meck WH. Acute ethanol potentiates the clock-speed enhancing effects of nicotine on timing and temporal memory. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007; 31: 2106–2113
- Meletiche D, Lofland J & Young W. Quality-of-Life Differences Between Patients With Episodic and Transformed Migraine. *Headache* 2001;41:573-578
- Merchant H, Lafuente V. Neurobiology of interval timing. *The Olivo-Cerebellar System as a Neural Clock.* Springer. New York. 1ª Ed. 2014;9:155-65.
- Merchant H, Lafuente V. Neurobiology of interval timing. About the (Non)scalar Property for Time Perception Springer. New York. 1ª Ed. 2014;17-32.
- Merskey H y Bogduk N. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) *Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy.* Seattle, 1994. Link: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain>
- Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, Stokes M, Lipton RB. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. *Headache.* 2016;56(2):306-22.
- Monge-Galindo L, Pérez-Delgado R, López-Pisón J, Lafuente-Hidalgo M, Ruiz del Olmo-Izuzquiza I, García-Iñiguez J, Peña-Segura J. Sensación de aceleración del tiempo: problemas diagnósticos. *Rev Neurol* 2010; 50 (3):190-1
- Monfort V, Pfeuty M, Klein M, Collé S, Brissart H, Jonas J, Maillard L. Distortion of time interval reproduction in an epileptic patient with a focal lesion in the right anterior insular/inferior frontal cortices. *Neuropsychologia.* 2014;64C:184-94.
- Moskowitz MA. Basic mechanism in vascular headache. *Neurol Clin.* 1990;8:801–15.
- Moreira Ferreira V, Pina Paiva G, Prando N, Graça C y Aris Kouyoumdjian J. Time perception and age *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(4):299-302

N

- Naneix F, Tantot F, Glangetas C, Kaufling J, Janthakhin Y, Boitard C, De Smedt-Peyrusse V, Pape J, Vancassel S, Trifilieff P, Georges F, Coutureau E & Ferreira G. Impact of Early Consumption of High-Fat Diet on the Mesolimbic Dopaminergic System. *eNeuro Actions.* 2017 Jun 1;4(3):ENEURO.0120-17.2017. doi: 10.1523/ENEURO.0120-17.2017. eCollection May-Jun 2017.

O

- O'Boyle DJ, Freeman JS, Cody FWJ: *The accuracy and precision of timing of self-paced, repetitive movements in subjects with Parkinson's disease.* *Brain* 1996, 119:51-70.
- O'Connell Ferster AP, Priesol AJ, Isildak H. *The clinical manifestations of vestibular migraine: A review.* *Auris Nasus Larynx.* 2017 Jun;44(3):249-252. doi: 10.1016/j.anl.2017.01.014. Epub 2017 Mar 9.
- Oliveri M, Koch G, Caltagirone C. *Spatiotemporal interactions in the human brain.* *Experimental Brain Research,* 2009;195 (4): 489-497.
- Olsen J. *The ischemic hypothesis of migraine.* *Arch Neurol.* 1987;44:321.
- Olsen J. *Ischemia may be the primary cause of the neurologic defects in classic migraine.* *Arch Neurol.* 1997; 44:156
- Onder H, Hamamci M, Alpua M, Ulusoy EK *Comorbid fibromyalgia in migraine patients: clinical significance and impact on daily life.* *Neurol Res.* 2019 ;41(10):909-15.

P

- Papachristos E, Jacobs E and Elgersma Y. *Interval timing is intact in arrhythmic cry1/cry2- deficient mice.* *J. Biol. Rhythms.* 2011;26, 305–13.
- Parker K, Alberico S, Miller A, Narayanan N. *Prefrontal D1 dopamine signaling is necessary for temporal expectation during reaction time performance.* *Neuroscience.* 2013; (26) 255: 176-88.
- Pastor MA, Artieda J, Jahanshahi M, Obeso JA. *Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease.* *Brain* 1992; 115: 211–25.
- Penney TB, Brown GDA, Wong JKL. *Stimulus spacing effects in duration perception are larger for auditory stimuli: data and a model.* *Acta Psychol (Amst)* 2014, 147:97–104.
- Penney TB, Meck WH, Roberts SA, Gibbon J, Erlenmeyer-Kimling L. *Interval-timing deficits in individuals at high risk for schizophrenia.* *Brain Cogn* 2005; 58: 109–18.
- Peroutka SJ, Wilhoit T & Jones K. *Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) Ncol alleles.* *Neurology.* 1997; 49:201-206.
- Pietrobon, D., Striessnig, J. *Neurobiology of migraine.* *Nat Rev Neurosc.* 2003;4: 386–98.
- Placencia Valero, J. *Una mirada al universo. Astronomía básica elemental.* Editorial Tébar Flores. 2011; 2:51-73.
- Pollak Y, Kroyzer N, Yakir A, Friedler M. *Testing possible mechanisms of deficient supra-second time estimation in adults with attention-deficit hyperactivity disorder.* *Neuropsychol* 2009; 23: 679–86.
- Pollatos O, Yeldesbay A, Pikovsky A, Rosenblum M. *How much time has passed? Ask your heart.* *Front Neurobot.* 2014; 8: 15.
- Putz P, Wittmann M, Wackermann J. *Duration reproduction: lossy integration and effects of sensory modalities, cognitive functioning, age, and sex.* *Perceptual & Motor Skills: Learning & Memory.* 2012; 115:(2) 370384.

