



---

**Universidad de Valladolid**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**CEFALEA COVID-19 PERSISTENTE DURACIÓN E IMAGEN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**AUTORA:**

Yolanda Álvarez Colmenero

**TUTORES:**

Dr. David García Azorín

Dr. Ángel L. Guerrero Peral

Álvaro Planchuelo Gómez

CURSO ACADÉMICO 2021-2022

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3-4
HIPÓTESIS.....	4
OBJETIVOS.....	4
MÉTODOS.....	4-7
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	4
PARTICIPANTES.....	4- 5
MUESTREO.....	5
INTERVENCIÓN.....	6
VARIABLES.....	6
ADQUISICIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA Y PROCESAMIENTO.....	6
ASPECTOS ÉTICOS.....	6
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
RESULTADOS.....	7-15
DISCUSIÓN.....	15-17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	18-19
AGRADECIMIENTOS.....	20
ANEXO.....	20-26
PÓSTER.....	27

## **RESUMEN**

### **Introducción y objetivos**

La cefalea es uno de los primeros síntomas de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y persiste en un importante porcentaje de la población. Su fenotipo ha sido definido como una cefalea de predominio frontal, opresiva, de intensidad moderada-severa y con características comunes a la migraña. En este estudio pretendemos evaluar la presencia de cambios en sustancia gris y blanca en pacientes con cefalea postCOVID-19, evaluados mediante Resonancia Magnética, respecto de controles sanos.

### **Metodología**

Se realizó un estudio observacional analítico con diseño de casos y controles, anidado en una cohorte prospectiva. Se incluyeron pacientes con cefalea persistente postCOVID-19 que no tuviesen antecedentes de cefalea previa a la infección por COVID-19. Los controles fueron pacientes escaneados antes de pandemia, sin antecedentes de cefalea previa. Se obtuvieron datos de sustancia gris y blanca mediante RM de 3 Teslas.

### **Resultados**

Se incluyeron 42 pacientes y 42 controles. La edad media fue de 42,21 años (DE 10,49) años, siendo 32 (76,2%) mujeres. El fenotipo mostró un dolor opresivo 30 (71,40%), holocraneal 33 (78,6%), intensidad de 7 según la Escala Visual Analógica (EVA). En la sustancia blanca obtuvimos resultados significativos en FA (anisotropía fraccional), siendo menor en pacientes que en controles en 15 regiones de interés; y en RD (difusividad radial) que es mayor en pacientes que en controles en 3 regiones de interés. En la sustancia gris también obtuvimos resultados significativos en el grosor cortical que en pacientes es menor que en controles en la porción orbitaria derecha; y en volumen en 4 regiones también menor en casos que en controles.

### **Conclusiones**

Se observaron cambios estructurales a nivel de la sustancia gris y sustancia blanca en pacientes con cefalea postCOVID-19. Dichas alteraciones podrían asociarse a la persistencia de la cefalea una vez resuelta la infección.

### **Palabras clave**

Cefalea postCOVID-19 persistente, neuroimagen, anisotropía fraccional, difusividad radial, sustancia gris, sustancia blanca.

## INTRODUCCIÓN

La clínica producida por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es heterogénea, con predominio inicial de los síntomas respiratorios y siendo los síntomas neurológicos frecuentes durante la infección<sup>1</sup>. Los síntomas neurológicos más presentes son anosmia, ageusia, cefalea y mialgias<sup>2,3</sup>. La cefalea es uno de los síntomas no respiratorios más frecuentes en la infección por COVID-19 presentándose en un porcentaje que varía entre el 14 y el 70% de las series de pacientes. En el área este de Valladolid, se evaluó la presencia de cefalea de manera sistemática en los primeros 2100 casos que se infectaron durante la pandemia, observándose en un 23% de los pacientes<sup>4</sup>.

La cefalea en el COVID-19 se presenta habitualmente de forma precoz, en las primeras 72 horas, pudiendo ser el primer síntoma de la infección<sup>4</sup>. En la mayoría de los pacientes la cefalea aparece de forma simultánea al resto de los síntomas de la infección<sup>2</sup>. El fenotipo clínico de esta cefalea por COVID-19 se caracteriza por una cefalea bilateral con predominio frontal, cualidad opresiva, intensidad media-grave y en algunos casos hipersensibilidad a estímulos<sup>5</sup>. Asimismo, la cefalea ocasionada por la infección por COVID-19 puede llegar a cumplir criterios de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-3) de la migraña en un 25% de los sujetos y de la cefalea tipo tensión en un 50% de los casos<sup>5</sup>.

Según la guía NICE el síndrome postCOVID-19 se define como el conjunto de signos y síntomas que persisten durante más de 12 semanas y que no se pueden explicar por un diagnóstico alternativo<sup>6</sup>. Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) indica que los síntomas pueden persistir durante más de cuatro las semanas tras la infección por COVID-19<sup>6,7</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como condición postCOVID-19 a la enfermedad sufrida por personas que han padecido la infección por COVID-19 durante al menos los 3 meses posteriores a la misma<sup>8</sup>.

La cefalea es uno de los síntomas más frecuentemente descritos por los pacientes afectados de síndrome post-COVID19. Entre un 8 y un 15% de los pacientes lo reportan<sup>9</sup>. En un estudio que evaluó 905 pacientes con cefalea durante la fase aguda de la infección por COVID-19 durante 9 meses, aproximadamente el 15% de estos seguía padeciendo cefalea a los 9 meses<sup>10</sup>.

Entre los posibles factores de riesgo de padecer cefalea postCOVID-19, presentar cefalea en la fase aguda de la enfermedad se asoció con una prevalencia mayor de

cefalea y fatiga en el síndrome postcovid<sup>11</sup>. También la presencia de síntomas típicos de migraña se asoció con esa mayor duración de la cefalea<sup>11</sup>. No obstante, en algunos pacientes con cefalea persistente relacionada con COVID-19 sin antecedentes previos de cefalea.

La resonancia magnética es una herramienta que permite el estudio del cerebro *in vivo*, aportando información valiosa sobre la fisiopatogenia de diferentes enfermedades<sup>12</sup>. Distintos estudios nos muestran cambios estructurales en pacientes migrañosos incluyendo cambios en sustancia blanca, cambios volumétricos en sustancia blanca, sustancia gris y conectividad<sup>13</sup>.

## Hipótesis

La persistencia de la cefalea tras la infección post-COVID podría asociarse a la presencia de cambios estructurales y de conectividad cerebral evaluables mediante resonancia magnética.

## Objetivos:

Los objetivos principales de este estudio son:

1. Analizar la presencia de alteraciones en la neuroimagen, como son: cambios en sustancia gris, sustancia blanca o conectividad, comparando pacientes que presentan cefalea COVID persistente, respecto de controles sanos.
2. Describir el fenotipo clínico de la cefalea persistente postCOVID-19.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio observacional analítico con diseño de casos y controles, anidado en una cohorte prospectiva. Se han seguido los criterios STROBE para la realización de estudios longitudinales<sup>14</sup>.

La población de estudio fueron personas que habían sobrevivido a la fase aguda de la infección COVID-19 del Área sanitaria Este de Valladolid.

