



Universidad de Valladolid



CAMBIOS EN SUSTANCIA GRIS EN PACIENTES CON MIGRAÑA: ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA 2021-2022



AUTORA: Ginebra Marchante Reillo

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).
3. David García Azorín. LE Neurología HCUV.

ÍNDICE

1	RESUMEN	1
2	INTRODUCCIÓN	2
2.1	Definición de migraña	2
2.2	Prevalencia e impacto socioeconómico	2
2.3	Clasificación de migraña y factores de riesgo modificadores	2
2.4	Neuroimagen en migraña	3
3	HIPÓTESIS	5
4	OBJETIVO	5
5	METODOLOGÍA	5
5.1	Participantes.....	5
5.2	Adquisición de resonancia magnética.....	7
5.3	Procesamiento de imágenes	7
5.4	Análisis estadístico	8
6	RESULTADOS	9
7	DISCUSIÓN	14
8	LIMITACIONES	16
9	CONCLUSIONES	17
10	BIBLIOGRAFÍA	18
11	AGRADECIMIENTOS	19
12	ANEXOS	20

1 RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La migraña es una cefalea primaria muy prevalente que genera un gran número de años de vida vividos con discapacidad. La forma más leve de migraña es la Migraña Episódica (ME) que puede evolucionar a la forma más discapacitante Migraña Crónica (MC). El paso de ME a MC, así como la mejoría de MC a ME se ha asociado a varios factores modificadores y comorbilidades. Se han descrito cambios en neuroimagen avanzada que caracterizan a los pacientes con migraña respecto a una población control y diferencian a pacientes con ME y MC, pero se desconoce si los cambios clínicos que sufren estos pacientes a lo largo del tiempo se relacionan con cambios en el cerebro. El objetivo de este estudio es evaluar en pacientes con migraña los cambios en neuroimagen, en concreto en sustancia gris cerebral, mediante un estudio de análisis longitudinal.

METODOLOGÍA: Desde la Unidad de Cefaleas del Hospital clínico universitario de Valladolid, y entre un grupo de pacientes con migraña estudiados con Resonancia magnética (RM) cerebral en un proyecto previo, se completó seguimiento con un nuevo estudio de RM a 50 pacientes que inicialmente habían sido diagnosticados de MC y 36 de ME. Se recogieron las variables clínicas y demográficas de los pacientes, en el momento de la segunda adquisición, mediante la anamnesis telefónica y la revisión de la historia clínica. Las imágenes adquiridas mediante RM ponderada en T1 se procesaron para la obtención de parámetros cuantitativos de sustancia gris cerebral relacionados con la migraña. En concreto se analizaron cuatro parámetros que incluían: la curvatura cortical, el grosor cortical, el volumen de sustancia gris y el área de superficie de las diferentes regiones de sustancia gris.

RESULTADOS: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis longitudinal de los cuatro parámetros analizados. Se identificó un aumento de la curvatura cortical y una disminución del grosor cortical, área de superficie cortical y volumen de sustancia gris en los pacientes con migraña.

CONCLUSIÓN: Tanto el paso de migraña crónica a migraña episódica como la reducción de la frecuencia de cefalea/migraña se relacionan de forma estadísticamente significativa con los cambios morfológicos encontrados en la sustancia gris.

PALABRAS CLAVE: Migraña; Migraña crónica; Resonancia Magnética; Sustancia gris.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN DE MIGRAÑA

La migraña es una cefalea primaria definida como un dolor recurrente que se manifiesta con ataques de 4 a 72 horas de duración. Las características típicas de la cefalea son la localización unilateral, el carácter pulsátil, la intensidad moderada o grave, el empeoramiento con la actividad física rutinaria y la asociación con náuseas y/o vómitos y sensibilidad a estímulos (combinaciones variables de fotofobia, fonofobia y osmofobia) (1).

2.2 PREVALENCIA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO

Está documentado el enorme impacto personal y socioeconómico de la migraña. Las diferentes ediciones del *Global Burden of Disease Survey* de la Organización Mundial de la Salud han establecido que es el tercer trastorno más prevalente del mundo y una de las enfermedades que da lugar a mayor número de años vividos con discapacidad, sobre todo en los años centrales de la vida (2).

En Europa la prevalencia de la migraña es de en torno al 5-8 % de los varones y al 15-20 % de las mujeres (3). En cuanto a su impacto económico, la carga de la enfermedad y los costes derivados de la migraña están entre los más altos para los trastornos neurológicos. En nuestro país en la pasada década se cifró en un mínimo de 1000 millones de euros al año (4) y, recientemente, se ha calculado que el coste total sería de 5041 euros por paciente y año (4).