Q

R

- Ramachandran V, Hirstein W. *Three Laws of Qualia*. *Journal of Consciousness Studies*, 4, No. 5-6, 1997, pp. 429–58
- Reith ME, Xu C, Chen NH. *Pharmacology and regulation of the neuronal dopamine transporter*. *Eur J Pharmacol* 1997; 324:1-10.
- Redolar Ripol D. *Neurociencia cognitiva*. Panamericana. Madrid. 1ª Ed. 2014; 15:389-403.
- Rich SJ. *Burden of migraine and impact of emerging therapies on managed care*. *Am J Manag Care*. 2019;25(2):S35-9.
- Rihmer Z, Gonda X & Döme P. *Depression in Parkinson's disease*. *Ideggyogy Sz*. 2014 Jul 30;67(7-8):229-36.
- Richter P¹, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. *On the validity of the Beck Depression Inventory. A review*. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-8.
- Rist P, Kurth T. *Migraine and Cognitive Decline: A Topical Review*. *Headache*. 2013;53:589-598
- Ropper A, Samuels M. *Adams y Victor. Principios de neurología*, 17. Mexico: Editorial Mcgraw-Hill; 2011; 10: 170-9.
- Ropper A a, Samuels M. *Adams y Victor. Principios de neurología*, 17. Mexico: Editorial Mcgraw-Hill; 2011; 3: 45-6.
- Russo A, Silvestro M, Tedeschi G, Tessitore A. *Physiopathology of Migraine: What Have We Learned from Functional Imaging?*. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 23(12):95.

S

- Sagüillo J, Falguera J y Martínez C. *Congress, Formal Theories and Empirical Theories: Foundational, Ontosemantic and Pragmatic Aspects*. Universidad Santiago de Compostela, 2001: 4; 121-145.
- Sahakyan L & Smith J. *“A long time ago, in a context far, far away”*: Retrospective time estimates and internal context change. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*. 2014;40:86–93.
- Shaffer D. *Desipramine treatment of children with attention desipramine treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder and tic disorder or Tourette’s syndrome*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 1993;32: 354–60.
- Shatz M, Tare M, Nguyen S y Young T. *Acquiring non-object terms: The case for time words*. *Journal of Cognition and Development*. 2010;11; 16–36.
- Shyti R, de Vries B, van den Maagdenberg A. *Migraine genes and the relation to gender*. *Headache*. 2011;51:880–90.
- Sicuteri F. *Dopamine, the second putative protagonist in headache*. *Headache* 1977; 17:129–31.

- Smith A, Taylor E, Lidzba K, Rubia K. A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *Neuroimage*. 2003; 20: 344-50.
- Smith JG, Harper DN, Gittings D, Abernethy D. The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain Cogn*. 2007; 64: 130–43.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed New York: Oxford University Press, Inc; 2001. p. 3–5.
- Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, and col. Sleep deprivation influences diurnal variation of human time perception with prefrontal activity change: a functional near-infrared spectroscopy study. 2010. *PLoS ONE* 5, e8395. doi:10.1371/journal.pone.0008395
- Soto Álvarez J. Incorporación de estudios de calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos: bases y recomendaciones prácticas. Uso de una lista-guía para su correcto diseño y/o evaluación. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 633-644.
- Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:252–62.
- Strata P, Harvey R. Dale's principle. *Brain Res Bull*. 1999;50(5-6):349-50.
- Sysoeva OV, Tonevitsky AG, Wackermann J. Genetic determinants of time perception mediated by the serotonergic system. *PLoS ONE* 2010; 5: e12650.