### Participantes

#### Criterios de inclusión

- Edad superior a 18 años.

- Diagnóstico confirmado de infección COVID-19, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o serología IgM en pacientes con síntomas compatibles con COVID-19.
- Cefalea de nueva aparición durante el curso de la enfermedad.
- Persistencia de la cefalea durante al menos 3 meses.
- Persistencia o no resolución de la cefalea secundaria a infección por COVID-19, en el momento de la evaluación y realización de resonancia magnética.
- Firma del consentimiento informado.
- Adecuada comprensión del idioma castellano.

#### Criterios de exclusión

- Situación médica inestable.
- Alteraciones cognitivas previas, con dificultades de comunicación o alteración del lenguaje.
- Antecedentes de otras cefaleas primarias.
- Uso de fármacos con potencial efecto a nivel cerebral (entre otros: neurolépticos, antiepilépticos, barbitúricos, antidepresivos).
- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico moderado o grave.
- Antecedentes de enfermedades neurológicas o neuroquirúrgicas distintas de COVID-19.
- Presencia de síndromes dolorosos crónicos (fibromialgia).
- Uso de opiáceos o barbitúricos.
- Patologías o dispositivos que contraindiquen la realización de resonancia magnética.
- Embarazo o lactancia.
- Presencia de claustrofobia.
- Declinar en la participación.

#### **Muestreo**

Se evaluó sistemáticamente cada paciente hospitalizado en el Hospital clínico Universitario de Valladolid por COVID-19 desde el 8 de marzo del 2020 hasta el 11 de abril del 2020. Seguidamente se consideraron los pacientes diagnosticados durante el mismo periodo en todo el Área de Salud Valladolid Este. Finalmente, se evaluó la elegibilidad de aquellos pacientes remitidos a la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por cefalea postCOVID-19.

## **Intervención**

Se informó a los pacientes acerca el objetivo, y en aquellos que aceptaron participar, se revisó la elegibilidad de todos los casos consecutivos, y en aquellos pacientes que cumplían criterios, se realizó una entrevista estructurada, basada en estudios previos<sup>4</sup>. La encuesta se encuentra disponible en el ANEXO 1. Mediante una encuesta telefónica se recogieron las variables de estudio. Se realizó una resonancia magnética cerebral.

## **Variables**

Se incluyeron variables demográficas (sexo, edad en el momento del diagnóstico de la infección, país de procedencia), variables clínicas (antecedentes personales y familiares, características y topografía de la cefalea, síntomas acompañantes, intensidad del dolor, modificaciones del dolor), si tenían analítica realizada, si tuvieron neumonía, si necesitaron oxígeno y los tratamientos utilizados durante la infección y para la cefalea.

## **Adquisición de resonancia magnética y procesamiento**

Se empleó una resonancia magnética (RM) de 3 Teslas (Philips). Se empleó una secuencia Turbo Field Echo (TFE) con tamaño de matriz 256x256 y resolución espacial isotrópica de 1x1x1 mm<sup>3</sup> y cortes sagitales cubriendo todo el cerebro.

Se procesaron las imágenes de resonancia magnética anatómica T1 para obtener datos de curvatura cortical, grosor cortical, volumen de sustancia gris y área de superficie.

Se realizó segmentación de toda la corteza y regiones subcorticales mediante el programa FreeSurfer v6.0. El resultado fue un conjunto de 34 valores por parámetro y hemisferio, para cada uno de los cuatro parámetros indicados, de acuerdo con cada una de las 34 regiones segmentadas, de acuerdo con el atlas de Desikan-Killany, mas ocho valores de volumen por hemisferio cerebeloso y siete regiones subcorticales, para un total de 68 valores de curvatura, grosor y área, 84 valores de volumen de sustancia gris.

## **Aspectos éticos**

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación médica de Valladolid este (PI 22-2554). Todos los datos e información personal de los participantes que han sido recogidos en este estudio se han tratado de manera confidencial de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018. Los datos de nuestros participantes han sido anonimizados para velar en todo momento por su privacidad.

Se solicitó un consentimiento a todos los participantes en el que se les explicaba la naturaleza del estudio, los objetivos y todos aquellos aspectos relevantes.

## **Análisis estadístico**

Para el análisis de los datos hemos utilizado el programa informático Statistical Package for Social Sciences (SPSS®, versión 26.0)

Se han descrito las variables cuantitativas como media y desviación estándar si era una distribución normal y, como mediana y rango intercuartílico en caso de no ser normal. La normalidad se ha verificado mediante el test de Komogorov-Smirnov. En cuanto a las variables cualitativas, se han descrito mediante sus frecuencias absolutas y su intervalo de confianza.

Para las pruebas estadísticas de las variables cualitativas o tablas de contingencia 2x2 hemos utilizado la Chi-cuadrado de Pearson si era una distribución normal y sino, hemos utilizado el test no paramétrico de Fisher.

Para comparar medias de dos grupos de variables cuantitativas hemos usado la T-Student para muestras dependientes o independientes si eran valores de distribución normal y, la U-de Mann-Whitney si era no paramétrica. Hemos utilizado el análisis de la varianza de ANOVA si no hemos comparado medias de 3 o más grupos y, si era no normal utilizamos su alternativa Kruskal-Wallis.

Hemos considerado significación estadística cuando p valor es menor de 0,05 en los test de hipótesis.

## **RESULTADOS**

Tras aplicar los criterios de elegibilidad, 42 casos y 43 controles apareados constituyeron la muestra del estudio. No encontramos diferencias significativas de sexo y edad entre ambos grupos.

### **Variables demográficas**

La edad oscilaba entre los 19 y 59 años con una media de 42,21 (DE 10.49) años, siendo 32 (76,2%) mujeres. En cuanto al país de procedencia, 40/42 (95,2%) pacientes eran españoles y 2/42 (4,8%) eran de origen colombiano.

### **Variables clínicas**

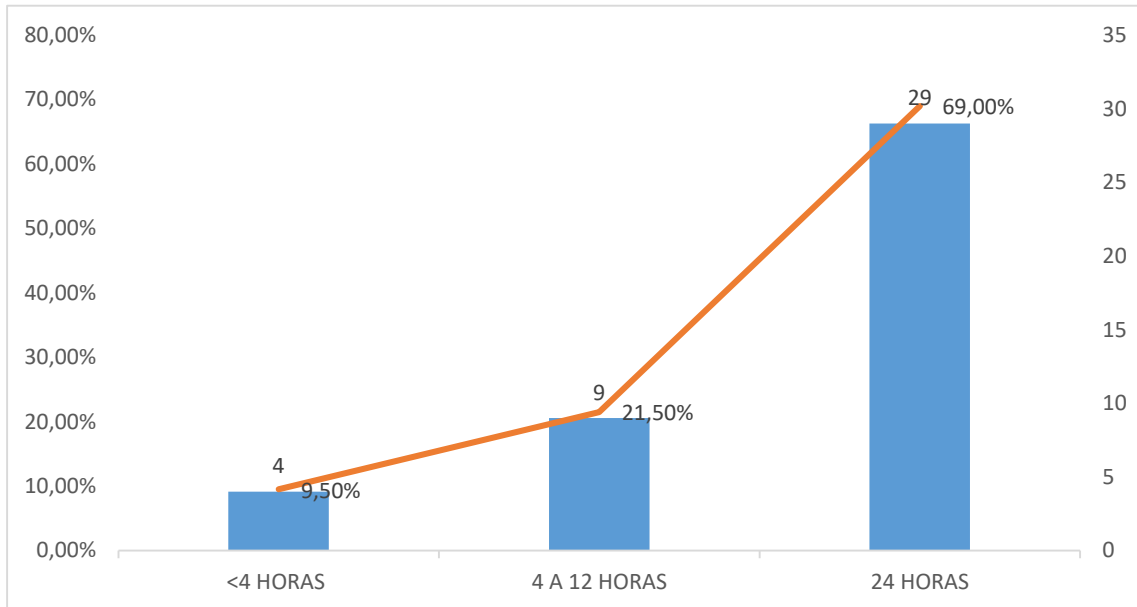
- Antecedentes familiares:

