



Universidad de Valladolid



CEFALEA PERSISTENTE RELACIONADA CON COVID-19: NEUROIMAGEN AVANZADA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA 2020/2021



Autora: Beatriz Muñoz Martínez

Tutores:

1. Ángel L. Guerrero Peral - Profesor asociado (UVa) y LE Neurología, HUCV
2. Álvaro Planchuelo Gómez- Laboratorio de Procesado de Imagen, Departamento de Teoría de la Señal, Comunicaciones e Ingeniería Telemática (UVa)

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. Enfermedad por SARS-CoV-2.....	4
2.2. Cefalea atribuida a COVID-19.....	4
2.3. Características y fisiopatogenia de la cefalea por COVID-19...	5
2.4. Estudios de neuroimagen	6
3. HIPÓTESIS.....	7
4. OBJETIVOS.....	7
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
5.1. Participantes.....	8
5.2. Neuroimagen.....	9
5.3. Procesamiento de las imágenes ponderadas en T1	9
5.4. Procesamiento de las imágenes de la sustancia blanca	10
5.5. Análisis estadístico.....	11
6. RESULTADOS.....	12
7. DISCUSIÓN.....	17
8. CONCLUSIONES.....	18
9. BIBLIOGRAFÍA.....	19
10. ANEXOS.....	22

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La cefalea es uno de los síntomas más frecuentes en la infección por SARS-CoV-2. En un porcentaje de pacientes persiste tras la resolución de los síntomas sistémicos. Se desconocen los factores asociados a su persistencia y si se relaciona con cambios a nivel cerebral. El objetivo de este trabajo es determinar alteraciones estructurales en la sustancia gris y/o blanca que expliquen este síntoma.

METODOLOGÍA: Desde la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid se seleccionaron 10 pacientes con cefalea COVID-19 persistente y 10 controles sanos equilibrados por edad y sexo. Para la obtención de los parámetros de sustancia gris y blanca se procesaron las imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 y las ponderadas en difusión respectivamente. Los parámetros analizados consistieron en valores de morfometría de sustancia gris y medidas escalares de difusión.

RESULTADOS: Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a nivel de sustancia gris y de sustancia blanca entre los pacientes con cefalea COVID-19 persistente y los controles. Se identificaron valores aumentados de volumen y de área para la sustancia gris y valores alterados de difusión en la dirección axonal para la sustancia blanca.

CONCLUSIÓN: El carácter persistente de la cefalea COVID-19 podría reflejarse en cambios a nivel cerebral. Los parámetros corticales para la sustancia gris y los parámetros de difusión para la sustancia blanca muestran una tendencia opuesta en contraposición con los obtenidos previamente en la comparación migraña y controles en estudios previos de nuestro grupo.

PALABRAS CLAVE: Cefalea, COVID-19, Resonancia Magnética

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Enfermedad por SARS-CoV-2

El término COVID-19 hace referencia a la enfermedad causada por una nueva cepa de coronavirus, denominada SARS-CoV-2, identificada por primera vez en pacientes con neumonía en Wuhan, China, en diciembre de 2019¹. Se trata de un β coronavirus que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN con nucleocápside, cubierto por una glicoproteína de pico (S), una proteína de envoltura (E) y una proteína de membrana (M). El anclaje y la entrada a la célula huésped está facilitado por la proteína S, formada a su vez por dos subunidades. Una subunidad S1 que contiene el dominio de unión al receptor que se une al dominio de peptidasa de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA 2), y una subunidad S2, que media el proceso de fusión de la membrana celular con el virus y se encuentra muy conservada^{2,3}. Más de un tercio de los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar síntomas neurológicos en el transcurso de la enfermedad, siendo en algunos casos la presentación única o inicial⁴. Pueden manifestarse a nivel del sistema nervioso central, como la cefalea, o a nivel del sistema nervioso periférico, como la anosmia y ageusia⁴.

2.2 Cefalea atribuida a COVID-19

La última edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-3)⁵, clasifica el dolor de cabeza en tres grupos principales, que son las cefaleas primarias, las cefaleas secundarias y las neuropatías con dolor facial (incluyendo otras cefaleas). La cefalea por COVID-19 se encuadraría dentro de las cefaleas secundarias. Las cefaleas secundarias son las que aparecen por primera vez con relación temporal estrecha con otra enfermedad que se ha identificado como causa de cefalea. Los criterios de diagnóstico de las cefaleas secundarias son⁶:

- Diagnóstico de otro trastorno que se haya documentado científicamente como posible causante de cefalea.
- Evidencia de causalidad demostrada por al menos dos de los siguientes criterios:
 - La cefalea ocurre en estrecha relación temporal con dicho trastorno.
 - Evidencia de una relación causal.
- La cefalea se reduce o se resuelve espontáneamente en los tres meses tras el tratamiento con éxito o la remisión espontánea del trastorno causal. En caso contrario, la cefalea empeora de manera paralela al empeoramiento del trastorno causal.
- La cefalea posee características clínicas típicas del trastorno causal.
- No existe mejor concordancia con otra cefalea incluida en la ICHD-3.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de cefalea secundaria a infección viral sistémica (ICHD-3 9.2.2)⁵.

A. Cefalea de cualquier duración que cumpla el criterio C
B. Ambos de los siguientes: 1. Se ha diagnosticado una infección viral sistémica. 2. Sin evidencia de meningitis o encefalitis
C. . Evidencia de causalidad demostrada por al menos dos de los siguientes: 1. El dolor de cabeza se ha desarrollado en relación temporal con el inicio de la infección viral sistémica. 2. El dolor de cabeza ha empeorado significativamente en paralelo con el empeoramiento de la infección viral sistémica. 3. El dolor de cabeza ha mejorado significativamente o se ha resuelto en paralelo con la mejora o resolución de la infección viral sistémica. 4. El dolor de cabeza tiene una de las siguientes características o ambas: a) Dolor difuso b) Intensidad moderada o grave
D. No se explica mejor por otro diagnóstico de ICHD-3

La cefalea por COVID-19 cumpliría criterios para ser considerada una cefalea secundaria a una infección viral sistémica (código ICHD-3 9.2.2)⁷. A su vez, ésta puede clasificarse en aguda, si la duración es inferior a tres meses, o en crónica, si tiene un periodo de duración igual o superior a tres meses. Sin embargo, por los distintos mecanismos implicados en su fisiopatología, podría pertenecer a otros tipos de cefalea secundaria, como aquella asociada a hipoxia o hipercapnia (ICHD-3 10.1), o incluso incluirse dentro de una cefalea primaria por tos (ICHD-3 4.1)⁸. Otros autores plantean la posibilidad de incluir la cefalea ocurrida entre el séptimo y décimo día de la enfermedad dentro de la cefalea secundaria a otra enfermedad intracraneal inflamatoria no infecciosa (ICHD-3. 7.3.3)⁹.

2.3 Características y fisiopatogenia de la cefalea por COVID-19

El porcentaje de pacientes con cefalea asociada a COVID-19 oscila entre un 12 % en pacientes hospitalizados¹⁰, y en un 70 % de pacientes con formas leves¹¹. Puede manifestarse de forma inespecífica cuando ocurre al inicio de la enfermedad¹² o aparecer entre el séptimo y décimo día asociada a la respuesta inflamatoria sistémica⁹. Su presencia se asocia a una menor probabilidad de presentar cifras elevadas de proteína C reactiva y de dímero D, junto a valores anormales de plaquetas y linfopenia,

siendo un predictor independiente de menor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19¹³.