T

- Teki S, Grube M, Kumar S, Griffiths T. Distinct Neural Substrates of Duration-Based and Beat-Based Auditory Timing. *J. Neurosci.* 2011;31(10):3805–12
- Tillman K y Barner D. Learning the language of time: Children's acquisition of duration words. *Cogn Psychol*. 2015 May;78:57-77.
- Treisman M. Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs*. 1963; 77: 234-7.
- Terhune DB, Russo S, Near J, Stagg CJ, Cohen Kadosh R. GABA Predicts Time Perception. *The Journal of Neuroscience*. 2014; 34(12):4364–4370
- Tobin S, Bisson N, Grondin S. An ecological approach to prospective and retrospective timing of long durations: a study involving gamers. *PLoS One* 2010, 5:e9271.
- Toplak ME, Dockstader C, Tannock R. Temporal information processing in ADHD: findings to-date and new methods. *J Neurosci Methods* 2006; 15: 15–29.

U

V

- van Wassenhove V, Wittmann M, Craig AD, Paulus MP
Psychological and neural mechanisms of subjective time dilation. *Front Neurosci.* 2011; 26(5):56. doi: 10.3389/fnins.2011.00056. eCollection 2011.
- Vázquez-Lira R, Orduña V. Estimación temporal en seres humanos mediante el procedimiento pico con interrupciones. *Suma Psicológica.* 2011;18 (1):57-66.
- Velarde-Jurado E y Avila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. *Salud pública Méx vol.44 no.4 Cuernavaca jul. 2002*
- Vetvik KG, MacGregor EA Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):76-87.
- Vicario C, Gulisano M, Martino D, Rizzo R. The perception of time in childhood migraine. *Cephalalgia,* 2013, 33, 81–88.
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005;19 (2):178-82.
- Vilagut G, Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E y Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008;130(19):726-35
- Villate S, Franzán ME, Passaglia G, Cáseres M, Ortiz G. Trastornos en la percepción del tiempo en pacientes con alteraciones dopaminérgicas. *Neurol Arg.* 2014;06:212-6
- Villate S, Arroyo J, Bessolo E, Cresín F. Cefaleas y síntomas asociados. *Rev Neurol* 2015; 60 (8): 341-344
- Villate S. Prevalencia de casos nuevos de migraña en la demanda ambulatoria neurológica del Hospital de Area Programa El Bolsón. Artículo en prensa en el journal *Neurología Argentina.* Doi: NEUROLARG-D-20-00026R2.
- Vroomen J, Keetels M. Perception and intersensory synchrony: a tutorial review. *Atten Percept Psychophys* 2010, 72:871–884

W

- Wackermann J, Ehm W. The dual klepsydra model of internal time representation and time reproduction. *Journal of Theoretical Biology* 2006; 23: 482–93.
- Wackermann J. *Multidisciplinary Aspects of Time and Time Perception.* 2011: 246–57.
- Wagner P, Sosa-Alderete L, Gorne L, Gaveglione V, Salvador G, Pasquare S and Guido ME. Proliferative glioblastoma cancer cells exhibit persisting temporal control of metabolism and display differential temporal drug susceptibility in chemotherapy. *Mol Neurobiol.* 2019a;56(2):1276-92.
- Wagner PM, Monjes NM, and Guido ME. The chemotherapeutic effect of SR9009, a REV-ERB agonist, on the human glioblastoma T98G cells”, *ASN Neuro.* 2019b;11:1-14.
- Wallace GL, Happe´ F. Time perception in autism spectrum disorders. *Res Autism Spectrum Disorders* 2008; 2: 447–55