Seis (14.3%) pacientes tenían antecedentes familiares de cefalea y 8 (19.0%) pacientes de migraña.



- Duración cefalea:

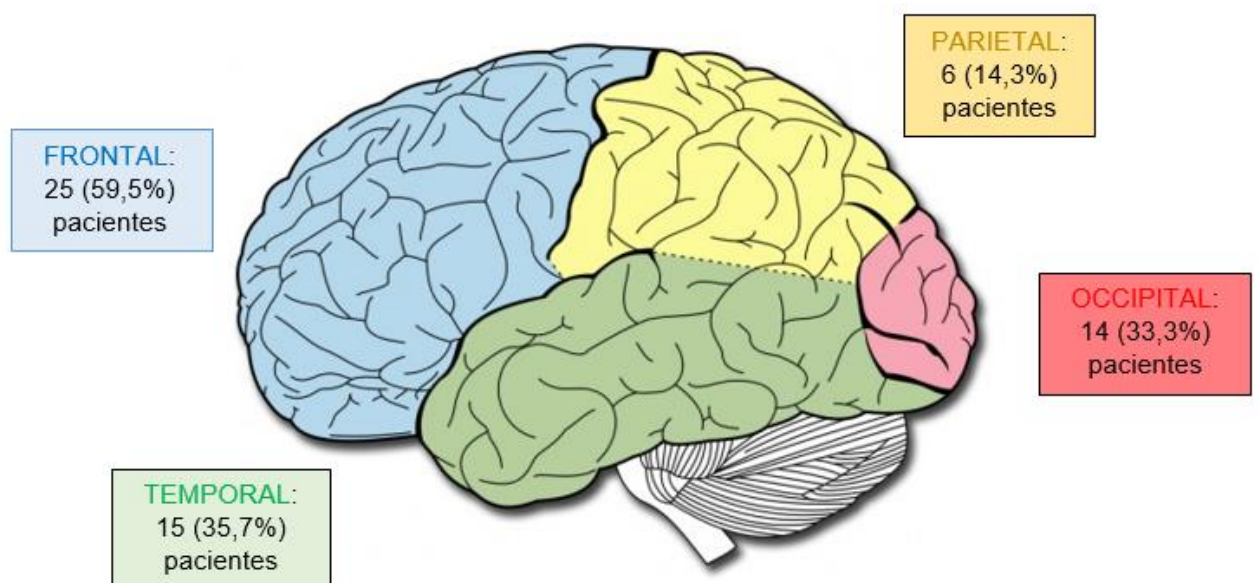
La duración de la cefalea se expresan en el figura 1. Se observó que mayoritariamente duraba las 24 horas del día: 29 (69,0%).



1 Duración de la cefalea. En el eje X se expresan las horas de duración y en el eje Y el porcentaje y el número de pacientes.

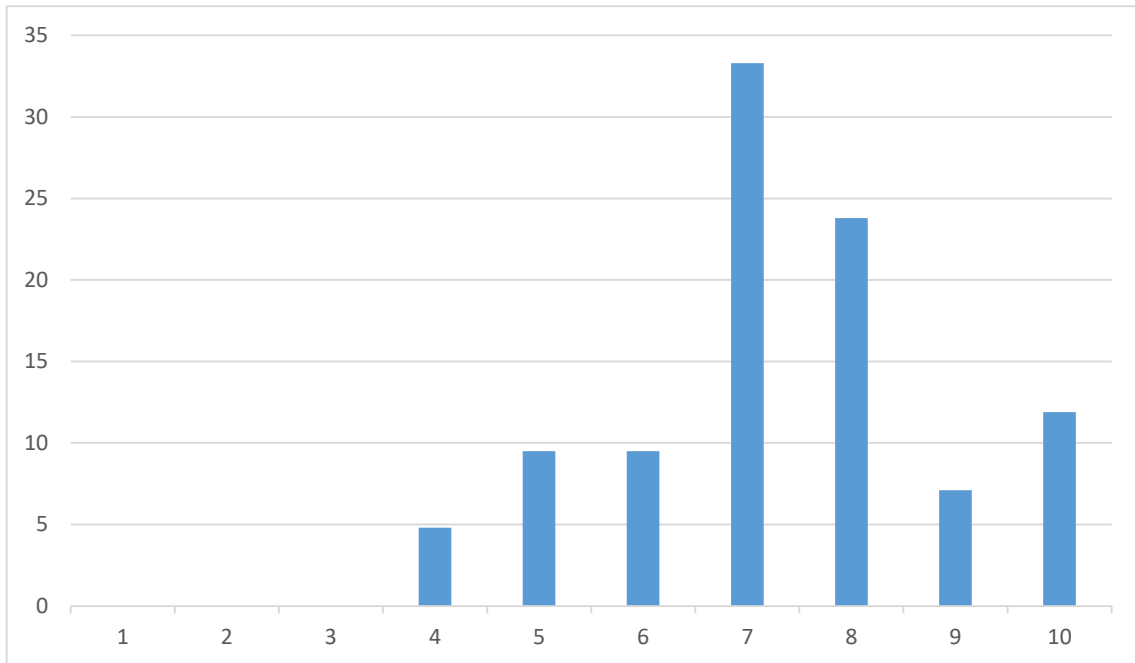
- Características cefalea:

La topografía del dolor la podemos ver en la figura 2, siendo esta predominantemente frontal 25 (59,5%). Localizaron el dolor holocranealmente 33 (78,6%) pacientes y hemicraneal 9 (21,4%) pacientes, de estos últimos, 3/9 (7,3%) fue hemicraneal derecha y 6/9 (14,3%) fue hemicraneal izquierda. En 10 (19,6%) de nuestros pacientes localizaban la cefalea en otra localización diferente (alternante, variable uni o bitemporal, etc.). Reportaron dolor periorcular 7 (17,1%) pacientes, en el vértex 3 (7,3%) pacientes, cervical 4 (9,8%) pacientes, en toda la superficie craneal 7 (17,1%) pacientes.