Se ha observado que la cefalea atribuida a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados consiste por lo general en un dolor de cabeza de intensidad moderada a grave, de predominio frontal y de cualidad opresiva. Se desarrolla dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la enfermedad, pudiendo ser el síntoma de presentación en aproximadamente un cuarto de los pacientes. La mayoría de los pacientes cumplen criterios de infección viral sistémica (ICHD-3. 9.2.2⁵). Si bien la cefalea por COVID-19 parece tener unas características específicas, en ocasiones imita a cefaleas primarias tales como la migraña o la cefalea de tipo tensional¹⁴. Es frecuente que se asocie a anosmia, síntoma con el que comparte el ser un marcador pronóstico de menor gravedad y menor mortalidad en los pacientes COVID-19¹⁵. Existe la posibilidad de que la COVID-19 como desencadenante del dolor de cabeza pueda inducir una cefalea persistente diaria de carácter crónico. Por tanto, es importante llevar a cabo un seguimiento cuidadoso de los pacientes con cefalea por COVID-19 en un futuro próximo¹⁶.

El mecanismo fisiopatológico de la cefalea por COVID-19 está aún por definir. Se desconoce si esta cefalea puede estar en relación con el propio síndrome febril, con la viremia o con la respuesta sistémica frente al virus^{2,3}. Podría ser secundaria a una invasión directa del virus en las terminaciones del nervio trigémino en la cavidad nasal, a una vasculopatía secundaria a una vasoconstricción desequilibrada con formación de radicales libres, o a una liberación masiva de mediadores humorales, como las citocinas¹⁶.

2.4. Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen facilitan la caracterización de las cefaleas primarias o secundarias. En el segundo caso, además, permiten determinar la etiología, siendo la resonancia magnética (RM) una herramienta fundamental al tener mayor sensibilidad y especificidad que otras técnicas de imagen¹⁷. La RM permite la obtención de imágenes anatómicas, dinámicas y funcionales, y una mejor comprensión del funcionamiento y patología cerebral. Las imágenes potenciadas en T1 son las que reflejan con mayor precisión la anatomía, frente a las imágenes potenciadas en T2, esenciales para detectar y caracterizar la patología cerebral¹⁸. Entre las modalidades de resonancia magnética, la ponderada en difusión (RMD) es muy útil en el estudio de la conectividad y estructura de la sustancia blanca. La RMD es una técnica no invasiva que posee una señal cuya intensidad es proporcional a la difusión de las moléculas de agua en el tejido y que se

ha empleado para analizar la microestructura de la sustancia blanca. La señal va a depender de la capacidad de difusión de las moléculas y de la interacción entre ellas y los obstáculos que se oponen a su movimiento^{19,20}. De esta forma, en aquellos casos en los que el movimiento esté dificultado o restringido (tumores, abscesos, infartos agudos), obtendremos una señal de alta intensidad del tejido/lesión en cuestión.

Por tanto, el análisis de medidas derivadas de la imagen por tensor de difusión (DTI) sirve para detectar el daño microestructural a nivel del sistema nervioso central. Las medidas principales de DTI son la difusividad axial (AD), difusividad radial (RD), difusividad media (MD) y anisotropía fraccional (FA). Junto con el análisis volumétrico, las medidas de DTI han sido utilizadas ampliamente en los estudios de migraña. Con el fin de superar sus limitaciones, en la última década se han propuesto técnicas basadas en la estimación directa del propagador de difusión promedio por conjunto (EAP), pero requieren mayores tiempos de ejecución y de adquisición, junto a un elevado número de direcciones del gradiente de difusión, no siempre disponibles en la práctica clínica²¹. Para resolver este problema, el Laboratorio de Procesado de Imagen de Valladolid ha desarrollado AMURA (Medidas aparentes mediante adquisiciones reducidas), una metodología que permite una adquisición más corta de resonancia magnética y un cálculo más sencillo de medidas escalares. Es una herramienta que se ha empleado por nuestro grupo para analizar las diferencias estructurales entre la migraña crónica (más grave y discapacitante, con 15 o más días al mes de cefalea) y la migraña episódica (menos de 15 días al mes de dolor de cabeza)²¹. La DTI también puede ser útil en aquellos pacientes con infecciones virales que pueden afectar al cerebro, como el VIH y el virus herpes simple. Hasta la fecha, no se han realizado investigaciones a largo plazo que describan los posibles cambios cerebrales tras la infección por SARS-CoV-2²².

3. HIPÓTESIS

El cerebro de los pacientes con cefalea COVID-19 persistente podría tener alteraciones específicas a nivel de sustancia gris y/o de sustancia blanca, objetivables mediante RM.

4. OBJETIVOS

Establecer diferencias entre pacientes con cefalea COVID-19 persistente y una población control en parámetros de: sustancia gris y sustancia blanca.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Participantes

Se realizó un estudio de tipo observacional prospectivo de casos y controles. La inclusión se realiza en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Todos los participantes tienen una edad comprendida entre los 18 y los 65 años y han firmado un consentimiento informado por escrito mostrando su acuerdo con la participación en el estudio. El estudio fue aprobado por el comité ético del área de salud de Valladolid Este (PI 20-1738, PI 21-2284 específico para este Trabajo Fin de Grado). Los criterios de inclusión y exclusión de los participantes se muestran a continuación.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de COVID-19 por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa o test de anticuerpos en sangre de inmunoglobulina M con resultado positivo en paciente con síntomas típicos de la enfermedad.
- Cefalea de nueva aparición durante el curso de la COVID-19.
- Cefalea persistente durante al menos seis meses después de la infección.

Criterios de exclusión

- Deterioro cognitivo adquirido o congénito.
- Historial previo de cefalea primaria o secundaria con la excepción de cefalea tensional infrecuente (menos de 12 días al año).
- Historial previo de traumatismo craneoencefálico moderado o grave.
- Uso de cualquier tipo de medicación con posibles efectos en el cerebro.
- Historial previo de cualquier enfermedad neurológica o síndromes de dolor crónico.
- Embarazo o lactancia.
- Claustrofobia.
- Cualquier contraindicación para la adquisición de la imagen por RM.
- Situación clínica inestable.
- Dificultad para la comunicación o desorden del lenguaje.

5.2 Neuroimagen

El análisis de los pacientes con cefalea persistente tras la infección por COVID-19 se realizó mediante procesamiento avanzado de imágenes por RM. Para obtener los parámetros de sustancia gris y de sustancia blanca, se procesaron las imágenes ponderadas en T1 y las ponderadas en difusión respectivamente. Se dispone de una población control de pacientes sin migraña con adquisiciones obtenidas entre 2015 y 2018. 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, de la Universidad de Valladolid. Los detalles de la adquisición de la RM se pueden encontrar en el ANEXO.