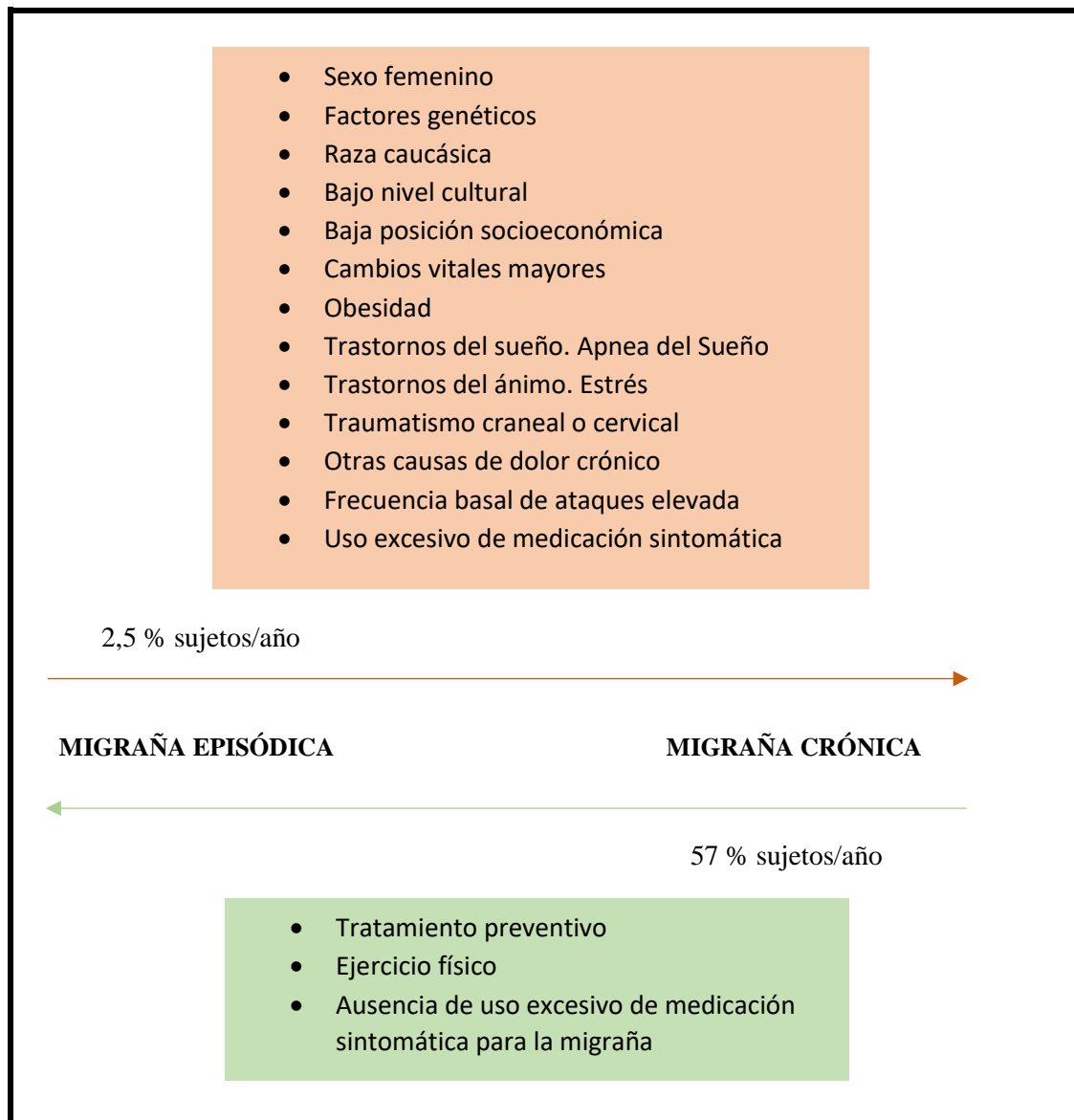
2.3 CLASIFICACIÓN DE MIGRAÑA Y FACTORES DE RIESGO MODIFICADORES

La Migraña Crónica (MC) se define como la presencia de cefalea 15 días o más al mes durante más de 3 meses. De estos días de cefalea, en al menos 8, el dolor debe presentar características migrañosas (1).

La Migraña Episódica (ME), por oposición, corresponde a pacientes con menos de 15 días de cefalea al mes. Aproximadamente el 2,5 % de las personas con ME progresan anualmente a MC (5). La prevalencia de MC oscila entre el 1-3 % de la población y produce de cuatro a seis veces más discapacidad, disminución de la productividad y alteración de la calidad de vida que la ME (6).

El desarrollo de MC a partir de ME se ha asociado con varios factores que aparecen en la FIGURA 1. Los pacientes con MC sufren otros dolores de forma crónica, ansiedad o depresión con una frecuencia 2-3 veces superior a aquellos con ME (5).

Figura 1. Factores de riesgo modificadores de migraña.



2.4 NEUROIMAGEN EN MIGRAÑA

Las pruebas de neuroimagen pueden aportar información de importancia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos del sistema nervioso central. En el caso de la migraña las pruebas de imagen estructural como la resonancia magnética (RM) estándar o la tomografía computarizada (TC) sirven para descartar la presencia de lesiones subyacentes, pero no aportan ningún criterio diagnóstico.

En investigación, la RM puede proporcionar información de interés en migraña. Para ello se pueden usar análisis avanzados de la señal estudiando en profundidad las propiedades de la sustancia gris, la sustancia blanca o la conectividad estructural. Además, los estudios de RM funcional pueden medir conectividad funcional entre las distintas localizaciones del cerebro (7).

En el análisis de la sustancia gris se han evaluado diferentes parámetros que describen su estructura y cuyos cambios podrían relacionarse con la migraña. Estos parámetros son la curvatura cortical, el grosor cortical, el volumen de sustancia gris y el área de superficie de las diferentes regiones de sustancia gris.

El análisis avanzado de la sustancia blanca (imágenes ponderadas en difusión -DWI-, tensor de difusión -DTI-, espectroscopia -SRM- y perfusión -PRM-) permite cuantificar el grado de anisotropía, propiedad del tejido cerebral que depende de la direccionalidad de las moléculas de agua y de la integridad de las fibras de la sustancia blanca. La direccionalidad del desplazamiento de moléculas de agua a lo largo de los axones de la sustancia blanca se puede representar en dos y tres dimensiones. Estas imágenes se denominan tractografías, en referencia a los tractos neuronales o conjuntos de axones, y utiliza técnicas de análisis de imágenes asistido por ordenador. La tractografía nos permite analizar la conectividad estructural entre las diferentes regiones del cerebro (8).

Hasta este momento, las principales aportaciones sobre los posibles cambios existentes en el cerebro del paciente con migraña, bien respecto a sujetos controles o en diferentes situaciones clínicas de la migraña (crónica y episódica) se han realizado en estudios transversales. Disponemos de muy pocos estudios longitudinales que analicen cambios en neuroimagen en migraña y su posible relación con la clínica. Un reciente estudio realizado por May et al. en una cohorte de nueve pacientes con migraña episódica a los que se hizo adquisiciones diarias durante 30 días, mostró cambios de conectividad funcional durante los síntomas prodrómicos de un ataque de migraña, postulando la posible implicación de centros dopaminérgicos, protuberancia dorsal e hipotálamo en la generación y el mantenimiento de los ataques de migraña (9).

Otro estudio reveló cambios en el grosor cortical en pacientes con migraña crónica dos semanas después del tratamiento con toxina botulínica (10).

En estudios realizados por los tutores de este TFG se ha observado una disminución generalizada en el volumen de sustancia gris y el área de la superficie cortical en pacientes con MC en comparación con pacientes con ME. Respecto a la población control, en pacientes con migraña se evidenció un aumento de la curvatura cortical y

una disminución del grosor de la corteza así como del volumen de sustancia gris y el área de la superficie cortical (11).

La escasez de estudios sobre los cambios que tienen lugar en el cerebro de los pacientes con migraña a lo largo del tiempo, junto con la duda a propósito de si los cambios observados en estudios transversales son causa o consecuencia de la enfermedad, hace que sea necesario analizar la relación entre dichos cambios y la evolución clínica de los pacientes con migraña.

