



Universidad de Valladolid



# CAMBIOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA 2019



Autora: Saray Antón Juarros

Tutores: Ángel L. Guerrero Peral – Profesor asociado (UVa) y LE Neurología,  
HCUV

Álvaro Planchuelo Gómez – Laboratorio de Procesado de Imagen,  
Departamento de Teoría de la Señal, Comunicaciones e Ingeniería  
Telemática (UVa)

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	3
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
2.1. Migraña .....	4
2.2. Migraña Crónica .....	5
2.3. Tratamiento de la MC .....	5
2.4. Resonancia Magnética .....	8
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	9
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	9
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	10
5.1. Pacientes .....	10
5.2. Obtención de las variables estudiadas en cada paciente .....	10
5.3. Regresión logística .....	12
5.4. Desarrollo del modelo predictivo .....	13
<b>6. RESULTADOS</b> .....	13
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	17
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	18
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	19

## 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La migraña se considera una cefalea primaria y las pruebas de imagen no muestran lesiones estructurales. Pero la Resonancia Magnética (RM) nos permite estudiar detalladamente la sustancia gris y la sustancia blanca aparentemente normales de forma que, en nuestro grupo, hemos objetivado variaciones tanto en sustancia gris como en tractografía o conectividad medidos en sustancia blanca, entre migrañosos y población control, así como en diferentes situaciones clínicas de migraña. El topiramato está indicado como tratamiento preventivo de la migraña crónica, haciendo mejorar a un porcentaje de pacientes. El objetivo de este trabajo consiste en analizar si determinadas variaciones en la sustancia gris y blanca, objetivables mediante RM, podrían determinar la respuesta al tratamiento preventivo con topiramato.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Desde la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), se seleccionaron 57 pacientes con migraña crónica (MC), a quienes se realizó una RM antes del inicio preventivo con topiramato evaluando respuesta y tolerancia a los 3 meses. Pasado este tiempo, 42 pacientes toleraron el tratamiento y completaron el seguimiento. La respuesta se definió como una disminución de al menos un 50 % en el número mensual de días con cefalea. Se recogieron datos demográficos y clínicos, así como parámetros obtenidos de las imágenes de RM, tanto de sustancia gris como de sustancia blanca. Las diferentes variables de los pacientes fueron introducidas de forma individual en un modelo de regresión logística, seleccionando las variables significativas para construir un modelo final con varias covariables. Para valorar la capacidad predictiva del modelo finalmente obtenido, se empleó una curva ROC.

**RESULTADOS:** El modelo de predicción individual mostró resultados significativos entre los parámetros de sustancia gris, con los que posteriormente se construyó el modelo final. Según el modelo, a mayor curvatura del cúneo izquierdo y a mayor área de la ínsula derecha, mayor probabilidad de responder positivamente al tratamiento, mientras que a mayor volumen del córtex inferior parietal derecho y a mayor área del giro superior temporal izquierdo, menor probabilidad de responder positivamente al tratamiento. Por el contrario, las variables demográficas y clínicas, así como los parámetros de sustancia blanca, no aportaron resultados significativos, por lo que no resultaron susceptibles de ser incluidas en el modelo final.

**CONCLUSIÓN:** Las características demográficas y clínicas no parecen guardar relación con la respuesta al tratamiento preventivo con topiramato en pacientes con migraña crónica, a diferencia de los parámetros analizados en las pruebas de imagen. Con las cuatro variables de sustancia gris significativas obtenidas, se construyó un modelo, cuya capacidad predictiva fue analizada mediante el área bajo la curva ROC correspondiente, obteniendo un 95 % de precisión. Por lo tanto, parece que, los parámetros de la sustancia gris, pueden ser biomarcadores de respuesta al tratamiento en migraña crónica.

**PALABRAS CLAVE:** Migraña, Migraña crónica, Topiramato, Resonancia Magnética, Modelo de predicción.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Migraña

La migraña es un tipo de cefalea primaria que se caracteriza por ataques recurrentes de dolor típicamente unilateral, pulsátil y de una intensidad moderada o severa, con una duración entre 4 y 72 horas, que interfieren en las actividades físicas del paciente. Suele asociarse con síntomas vegetativos, neurológicos y gastrointestinales (1).

*TABLA 1.* Criterios diagnósticos de migraña, según la CIC-3 (Tercera Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas) (1).