5.3. Procesamiento de las imágenes ponderadas en T1

Los datos de sustancia gris se obtuvieron parcelando las imágenes de RM ponderadas en T1 en 34 estructuras corticales bilaterales (68 en total, considerando independencia de ambos hemisferios), en siete estructuras subcorticales bilaterales (14 en total) y en el cerebelo (bilateral). La subdivisión de regiones se realizó según el atlas Desikan-Killiany²³ con el software FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Se obtuvieron cuatro parámetros morfométricos con dicha segmentación:

- a) Curvatura cortical obtenida de las 68 estructuras corticales parceladas. Se mide en mm^{-1} .
- b) Grosor cortical obtenido de las 68 estructuras corticales. Se mide en mm.
- c) Área de superficie cortical, obtenida en las 68 estructuras corticales. Se mide en mm^2 .
- d) Volumen de sustancia gris, el cual equivale aproximadamente al producto del espesor por el área, obtenido en las 68 estructuras corticales, en las 14 subcorticales y en el cerebelo (84 regiones en total). Se mide en mm^3 .

5.4. Procesamiento de imágenes de la sustancia blanca

Los tractos de materia blanca se identificaron de acuerdo con la materia blanca de ICBM-DTI-81 *White Matter Atlas* de la Universidad de Johns Hopkins²⁴. Se analizaron en total 48 regiones de sustancia blanca. En primer lugar, tras hacer una reducción del ruido, se realiza un preprocesado de estas imágenes para hacer correcciones de movimiento, *eddy currents* e inhomogeneidades del campo magnético B1. Tras dicho

preprocesado, se procede a obtener los parámetros de difusión con el fin de evaluar la microestructura. Para ello, se emplearon dos grupos de medidas escalares de difusión:

a) Los cuatro parámetros basados en DTI

- FA. La FA permite medir de manera relativa la fracción de la difusión que es anisótropa.
- AD. Es un índice sensible a la difusión en la dirección principal (la dirección del axón).
- MD. Es un índice que refleja el grado medio de difusión o la difusión isotrópica.
- RD. La RD es sensible a la difusión en las direcciones perpendiculares a la dirección principal.

b) AMURA²⁵. Es una metodología desarrollada en el Laboratorio de Procesado de Imagen de la Universidad de Valladolid para la obtención de medidas complementarias de difusión. Se puede descargar sin restricciones en el siguiente enlace: <http://www.lpi.tel.uva.es/AMURA>. Permite extraer información de sustancia blanca más complementaria a la DTI sin ninguna demanda adicional sobre la adquisición de datos y permite ahorrar gran cantidad de tiempo con respecto a otros métodos empleados en el cálculo de las medidas de difusión²¹. Las medidas obtenidas con AMURA se muestran a continuación:

- La probabilidad de retorno al plano (RTPP).
- La probabilidad de retorno al eje (RTAP).
- La probabilidad de retorno al origen (RTOP).

Se utilizó el método “estadística espacial basada en el tracto” (TBSS)²⁶ para el análisis de las diferencias de los parámetros mencionados entre los dos grupos. Este método trata de proyectar los valores de los diversos descriptores de difusión en un esqueleto de sustancia blanca, que representa el centro de los tractos de sustancia blanca. Tras un primer registro no lineal de las imágenes de FA, para distinguir la sustancia blanca, se realizó la construcción del esqueleto de sustancia blanca a partir de dichas imágenes estableciendo un umbral de 0,2 como valor mínimo para la sustancia blanca. A partir de la proyección de la FA al esqueleto, se utiliza el mismo procedimiento para cualquier otro parámetro de difusión de interés.

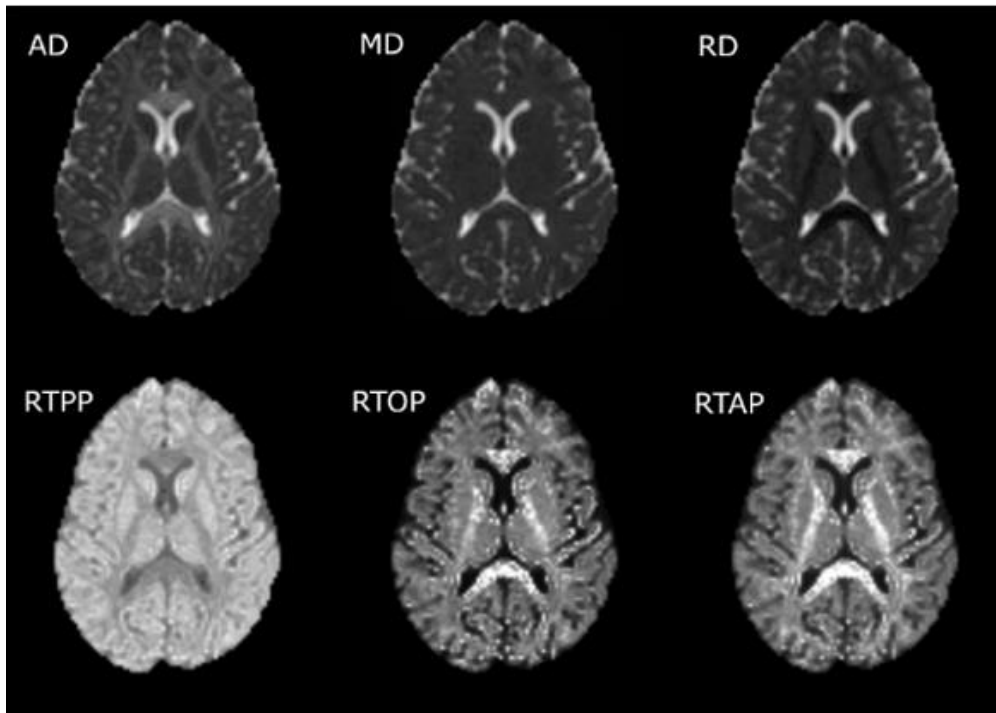


FIGURA 1 (extraída de ²¹). Comparación visual de medidas basadas en DTI y obtenidas con AMURA. Las regiones más brillantes para DTI corresponden a las regiones más oscuras para las medidas de AMURA y viceversa.

5.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de la sustancia gris, se realizó la comprobación de la hipótesis de normalidad para cada uno de los parámetros con el test de Shapiro-Wilk. En caso de no cumplirse la hipótesis, se aplicó el test U de Mann-Whitney. En caso de cumplirse, se aplicó el test de Levene. En función del resultado de este test, se aplica un t-test de dos muestras, considerando varianzas diferentes o equivalentes. Los resultados para cada parámetro se corrigieron por comparaciones múltiples siguiendo el procedimiento *False Discovery Rate* (FDR) desarrollado por Benjamini y Hochberg²⁷. Para el análisis estadístico de la sustancia blanca, se utilizó la herramienta “*randomise*” basada en tests de permutaciones del software FSL para realizar las comparaciones estadísticas a nivel de vóxel en el esqueleto. El número de permutaciones para cada comparación fue de 5000 y se estableció un volumen mínimo de 30 mm³ como umbral estadístico para considerar resultados estadísticamente significativos. Estos resultados se corrigieron por comparaciones múltiples siguiendo un procedimiento *Family Wise Error*. Para más detalles, se siguió el mismo procedimiento que en estudios previos del grupo²¹. En ambos casos, el criterio de significancia estadística es un p-valor < 0,05.