3 HIPÓTESIS

Las alteraciones en la sustancia gris de pacientes con migraña a lo largo del tiempo se relacionan con la recuperación a ME desde MC, y/o con la transición de ME a MC.

4 OBJETIVO

Evaluar los cambios de la sustancia gris a lo largo del tiempo en pacientes con migraña mediante un estudio de análisis longitudinal.

5 METODOLOGÍA

5.1 PARTICIPANTES

Se ha llevado a cabo un estudio observacional con diseño de cohorte prospectiva, en el que la población diana son los pacientes con migraña. Los pacientes han sido reclutados en la unidad de cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La cohorte original (basal) está constituida por 114 pacientes con migraña (58 con MC y 56 con ME) así como 60 sujetos controles en los que se hizo una primera adquisición. Los pacientes fueron clasificados clínicamente en ME y MC.

La investigadora principal de este TFG contactó con los 114 pacientes con migraña estudiados en la primera fase. Se consideraron de antemano como criterios de exclusión para una segunda adquisición la aparición de patología sistémica grave, presencia de situaciones que impidiesen la realización de un estudio RM (embarazo, implante de

marcapasos o estimuladores, claustrofobia sobrevenida), y la presentación, desde la primera adquisición, de situaciones que podrían haber hecho cambiar el patrón radiológico atribuible a la migraña (ictus isquémicos o hemorrágicos, traumatismos craneales de intensidad moderada-severa o intervenciones neuroquirúrgicas).

En la FIGURA 2 se muestra el número de adquisiciones realizadas en esta fase del estudio (50 en el grupo original de pacientes con MC y 36 en el grupo original de pacientes con ME), así como las razones de no realización de segunda adquisición.

Las variables clínicas en el momento de la nueva adquisición se recogieron combinando anamnesis telefónica con la revisión de la historia clínica de los pacientes.

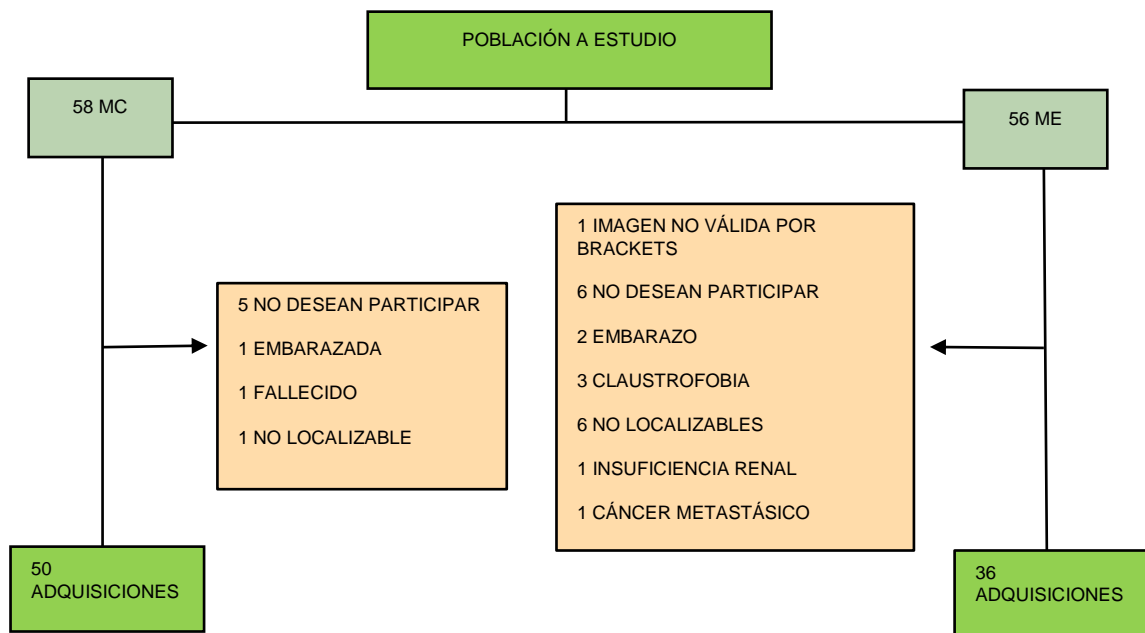
En el grupo inicialmente clasificado como ME se determinó si habían evolucionado o no a MC en función de los criterios diagnósticos correspondientes de la III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) (1) .

Del mismo modo, en los pacientes inicialmente clasificados como MC se ha establecido si han mejorado pasando a ME, de nuevo aplicándose los criterios diagnósticos correspondientes CIC-3.

Se evaluó en cada paciente la diferente respuesta a cada uno de los tratamientos preventivos utilizados, y qué tratamiento motivó la mejoría de MC a ME, en los que ello sucedió. También se recogieron los posibles cambios en los factores de riesgo de cronificación de la migraña y si se revirtió una posible situación anterior de uso excesivo de medicación sintomática.

Como variables demográficas se recogieron el sexo y la edad. Desde el punto de vista clínico, en todos los participantes se recopilaban los siguientes datos, tanto en el momento basal como en el momento de la segunda evaluación: días de cefalea al mes, días de migraña al mes, uso excesivo de medicación sintomática, presencia de aura y tratamientos preventivos utilizados entre la primera y la segunda adquisición.

Figura 2. Diagrama de inclusión de pacientes en el presente estudio.



5.2 ADQUISICIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Las adquisiciones de imágenes se realizaron sobre los 114 pacientes con migraña en el mismo equipo Philips 3T y con un protocolo de adquisición compatible con la primera adquisición para permitir el análisis conjunto de los datos.

Para este trabajo se tuvo en cuenta la adquisición de resonancia magnética anatómica (T1), utilizando una secuencia Turbo Field Echo (TFE), con un tamaño de matriz de 256x256, resolución espacial isotrópica de 1x1x1mm³ y 160 cortes sagitales cubriendo todo el cerebro.

El tiempo entre las dos adquisiciones en cada paciente osciló entre los 40 y los 79 meses.

5.3 PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

Las imágenes de resonancia magnética anatómica T1 se procesaron para obtener cuatro parámetros cuantitativos que definen la estructura de la sustancia gris: la curvatura cortical, el grosor cortical, el volumen de sustancia gris y el área de superficie.