<b>Criterios diagnósticos de migraña (CIC -3)</b>
A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
B. Episodios de cefalea 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: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Localización unilateral</li><li>2. Carácter pulsátil</li><li>3. Dolor de intensidad moderada o severa</li><li>4. Empeorada por o condiciona el abandono de la actividad física habitual (p. ej. andar o subir escaleras)</li></ol>
D. Al menos uno de los siguientes durante la cefalea: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Náuseas y/o vómitos</li><li>2. Fotofobia o fonofobia</li></ol>
E. Sin menor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

En España, la migraña afecta a entre un 10 y un 12 % de la población, siendo más prevalente entre las mujeres, con una relación de 3:1 frente a los varones, y mostrando el valor más alto en el grupo de edad entre 31 y 50 años (2). Según la Carga Mundial de Morbilidad evaluada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

en 2015, se ha clasificado como la tercera enfermedad en cuanto a años vividos con discapacidad en el mundo, en edades por debajo de los 50 años (3).

Desde el punto de vista fisiopatológico, parece que existe en los ataques de migraña, una participación del sistema trigémino-vascular (STV), el hipotálamo y los centros de control del dolor del tronco encéfalo. Las fibras del STV transmiten la información nociceptiva a los núcleos troncoencefálicos, siendo imprescindible la activación del STV para explicar el origen de la cefalea. Sin embargo, el mecanismo por el que todo ello se inicia, aún es debatido. Además, los pacientes migrañosos sufren una hipersensibilidad, de forma que estímulos luminosos, auditivos o sensitivos normales, provocan una respuesta exagerada a la naturaleza del estímulo. A esto se añade la falta de habituación de estos pacientes, impidiendo al sujeto disminuir la atención o la focalización ante un estímulo molesto, presente de forma reiterada (4).

La Migraña se puede subdividir en dos tipos: Migraña Episódica (ME) y la Migraña Crónica (MC), en función de si el dolor aparece en 15 o más días al mes.

## 2.2. Migraña crónica

La MC se define, por tanto, como la presencia de cefalea en 15 o más días al mes durante más de tres meses, de los cuáles al menos ocho días al mes, el dolor es de características migrañosas, pudiendo ser el resto un dolor más similar a la cefalea de tipo tensional (1) .

TABLA 2. Criterios diagnósticos de migraña crónica, según la CIC-3 (1).

<b>Criterios diagnósticos de migraña crónica (CIC-3)</b>
A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios B y C.
B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.

C. Durante un período de ocho o más días al mes por espacio de más de tres meses cumple cualquiera de los siguientes:

1. Criterios C y D para la Migraña sin aura.
2. 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. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3.

La prevalencia de la MC gira en torno al 2-4 %, generando una serie de implicaciones, tanto en la calidad de vida del paciente, como suponiendo un verdadero costo socioeconómico (5).

Se ha visto que un 2,5 % de los pacientes experimenta anualmente el empeoramiento desde una ME a una MC (6). En la mayoría de los casos, esta evolución es progresiva con un aumento continuo de los días con dolor de cabeza. Respecto a los factores de riesgo para la cronificación de la migraña, podemos distinguir entre los modificables y los no modificables. Los factores modificables incluyen una alta frecuencia desde el inicio de dolor de cabeza, el uso excesivo de medicamentos sintomáticos para el dolor de cabeza agudo, obesidad, bajo nivel educativo, trastornos del sueño o depresión. Como factores no modificables destacan la edad o el género femenino. Sin embargo, los mecanismos que conducen a la cronificación de la migraña no están totalmente dilucidados; se ha considerado que la sensibilización de las vías trigeminotalámicas centrales, la disfunción de las vías inhibitorias descendentes en el tronco cerebral y la mayor excitabilidad cortical desempeñan un papel importante en el desarrollo de la MC (7).

### 2.3. Tratamiento de la MC

El tratamiento de la migraña crónica consta de tres pilares fundamentales: el manejo de los factores cronificadores, el tratamiento sintomático y el tratamiento preventivo.

Es fundamental el trabajo sobre los factores cronificadores, sobre todo aquellos modificables como el peso, los trastornos del sueño o la comorbilidad psiquiátrica.

Respecto al tratamiento sintomático, se basa en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y triptanes, pero siempre evitando el uso excesivo de medicación. Se recomienda como máximo el uso de 10 días al mes los triptanes y 15 los AINE.

En el tratamiento preventivo de la MC, en este momento están comercializados en España únicamente dos tratamientos con Nivel de Evidencia I y Grado de Recomendación A: el Topiramato oral y la infiltración con Onabotulinumtoxin A (OnabotA).