6. RESULTADOS

En la muestra se incluyeron 10 controles sanos y 10 pacientes con cefalea persistente tras la infección por COVID-19, ambos equilibrados por edad y sexo. Las principales características de la muestra se pueden encontrar en la Tabla 2.

TABLA 2. Distribución de edad y sexo en el grupo de pacientes con cefalea COVID-19 persistente y en el grupo control.

Características	Pacientes	Controles
Edad (mediana, rango)	54,0 (42-65)	54,5 (42-64)
Sexo		
- Masculino	1 (10 %)	1 (10 %)
- Femenino	9 (90 %)	9 (90 %)

6.1. Sustancia gris

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas para el área y el volumen de la sustancia gris, identificándose para ambos mayores valores en los pacientes con respecto a los controles en el córtex medial orbitofrontal bilateral, el giro medio frontal rostral izquierdo, la *pars opercularis* y el giro superior frontal derecho. También se hallaron mayores valores de área en otras seis regiones de los lóbulos temporal, frontal y parietal, y mayores valores de volumen a nivel del giro cingulado anterior caudal derecho. Los valores concretos de volumen y área se muestran en las Tablas 3 y 4. No se detectaron diferencias significativas para el grosor y la curvatura cortical.

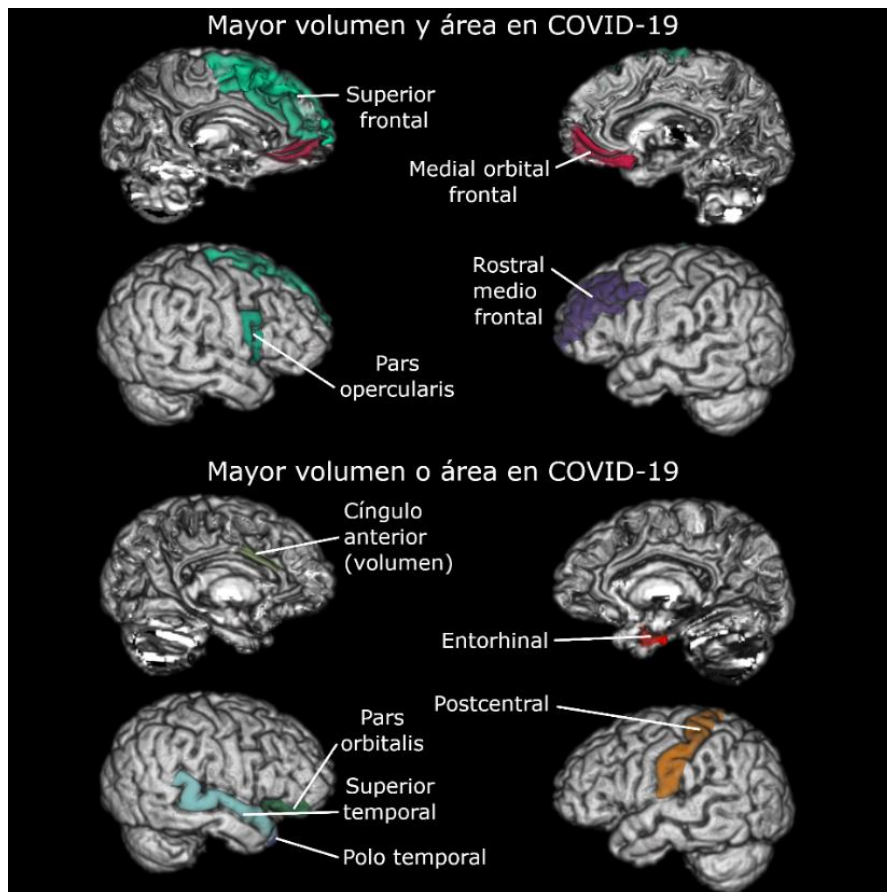


FIGURA 2. Regiones con mayores valores estadísticamente significativos de área y volumen de sustancia gris en el grupo de pacientes con cefalea COVID-19 persistente.

TABLA 3. Comparación del volumen de sustancia gris en las regiones en las que se encontraron valores aumentados estadísticamente significativos en el grupo de pacientes con dolor de cabeza persistente tras COVID-19 en comparación con el grupo control.

Región de sustancia gris	Volumen sustancia gris COVID-19	Volumen sustancia gris grupo control	P-valor ajustado (FDR)
I Corteza frontal orbitaria medial	4618 ± 314	3919 ± 472	0,020
I Circunvolución frontal media rostral	14241 ± 1126	12042 ± 1843	0,020
D Circunvolución cingulada anterior caudal	1977 ± 209	1583 ± 242	0,020
D Corteza frontal orbitaria medial	5005 ± 348	4386 ± 464	0,020
D Pars opercularis	3761 ± 442	3127 ± 372	0,036
D Circunvolución frontal superior	20048 ± 1965	17047 ± 2244	0,025

FDR = False-discovery rate; I= izquierda; D = derecha. Los valores se expresan como media ± DE (mm³). Los resultados se ajustan por el volumen intracraneal

TABLA 4. Comparación del área de sustancia gris en las regiones para las que se encontraron valores aumentados estadísticamente significativos en el grupo de pacientes con dolor de cabeza persistente después de COVID-19 en comparación con el grupo control.

Regiones sustancia gris	Área de superficie COVID-19	Área de superficie grupo control	P-valor ajustado (FDR)
I corteza entorrinal	442 ± 48	344 ± 51	0,009
I Corteza frontal orbitaria medial	1817 ± 115	1549 ± 168	0,009
I Circunvolución poscentral	3798 ± 204	3470 ± 256	0,020
I Circunvolución frontal media rostral	5682 ± 279	4824 ± 594	0,009
I Corteza frontal orbitaria medial	1930 ± 115	1694 ± 129	0,009
D Pars opercularis	1353 ± 168	1154 ± 104	0,036
D Pars orbitalis	809 ± 62	710 ± 76	0,036
D Circunvolución frontal superior	6818 ± 669	5710 ± 532	0,009
D Circunvolución temporal superior	3499 ± 324	3037 ± 257	0,020
D Polo temporal	467 ± 31	391 ± 53	0,011
FDR = False-discovery rate; I = izquierda; D = derecha. Los valores se expresan como media ± DE (mm ²).			

6.2. Sustancia blanca

Se identificaron alteraciones relacionadas con los parámetros que miden la difusión en la dirección axial en el grupo de pacientes. Se obtuvieron mayores valores de AD en los pacientes con respecto al grupo control en cinco regiones, y menores valores de RTPP de 11 regiones, incluyendo las cinco anteriores. Se muestran aquellas regiones con diferencias significativas en la Figura 3 y las Tablas 5 y 6.