- Wang N, Huang HL, Zhou H, Yu CY. Cognitive impairment and quality of life in patients with migraine-associated vertigo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(23):4913-17
- Wallace GL, Happe´ F. Time perception in autism spectrum disorders. *Res Autism Spectrum Disorders* 2008; 2: 447–55.
- Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry.* 2013 Oct-Dec;35(4):416-31. doi: 10.1590/1516-4446-2012-1048. Epub 2013 Dec 23.
- Wearden JH, Smith-Spark JH, Cousins R, Edelstyn NMJ, Cody FWJ, O’Boyle DJ. Stimulus timing by people with Parkinson’s disease. *Brain Cogn.* 2008; 67: 264–79.
- Wearden J. The wrong tree: Time perception and time experience in the elderly. In J. Duncan, L. Phillips, & P. McLeod (Eds.). *Measuring the mind: Speed, age, and control.* Oxford: Oxford University Press. 2005;12: 137–158
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Italy.* ISBN 978 92 4 156421 2.
- Williams A and Craig K. Updating the definition of pain. *PAIN.* 216;157:2420-3.
- Wittmann M. The inner sense of time: how the brain creates a representation of duration. *Nature Reviews Neuroscience.* 2013: 14; 217–223.
- Wittmann M, Carter O, Hasler F, Cahn BR, Grimberg U, Spring P, Hell D, Flohr H, Vollenweider FX. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol.* 2007;21(1):50-64.
- Wittmann M. “The subjective flow of time,” in *The Encyclopedia of Time*, ed. H. J. Birks (Thousand Oaks: SAGE Publications).2009: 1322–1324.
- Wood P. Role of Central Dopamine in Pain and Analgesia .*Expert Rev Neurother.* 2008;8(5):781-97.
- Woods RP, Iacoboni M, Bueno A, et al. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1690.

X

- Xu D, Liu T, Ashe J, Bushara KO. Role of the Olivo-Cerebellar System in Timing. *J. Neurosci.* 2006; 26(22):5990 –5995.

Y

- Yang Y, Ligthart L, Terwindt G, Boomsma D, Rodriguez-Acevedo A & Nyholt D. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalalgia.* 2016;36(7):679-91.

Z

- Zakay D, Block RA. *The role of attention in time estimation processes.*In: Pastor MA, Artieda J (eds). *Time, Internal Clocks and Movement.* Elsevier Sciences: New York. 1996;143–164.
- Zakay D. *The evasive art of subjective time measurement: some methodological dilemmas.* In: Block RA (ed) *Cognitive models of psychological time.* Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale .1990:123-32.
- Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. *Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression.* *Ann Neurol.* 2011;69:855–65.
- Zhang J, Wang G, Jiang Y, Dong W, Tian Y, Wang K. *The study of time perception in migraineurs.* *Headache.* 2012;52:1483–98.

ANEXO 1: Metodología y análisis estadístico detallado

Test de reproducción de tiempos:

La batería de reproducción de tiempos funciona en 2 fases:

En la primera se instruye al paciente que deberá contar cuanto tiempo cree que transcurre entre 2 sonidos (se le indica que trate de contar con la unidad segundos) Posteriormente, y sin revelar el tiempo ejemplificado en la fase anterior, se les enseña un botón de inicio y otro de fin para que ellos delimiten el tiempo medido en la fase [F4], El programa para la reproducción de tiempos tras mensurar la estimación realizada por cada participante arroja los valores en una planilla de Excel:

Paciente	F1a:	F1b:	F1c:	F1d:	F2a:	F2b:	F2c:	F2d:	F2e:	F3a:	F3b:	F3c:	F3d:	F3e:	F4a:	F4b:	F4c:	F4d:	F4e:
1	3870	515 1	642 8	566 9	548 5	650 2	830 9	10691	11994	12435	10613	956 4	721 1	540 2	12321	673 3	9798	13880	444 0

F1: simboliza la primera fase donde se muestran 5000 ms 4 veces consecutivas (F1a, F1b, F1c, F1d). En ningún momento del test se informa al paciente el tiempo dado como ejemplo. En la segunda fase (F2), se continúa con la misma metodología, enseñar un intervalo estándar que luego será reproducido por el paciente pero los cuales se muestran en forma creciente (3.000 [F2a], 5.000[F2b], 7.000[F2c], 10.000[F2d] y 12.000[F2e] ms), decrecientes (12.000[F3a], 10.000[F3b], 7.000[F3c], 5.000[F3d], 3.000[F3e] ms) y por último mezclados (10.000[F4a], 5.000[F4b], 7.000[F4c], 12.000[F4d], 3.000[Fase4e]) para evitar el aprendizaje. Al finalizar la evaluación cada segmento ejemplo de tiempo es reproducido 3 veces por el paciente.

Restantes baterías:

Tanto la batería de Beck de Ansiedad como la de depresión arrojan un valor obtenido tras sumar la puntuación individual de cada uno de sus ítems.