2 Topografía de la cefalea

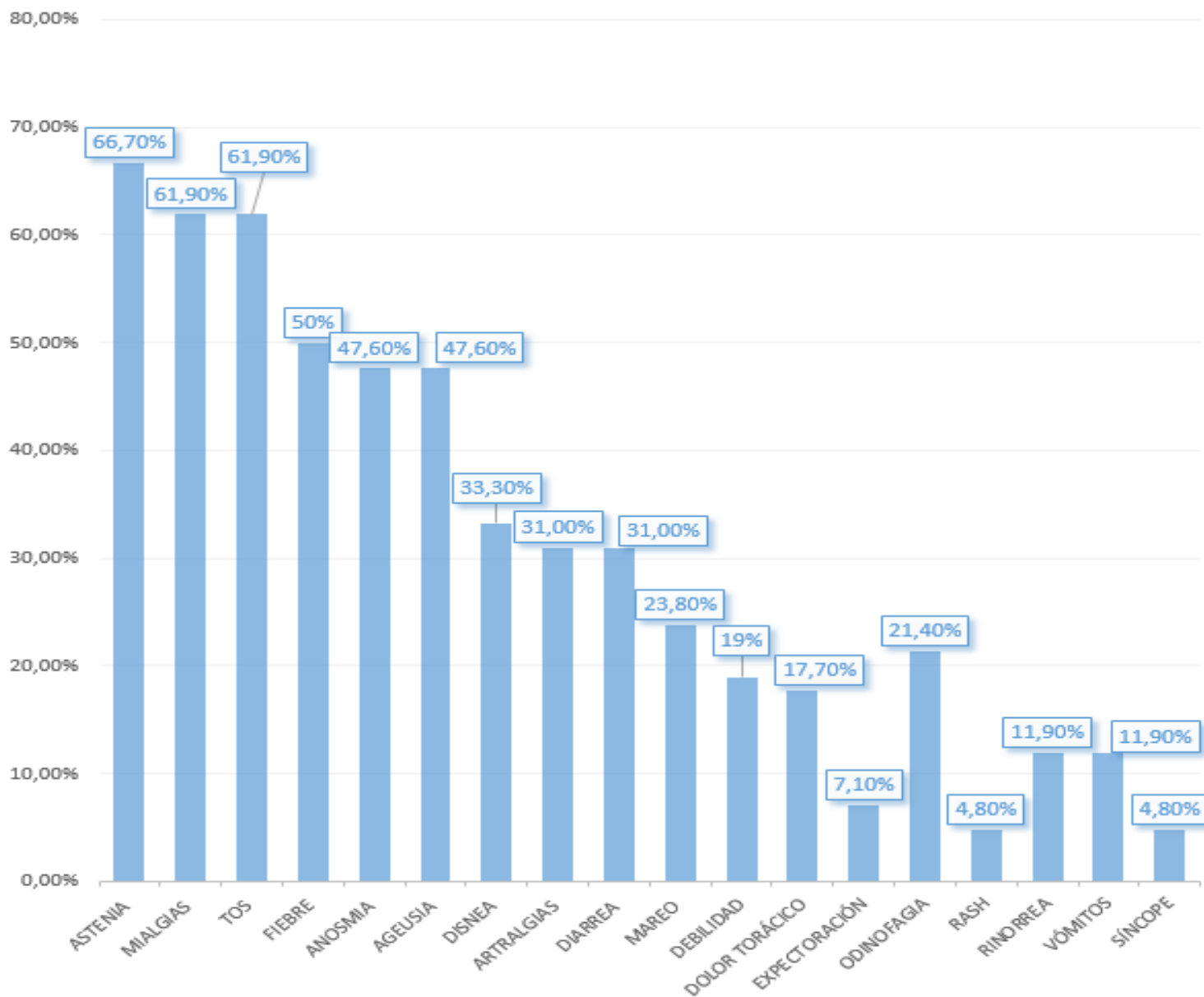
La intensidad del dolor fue de 7 (RIQ 1,25) sobre 10 en mediana. Se representa en la figura 3.



3. Intensidad del dolor de la cefalea COVID-19. En el eje X se representa la escala de intensidad EVA y en el eje Y el porcentaje de pacientes.

La cualidad del dolor fue descrita como tipo opresiva en 30 (71,4%), pulsátil 13 (31%), punzante 14 (33,3%) y urente en 1 (2,4%). Ninguno de nuestros pacientes presentó dolor tipo eléctrico y, en un caso definió el dolor como: “si fuera a estallar”.

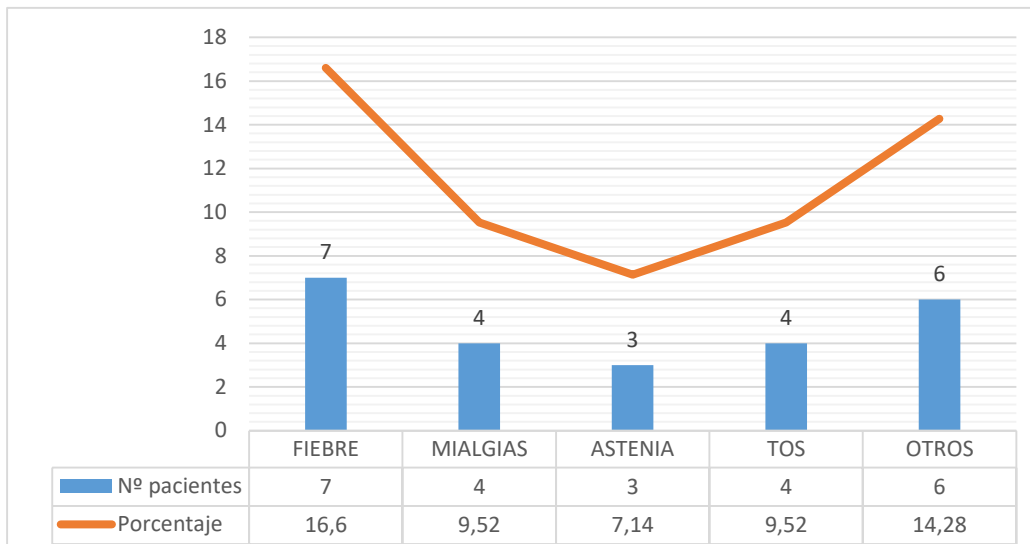
La sintomatología que acompañó a la cefalea de la infección se muestra en el figura 4. Los síntomas más prevalentes experimentados por más del 50% de los pacientes fueron astenia 28 (66,7%), 26 (61,9%), 26 (61,9%) y fiebre 21 (50,0%).



4. Sintomatología acompañante. en el eje X se muestran todos los síntomas que acompañaron a la cefalea y en el eje Y el porcentaje de pacientes.

Presentaron signos de alarma como son despertar por la noche 9 (22%) pacientes, ser el peor dolor de su vida 6 (14,3%) pacientes, no ceder con analgesia en 4 (9,5%), pacientes presentar confusión 3 (7,1%) pacientes, tener el pico máximo de intensidad en menos de un minuto 2 (4,8%) pacientes, pérdida de conocimiento 1 (2,4%) paciente.