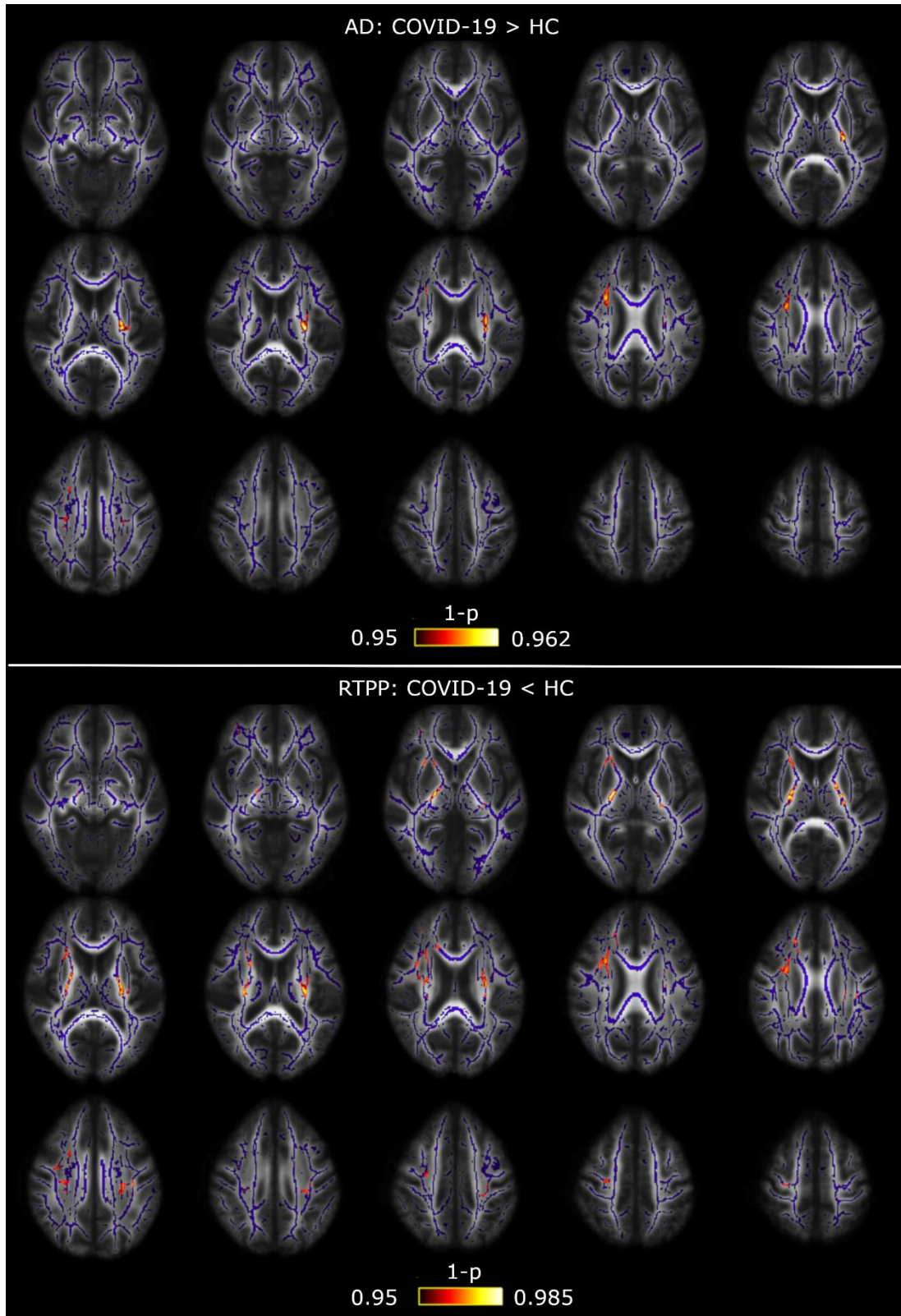


FIGURA 3. Regiones con diferencias estadísticamente significativas de las medidas de difusión (AD y RTPP) entre pacientes con cefalea COVID-19 y controles sanos. El esqueleto de la sustancia blanca se muestra en azul, mientras que las regiones con diferencias significativas aparecen en rojo-amarillo.

TABLA 5. Regiones de sustancia blanca para las que se encontraron valores aumentados de AD estadísticamente significativos en el grupo de pacientes con dolor de cabeza persistente después de COVID-19 en comparación con el grupo control.

Tracto de sustancia blanca	P-valores mínimos (FWE- corrected)	Volumen (mm ³)	Coordenada del pico MNI (mm), (x, y, z)
Corona radiada anterior D	0,039	52	(28,13,23)
Corona radiata superior D / I	0,038/0,042	220/115	(26,11,26) / (-27,-11,21)
Cápsula externa I	0,042	38	(-28,-8,18)
Extremidad posterior de la cápsula interna D	0,041	141	(-23,-13,13)

FWE = Family-wise error; I = izquierda; D = derecha.
 La columna Volumen representa el volumen de la región del atlas con resultados significativos. En esta tabla no se incluyeron regiones con un volumen igual o inferior a 30 mm³.

TABLA 6. Regiones de sustancia blanca para las que se encontraron valores reducidos de RTPP estadísticamente significativos en el grupo de pacientes con dolor de cabeza persistente después de COVID-19 en comparación con el grupo control.

Tracto de materia blanca	P-valores mínimos (FWE-corrected)	Volumen (mm ³)	Coordenada del pico MNI (mm), (x, y, z)
Fascículo longitudinal superior D / I	0,021/0,038	99/95	(31,2,29) / (-30,-22,35)
Corona radiata anterior D	0,019	226	(26,13,22)
Corona radiata superior D / I	0,015/0,025	445/243	(26,9,25) / (-27,-11,20)
Corona radiata posterior I	0,035	39	(-24,-26,32)
Cápsula externa D / I	0,029/0,026	70/53	(27,15,2) / (-28,-8,18)
Extremidad posterior de la cápsula interna D / I	0,025/0,024	382/265	(25,-16,10) / (-27,-17,17)
Extremidad anterior de la cápsula interna D	0,029	152	(22,8,18)

FWE = Family-wise error; I= izquierda; D= derecha.
 La columna Volumen representa el volumen de la región del atlas con resultados significativos. En esta Tabla no se incluyeron regiones con un volumen igual o inferior a 30 mm³.

7. DISCUSIÓN

El planteamiento de nuestro estudio ha sido tratar de determinar si en aquellos pacientes con cefalea persistente tras la infección por COVID-19, mediante procesamiento avanzado de diversas modalidades de neuroimagen, se pueden objetivar anomalías funcionales o estructurales a nivel cerebral que justifiquen dicho fenotipo. Por un lado, se han detectado alteraciones estructurales de sustancia gris representadas en mayores valores de volumen y área en los pacientes con cefalea persistente COVID-19. Además, se han identificado diferencias significativas en parámetros que representan alteraciones en la difusión en la dirección axial (axonal) en sustancia blanca.

El único estudio hasta la fecha con análisis de parámetros de RM en pacientes con COVID-19 sugiere que estas consecuencias a largo plazo pueden estar relacionadas con alteraciones microestructurales y funcionales de la integridad cerebral, e influir en la etapa de recuperación de estos pacientes²². Se describieron en general parámetros de tensor de difusión más bajos en la sustancia blanca de los pacientes COVID-19 y volúmenes aumentados de hipocampo y circunvoluciones del cíngulo, que se pueden relacionar con la pérdida de olfato y de memoria meses después de la infección²².

En relación con la migraña, la cefalea más estudiada en la literatura, los valores de área de superficie y de volumen cortical de sustancia gris son opuestos con respecto a los hallados previamente en el grupo en la comparación entre pacientes con migraña y migraña crónica respecto a los controles sanos. Por otro lado, los parámetros de difusión AD y RTPP para la sustancia blanca, muestran también una tendencia opuesta si se comparan con los obtenidos en el grupo entre migraña crónica y controles sanos.