El proceso consistió en la segmentación cortical y subcortical de las imágenes en diversas regiones de sustancia gris mediante *FreeSurfer* v6.0, aplicando el procesamiento específico longitudinal para corregir la diferencia de posiciones del cráneo entre adquisiciones. El resultado del procesamiento es 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 Desikan-Killiany (12) más ocho valores de volumen por hemisferio en el cerebelo y siete regiones subcorticales. Por lo tanto, para cada sujeto y adquisición, hubo un total de 68 valores de curvatura, grosor y área, y 84 valores de volumen de sustancia gris, que fueron los parámetros analizados longitudinalmente.

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis longitudinal se realizó mediante modelos mixtos lineales generalizados (GLMM). En primer lugar, se realizaron análisis univariantes para analizar el efecto del tiempo en cada parámetro. En estos modelos, la variable dependiente fue el parámetro de morfometría de sustancia gris correspondiente (grosor, curvatura, volumen o área), mientras que la variable independiente longitudinal (efecto fijo) fue el tiempo en meses entre adquisiciones (la primera adquisición se considera como tiempo 0), considerando a cada sujeto como efecto aleatorio.

Para cada uno de los cuatro parámetros, se realizó una corrección por comparaciones múltiples siguiendo el procedimiento de Benjamini-Hochberg(13). Para los cuatro parámetros, dicha corrección se aplicó a los 34 p-valores obtenidos para las regiones corticales que componen cada hemisferio de acuerdo con el atlas Desikan-Killiany, añadiendo el cerebelo y siete regiones subcorticales en el caso del volumen de sustancia gris. Se estableció el umbral de significancia estadística en $p < 0,05$.

Posteriormente, en aquellas regiones y parámetros que sobrevivieron a la corrección por comparaciones múltiples, se realizaron análisis adicionales para los pacientes con MC y ME. Para los pacientes con MC, se determinó si los cambios longitudinales hallados en los análisis univariantes previos se relacionaron con cambios en la mejora de la frecuencia de cefalea o migraña (reducción de al menos el 50 % de los días al mes con cefalea/migraña), o directamente el cambio de diagnóstico a ME, considerando que en ningún paciente hubo un empeoramiento grave de la frecuencia de cefalea o migraña. En los pacientes con ME, se realizó el análisis equivalente al de MC con la frecuencia de cefalea y migraña y, adicionalmente, se analizó el empeoramiento o reducción de dichas frecuencias (aumento al menos al doble de días al mes con

cefalea/migraña). No se consideró concretamente la transición a MC desde ME al ser una situación que se dio con una frecuencia escasa. Para estos análisis, se utilizaron los modelos GLMM mencionados en el análisis longitudinal cambiando los efectos fijos a la variable que indica mejora o empeoramiento de la frecuencia de cefalea o migraña (variable categórica binaria), manteniendo el mismo umbral de significancia estadística.

El análisis estadístico se realizó con el software R, versión 4.1.2.

6 RESULTADOS

En este TFG se han analizado los datos de 50 pacientes del grupo inicial con migraña crónica y 36 del grupo inicial con migraña episódica. Las principales características demográficas y clínicas se muestran en la TABLA 1.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con migraña episódica (ME) y migraña crónica (MC) incluidos en el estudio longitudinal.

Característica	ME basal (N = 36)		MC basal (N = 50)	
Sexo (mujeres)	27 (75,0 %)		46 (92,0 %)	
Tiempo entre medidas (meses)	62,8 ± 8,4		61,4 ± 9,4	
Número de tratamientos preventivos entre medidas	1,2 ± 1,6		2,1 ± 1,6	
Duración migraña en medida basal (años)	15,1 ± 11,7		19,8 ± 10,5	
Duración migraña crónica en medida basal (meses)	No aplica		26,7 ± 36,5	
	RM 1	RM 2	RM 1	RM 2
Edad (años)	38,2 ± 8,7	43,4 ± 8,6	38,2 ± 9,0	43,4 ± 9,0
Uso excesivo de medicación sintomática (N)	0 (0 %)	5 (13,9 %)	38 (76,0 %)	25 (50,0 %)
Frecuencia de cefalea (días/mes)	3,7 ± 1,8	5,9 ± 6,4	23,6 ± 6,5	15,0 ± 9,3
Frecuencia de migraña (días/mes)	3,7 ± 1,8	3,4 ± 5,5	14,2 ± 7,4	4,5 ± 4,3

Las medidas cuantitativas se expresan como media ± desviación típica.

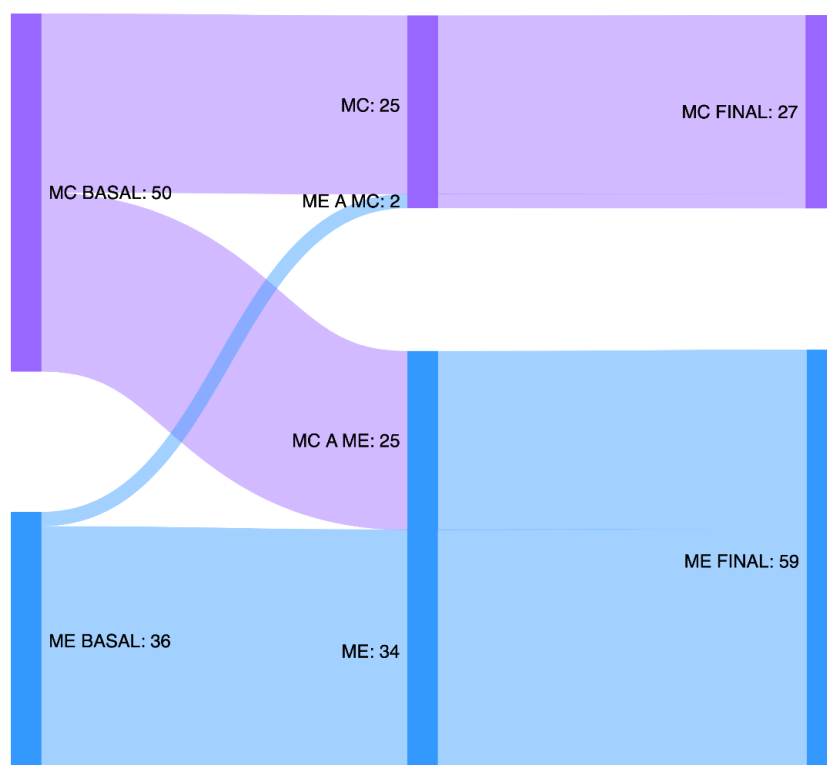
Dentro del grupo de pacientes con MC en la situación basal, 25 (50 %) pasaron a ME. En 35 pacientes (70 %) se redujo el 50 % o más de los días de cefalea/migraña. En el grupo de ME en la situación basal, dos (5,5 %) evolucionaron a MC. En 19 (52,7 %) se redujo el 50% o más los días de cefalea/migraña y en 6 (16,6 %) empeoró. En la TABLA 2 vemos los cambios clínicos de los pacientes en los grupos de MC y ME en la situación basal y en la FIGURA 3 se muestra la evolución temporal de ambos grupos de pacientes.