La escala de ansiedad STAI (variante *rasgo* como *estado*) presenta un valor resultante de la suma y resta según su baremo. Para esta investigación se usó una hoja de cálculos en Excel (<https://drive.google.com/file/d/1EtoYIA7lcXB-ulDK5b1EmWnPdiPvOUu/view?usp=sharing>) que tras cargar la opción elegida con “x” posteriormente arroja el valor definitivo:

STAI RASGO		Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
21	Me siento bien			x	
22	Me canso rápidamente		x		
23	Siento ganas de llorar	x			
24	Me gustaría ser tan feliz como otros		x		
25	Pierdo oportunidades por no decidirme pronto		x		
26	Me siento descansado			x	
27	Soy una persona tranquila, serena y sosogada			x	
28	Veó que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas		x		
29	Me preocupo demasiado por cosas sin importancia		x		
30	Soy feliz			x	
31	Suelo tomar las cosas demasiado seriamente			x	
32	Me falta confianza en mí mismo		x		
33	Me siento seguro			x	
34	No suelo afrontar las crisis o dificultades		x		
35	Me siento triste (melancólico)		x		
36	Estoy satisfecho			x	
37	Me rondan y molestan pensamientos sin importancia		x		
38	Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos		x		
39	Soy una persona estable		x		
40	Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado		x		
					17 TOTAL

El valor obtenido se (Ej: 17 en la sección *estado*) es el valor clínico y este con la ayuda de una tabla puede ser percentilado (El valor 17 se corresponde al percentilo 40 para hombres según el baremo de STAI

estado [https://drive.google.com/file/d/1Ssu77cA_IF4ZnnNPey6X2YoitDw1plaz/view?usp=sharing]).

La batería de percepción interna de tiempo consiste en puntuar actividades dependiendo de la frecuencia con la que “transcurren”:

	Muy lentamente (1)	Poco a poco (2)	Ni lentamente ni rápidamente (3)	Rápido (4)	Muy rápidamente. (5)
Cuando leo	X				
Cuando estoy comiendo		X			
Cuando estoy solo		X			
Cuando estoy con la gente		X			
Al participar en actividades de esparcimiento		X			
Cuando estoy ocupado		X			
Cuando no estoy haciendo actividades		x	X		
Cuando camino			X		
Cuando estoy en una sala de espera o esperando para realizar un trámite				X	
Me parece que pasa el tiempo		x			

Los participantes marcan, de acuerdo a su percepción interna de tiempo, las actividades referidas en la columna de la izquierda. Al marcar “Muy lentamente” la puntuación es 1 y el extremo opuesto “Muy rápidamente” corresponden 5 puntos. Posteriormente se puntúa de la siguiente manera: 1 (solamente se puntuó “muy lentamente en una situación”) + 14 (7 situaciones fueron calificadas como “poco a poco” con una puntuación cada una de ellas de 2 puntos) + 6 (2 situaciones calificadas como “ni lentamente ni rápidamente”) + 4 (una elección de “rápido”) = 25 los cuales deben ser divididos por el 10 (total de situaciones) lo cual arroja el valor final de 2,5 puntos.

La batería SF36 tiene un programa específico online que realiza el cálculo, sólo hay que marcar las opciones seleccionadas por el usuario (<https://www.ugr.es/~abfr/sf36/>). Tras esta fase se arroja un valor porcentual por cada uno de los 8 dominios.

Desarrollo metodológico por sección:

- 1a: En esta sección sólo se realiza una observación de la muestra mediante distintos gráficos y tablas.
 - *Gráfico 2: se muestra el cociente entre el tiempo reproducido y el tiempo dado como ejemplo. En el eje de las abscisas se representa el tiempo ejemplificado y en las ordenadas el cociente entre el tiempo reproducido y el ejemplificado. A modo explicativo, las reproducciones*

promedios de los sujetos tras mostrarles 3000 ms fue de 3955,07, por lo tanto la división es $3955,07/3000=1,31$. El valor 1,31 de ordenadas se corresponde con el valor 3000 de las abscisas. Este gráfico representa en forma lineal la diferencia entre el valor asignado en cada ejemplo y las reproducciones promediadas; con lo cual se podrían encontrar valores menores a uno (en el caso de que las reproducciones sean menores al ejemplo dado [lo cual se apreció en migraña episódica al ejemplificar 12000 ms]) y mayores a 1 (el resto del serial).