El primer síntoma de la infección fue la cefalea en 24 (57,1%) pacientes. Cuando la cefalea no fue el primer síntoma de la infección, los síntomas de inicio más frecuentes se describen en la figura 5.



5. Primer síntoma de la infección por COVID-19 sin que sea cefalea. En el eje X se encuentran los primeros síntomas y en el eje Y el porcentaje de pacientes.

- Otros síntomas asociados:

Síntomas vegetativos		Número pacientes	Porcentaje
	Fotofobia	28	66,70%
	Fonofobia	24	57,10%
	Osmofobia	1	2,40%
Síntomas trigemino-autonómicos	Ojo rojo	2	4,8%
	Lagrimeo	5	11,9%
	Taponamiento de oídos	3	7,1%
	Moqueo	2	4,8
	Congestión nasal	2	4,8%
	Párpado caído	1	2,4%
Síntomas de aura	Hormigueos	4	9,5%
	Visión de destellos	4	9,5%
	Visión borrosa	3	7,1%
	Pérdida de sensibilidad	1	2,4%

<b>Modificaciones del dolor</b>				<b>Número pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>	
	<b>Con cambios de postura</b>	Presentando dolor	Bipedestación a supinación		2	4,8%
			Supinación a bipedestación		2	4,8%
		NO presentando dolor	Bipedestación a supinación		2	4,8%
			Supinación a bipedestación		2	4,98%
	<b>Con esfuerzos</b>	Toser			6	14,3%
		Estornudar			5	11,9%
		Tocarse la cara			4	9,5%
		Agacharse			4	9,5%
	<b>Con el movimiento</b>	Caminar			20	47,8%
Mover la cabeza en				21	50,0%	
Mover los ojos				18	42,9%	

Tabla 1 Otros síntomas acompañantes a la cefalea.

### Variables RMN:

Se analizaron estructuras de sustancia gris y blanca

#### 1. Sustancia gris (morfometría):

Tras la corrección por comparaciones múltiples, no se encontraron diferencias significativas de curvatura cortical, área de la superficie cortical, *pial surface* (se analizan el hemisferio derecho y el izquierdo) ni volumen subcortical.

Por otra parte, se hallaron menores valores de grosor en los pacientes en la porción orbitaria derecha.

Así mismo, se encontraron menores valores de volumen de sustancia gris en pacientes en cuatro regiones:

- Porción orbitaria izquierda.
- Porción orbitaria derecha.
- Giro fusiforme derecho.
- Polo frontal derecho.

**Tabla 2.** Regiones de sustancia gris con morfometría de sustancia gris con diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con cefalea COVID-19 persistente tras resolución de síntomas y controles sanos (HC).

<b>Región de sustancia gris</b>	<b>Grosor cortical (mm) pacientes con cefalea COVID-19</b>	<b>Grosor cortical (mm) sustancia gris controles</b>	<b>Test estadístico</b>
Porción orbitaria derecha	2.55 ± 0.15	2.67 ± 0.13	T= -3.96 P= 0.008
<b>Región de sustancia gris</b>	<b>Volumen de sustancia gris en pacientes con cefalea COVID-19</b>	<b>Volumen de sustancia gris en controles</b>	<b>Test estadístico</b>
Porción orbitaria izquierda	2161 ± 338	2395 ± 366	F(1,82) = 11.97, p = 0.029
Porción orbitaria derecha	2523 ± 331	2767 ± 455	F(1,82) = 10.22, p = 0.033
Giro fusiforme derecho	8346 ± 1023	9002 ± 1081	F(1,82) = 9.39, p = 0.033
Polo frontal derecho	1001 ± 157	1103 ± 161	F(1,82) = 9.94, p = 0.033

*2 Prueba t de Student no pareada de dos colas para varianzas iguales. Los datos están expresados como media ± desviación estándar. Todas las comparaciones de volumen de sustancia gris fueron realizadas usando ANCOVA, ajustando los resultados con el volumen intracraneal total. Todos los p-valores fueron ajustados siguiendo a False Discovery Rate procedure.*

## 2. Sustancia blanca (TBSS)

En el análisis de la sustancia blanca contamos con una muestra de 40 pacientes ( $43.7 \pm 10.3$  años; 29 mujeres) y 41 controles ( $40.8 \pm 9.9$  años; 30 mujeres) debido a errores de registro en dos pacientes y en dos controles. Pese a los errores, sigue sin haber diferencias significativas de sexo ni edad en nuestra muestra.

Tras el estudio de las imágenes por tensor de difusión se vieron dos medidas con resultados significativos:

- Anisotropía fraccional (FA): en pacientes con cefalea COVID persistente es menor que en los controles. Se encontraron 15 regiones de interés (ROIs), casi todas en el lado izquierdo.
- Difusividad radial (RD): en pacientes con cefalea COVID persistente es mayor que en los controles. En esta medida se encontraron 3 regiones de interés encontrándose todas en el lado izquierdo.

No se encontraron resultados significativos ni en la difusividad axial (AD) ni en la difusividad media (MD).

**Tabla 3.** Regiones de sustancia blanca del ICBM-DTI-81 atlas de sustancia blanca para las cuales se encontraron descenso significativo de valores de FA en pacientes con cefalea COVID 19 persistente comparados con controles.

Tractos de sustancia Blanca	p-valor mínimo (FWE-correctado)	Volumen (mm <sup>3</sup> )
Fascículo superior longitudinal L	.031	47
Cuerpo del cuerpo calloso	.034	103
Esplenio del cuerpo calloso	.034	423
Corona radiada anterior R	.042	230
Corona radiada anterior L	.030	196
Corona radiada superior L	.029	471
Corona radiada posterior L	.028	145
Cápsula externa L	.028	392

Segmento posterior de la cápsula interna L	.022	529
Parte retrolenticular de la cápsula interna L	.025	513
Segmento anterior de la cápsula interna L	.042	120
Estrato sagital L	.030	211
Radiación talámica posterior L	.027	132
Pedúnculo cerebral L	.026	170
Haz corticoespinal L	.046	122

3. FWE = Family-wise error (error tipo I); L = left (izquierda), R= right (derecha). La columna de volumen representa el volumen de la región del atlas con resultados significativos. Ninguna región con un volumen menor o igual a 30 mm<sup>3</sup> fue incluida en esta tabla.

**Tabla 4.** Regiones de sustancia blanca del ICBM-DTI-81 atlas de sustancia blanca para las cuales se encontraron incrementos de valor de RD en pacientes con cefalea COVID 19 persistente comparados con controles.

Tracto de material Blanca	p-valor mínimo (FWE-correctado)	Volumen (mm <sup>3</sup> )
Fascículo longitudinal superior L	.042	155
Corona radiada superior L	.043	367
Parte posterior de la cápsula interna L	.045	123

4. FWE = Family-wise error (error tipo I); L = left (izquierdo); R = right (derecho). La columna de volumen representa el volumen de la región del atlas con resultados significativos. Ninguna región con un volumen menor o igual a 30 mm<sup>3</sup> fue incluida en esta tabla.