El topiramato es un análogo de la fructosa-1,6-difosfato, que a pesar de ser sintetizado como un inhibidor potencial de la fructosa-1,6-bifosfatasa y, por consiguiente, de la gluconeogénesis, no posee actividad hipoglucémica directa. A concentraciones terapéuticamente relevantes, el topiramato actúa sobre múltiples dianas moleculares para mejorar la inhibición neuronal y disminuir la excitación neuronal. En concreto, bloquea los canales de Na y Ca dependientes de voltaje, y además inhibe los subtipos Kainato y AMPA de los receptores de glutamato, en particular el receptor de Kainato GluR5 (es decir, GluK1), pero no tiene efecto directo sobre la función del receptor de NMDA. Respecto a la actividad mediada por GABA-A puede mejorar o no tener efecto en la actividad. Estos efectos farmacodinámicos podrían explicar sus beneficios en la profilaxis de la migraña, pues el topiramato inhibe la activación neuronal nociceptiva en el complejo trigeminocervical y la posterior vasodilatación dural en los modelos de vía del dolor. Además, la neuroinhibición mediada por GABA y sobre los canales de Ca dependientes de voltaje, puede elevar el umbral de la migraña y evitar el inicio de un ataque de migraña, así como la propagación de la despolarización (8).

La dosis de Topiramato que se emplea es de entre 50 y 150 miligramos al día (9). La utilización de este fármaco como tratamiento preventivo en los pacientes con MC, se basa en un ensayo clínico pivotal (8) y un interesante estudio español en entorno clínico real (9). En este trabajo se ofreció tratamiento con topiramato a pacientes diagnosticados de migraña y que no hubieran respondido previamente a otros tratamientos como  $\beta$ -bloqueantes, amitriptilina, flunarizina y/o valproato. Los pacientes recibieron dosis de topiramato entre 25 y 400 mg, siendo 100 mg la dosis más empleada, durante tres meses. Se consideraron “respondedores” al tratamiento, aquellos pacientes, en los que se redujo la frecuencia de crisis > 50 %, y “excelentes respondedores” en los que se redujo > 75 %. De la muestra de 115 pacientes observados, un 56 % respondió, de los cuales el 38 % con respuesta excelente, un 21 % tuvo que abandonar el tratamiento por efectos adversos, principalmente cognitivos, y que aparecieron incluso a dosis bajas y el 23 % restante, no respondió.

Con lo que se concluyó que el topiramato es una buena opción terapéutica para alrededor de la mitad de los pacientes con migraña refractaria, consiguiendo en muchos casos una respuesta excelente (10).

Por ello en el desarrollo de este estudio, se consideró igualmente, que un paciente es respondedor al tratamiento preventivo, si disminuye el número de días de cefalea al menos un 50 % respecto a la situación basal tras el tratamiento con fármacos preventivos, con dosis adecuadas y durante un tiempo razonable.

## 2.4. Resonancia Magnética

La Resonancia magnética (RM) es una herramienta fundamental para el estudio de enfermedades neurológicas ya que tiene mayor sensibilidad y especificidad que otras técnicas de imagen. Además, cuenta con la ventaja de que su radiación no es ionizante, a diferencia de otras técnicas de imagen como el TAC (rayos X) o el PET (rayos  $\gamma$ ) que sí emplean radiación ionizante.

De acuerdo con la Tercera Edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos de Cefalea (CIC-3) (1), las cefaleas primarias carecen de alteraciones cerebrales estructurales. Sin embargo, recientemente, se ha observado una reducción significativa de la sustancia gris en varias áreas corticales involucradas en los circuitos del dolor, como el Giro Temporal Superior derecho, el Giro Frontal Inferior derecho y el Giro Precentral izquierdo (11). Además se ha demostrado una correlación significativa entre la frecuencia de los ataques de migraña y la alteración de la corteza Cingulada Anterior (11). La disminución de la sustancia gris observada puede reflejar la contracción del tejido (cambios en el espacio extracelular y el volumen microvascular), así como procesos más complejos como la neurodegeneración. Existen varias explicaciones posibles para las anomalías observadas en los pacientes (12). Por un lado, los cambios en la sustancia gris pueden ser el resultado de la reiterada isquemia causada por anomalías en el flujo sanguíneo cerebral. Otra opción es que pueda ser una consecuencia de los mecanismos neurotóxicos específicos de la migraña, que involucran la actividad excesiva de los aminoácidos excitadores de glutamato y aspartato. Un magnesio cerebral bajo, consecuencia de la activación de los receptores glutamatérgicos, podría ser otro posible vínculo entre la migraña y los mecanismos de toxicidad del glutamato. Por lo tanto, estos hallazgos respaldan el concepto de que la migraña puede ser un trastorno progresivo, aunque los posibles mecanismos

subyacentes a la reducción de la sustancia gris en la migraña están aún por esclarecer (13).

### **3. HIPÓTESIS**

- Los pacientes con migraña crónica podrían tener una serie de variaciones en la sustancia gris y blanca objetivables mediante RM, que determinarían la respuesta al tratamiento preventivo con topiramato.