Tabla 2. Número de pacientes con variaciones clínicas.

	MC	ME
Frecuencia de cefalea	↓ 25	↓ 10 ↑ 13
Frecuencia de migraña	↓ 35	↓ 19 ↑ 6
Reversión de MC a ME	25	
Paso de ME a MC		2

↓= disminución de la frecuencia de cefalea ↑=aumento de la frecuencia de cefalea

Figura 3. Evolución temporal de los pacientes con MC y ME. Diagrama de Sankey.



A continuación, se describen las diferencias estadísticamente significativas en el análisis longitudinal de los cuatro parámetros analizados (TABLA 3).

Curvatura cortical

En los pacientes con MC basal, sólo se observó aumento de manera significativa en la curvatura del giro inferior temporal izquierdo. Este cambio se relacionó con la transición a ME.

En los pacientes con ME basal los cambios se relacionaron con un aumento longitudinal de la curvatura de forma generalizada. En concreto, este aumento se apreció en regiones temporales (giros inferior y superior temporal), frontales (pars orbitalis, giro precentral y córtex lateral orbitofrontal) y la ínsula, estando asociado con la mejora de la frecuencia de migraña. Por el contrario, el aumento de la curvatura cortical en regiones occipitales se relacionó con un empeoramiento de la ME.

Grosor cortical

En pacientes con MC basal se apreció un descenso del grosor cortical en el cíngulo posterior, regiones temporales, giro parahipocampal e ínsula, así como un aumento en el córtex pericalcarino y regiones parietales relacionados con el paso de MC a ME. También se encontró descenso del grosor cortical en regiones temporales, frontales y córtex supramarginal relacionados con la reducción de la frecuencia de cefalea/migraña.

En los pacientes con ME basal, se observó un descenso generalizado del grosor cortical, en concreto en el cíngulo (istmo y rostral anterior), regiones frontales y temporales e ínsula, así como un aumento del grosor en regiones parietales relacionados con una mejora significativa en ME. El empeoramiento de ME se relacionó con el descenso del grosor cortical en cíngulo (istmo) y polos frontal y temporal, así como con aumento del grosor en córtex paracentral.

Área de la superficie cortical

En pacientes con MC basal se encontró un descenso del área en regiones parietales, frontales, cíngulo y giro parahipocampal relacionados con el paso de MC a ME. La reducción en la frecuencia de cefalea/migraña se relacionó adicionalmente con la reducción del área de superficie cortical en regiones frontales. El aumento del área en el córtex orbitofrontal, regiones temporales y occipitales e ínsula, en concreto en el giro inferior temporal y córtex orbitofrontal y pericalcarino se relacionó significativamente con el paso de MC a ME.

En los pacientes con ME basal se observó un descenso del área de superficie cortical en regiones parietales y frontales. El descenso en regiones frontales se asoció con un empeoramiento de la ME. Por otro lado, el aumento del área en córtex orbitofrontal, cíngulo, regiones temporales y occipitales, y giro parahipocampal se relacionó con mejora de ME (aumento en giro inferior temporal, córtex orbitofrontal e istmo del cíngulo) y con empeoramiento de la ME (aumento longitudinal en el giro parahipocampal y regiones occipitales).

Volumen de sustancia gris

Tanto en el grupo de pacientes con MC como en el de ME basal, se observó un descenso generalizado del volumen cortical y subcortical. El descenso del volumen en regiones subcorticales, cerebelo, regiones temporales, cíngulo, regiones frontales e ínsula se relacionó con el paso de MC a ME, así como con la mejora de ME (descenso en cíngulo posterior y regiones frontales) y empeoramiento de ME (descenso en cíngulo rostral anterior y caudal anterior y núcleo caudado) de manera significativa. Por otro lado, la reducción del volumen en el giro superior temporal, cíngulo (istmo), giros supramarginal e hipocampal, y regiones frontales se asoció con la reducción de la frecuencia de migraña en los pacientes con MC basal. El aumento en el volumen de giro inferior temporal y córtex pericalcarino se relacionó con el paso de MC a ME. En los pacientes con ME basal, se observó el aumento del volumen de sustancia gris en los córtex pericalcarino y superior parietal, estando relacionado este último con la mejora de la frecuencia de cefalea.

Otros cambios centrados en regiones concretas

Se observaron patrones opuestos en área de superficie cortical respecto al grosor cortical en ambos tipos de migraña. Por un lado en pacientes con ME basal, en las regiones frontales (excepto córtex orbitofrontal) el descenso del área de superficie cortical se relacionó con empeoramiento de la ME y el descenso del grosor con una mejora de la misma. En los pacientes con MC, se observó que, en las regiones parietales, tanto el aumento del grosor como el descenso del área cortical se relacionaron con el paso de MC a ME.