El uso del procesamiento avanzado de las secuencias de resonancia magnética está mucho más extendido en el estudio de las cefaleas primarias, especialmente en el cerebro del paciente con migraña²⁸. En un estudio realizado por este equipo, se han descrito alteraciones significativas estructurales en los pacientes con migraña con respecto a la población sana. A nivel de la sustancia gris, la migraña se asocia a un aumento en la curvatura cortical y a disminuciones en el volumen de materia gris, grosor y área cortical. También se ha descrito una disminución generalizada del volumen de sustancia gris y del área en los pacientes con migraña crónica frente a aquellos con migraña episódica. A nivel de la sustancia blanca, los hallazgos sugieren diferencias estructurales globales entre la migraña episódica y la crónica. Los pacientes con migraña crónica podrían presentar deterioro de la integridad axonal en los primeros meses con respecto a los que tienen migraña episódica, lo que podría traducirse en una

serie de cambios plásticos adaptativos una vez estabilizado el estado de migraña crónica^{29,30}. A pesar de presentar en ocasiones un fenotipo similar a la migraña, la cefalea persistente tras COVID-19 parece estar relacionada con diferentes mecanismos fisiopatológicos respecto a la migraña crónica de acuerdo con los resultados representados.

También puede ser de utilidad en el estudio de las cefaleas secundarias. Varios estudios de RM han caracterizado los cambios estructurales y funcionales asociados a la cefalea postraumática³¹ en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve, observándose una disminución del volumen de materia gris a nivel temporalopercular izquierdo, temporal-parietal, circunvolución frontal media/superior derecha y anteroparietal. Curiosamente, los cambios observados son bastantes similares a los obtenidos en los pacientes con migraña.

El avance de esta investigación radica en haber hallado alteraciones a nivel de sustancia gris y de sustancia blanca en el cerebro de aquellos pacientes con cefalea por COVID-19 con respecto a la población sana, que pueden “justificar” el carácter persistente de su cefalea. Otras líneas futuras de investigación pueden centrarse en estudiar si hay cambios de conectividad funcional o estructural en los pacientes con cefalea COVID-19 persistente, como se ha reportado en los pacientes con migraña en un estudio recientemente publicado por este mismo equipo³². 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, un tamaño muestral reducido. Otra limitación es que el hecho de tratarse de resultados en un solo centro podría no permitir extrapolar estos resultados a otros ámbitos. Será necesario seguir a estos pacientes en el tiempo para evaluar si estos cambios observados persisten o no.

8. CONCLUSIONES

- Encontramos hallazgos radiológicos mediante RM que podrían justificar la persistencia de la cefalea en aquellos pacientes con COVID-19.
- Analizando sustancia gris y sustancia blanca con RM en los pacientes con cefalea persistente asociada a COVID-19, hay dos parámetros corticales para la sustancia gris y dos parámetros de difusión para la sustancia blanca que muestran, curiosamente, una tendencia opuesta a la que en trabajos previos de nuestro grupo hemos observado al comparar migrañosos y controles.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Divani AA, Andalib S, Biller J, et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20: 60.
2. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, et al. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* 2020; m3862.
3. Ezpeleta D, García Azorín D, Sociedad Española de Neurología. Manual COVID-19 para el neurólogo general. San Sebastián de los Reyes, Madrid: SEN, Sociedad Española de Neurología, http://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf (2020, accessed 18 March 2021).
4. Niazkar HR, Zibaee B, Nasimi A, et al. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci* 2020; 41: 1667–1671.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
6. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología (SEN) 2020: <https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf>.
7. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, et al. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia* 2020; 40: 1422–1431.
8. Ospina C, Volcy M. Enfoque del paciente con cefalea en tiempos de covid-19. *Acta Neurol Colomb* 2020; 36: 27–38.
9. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache_2020*; 60: 1422–1426.
10. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *JCM* 2020; 9: 941.

11. Trigo López J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia* 2020; 40: 1432–1442.
12. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The J_Heart and Lung Transplant* 2020; 39: 405–407.
13. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2020; 21: 94.
14. Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, et al. Deep Phenotyping of Headache in Hospitalized COVID-19 Patients via Principal Component Analysis. *Front Neurol* 2020; 11: 583870.
15. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J_ Neurol_ Sci* 2020; 419: 117163.
16. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2020; 60: 1415–1421.
17. Cobeñas R, Aguilar M, Aranguren J, et al. Cefalea... ¿y algo más? Neuroimágenes en el estudio de la cefalea. *Revista Argentina de Radiología* 2016; 80: 192–203.
18. Rivera DM, Puentes S, Caballero L. Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. *Univ Med* 2011; 52: 292–306.
19. de la Iglesia-Vayá M, Molina-Mateo J, Escarti-Fabra MJ, et al. Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnética para el estudio de la conectividad cerebral. *Radiología* 2011; 53: 236–245.
20. Loiza SC, Filippon VFC. PRINCIPIOS BÁSICOS DE RM: LO QUE TODO RADIÓLOGO DEBE CONOCER PARA SU PRÁCTICA DIARIA. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM): <https://www.seram.es>.
21. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, et al. Alternative Microstructural Measures to Complement Diffusion Tensor Imaging in Migraine Studies with Standard MRI Acquisition. *Brain Sci* 2020; 10: 711.

22. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine* 2020; 25: 100484.
23. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006; 31: 968–980.
24. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, et al. Fiber Tract–based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology* 2004; 230: 77–87.
25. Aja-Fernández S, de Luis-García R, Afzali M, et al. Micro-structure diffusion scalar measures from reduced MRI acquisitions. *PLoS ONE* 2020; 15: e0229526.
26. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 2006; 31: 1487–1505.
27. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995; 57: 289–300.
28. Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical* 2017; 14: 130–140.
29. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, et al. Gray Matter Structural Alterations in Chronic and Episodic Migraine: A Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study. *Pain Medicine* 2020; 21: 2997–3011.
30. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, et al. White matter changes in chronic and episodic migraine: a diffusion tensor imaging study. *J Headache Pain* 2020; 21: 1.
31. Burrowes SAB, Rhodes CS, Meeker TJ, et al. Decreased grey matter volume in mTBI patients with post-traumatic headache compared to headache-free mTBI patients and healthy controls: a longitudinal MRI study. *Brain Imaging and Behavior* 2020; 14: 1651–1659.
32. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, et al. Structural connectivity alterations in chronic and episodic migraine: A diffusion magnetic resonance imaging connectomics study. *Cephalalgia* 2020; 40: 367–383.

ANEXOS

1. ADQUISICIÓN RM

Se empleó la unidad Philips Achieva 3T (Philips Healthcare, Best, Países Bajos) del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid. En la adquisición se hizo uso de una antena craneal de 32 canales. Los datos de los controles fueron adquiridos entre junio de 2015 y marzo de 2018, mientras que los datos de los pacientes se adquirieron entre noviembre de 2020 y febrero de 2021. Para el análisis con parámetros cuantitativos, se utilizaron las modalidades de RM ponderadas en T1 y difusión.