### **4. OBJETIVOS**

1. Determinar si las características demográficas y clínicas en pacientes con migraña crónica, predicen la respuesta al tratamiento preventivo con topiramato.
2. De la misma forma, objetivar si los parámetros de sustancia gris o blanca, analizados en las pruebas de imagen podrían, también, ser útiles en esta predicción.
3. Obtener un modelo que prediga la respuesta al tratamiento para futuros pacientes.

### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **5.1. Pacientes**

El estudio realizado es de tipo observacional y prospectivo, con análisis retrospectivo de los datos de respuesta al tratamiento.

Entre Enero de 2016 y Junio de 2017 se incluyeron en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, pacientes atendidos por primera vez como consecuencia de una migraña. En esta población se compararon diferentes hallazgos en estudios de RM entre pacientes con migraña episódica y migraña crónica, así como en una población control. Los pacientes migrañosos se clasificaron de acuerdo a los

criterios diagnósticos de la III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3).

Se incluyeron un total de 57 pacientes con Migraña Crónica. En aquellos sin contraindicaciones (bajo peso o antecedentes de litiasis renal, principalmente) se inició tratamiento preventivo con topiramato a una dosis de 75 con escalada de 25 miligramos a la semana. Los pacientes siguieron un diario en el que se recogía el número de días con cefalea. A los tres meses se evaluó la respuesta al tratamiento, que pudo analizarse en los 42 pacientes que toleraron el tratamiento y en los que se pudo completar el seguimiento. Se consideraron como respondedores aquellos pacientes en los que se logró una disminución de al menos un 50 % en el número de días de cefalea al mes respecto a la situación basal.

## 5.2. Obtención de las variables estudiadas en cada paciente

De cada uno de los pacientes se analizaron tanto variables demográficas (género y edad), y clínicas (tiempo con migraña en años, tiempo con migraña crónica en meses, frecuencia de cefaleas en días al mes y frecuencia de dolor migrañoso en días al mes), como los parámetros de sustancia gris y sustancia blanca, obtenidos mediante pruebas de imagen de resonancia magnética.

Para obtener los parámetros de sustancia gris y blanca, cada uno de los pacientes contó con una imagen de RM ponderada en T1 y otra de difusión, realizada previamente al tratamiento con topiramato. La obtención de los datos analíticos se llevó a cabo con la colaboración de ingenieros del Laboratorio de Procesado de Imagen del Departamento de Teoría de la Señal, Comunicaciones e Ingeniería Telemática. Los datos de sustancia gris se obtuvieron parcelando las imágenes de RM ponderadas en T1 en 68 estructuras corticales (34 por hemisferio, ya que se valora cada hemisferio de forma independiente) y 16 subcorticales (ocho por hemisferio). La subdivisión de regiones se realizó según el atlas de Desikan-Killiany (14) con el software Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Se obtuvieron cuatro parámetros estructurales a estudio, a raíz de esta segmentación:

1. Curvatura obtenida de las 68 estructuras corticales parceladas. Se mide en  $\text{mm}^{-1}$ .
2. Espesor cortical obtenido en las 68 estructuras corticales. Se mide en mm.

3. Volumen de sustancia gris, el cual es equivalente, aproximadamente, al producto del espesor por el área. Obtenemos el volumen en las 68 estructuras corticales y en las 16 subcorticales. Se mide en  $\text{mm}^3$ .
4. Área de la superficie, obtenida en las 68 estructuras corticales. Se mide en  $\text{mm}^2$ .

Realizamos una medición de estos cuatro parámetros en cada una de las regiones descritas previamente, obteniendo 288 variables diferentes.



*FIGURA 1.* Segmentación del cerebro en RM T1.

Respecto a la obtención de los datos de sustancia blanca, el atlas usado para definir los tractos de sustancia blanca fue el Johns Hopkins University ICBM-DTI-81 White Matter Atlas (15), considerando un total de 48 regiones, de las cuales analizamos los siguientes descriptores de difusión:

1. Anisotropía fraccional (FA). La FA permite medir de manera relativa la fracción de la difusión que es anisótropa.
2. Difusividad axial (AD). La AD es un índice que es sensible a la difusión en la dirección principal (la dirección del axón).
3. Difusividad radial (RD). La RD es sensible a la difusión en las direcciones perpendiculares a la dirección principal.
4. Difusividad media (MD). La MD es un índice que refleja el grado medio de difusión o la difusión isótropa.