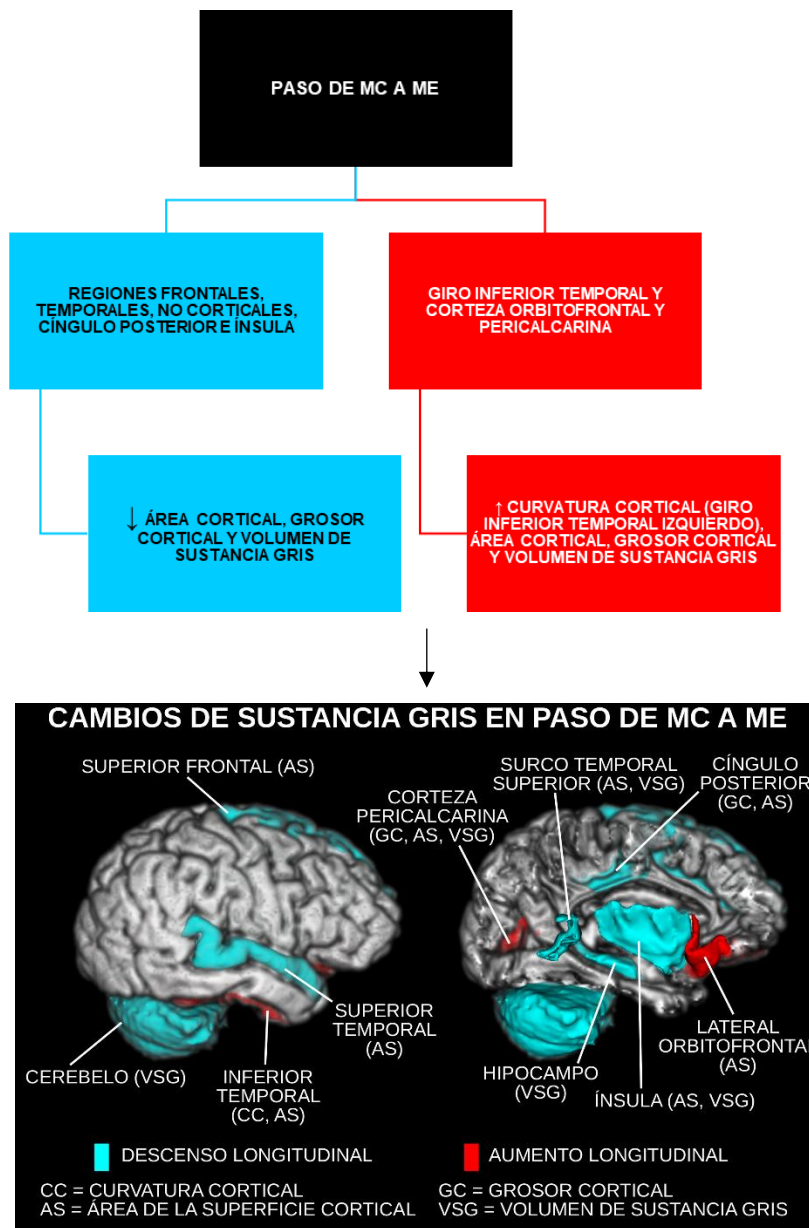
Se pueden encontrar un resumen de los resultados descritos en la TABLA 3 y la FIGURA 4.

Tabla 3. Resumen de las diferencias significativas en el análisis longitudinal de los cuatro parámetros analizados.

	CURVATURA CORTICAL	ÁREA DE SUPERFICIE CORTICAL	GROSOR CORTICAL	VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS
Cambios en MC basal: paso a ME y reducción de la frecuencia de cefalea-migraña.	<p>↑:</p> <p>a) giro temporal inferior izquierdo</p>	<p>↓:</p> <p>a) regiones parietales</p> <p>b) regiones frontales</p> <p>c) cíngulo</p> <p>d) giro parahipocampal</p> <p>↑:</p> <p>a) giro inferior temporal</p> <p>b) córtex orbitofrontal</p> <p>c) córtex pericalcarino</p>	<p>↓:</p> <p>a) regiones parietales</p> <p>b) regiones frontales</p> <p>c) cíngulo</p> <p>d) giro parahipocampal</p> <p>e) regiones temporales</p>	<p>↓:</p> <p>a) regiones subcorticales</p> <p>b) cerebelo</p> <p>c) regiones temporales</p> <p>d) cíngulo</p> <p>e) regiones frontales</p> <p>f) ínsula</p> <p>↑:</p> <p>a) giro inferior temporal</p> <p>b) córtex pericalcarino</p>
Cambios en ME basal: reducción de la frecuencia de cefalea-migraña.	<p>↑:</p> <p>a) regiones temporales (giros inferior y superior temporal)</p> <p>b) regiones frontales (pars orbitalis, giro precentral y córtex lateral orbitofrontal)</p> <p>c) ínsula</p>	<p>↓:</p> <p>a) regiones parietales</p> <p>b) regiones frontales</p> <p>↑:</p> <p>a) córtex orbitofrontal</p> <p>b) cíngulo</p> <p>c) regiones temporales</p> <p>d) regiones occipitales</p> <p>e) giro parahipocampal</p>	<p>↓:</p> <p>a) cíngulo (istmo y rostral anterior)</p> <p>b) regiones frontales</p> <p>c) regiones temporales</p> <p>d) ínsula</p> <p>↑:</p> <p>a) regiones parietales</p>	<p>↓:</p> <p>a) cíngulo posterior</p> <p>b) regiones frontales</p> <p>↑:</p> <p>a) córtex pericalcarino</p> <p>b) córtex superior parietal</p>
Cambios relacionados con el aumento de la frecuencia de cefalea-migraña	<p>↑:</p> <p>a) regiones occipitales</p>	<p>↓:</p> <p>a) regiones frontales</p> <p>↑:</p> <p>a) giro parahipocampal</p> <p>b) regiones occipitales</p>	<p>↓:</p> <p>a) cíngulo (istmo)</p> <p>b) polo frontal</p> <p>c) polo temporal</p> <p>↑:</p> <p>a) córtex paracentral</p>	<p>↓:</p> <p>a) cíngulo (rostral anterior y caudal anterior)</p> <p>b) núcleo caudado</p>

↑=aumento ↓=disminución

FIGURA 4. Cambios en la sustancia gris relacionados con el paso de MC a ME.



7 DISCUSIÓN

En el presente estudio longitudinal, se observaron cambios evolutivos en una serie de parámetros de curvatura cortical, grosor cortical, área de superficie cortical y volumen de materia gris en sujetos con migraña. Se observó asociación significativa entre estos cambios y la variación en la frecuencia de la cefalea/migraña, especialmente en los casos de transición de MC a ME de manera estadísticamente significativa.

Hasta ahora, y de acuerdo con nuestra búsqueda, sólo se han publicado tres artículos sobre los cambios estructurales de la sustancia gris cerebral evaluados de manera longitudinal en personas con migraña. El tamaño muestral de nuestro trabajo es alto (n=86), comparada con estudios longitudinales previos (9). Tanto la escasez de estudios longitudinales como el tamaño muestral son dos razones por las que podemos considerar este estudio relevante.