Para las imágenes anatómicas ponderadas en T1, se realizó una adquisición tridimensional con los siguientes parámetros: secuencia Turbo Field Echo, tiempo de repetición (TR) = 8,1 ms, tiempo de eco (TE) = 3,7 ms, *flip angle* = 8°, matriz de tamaño 256 x 256, resolución espacial de 1x1x1 mm³ y 170 cortes sagitales para cubrir el cerebro completo.

Los parámetros de la RM ponderada en difusión fueron: TR = 9000 ms, TE = 86 ms, *flip angle* = 90°, 61 direcciones diferentes de gradiente de difusión, un volumen basal, b-valor = 1000 s/mm², matriz de tamaño 128 x 128, resolución espacial de 2 x 2 x 2 mm³ y 66 cortes axiales cubriendo el cerebro completo.

Todas las adquisiciones se obtuvieron en una única sesión, empezando por las imágenes ponderadas en T1 seguidas por las ponderadas. El tiempo aproximado de adquisición de las dos secuencias fue 18 minutos, divididos en seis minutos para la RM ponderada en T1 y 12 minutos para la RM de difusión.

2. SECCIONES DE SUSTANCIA GRIS

La subdivisión de regiones se realizó según el atlas de Desikan-Killiany¹ con el software Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

Regiones corticales

De cada segmento mencionado, se medirá tanto la región correspondiente en el hemisferio derecho, como en el izquierdo.

1. Corteza del surco temporal superior
2. Corteza caudal cingulada anterior
3. Corteza caudal medial frontal

4. Corteza cuneiforme
5. Corteza entorrinal
6. Corteza fusiforme
7. Corteza infero-parietal
8. Corteza infero-temporal
9. Corteza del istmo del giro cingulado
10. Corteza latero-occipital
11. Corteza latero-orbitofrontal
12. Corteza del giro lingual
13. Corteza medial orbito-frontal
14. Corteza medial temporal
15. Corteza parahipocampal
16. Corteza paracentral
17. Corteza pars opercularis
18. Corteza pars ocularis
19. Corteza pars triangularis
20. Corteza pericalcarina
21. Corteza postcentral
22. Corteza posterior cingulada
23. Corteza precentral
24. Corteza precuneus
25. Corteza rostral anterior cingulada
26. Corteza rostral medial frontal
27. Corteza frontal superior
28. Corteza superior parietal
29. Corteza superior temporal
30. Corteza supramarginal
31. Corteza del polo frontal
32. Corteza del polo temporal
33. Corteza transverso-temporal
34. Corteza ínsula

Regiones subcorticales

1. Tálamo
2. Núcleo caudado
3. Putamen
4. Globo pálido

5. Hipocampo
6. Amígdala
7. Núcleo accumbens

3. TRACTOS DE SUSTANCIA BLANCA

El atlas usado para definir los tractos de sustancia blanca fue el Johns Hopkins University ICBM-DTI-81 White Matter Atlas², considerando un total de 48 regiones.

1. Pedúnculo cerebeloso medio
2. Tracto del cruce pontino (parte del pedúnculo cerebeloso medio)
3. Genu del cuerpo calloso
4. Cuerpo de cuerpo calloso
5. Esplenio del cuerpo calloso
6. Fórnix (columna y cuerpo de fórnix)
7. Tracto corticoespinal derecho
8. Tracto corticoespinal izquierdo
9. Lemnisco medial derecho
10. Lemnisco medial izquierdo
11. Pedúnculo cerebeloso inferior derecho
12. Pedúnculo cerebeloso inferior izquierdo
13. Pedúnculo cerebeloso superior derecho
14. Pedúnculo cerebeloso superior izquierdo
15. Pedúnculo cerebral derecho
16. Pedúnculo cerebral izquierdo
17. Extremidad anterior de la cápsula interna derecha
18. Extremidad anterior de la cápsula interna izquierda
19. Extremidad posterior de la cápsula interna derecha
20. Extremidad posterior de la cápsula interna izquierda
21. Parte retrolenticular de la cápsula interna derecha
22. Parte retrolenticular de la cápsula interna izquierda
23. Corona anterior radiata derecha
24. Corona anterior radiata izquierda
25. Corona superior radiata derecha
26. Corona superior radiata izquierda
27. Corona posterior radiata derecha
28. Corona posterior radiata izquierda
29. Radiación talámica posterior (incluye radiación óptica) derecha

30. Radiación talámica posterior (incluye radiación óptica) izquierda
31. Estrato sagital (incluye el fascículo longitudinal inferior y el fascículo fronto-occipital inferior) derecho
32. Estrato sagital (incluye el fascículo longitudinal inferior y el fascículo fronto-occipital inferior) izquierdo
33. Cápsula externa derecha
34. Cápsula externa izquierda
35. Cíngulo (giro cingulado) derecho
36. Cíngulo (giro cingulado) izquierdo
37. Cíngulo (hipocampo) derecho
38. Cíngulo (hipocampo) izquierdo
39. Estría terminal (no se puede resolver con la resolución actual) derecha
40. Estría terminal (no se puede resolver con la resolución actual) izquierda
41. Fascículo longitudinal superior derecho
42. Fascículo longitudinal superior izquierdo
43. Fascículo fronto-occipital superior (podría ser una parte de la cápsula interna anterior) derecho
44. Fascículo fronto-occipital superior (podría ser una parte de la cápsula interna anterior) izquierdo
45. Fascículo uncinado derecho
46. Fascículo uncinado izquierdo
47. Tapetum derecho
48. Tapetum izquierdo

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006; 31: 968–980.
2. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, et al. Fiber Tract–based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology* 2004; 230: 77–87.

5. AGRADECIMIENTOS

Este Trabajo de Fin de Grado ha contado con el apoyo del Laboratorio de Técnicas Instrumentadas (LTI) de la Universidad de Valladolid y de todo el personal de la RM de la UVa.

CEFALEA PERSISTENTE RELACIONADA CON COVID-19: NEUROIMAGEN AVANZADA

Autora: Beatriz Muñoz Martínez Tutores: Ángel L. Guerrero Peral y Álvaro Planchuelo Gómez Curso: 2020/2021

Objetivos

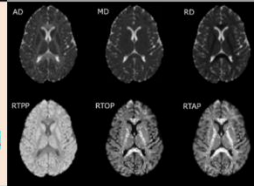
- Establecer diferencias entre pacientes con cefalea COVID-19 persistente y una población control en parámetros de: sustancia gris y sustancia blanca.

Material y métodos

- Estudio observacional prospectivo de casos y controles: 10 pacientes con cefalea COVID-19 persistente y 10 controles sanos.
- Obtención de imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 y ponderadas en difusión.
- Parámetros analizados:
 - Medidas escalares de difusión
 - Valores de morfometría de sustancia gris.

DTI

AMURA



Conclusiones

- Encontramos hallazgos radiológicos mediante RM que podrían justificar la persistencia de la cefalea en aquellos pacientes con COVID-19.
- Analizando sustancia gris y sustancia blanca con RM en los pacientes con cefalea persistente asociada a COVID-19, hay dos parámetros corticales para la sustancia gris y dos parámetros de difusión para la sustancia blanca que muestran, curiosamente, una tendencia opuesta a la que en trabajos previos de nuestro grupo hemos observado al comparar migrañosos y controles.