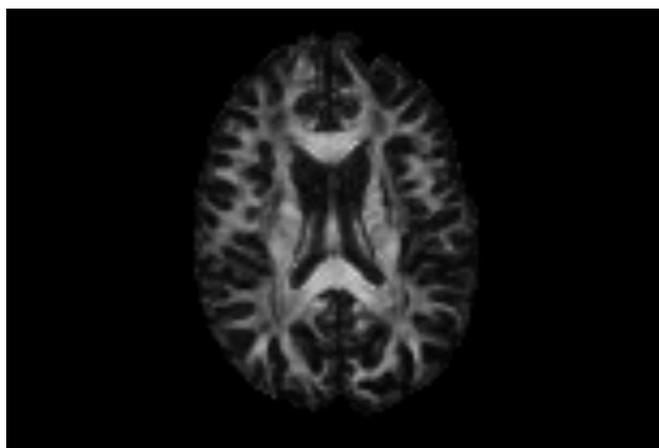


FIGURA 2. Visualización de FA en una RM de difusión.

### 5.3 Regresión logística

El objetivo de este trabajo fue obtener un modelo capaz de predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con migraña crónica a partir de las variables estudiadas en cada paciente. Para alcanzar tal objetivo, se empleó un modelo de regresión logística.

En el modelo de regresión logística, se parte de una variable respuesta “y” binaria de valor 1 si la respuesta al tratamiento es positiva y de valor 0 en caso de respuesta negativa. Estos valores tienen probabilidad “p” (éxito) y “1-p” (fracaso) respectivamente. La regresión logística modela la dependencia de “p” de un conjunto de covariables “x<sub>i</sub>” mediante una ecuación que asocia el logaritmo del cociente de la probabilidad de éxito entre la de fracaso con el producto de un vector de covariables “X” por un vector de coeficientes de regresión. La ecuación del modelo es la siguiente:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = X\beta,$$

siendo X el vector de covariables y  $\beta$  el vector de coeficientes de regresión.

Para comparar modelos entre sí, tuvimos en cuenta tanto el efecto significativo de las variables predictoras como la “calidad” del modelo, es decir, la capacidad predictiva empleando el menor número posible de covariables. Para comparar la calidad de los modelos entre sí, se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC) (16), de forma que con un AIC más bajo, se obtiene un mejor modelo. En caso de valores AIC muy similares entre modelos, se escogió el modelo con menos variables según el principio de parsimonia.

## 5.4. Desarrollo del modelo predictivo

Inicialmente se calculó la predicción de forma individual con cada variable, considerando resultados significativos aquellos con un p-valor  $< 0,05$ . Aquellas variables que no resultaron significativas se descartaron para modelos futuros con varias covariables, mientras que con las variables significativas se fabricó posteriormente el modelo de predicción.

Para valorar la capacidad predictiva del modelo finalmente obtenido, se empleó la curva ROC. Ésta muestra el nivel de sensibilidad y especificidad que se obtiene con cada posible punto de corte de la variable, lo que permite escoger el mejor punto de corte (aquel con una mejor relación entre sensibilidad y especificidad). El área bajo la curva (AUC) de la curva ROC representa el grado de validez global del modelo. Se halló también el intervalo de confianza del AUC mediante el método de DeLong (17) (si el límite inferior  $> 0,5$ , el método es útil para predecir) y el punto óptimo de corte (probabilidad “p” para discriminar pacientes con respuesta positiva de pacientes con respuesta negativa) con el índice de Youden (18).

## 6. RESULTADOS

En primer lugar, se realizó el análisis de las variables demográficas y clínicas, para determinar si alguna de dichas variables era susceptible de ser incluida en el modelo final de predicción. Posteriormente se muestra el análisis de los parámetros de sustancia gris. Finalmente, se concluye con el análisis de los parámetros de sustancia blanca.

En la Tabla 3 se muestran a modo de resumen los datos demográficos y clínicos de los grupos de estudio (media  $\pm$  desviación estándar o número de sujetos por grupo y porcentaje):

TABLA 3. Características demográficas y clínicas de los pacientes con MC.

Variable predictora	Respuesta negativa (n=19)	Respuesta positiva (n=23)
Sexo (varón/mujer)	2/17 (11/89 %)	1/22 (4/96 %)
Edad (años)	39,7 ± 7,2	37,1 ± 10,8
Duración de la migraña (años)	21,1 ± 9,1	19,9 ± 12,3
Tiempo desde aparición de la MC (meses)	25,7 ± 35,5	29,4 ± 38,5
Frecuencia cefalea (días / mes)	23,3 ± 6,9	23,6 ± 6,2
Frecuencia migraña (días / mes)	13,5 ± 5,4	13,2 ± 7,0

En ninguna de las variables demográficas o clínicas, se obtuvieron resultados significativos con los modelos individuales, o incluso cercanos a la significancia estadística. Los resultados para cada uno de los modelos se muestran en los Anexos.