De acuerdo con nuestros resultados, el aumento en curvatura cortical y disminución en área de superficie cortical, grosor cortical y volumen de sustancia gris se relacionan significativamente con el paso de MC a ME y con la reducción de al menos el 50 % de los episodios de cefalea/migraña.

Estudios previos han intentado evaluar una posible relación entre la reducción de la sustancia gris cortical y la frecuencia de los ataques de migraña (7). Sin embargo, al ser estudios transversales la relación entre dos variables no implica necesariamente una causalidad, por lo que, no podría afirmarse que dichos cambios se asocien al aumento/reducción de la frecuencia de cefalea/migraña.

En 2017 Jia y Yu publicaron una revisión sistemática acerca de los cambios estructurales de la sustancia gris en pacientes con migraña y su posible relación con el mecanismo de procesamiento del dolor y los síntomas asociados (14). Observaron que los cambios en la circunvolución frontal podrían predisponer a alodinia y en las regiones límbicas a una mayor recurrencia de cefalea/migraña. Los pacientes con migraña tenían disminuciones en la sustancia gris en las circunvoluciones frontales inferiores bilaterales, precentral derecha, frontal media izquierda y cingulada izquierda (14). Estos cambios coinciden con los observados en nuestro estudio, donde la disminución del área de superficie cortical en regiones frontales y de volumen de sustancia gris en cíngulo, se relacionan significativamente con un empeoramiento de la frecuencia de cefalea/migraña en pacientes con ME.

En otro estudio transversal (15) evaluaron una cohorte de 20 pacientes con migraña y 20 controles sanos y estudiaron la posible relación entre los cambios encontrados en la sustancia gris y la situación de los pacientes, así como el uso excesivo de medicación. Utilizaron umbrales estadísticos liberales y no corregidos para poder encontrar diferencias estadísticamente significativas y hallaron cambios sutiles en el volumen de la sustancia gris en varias áreas del cerebro que se sabe que están involucradas en la nocicepción/antinocicepción, la integración multisensorial y la dependencia analgésica, y que podrían conducir, al menos en un subgrupo de pacientes, al desarrollo y continuación del uso excesivo de medicación sintomática. Ya se habían encontrado

previamente diferencias estadísticamente significativas en los cambios del volumen de sustancia gris entre aquellos pacientes con migraña que usaban de manera excesiva medicación sintomática y los que no lo hacían, así como entre ambos y los controles. En concreto en tres regiones se observó disminución del volumen de sustancia gris en corteza orbitofrontal y la circunvolución occipital media izquierda y aumento en polo temporal izquierdo/parahipocampo (16). En nuestro estudio también se han observados diferencias entre pacientes con migraña y uso excesivo de medicación sintomática y aquellos sin uso excesivo de medicación sintomática. Estos cambios se observaron principalmente en pacientes con ME y abuso de medicación sintomática (TABLA 1).

En el estudio realizado con la muestra basal de los pacientes de este trabajo (11) acerca de los cambios en la sustancia gris de los pacientes con migraña, ya se encontró que en estos pacientes existía, en comparación con los controles sanos, un aumento en la curvatura cortical y una disminución en el volumen de sustancia gris, espesor cortical y área de superficie cortical. Se planteó una posible relación entre el aumento de la curvatura en determinadas regiones como la corteza cingulada con la génesis de la migraña y que la disminución del volumen de sustancia gris o pérdida de grosor cortical podrían ser biomarcadores potenciales para las primeras etapas de la fisiopatología de la migraña que podrían verse con RM (11). Al ser un estudio transversal no se pudo relacionar esos cambios con la evolución clínica de los pacientes.

Sin embargo, en el estudio actual se ha establecido una relación significativa entre los cambios observados y las variaciones clínicas de los pacientes estudiados a lo largo del tiempo. En contraposición con el estudio basal con un patrón bien definido en las diferencias entre pacientes con migraña y respecto a los controles, en esta investigación se ha identificado un conjunto de patrones diversos para cada parámetro estudiado. Tanto en relación con la evolución de MC a ME, o el aumento o reducción de la frecuencia de cefalea y migraña en pacientes con ME, se han encontrado tendencias opuestas de grosor, volumen o área en diferentes grupos de regiones, en lugar de un único patrón como en el estudio basal.

8 LIMITACIONES

Al tratarse de un estudio unicéntrico, se podrían obtener resultados específicos de nuestra población y que no se confirmasen en estudios independientes.

Otra de nuestras principales limitaciones es la heterogeneidad en el periodo de tiempo entre la adquisición de la primera y segunda resonancia magnética, pues en algunos pacientes han transcurrido hasta más de cinco años de diferencia y en otros se han reducido a poco más de tres años de diferencia. En contraste, es un periodo relativamente largo de tiempo que permite realizar un análisis longitudinal más detallado.

Por otro lado, ha habido un porcentaje de pérdidas de seguimiento del 31,9 %, especialmente en el grupo de ME. El elevado número de pacientes en el estudio inicial (114) y el largo tiempo entre adquisiciones no disminuye sustancialmente, en nuestra opinión, el valor de los presentes resultados.

Tanto los cambios en los factores de riesgo de cronificación como los tratamientos que han seguido los pacientes con migraña crónica son heterogéneos. Sin embargo, la situación clínica en la que se ha hecho la segunda adquisición, y en concreto si corresponde a ME o MC, es fácilmente clasificable.

9 CONCLUSIONES

A lo largo del tiempo se producen cambios morfológicos en la sustancia gris de los pacientes con migraña que se relacionan de forma estadísticamente significativa con la evolución clínica de los pacientes, tanto en el paso de MC a ME como en la mejora de la frecuencia de cefalea/migraña. Esta relación se daría principalmente con el aumento de la curvatura cortical (giro inferior temporal izquierdo), disminución del área cortical, grosor cortical y volumen de sustancia gris en regiones frontales, temporales, no corticales, cíngulo posterior o la ínsula. El aumento de la frecuencia de cefalea/migraña en pacientes con ME basal se asoció con aumento de curvatura y área en regiones occipitales y giro parahipocampal, además de reducción de grosor y volumen en diversas secciones del cíngulo y los polos frontal y temporal.

Como línea futura de investigación, habría que relacionar los cambios longitudinales observados en este estudio con las variables clínicas recopiladas, además de enfocarse en los efectos relacionados con tratamientos preventivos específicos.