Resultados

★ p-valor < 0,05

Sustancia blanca

Tracto de sustancia blanca	P-valor mínimo (FWE-corrected)	Volumen (mm ³)	Coordenada del pico MNI (mm) (x, y, z)
Fascículo longitudinal superior D (L)	0.0210.026	9955	(12,2,261) (-20,22,35)
Corona radiata anterior D	0.019	226	(28,13,22)
Corona radiata superior D (L)	0.0150.025	442042	(26,3,25) (-27,-11,26)
Corona radiata posterior I	0.036	39	(24,-26,32)
Cápsula externa I	0.042	38	(26,6,16)
Extremidad posterior de la cápsula externa D	0.041	141	(-23,-13,13)

La columna Volumen representa el volumen de la región del atlas con resultados significativos. En esta tabla no se incluyeron regiones con un volumen igual o inferior a 30 mm³.

★ p-valor < 0,05

Sustancia gris

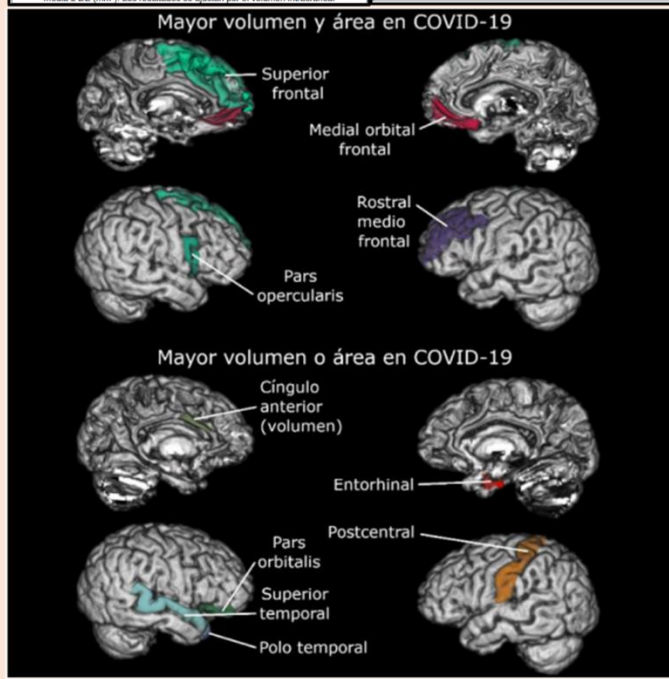
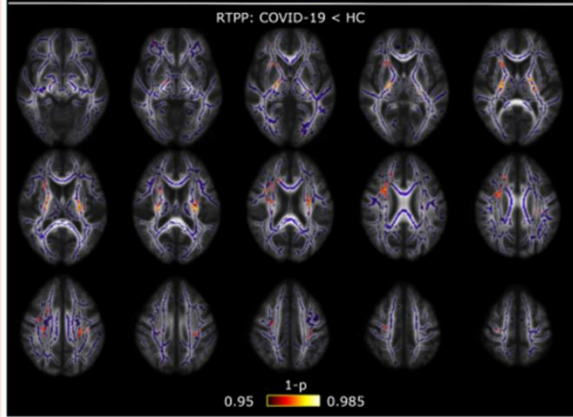
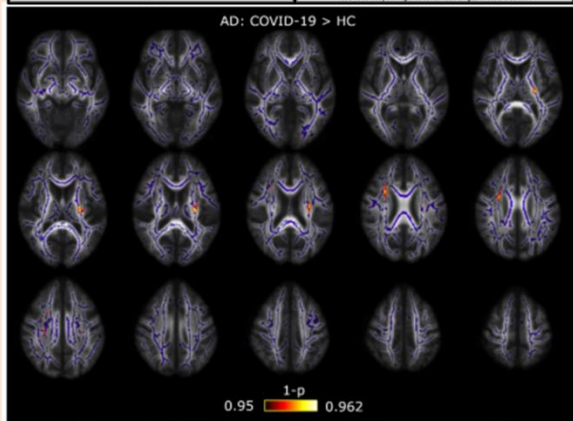
Región de sustancia gris	Volumen sustancia gris COVID-19	Volumen sustancia gris grupo control	P-valor ajustado FDR
I Corteza frontal orbitaria medial	4618 ± 314	3919 ± 472	0.020
I Circunvolución frontal media rostral	14241 ± 1126	12042 ± 1843	0.020
D Circunvolución cingulada anterior caudal	1977 ± 209	1583 ± 242	0.020
D Corteza frontal orbitaria medial	5005 ± 348	4386 ± 464	0.020
D Pars opercularis	3761 ± 442	3127 ± 372	0.036
D Circunvolución frontal superior	20048 ± 1965	17047 ± 2244	0.025
D Polo temporal			

La columna Volumen representa el volumen de la región del atlas con resultados significativos. En esta tabla no se incluyeron regiones con un volumen igual o inferior a 30 mm³.

Tracto de materia blanca	P-valor mínimo (FWE-corrected)	Volumen (mm ³)	Coordenada del pico MNI (mm) (x, y, z)
Fascículo longitudinal superior D (L)	0.0210.026	9955	(12,2,261) (-20,22,35)
Corona radiata anterior D	0.019	226	(28,13,22)
Corona radiata superior D (L)	0.0150.025	442042	(26,3,25) (-27,-11,26)
Corona radiata posterior I	0.036	39	(24,-26,32)
Cápsula externa I	0.042	38	(26,6,16)
Extremidad posterior de la cápsula externa D	0.041	141	(-23,-13,13)

Regiones sustancia gris	Área de superficie COVID-19	Área de superficie grupo control	Adjusted p-value (FDR)
I corteza entorhinal	442 ± 48	344 ± 51	0.009
I Corteza frontal orbitaria medial	1817 ± 115	1549 ± 168	0.009
I Circunvolución poscentral	3798 ± 204	3470 ± 256	0.020
I Circunvolución frontal media rostral	5682 ± 279	4824 ± 594	0.009
I Corteza frontal orbitaria medial	1930 ± 115	1694 ± 129	0.009
D Pars opercularis	1353 ± 168	1154 ± 104	0.036
D Pars orbitalis	809 ± 62	710 ± 76	0.036
D Circunvolución frontal superior	6818 ± 669	5710 ± 532	0.009
D Circunvolución temporal superior	3499 ± 324	3037 ± 257	0.020
D Polo temporal	467 ± 31	391 ± 53	0.011

FDR = False-discovery rate. I = izquierda, D = derecha. Los valores se expresan como media ± DE (mm²). Los resultados se ajustan por el volumen intracraneal.



Bibliografía

- Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero AL, et al. Alternative Microstructural Measures to Complement Diffusion Tensor Imaging in Migraine Studies with Standard MRI Acquisition. Brain Sci 2020; 10: 711.
- Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. Neuroimage 2006; 31: 1487- 1505.
- Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. ClinicaL Medicine 2020; 25: 100484.

Agradecimientos

Este Trabajo de Fin de Grado ha contado con el apoyo del Laboratorio de Técnicas Instrumentadas (LTI) de la Universidad de Valladolid y de todo el personal de la RM de la UVa.