Una vez descartadas las variables demográficas y clínicas, se procedió al análisis de los parámetros de sustancia gris. Inicialmente se obtuvo un modelo individual con cada uno de los cuatro parámetros medidos en cada región, y entre todos ellos se escogieron los parámetros de interés, es decir, aquellos con resultados significativos ( $p < 0,05$ ). Una vez obtenido el modelo completo, el problema surgió en la aparición de errores estándar muy altos para cada uno de los parámetros, que pudo ser resultado, entre otros factores, de la colinealidad, es decir, la correlación entre las diversas variables predictoras del modelo (19). En este estudio en particular, el volumen de sustancia gris está claramente correlacionado con el área de la superficie y con el espesor cortical. Entonces, entre los parámetros disponibles, se buscaron parejas de volumen-área y de volumen-espesor de la misma región y se eliminaron aquellas variables que tuvieran un p-valor más alto en el modelo individual.

Resuelto el problema de colinealidad, se siguieron obteniendo errores estándar altos en los coeficientes de las covariables. Esto sucede debido al reducido número de pacientes, produciéndose un sobreajuste del modelo a los datos. Para resolver este problema, se quitaron una a una las variables según el p-valor más alto en los modelos individuales. Si los errores estándar dejan de ser tan altos (p-valores menores a 1), se van quitando una a una las variables según el p-valor más alto en el modelo con varias variables, hasta obtener el modelo más preciso.

Los resultados del modelo conjunto de sustancia gris fueron los siguientes, mostrándose en la Tabla 4:

**TABLA 4.** Resultados de los parámetros de sustancia gris significativos.

Variable predictora	$\beta$ (coeficiente)	Error estándar	p-valor
Término independiente	-32,3	16,3	0,048
Curvatura cúneo izquierda	236,4	110,6	0,033
Volumen córtex ífero parietal derecho	- 0,0012	0,0006	0,039
Área giro superior temporal izquierda	-0,0092	0,0041	0,024
Área ínsula derecha	0,0217	0,0092	0,018

Según este modelo, a mayor curvatura del cúneo izquierdo y a mayor área de la ínsula derecha, mayor probabilidad de responder positivamente al tratamiento, mientras que a mayor volumen del córtex inferior parietal derecho y a mayor área del giro superior temporal izquierdo, menor probabilidad de responder positivamente al tratamiento.

En cuanto a los resultados de sustancia blanca, sólo la FA del tracto ponto cerebeloso obtuvo un p-valor significativo (Tabla 5), pero al incorporar la variable al modelo obtenido mediante los datos de sustancia gris, el p-valor correspondiente no fue significativo y el AIC fue más alto, por lo que no se incluyó en el modelo definitivo.

**TABLA 5.** Resultados significativos de sustancia blanca.

Variable predictora	$\beta$ (coeficiente)	Error estándar	p-valor
Término independiente	18,6	8,9	0,036
Tracto del cruce pontino (parte del pedúnculo cerebeloso medio) (FA)	-31,8	15,2	0,037

Para apreciar más en detalle el procedimiento completo hasta llegar al modelo definitivo, se recomienda consultar la tabla correspondiente en los Anexos.

Para valorar la calidad del modelo obtenido, representamos la correspondiente curva ROC, junto con el punto de corte obtenido mediante el índice de Youden (Figura 3).

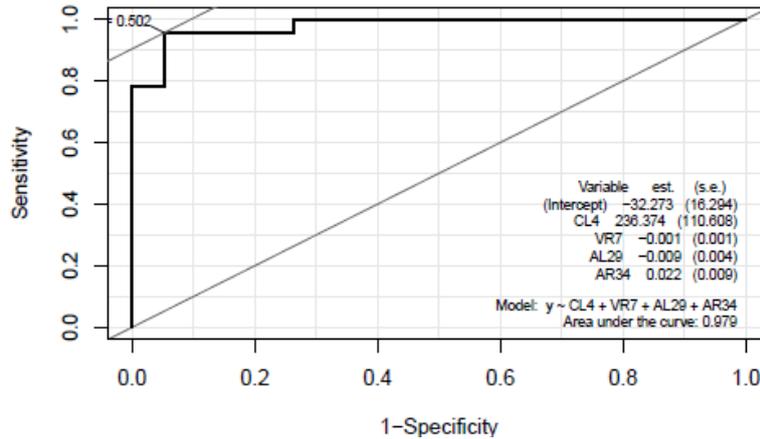


FIGURA 3. Curva ROC junto con la estimación de los coeficientes del modelo logístico, el punto óptimo de corte y el valor de AUC.

Según el punto de corte obtenido realizamos la tabla de clasificación de individuos, encasillando a cada uno de los pacientes según sean respondedores o no, y, por otro lado, si el modelo predice o no su respuesta (Tabla 6).