## DISCUSIÓN:

En este estudio se evaluó la presencia de alteraciones en sustancia gris y sustancia blanca en pacientes con cefalea persistente post COVID-19. Se realizó un estudio prospectivo observacional con seguimiento de los pacientes a los 18 meses en que hemos visto una cefalea con predominio frontal opresiva y que persiste en el momento del estudio que asocia unos cambios determinados tanto en sustancia gris como en la blanca.



En cuanto a la sustancia gris, se evaluó la presencia de cambios en cinco modalidades: curvatura cortical, área de la superficie cortical, superficie pial, volumen cortical y grosor cortical. Se observó diferencias en el grosor cortical de la porción orbitaria derecha. Por otro lado, tras el estudio por tensor de difusión de la sustancia blanca se vieron cambios significativos en anisotropía fraccional y difusividad radial.

Otros estudios sobre las características de la cefalea postCOVID-19 han descrito a un fenotipo que es similar al que hemos visto en nuestros pacientes. Principalmente observamos que afecta a mujeres de edad media de 42 años que describían el dolor como holocraneal, frontal, opresivo, intenso y que asocia ciertos rasgos similares a la migraña. Un estudio que revisó 48 artículos publicados en la literatura científica identificó como manifestaciones neurológicas comunes la cefalea, anosmia, inyección conjuntival y ageusia<sup>15</sup>. En nuestro trabajo apreciamos que la cefalea era el primer síntoma en casi todos nuestros pacientes (57,1%), de la misma manera que la anosmia 21/42 (51.2%) era un rasgo común con 19/21 (46.3%) pacientes con una pérdida total de olfato.

La cefalea más estudiada con neuroimagen ha sido la migraña. En numerosos estudios se han observado cambios significativos en neuroimagen entre pacientes con migraña y controles sanos. Así, se ha observado que los pacientes migrañosos tenían un descenso de volumen de la materia gris en el giro inferior frontal bilateral, giro precentral derecho, giro medial frontal izquierdo y giro del cíngulo izquierdo<sup>16</sup>. También se han comunicado resultados similares al comparar pacientes con migraña con aura y sin aura, aquí vemos que hay disminuciones significativas en el volumen de la sustancia gris en pacientes migrañosos con aura frente a los que no presentan aura en el lóbulo frontal derecho. Asimismo, también se vio un menor volumen en cerebelo derecho, giro poscentral y precentral izquierdo, giro inferior frontal derecho, áreas 20-22 de Broadman izquierdas y giro lingual izquierdo en pacientes migrañosos sin aura<sup>17</sup>.

En relación al estudio de la sustancia blanca con la neuroimagen en pacientes con migraña también se han encontrado diferencias significativas. En un estudio de casos y controles se observó descenso en la difusividad axial entre pacientes con migraña crónica y episódica<sup>18</sup>. En nuestro trabajo hemos observado que el volumen de sustancia gris está disminuido en concreto en la porción orbitaria derecha e izquierda, en el giro fusiforme derecho y en el polo frontal derecho y, que la sustancia blanca presentaba disminución de valores de anisotropía fraccional pero no en la difusividad axial. Por esto, vemos que la migraña y la cefalea postCOVID-19 tienen características fenotípicas similares y, en cuanto a la neuroimagen también comparten cambios similares.

Un estudio retrospectivo analizó las manifestaciones de Resonancia Magnética de pacientes con COVID-19 entre el 23 de marzo de 2020 y el 24 de abril de ese mismo año. En este estudio se excluyeron pacientes con infartos isquémicos y tuvo una población mayoritariamente masculina 30/37 (81%) cuya principal manifestación clínica fue la alteración de la conciencia. Sus principales hallazgos se localizaban en el lóbulo temporal medial 16/37, lesiones no confluyentes multifocales hiperintensas en la sustancia blanca en FLAIR y secuencias de difusión<sup>19</sup>. Nuestro estudio, ha tenido una muestra algo superior (42 pacientes). Otras diferencias han sido que nuestra muestra ha sido mayoritariamente femenina 32/42 pacientes, siendo la manifestación clínica evaluada la cefalea.

Otro estudio que analizó los cambios microestructurales en pacientes con COVID-19 apreció cambios diferentes a los que hemos observado nosotros en este trabajo<sup>20</sup>. En este, utilizaron una población mayoritariamente masculina (56,67%) mientras que la nuestra es mayoritariamente femenina, la edad fue similar en ambos pero, los parámetros de estudio de sustancia gris y blanca fueron diferentes. En nuestro estudio la imagen nos mostró que tanto la sustancia gris como la blanca presentaban alteraciones tanto en grosor como volumen al comparar con el grupo control, sin que hubiera diferencias significativas en cuanto a sexo y edad entre ambos grupos. Obtuvimos unos valores disminuidos de volumen de sustancia gris así como disminución en la anisotropía fraccional mientras que la difusividad radial se encontraba aumentada. En otro estudio obtuvieron datos contrarios presentando un aumento de volumen de la sustancia gris, aumento de la anisotropía fraccional y descenso de la difusividad radial, axial y media (estos dos últimos parámetros no se encontraron alterados en nuestro estudio).

Como limitaciones de nuestro estudio tenemos un tamaño muestral pequeño lo que puede representar un sesgo. También al haber realizado la encuesta sobre las características de la cefalea COVID-19 tiempo después de padecer la infección podemos tener un sesgo de memoria. Además, al haber reclutado pacientes de un solo área de salud los resultados pueden no ser extrapolables a toda la población.

## CONCLUSIONES

Se observaron cambios estructurales a nivel cerebral, evaluados en sustancia gris y sustancia blanca en pacientes con cefalea persistente postCOVID-19. Estos cambios podrían asociarse a la persistencia de los síntomas. En cuanto a la sustancia gris, se observó disminución del grosor cortical respecto a los controles sanos, disminución del volumen de porción orbitaria izquierda y derecha, giro fusiforme derecho y polo frontal derecho. En el caso de la sustancia blanca, se observó disminución de la anisotropía fraccional y aumento de la difusividad radial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, 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.
2. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache* 2020;10.1111/head.13967.
3. Sampaio Rocha-Filho PA, Albuquerque PM, Carvalho LCLS, Dandara Pereira Gama M, Magalhães JE. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. *J Headache Pain* 2022;23:2.
4. García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep* 2021;11:14674.
5. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia* 2020;40:1432-42.
6. F.J. Carod-Artal. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *NEUROL* 2021; 72:384-396.
7. CDC. Afecciones posteriores al COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention 2022; Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
8. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).

9. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol* 2021;10.1111/ene.15040.
10. Garcia-Azorin D, Layos-Romero A, Porta-Etessam J, Membrilla JA, Caronna E, Gonzalez-Martinez A, et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia* 2022;03331024211068074.
11. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia* 2021;41:1332-41.
12. Chakravarty N, Senthilnathan T, Paiola S, Gyani P, Castillo Cario S, Urena E, et al. Neurological pathophysiology of SARS-CoV-2 and pandemic potential RNA viruses: a comparative analysis. *FEBS Lett* 2021;595:2854-71.
13. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;81:1260-8.
14. STROBE [Internet]. STROBE Available from: <https://www.strobe-statement.org/>.
15. S.A. Meo, A.A. Abukhalaf, A.A. Alomar, F. Al-Hussain. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and neurological manifestations in SARS-CoV-2 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (2): 1101-1108.
16. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis - ScienceDirect [Internet]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158217300190>
17. Bonanno L, Lo Buono V, De Salvo S, Ruvolo C, Torre V, Bramanti P, et al. Brain morphologic abnormalities in migraine patients: an observational study. *J Headache Pain* 2020;21:39.
18. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, de Luis-García R. White matter changes in chronic and episodic migraine: a diffusion tensor imaging study. *J Headache Pain* 2020;21:1.
19. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology* 2020;202222.
20. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine* 2020;25:100484.

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer la ayuda recibida por mis tutores, que se han involucrado durante todo este proceso y han corregido cada detalle del trabajo. También, a mi familia y amigos por todo el apoyo recibido durante la elaboración de este trabajo.

## ANEXOS

Encuesta telefónica sobre el fenotipo de la cefalea COVID-19:

- Iniciales
- NHC
- ¿Ha tenido cefalea?: desde el primer síntoma del coronavirus o la semana previa al diagnóstico hasta una semana tras resolución.
  - Si (1).
  - No (0).
- Procedencia española:
  - Si (1).
  - No (0). → explicar.
- Sexo:
  - Mujer (1).
  - Hombre (0).
- Edad en años al momento del coronavirus
- ¿Tenía antecedentes de dolores de cabeza antes de esta infección?
  - Si (1).
  - No (0).
  - Especificar cual:
    - Migraña:
      - Si (1).
      - No (0).
    - Cefalea tipo tensión:
      - Si (1).
      - No (0).
    - Otra cefalea:
      - Si (1).
      - No (0).
    - Especificar otra

- Quien le diagnosticó:
  - MAP
  - Neurólogo
  - Experto en cefaleas
  - Otro
- Cuanto se parece su cefalea habitual a la del coronavirus: 0-100
  - 0: nada
  - 100: igual
- Antecedentes familiares de cefalea en padres, hermanos, hijos
  - Si (1).
  - No (0).
- Antecedentes familiares de migraña en padres, hermanos, hijos
  - Si (1).
  - No (0).
- Fecha de inicio de síntomas: dd/mm/aa
- Fue el dolor de cabeza el primer síntoma
  - Si (1).
  - No (0).
- Si no fue, cual fue el primer síntoma
- Fecha inicio cefalea dd/mm/aa
- Fecha fin cefalea dd/mm/aa
- Fecha fin síntomas dd/mm/aa
- Perdida de olfato durante infección
  - Si (1).
  - No (0).
- Total o parcial
- Fecha de perdida de olfato
- Fecha de recuperación de olfato
- Cuantos días en total estuvo sin olfato
- Coincidiendo con la cefalea tuvo alguno de estos sintomas:
  - Artralgias
  - Astenia
  - Debilidad
  - Diarrea
  - Disnea
  - Dolor torácico
  - Expectoración

- Fiebre
- Anosmia
- Mareo
- Mialgias
- Odinofagia
- Rash
- Rinorrea
- Tos
- Vómitos
- Sincope
- Ageusia
- Otro
- Cuanto le duraba el dolor de cabeza → todo el día (24 horas)
- A qué hora empezaba el dolor
- Tenía más dolor en algún momento en concreto
- Intensidad del dolor 0-10
  - 0 nada
  - 10 el peor de mi vida
- Se acompañaba el dolor de alguno de los siguientes:
  - Despertar por la noche
  - Empeoramiento progresivo
  - No se quita con analgésicos
  - La peor de mi vida
  - Empieza súbitamente y llega al máximo en menos de un minuto
  - Confusión
  - Pérdida de conciencia
- Afectaba el dolor a ambos lados o era solo en uno
  - Toda la cabeza
  - Solo un lado (derecho o izquierdo)
  - Otro
- Zonas en las que tenía dolor
  - Frontal
  - Temporal
  - Parietal
  - Occipital
  - Periocular
  - Vértex

- Cervical
  - Toda la cabeza
- Como era la cualidad del dolor:
  - Opresivo
  - Pulsatil
  - Punzante
  - Eléctrico
  - Urente
  - Otro
- Cuando estaba con dolor, le molestaba alguno:
  - Luces
  - Olores
  - Sonidos
- Cuando estaba con dolor prefería estar tumbado:
  - Si (1).
  - No (0).
- Empeoraba su dolor al pasar de pie a tumbado:
  - Si (1).
  - No (0).
- Cuando estaba sin dolor aparecía al pasar de pie a tumbado:
  - Si (1).
  - No (0).
- Empeoraba su dolor al pasar de tumbado a de pie:
  - Si (1).
  - No (0).
- Cuando estaba sin dolor, aparecía el dolor al pasar de tumbado a de pie:
  - Si (1).
  - No (0).
- Cuando no estaba teniendo dolor aparecía al:
  - Toser
  - Estornudar
  - Tocarme la cara
  - Agacharme
- Empeoraba el dolor con el traqueteo de caminar:
  - Si (1).
  - No (0).
- Empeoraba el dolor al mover la cabeza:



- Si (1).
  - No (0).
- Empeoraba el dolor al mover los ojos hacia los lados:
  - Si (1).
  - No (0).
- Cuando tenía dolor tenía alguno de estos síntomas:
  - Náuseas
  - Vómitos
  - Sudoración
- Cuando tenía dolor tenía alguno de estos síntomas:
  - Ojo rojo
  - Lagrimeo
  - Moqueo
  - Congestión nasal
  - Parpado caído
  - Taponamiento de oído
- Cuando tenía dolor tenía alguno de estos síntomas:
  - Visión borrosa
  - Visión de destellos luminosos
  - Hormigueos
  - Pérdida de fuerza en alguna parte del cuerpo
  - Pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo
- Que tomo para el dolor:
  - Paracetamol
  - Ibuprofeno, dexketoprofeno, naproxeno, AAS
  - Metamizol
  - Triptanes
  - Tramadol
  - Otro
- Fecha de diagnóstico de COVID: dd/mm/aa
- Antecedentes de HTA:
  - Si (1).
  - No (0).
- Antecedentes de DM:
  - Si (1).
  - No (0).
- Antecedentes de tabaquismo (actual o últimos 6 meses):

- Si (1).
  - No (0).
- Comorbilidad cardiológica:
  - Si (1).
  - No (0).
- Comorbilidad neumológica:
  - Si (1).
  - No (0).
- Comorbilidad oncológica:
  - Si (1).
  - No (0).
- Comorbilidad neurológica:
  - Si (1).
  - No (0).
- Inmunosupresión:
  - Si (1).
  - No (0).
- Consumo habitual de IECA o ARAI:
  - Si (1).
  - No (0).
- Consumo habitual de AINE:
  - Si (1).
  - No (0).
- Consumo habitual de corticoides:
  - Si (1).
  - No (0).
- Tipo de diagnóstico
  - PCR
    - Faringoamigdalas
    - Esputo
  - Serología
  - Test rápido
  - Clínico
- Neumonía
  - Si (1).
  - No (0).
- Analítica

- Si (1).
  - No (0).
- Tratamiento recibido
  - Hidroxicloroquina
  - Azitromicina
  - Lopinavir/ritonavir
  - Corticoides
  - Tocilizumab
  - Otros
- Necesidad de Oxígeno
  - Si (1).
  - No (0).