- Los gráficos 4 A y B representan la diferencia entre el percentilo 75 y 25 (tamaño de las cajas) y el rango (resta entre valores máximos y mínimos [bigotes]). El eje de las ordenadas representa los valores de tiempos reproducidos y las abscisas los ejemplos. A modo aclarativo, la diferencia entre el p25 y el p75 en las reproducciones de los controles tras ejemplificárseles 3000 ms es de 1.085 ms las ($y=1.085$; $x=3000$). Lo mismo para el rango.
- Las comparaciones de reproducciones se realizaron de la siguiente manera: <https://drive.google.com/file/d/1mse89OIGFM-c3RgovaEXI8AHd5uErRbv/view?usp=sharing>
- 1b: <https://drive.google.com/file/d/1INNKSModIUvTdAaV98eDL3cfVrdAtNPP/view?usp=sharing>
- 1c: Sólo se realiza una descripción de los resultados del test de percepción interna de tiempo.
- 1d: <https://drive.google.com/file/d/16OtmucpmrofNhm0eigp2GJ7cd5MGLVtd/view?usp=sharing>
- 1e: <https://drive.google.com/file/d/1YEWGAbA9FATWIW4eoAjU3I-gZ-rCwsRU/view?usp=sharing>
- https://drive.google.com/file/d/1fSglrdqLm_94oozqZkKpHjTwkEkl-OkJ/view?usp=sharing
- 1f: <https://drive.google.com/file/d/1Kfo-FUUN7PmSZHIIDEYv3sY7OQxHo9iR/view?usp=sharing>
- 2a: https://drive.google.com/file/d/1gnOdV15AtXruWOKE_MkAF4M1a2Jswti/view?usp=sharing
 - Exactamente la misma metodología mostrada en el video anterior se aplica para BAD, STAI rasgo
- 2b: Se compararon las reproducciones con cada uno de los dominio del SF36 usando igual metodología que la de la sección anterior.
- 2c: <https://drive.google.com/file/d/1DpPFxv60vW3Ja5oh35TxEFae6dwxseA/view?usp=sharing>

ANEXO 2: Detalles de los cálculos estadísticos al comparar las reproducciones entre los grupos

Cálculos estadísticos (Kruskal-Wallis) tras comparar las reproducciones luego de mostrarse 3000 ms de ejemplo:

Calculation detail

Group	Number of Points	Sum of Ranks	Mean of Ranks
C	30	1095.0	36.500
ME	30	1287.0	42.900
MC	30	1713.0	57.100

Kruskal-Wallis Statistic KW = 9.772

Dunn's Multiple Comparisons Test

Comparison	Mean Rank Difference	P value
C vs. ME	-6.400	ns P>0.05
C vs. MC	-20.600	** P<0.01
ME vs. MC	-14.200	ns P>0.05

Cálculos estadísticos (Kruskal-Wallis) tras comparar las reproducciones luego de mostrarse 5000 ms de ejemplo:

Calculation detail

Group	Number of Points	Sum of Ranks	Mean of Ranks
C	30	1134.0	37.800
ME	30	1320.5	44.017
MC	30	1640.5	54.683

Kruskal-Wallis Statistic KW = 6.410 (corrected for ties)

Dunn's Multiple Comparisons Test

Comparison	Mean Rank Difference	P value
C vs. ME	-6.217	ns P>0.05
C vs. MC	-16.883	* P<0.05
ME vs. MC	-10.667	ns P>0.05

Cálculos estadísticos (Kruskal-Wallis) tras comparar las reproducciones luego de mostrarse 7000 ms de ejemplo:

Calculation detail

Group	Number of Points	Sum of Ranks	Mean of Ranks
C	30	1311.0	43.700
ME	30	1260.0	42.000
MC	30	1524.0	50.800

Kruskal-Wallis Statistic KW = 1.916 (corrected for ties)

Cálculos estadísticos (Kruskal-Wallis) tras comparar las reproducciones luego de mostrarse 10000 ms de ejemplo:

Calculation detail

Group	Number of Points	Sum of Ranks	Mean of Ranks
C	30	1296.0	43.200
ME	30	1242.0	41.400
MC	30	1557.0	51.900

Kruskal-Wallis Statistic KW = 2.772

Cálculos estadísticos (Kruskal-Wallis) tras comparar las reproducciones luego de mostrarse 12000 ms de ejemplo:

Calculation detail

Group	Number of Points	Sum of Ranks	Mean of Ranks
C	30	1514.0	50.467
ME	30	1108.0	36.933
MC	30	1473.0	49.100

Kruskal-Wallis Statistic KW = 4.880