TABLA 6. Estudio de validación del modelo predictivo obtenido aplicado a los pacientes.

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	TOTAL
PREDICE RESPUESTA	22	1	23
PREDICE NO RESPUESTA	1	18	19
TOTAL	23	19	42

A partir del modelo finalmente obtenido, únicamente se clasificaron erróneamente dos pacientes, por lo que, a priori, se puede decir que la capacidad predictiva del modelo es buena (95 % de precisión), aunque se confirmó posteriormente de forma más precisa mediante parámetros epidemiológicos de validación. Estos dos errores de clasificación se apreciaron con gran claridad en la curva ROC, mediante dos escalones.

Para evaluar la validez del modelo obtenido, se calcularon tanto los parámetros de validez interna, como los de validez externa.

Los parámetros de validez interna miden características intrínsecas del modelo y no dependen de la población a la que se aplica, es decir, que no influye la prevalencia de la enfermedad. Estos parámetros son sensibilidad y especificidad.

- Sensibilidad: capacidad del modelo de detectar a los sujetos respondedores, es decir la probabilidad de que prediga “respuesta” a un sujeto respondedor.

$$S = 22/23 = 0,96 \text{ (96 \%)}$$

- Especificidad: capacidad del modelo de detectar a los sujetos no respondedores, es decir la probabilidad de que prediga “no respuesta” a un sujeto no respondedor.

$$E = 18/19 = 0,94 \text{ (94 \%)}$$

Los parámetros de validez externa miden la capacidad del modelo de generalizar los resultados obtenidos a la población diana de la que se obtuvo la muestra.

- Valor predictivo positivo: probabilidad de que un sujeto “respondedor” según la predicción del modelo, realmente sea respondedor.

$$VPP = 22/23 = 0,96 \text{ (96\%)}$$

- Valor predictivo negativo: probabilidad de que un sujeto “no respondedor” según la predicción del modelo, realmente sea no respondedor.

$$VPN = 18/19 = 0,94 \text{ (94 \%)}$$

Según los resultados obtenidos en los parámetros de validez, se puede decir que el modelo de predicción obtenido tiene una alta capacidad predictiva.

## 7. DISCUSIÓN

Los estudios de neuroimagen están comenzando a esclarecer los mecanismos que subyacen al desarrollo y la evolución de la migraña y sus síntomas específicos. En los últimos años las imágenes de RM han permitido objetivar alteraciones en el cerebro de pacientes migrañosos, aproximándonos cada vez más a comprender la fisiopatología de esta enfermedad, y de esta forma concretar más su tratamiento. Un tema de debate en curso, es si dichos cambios son causa o consecuencia de la migraña (20).

Sobre la transformación de la Migraña Episódica en Crónica, todavía hay una gran falta de comprensión de la fisiopatología del proceso evolutivo, tanto a nivel estructural, como funcional. Algunos estudios relacionan la frecuencia de los ataques de migraña con alteraciones en la corteza Cingulada Anterior. Otro punto de partida interesante estudiado es la relación entre la migraña crónica y el uso excesivo de medicación. Mediante resonancia magnética funcional, *Ferraro S. et al*, mostraron una actividad reducida relacionada con el dolor en la corteza somatosensorial primaria, el lóbulo parietal inferior y el giro supramarginal, así como en las regiones de la vía lateral de la matriz del dolor, en los pacientes con abuso de medicación (21). En este mismo estudio, se comprobó que, tras seis meses sin toma de medicación, estas diferencias ya no eran detectables, lo que sugiere que no se producen cambios irreversibles en estos casos de migraña crónica. Ambos hallazgos podrían resultar útiles a la hora de conocer la fisiopatología de esta enfermedad, pero aún queda camino por recorrer.

El planteamiento de este estudio ha sido tratar de objetivar si variaciones demográficas, clínicas o parámetros estructurales en pacientes con migraña crónica, podían predecir la respuesta al tratamiento preventivo. Los resultados obtenidos, sugieren una relación, únicamente, con ciertos parámetros estructurales como el área de la ínsula derecha, área del giro superior temporal, el volumen del córtex parietal inferior derecho y la curvatura del cúneo izquierdo.

Estos resultados parecen tener una cierta lógica, pues en el caso concreto de la ínsula, estructura localizada bilateralmente en el surco lateral, desempeña un papel complejo, participando entre otras funciones, en la regulación autonómica y la somatosensación, procesos bien conocidos en la presentación clínica de la migraña. Por lo tanto, es concebible que la ínsula pueda servir como un centro cortical, procesando muchos de los complejos aspectos sensoriales y emocionales que se sabe que están presentes en la condición de migraña (22).