10 BIBLIOGRAFÍA


1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.
2. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 954–76.
3. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C, et al. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011; 31(4): 463–70.
4. Stovner LJ, Hagen K. Prevalence, burden, and cost of headache disorders. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(3): 281–5.
5. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39(3): 190–6.
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. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008; 48(1): 109–17.
8. 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): 1.
9. May A, Haaker J, Mareike M M, Schulte L. The migraineur's brain networks: Continuous resting state fMRI over 30 days. *Cephalalgia* 2020; 40(14): 1614–21.
10. Hubbard CS, Becerra L, Smith JH, DeLange JM, Smith RM, Black DF, et al. Brain Changes in Responders vs. Non-Responders in Chronic Migraine: Markers of Disease Reversal. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 497.
11. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Rodríguez M, Aja-Fernández S, de Luis-García R. Gray Matter Structural Alterations in Chronic and Episodic

Migraine: A Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study. *Pain Med* 2020; 21(11): 2997–3011.

12. 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.
13. Benjaminini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing Yoav Benjamini and Yosef Hochberg. *J R Stat Soc* 1995; 57(1): 289–300.
14. Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage Clin* 2017; 14: 130–40.
15. Coppola G, Petolicchio B, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Parisi V, et al. Cerebral gray matter volume in patients with chronic migraine: correlations with clinical features. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 115.
16. Lai TH, Chou KH, Fuh JL, Lee PL, Kung YC, Lin CP, et al. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2016; 36(14): 1324–33.


11 AGRADECIMIENTOS

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



UVA

CAMBIOS EN SUSTANCIA GRIS EN PACIENTES CON MIGRAÑA: ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA



Autora: Ginebra Marchante Reillo | Tutores: Ángel L. Guerrero Peral, Álvaro Planchuelo Gómez y David García Azorín | Curso: 2021/2022

OBJETIVO

- ❖ Evaluar los cambios de la sustancia gris a lo largo del tiempo en pacientes con migraña mediante un estudio de análisis longitudinal.

HIPÓTESIS

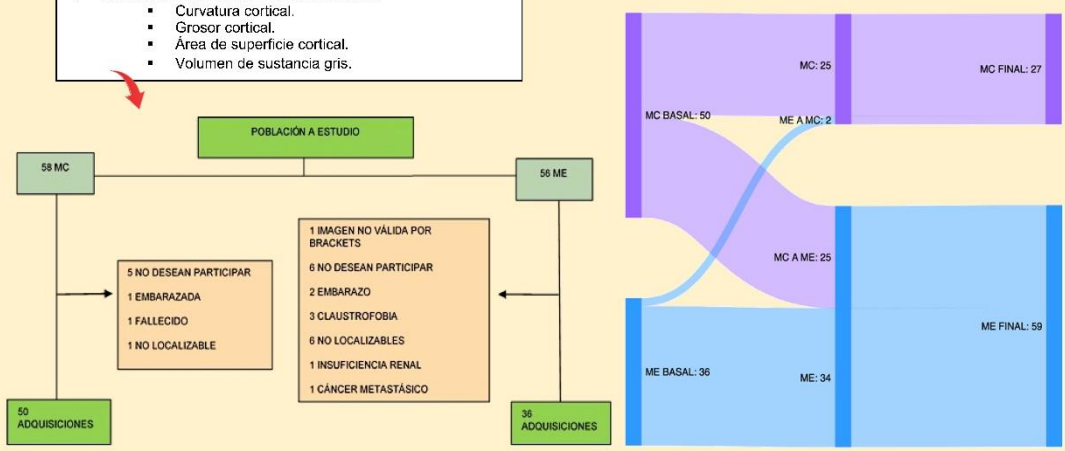
- ❖ Las alteraciones en la sustancia gris de pacientes con migraña a lo largo del tiempo se relacionan con la recuperación a migraña episódica desde migraña crónica, y/o con la transición de migraña episódica a migraña crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

- ❖ Diseño: estudio observacional de cohorte prospectiva de pacientes con migraña.
- ❖ Seguimiento de esos pacientes con anamnesis telefónica y revisión de historia clínica.
- ❖ Datos: Imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1.
- ❖ Parámetros cuantitativos de sustancia gris:
 - Curvatura cortical.
 - Grosor cortical.
 - Área de superficie cortical.
 - Volumen de sustancia gris.

RESULTADOS

- ❖ Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis longitudinal de los 4 parámetros: curvatura cortical, área de superficie cortical, grosor cortical y volumen de sustancia gris.



POBLACIÓN A ESTUDIO

- 58 MC → 50 ADQUISICIONES
- 56 ME → 36 ADQUISICIONES
- 5 NO DESEAN PARTICIPAR (1 EMBARAZADA, 1 FALLECIDO, 1 NO LOCALIZABLE)
- 6 NO DESEAN PARTICIPAR (2 EMBARAZO, 3 CLAUSTRÓFOBIA, 6 NO LOCALIZABLES, 1 INSUFICIENCIA RENAL, 1 CÁNCER METASTÁSICO)

Parámetros de sustancia gris:

- MC BASAL: 50
- ME A MC: 2
- MC FINAL: 27
- ME BASAL: 36
- ME: 34
- ME FINAL: 59


CONCLUSIONES

- ❖ Existe una relación entre los cambios morfológicos de la sustancia gris en pacientes con migraña con la evolución clínica de los pacientes, tanto en el paso de MC a ME como en la mejora de la frecuencia de cefalea/migraña.

PASO DE MC A ME

- REGIONES FRONTALES, TEMPORALES NO CORTICALES, CÍNGULO POSTERIOR E INSULA
- GIRO INFERIOR TEMPORAL Y CORTEZA ORBITOFONTAL Y PERICALCARINA

- ↓ ÁREA CORTICAL, GROSOR CORTICAL Y VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS
- ↓ CURVATURA CORTICAL (GIRO INFERIOR TEMPORAL (IZQUIERDO), ÁREA CORTICAL GROSOR CORTICAL Y VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS)



CAMBIOS DE SUSTANCIA GRIS EN PASO DE MC A ME

DESCENSO LONGITUDINAL (Cyan) | AUMENTO LONGITUDINAL (Red)

CC = CURVATURA CORTICAL | GC = GROSOR CORTICAL
AS = ÁREA DE LA SUPERFICIE CORTICAL | VSG = VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS

AGRADECIMIENTOS

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