# TRABAJO FIN DE GRADO

## CEFALEA COVID PERSISTENTE: DURACIÓN E IMAGEN



Universidad de Valladolid

Yolanda Álvarez Colmenero. Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina.  
Dr. David García Azorín. HCUV.  
Dr. Ángel L Guerrero. HCUV.  
Álvaro Planchuelo Gómez.

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La cefalea COVID-19 es uno de los primeros síntomas de la infección<sup>(1)</sup> y, persiste en un importante porcentaje de la población<sup>(2)</sup>. En este estudio pretendemos evaluar la presencia de cambios en sustancia gris y blanca en pacientes con cefalea postCOVID-19, evaluados mediante Resonancia Magnética, respecto de controles sanos.

### RESULTADOS

Tractos de sustancia Blanca	p-valor mínimo (FWE-correctado)	Volumen (mm <sup>3</sup> )
Fascículo superior longitudinal L	.031	47
Cuerpo del cuerpo caloso	.034	103
Espleno del cuerpo caloso	.034	423
Corona radiada anterior R	.042	230
Corona radiada anterior L	.030	196
Corona radiada superior L	.029	471
Corona radiada posterior L	.028	145
Cápsula externa L	.028	392
Segmento posterior de la cápsula interna L	.022	529
Parte retrolenticular de la cápsula interna L	.025	513
Segmento anterior de la cápsula interna L	.042	120
Estrato sagital L	.030	211
Radiación talámica posterior L	.027	132
Pedúnculo cerebral L	.026	170
Haz corticoespinal L	.046	122

Tabla 1 ROIs Sustancia Blanca de FA

Tracto de material Blanca	p-valor mínimo (FWE-correctado)	Volumen (mm <sup>3</sup> )
Fascículo longitudinal superior L	.042	155
Corona radiada superior L	.043	367
Parte posterior de la cápsula interna L	.045	123

Tabla 2 ROIs de Sustancia Blanca de RD

Región de sustancia gris	Grosor cortical (mm) pacientes con cefalea COVID-19	Grosor cortical (mm) sustancia gris controles	Test estadístico
Porción orbitaria derecha	2.55 ± 0.15	2.67 ± 0.13	T= -3.96 P= 0.008
Región de sustancia gris	Volumen de sustancia gris en pacientes con cefalea COVID-19	Volumen de sustancia gris en controles	Test estadístico
Porción orbitaria izquierda	2161 ± 338	2395 ± 366	F(1,82) = 11.97, p = 0.029
Porción orbitaria derecha	2523 ± 331	2767 ± 455	F(1,82) = 10.22, p = 0.033
Giro fusiforme derecho	8346 ± 1023	9002 ± 1081	F(1,82) = 9.39, p = 0.033
Polo frontal derecho	1001 ± 157	1103 ± 161	F(1,82) = 9.94, p = 0.033

Tabla 3. cambios en grosor y volumen de Sustancia Gris

1. Trigo J. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2022;11:94
2. García-Azorín D Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients. *Cephalalgia* 2022;03331024211068074.

### MÉTODOS

Estudio observacional analítico con diseño de casos y controles, anidado en una cohorte prospectiva. Se incluyeron 42 casos con cefalea COVID-19 persistente del Área Este de Valladolid. Se les realizó un cuestionario telefónico sobre el fenotipo de la cefalea basado en estudios previos (incluyendo variables demográficas y clínicas) y se realizó una resonancia magnética cerebral.

Fig 1 Topografía cefalea

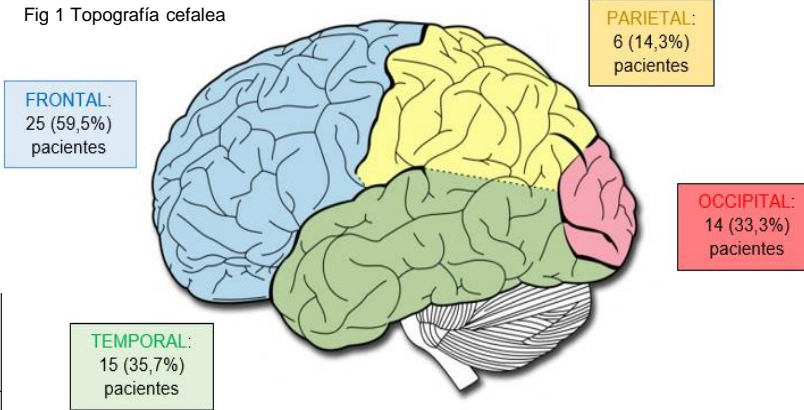


Fig 2 Intensidad cefalea

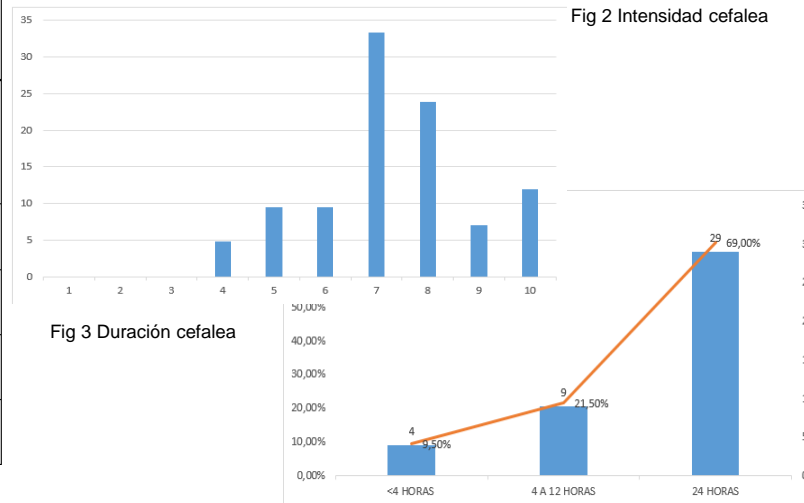
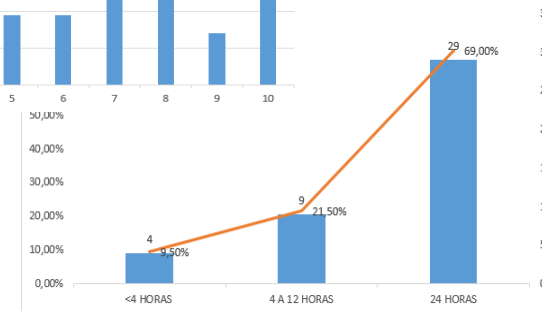


Fig 3 Duración cefalea



### CONCLUSIÓN

Hemos hallado en Resonancia Magnética alteraciones presentes en los pacientes que podrían asociarse a la persistencia de la cefalea una vez resuelta la infección.