Por otro lado, parámetros estructurales de sustancia gris en el giro superior temporal, junto con dichos parámetros en otras estructuras como la corteza cingulada anterior, la corteza entorrinal, la circunvolución frontal orbital medial y la pars triangularis, se han utilizado como posibles clasificadores de subtipos de migrañas, distinguiendo entre migraña episódica y crónica con resultados favorables, en relación con el criterio actual que toma 15 días/mes como frecuencia diferenciadora (23).

Respecto a la sustancia blanca, también se ha visto que sufre alteraciones en la migraña, que podrían reflejar alteraciones en la integridad de las conexiones entre las

diferentes regiones cerebrales, como ocurre, por ejemplo, en el tracto tálamo-cortical (20). Sin embargo, en este estudio, las medidas obtenidas de la sustancia blanca no aportaron ninguna mejora al modelo de predicción, además de no haber obtenido una relación clara entre la respuesta al tratamiento y los parámetros empleados, al contrario que en el caso con los parámetros de sustancia gris.

El gran avance de esta investigación radica en la relación hallada entre la respuesta al tratamiento y parámetros estructuras de sustancia gris en pacientes con migraña crónica. Los resultados de este trabajo fin de grado abren un amplio camino de estudio, en el que futuras investigaciones deben superar la gran limitación de este trabajo, que ha consistido en un sobreajuste del modelo a los datos, causado por el reducido tamaño muestral.

## 8. CONCLUSIONES

- Las características demográficas (género y edad) y clínicas (tiempo con migraña en años, tiempo con migraña crónica en meses, frecuencia de cefaleas en días al mes y frecuencia de dolor migrañoso en días al mes) de los pacientes, no parecen guardar relación con la respuesta al tratamiento preventivo, según los resultados obtenidos mediante el modelo de regresión logística.
- Respecto a los parámetros de sustancia gris y blanca analizados en la RM, parece que cuatro parámetros en cuatro regiones de sustancia gris, sí que podrían servir como biomarcadores de la predicción a la respuesta al tratamiento.
- Con las cuatro variables significativas se construyó un modelo, cuya capacidad predictiva se analizó mediante el área bajo la curva, de la correspondiente curva ROC, obteniendo un 95 % de precisión. Si bien, se debe mencionar, que el modelo, al contar con un limitado tamaño de la muestra, se ajusta demasiado a los datos de los pacientes, siendo necesarios futuros estudios con un mayor tamaño muestral para confirmar este hallazgo.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
2. Fernández-de-Las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C, Palacios-Ceña D, Jiménez-Sánchez S, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain*. 2010;11(2):97–104.
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545–602.
4. Ezpeleta D, Pozo Rosich P, editores. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Luzán 5; 2015. p. 1–352.
5. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012;13(5):361–78.
6. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157–68.
7. Neeb L, Bastian K, Villringer K, Israel H, Reuter U, Fiebach JB. Structural Gray Matter Alterations in Chronic Migraine: Implications for a Progressive Disease? *Headache*. 2017;57(3):400–16.
8. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170–80.
9. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017;57(1):165–78.

10. Pascual J, Sánchez del Río M, Mateos V, Láinez JM, Hernández-Gallego J, Leira R, et al. Topiramate for patients with refractory migraine: an observational, multicenter study in Spain. *Neurologia*. 2003;18(7):364–7.
11. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*. 2008;48(1):109–17.
12. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(14):1260–8.
13. Santamarta E, Meilán A, Saiz A, Larrosa D, Cernuda-Morollón E, Calleja S, et al. Chronic migraine does not increase posterior circulation territory (PCT) infarct-like lesions. *J Neurol Sci*. 2014;336(1–2):180–3.
14. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–80.
15. Oishi K, Zilles K, Amunts K, Faria A, Jiang H, Li X, et al. Human brain white matter atlas: Identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*. 2008;43(3):447–57.
16. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr*. 1974;19(6):716–23.
17. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45.
18. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32–5.
19. Adeboye N., Fagoyinbo IS, Olatayo T. Estimation of the Effect of Multicollinearity on the Standard Error for Regression Coefficients. *IOSR J Math*. 2014;10(4):16–20.
20. Sprenger T, Borsook D. Migraine changes the brain. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):252–62.
21. Ferraro S, Grazi L, Mandelli ML, Aquino D, Di Fiore D, Usai S, et al. Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Pain Med*. 2012;13(2):255–62.

22. Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N, Borra R, Linnman C, Burstein R, et al. The Insula: A “Hub of Activity” in Migraine. *Neuroscientist*. 2016;22(6):632–52.
23. Schwedt TJ, Chong CD, Wu T, Gaw N, Fu Y, Li J. Accurate classification of chronic migraine via brain magnetic resonance imaging. *Headache*. 2015;55(6):762–77.