



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

TRABAJO FIN DE GRADO FACULTAD DE MEDICINA

**“CEFALEA PERSISTENTE RELACIONADA CON
COVID-19: ANÁLISIS LONGITUDINAL DE IMÁGEN
RM CEREBRAL”**

AUTOR:

Emilio Juan Gutierrez Ocaña

TUTORES:

Dr. Ángel L. Guerrero Peral

Dr. David García Azorín

Dr. Álvaro Planchuelo Gómez

CURSO ACADÉMICO 2022-2023

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	2
II.	ABSTRACT.....	3
III.	INTRODUCCIÓN.....	4-5
	A. HIPÓTESIS.....	5
	B. OBJETIVOS.....	5
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	5-9
	A. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	5
	B. ASPECTOS ÉTICOS.....	5-6
	C. POBLACIÓN DE ESTUDIO	6
	D. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	6
	E. INTERVENCION.....	7
	F. VARIABLES.....	7
	G. ANALISIS ESTADISTICO.....	7-8
	H. ADQUISICION Y PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES...	8-9
V.	RESULTADOS.....	9-16
VI.	DISCUSIÓN.....	16-18
VII.	LIMITACIONES.....	18
VIII.	CONCLUSIONES.....	18
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	19-20
X.	ANEXO.....	21-25
XI.	PÓSTER.....	26

RESUMEN

Introducción y objetivos: La enfermedad por COVID-19 es una enfermedad infecciosa respiratoria que causa diversos síntomas entre los que destaca la cefalea. En un alto porcentaje de los pacientes se vuelve persistente en la fase post-COVID-19. El objetivo de este estudio fue evaluar mediante Resonancia Magnética (RM) la persistencia y/o modificación de cambios en sustancia gris en pacientes con cefalea persistente relacionada con COVID-19 que habían sido evaluados en un estudio previo.

Metodología: estudio observacional analítico con diseño de serie de casos, con seguimiento prospectivo. La población de estudio fueron los supervivientes de la infección por COVID-19 que presentaron cefalea durante la fase aguda de la infección y en los que esta cefalea persistió al menos tres meses tras la fase aguda. La muestra de este estudio fueron los participantes en un estudio inicial, a los que se le realizó una segunda resonancia magnética (RM). Se obtuvieron los datos de sustancia gris. En el análisis de las imágenes de RM, todos los resultados se corrigieron por comparaciones múltiples mediante el método de Benjamini-Hochber y se realizó ajuste por edad y volumen intracraneal total. Se consideró el efecto del envejecimiento en el análisis.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes a los que se realizó una segunda RM 25 meses tras la primera. Fueron 22 (73,3%) mujeres, con una edad media en el momento de la COVID-19 de 44,7 años (desviación estándar (DE): 10,6). Respecto a la presencia de cefalea en el momento de la segunda adquisición, 26 (86,7%) pacientes continuaban con ella. El fenotipo clínico de la cefalea más frecuentemente reportado fue un dolor holocraneal 19 (73,1%), de topografía frontal 18 (69,2%), cualidad opresiva 11 (42,3%), e intensidad media de 6,8 (DE 1,5). En la sustancia gris se observaron cambios significativos respecto al estudio previo en: a) Grosor cortical: decremento en tres regiones del hemisferio izquierdo y aumento en corteza entorrinal izquierda, b) Curvatura cortical: decremento en siete regiones del hemisferio derecho, c) Volumen: decremento en cuatro regiones del hemisferio izquierdo. d) Área de superficie: no se observó ningún cambio. Ninguno de los cambios observados en sustancia gris se correlacionó con la evolución de la cefalea.

Conclusiones: Los cambios observados en la sustancia gris de los pacientes con cefalea persistente post-COVID-19 mostraron una naturaleza dinámica y dos años tras la primera adquisición mostraron diferencias en múltiples parámetros. No se apreció relación entre el cambio en la frecuencia de cefalea y los hallazgos.

Palabras clave: cefalea post-COVID-19 persistente, sustancia gris, Resonancia Magnética (RM), cambios morfométricos.

ABSTRACT

Introduction and objectives: COVID-19 disease is a respiratory infectious disease that causes various symptoms among which headache stands out. In a high percentage of patients, it becomes persistent in the post-COVID-19 phase. The aim of this study was to evaluate by Magnetic Resonance Imaging (MRI) the persistence and/or modification of changes in gray matter in patients with persistent headache related to COVID-19 who had been evaluated in a previous study.

Methodology: analytical observational study with case series design, with prospective follow-up. The study population were survivors of COVID-19 infection who presented with headache during the acute phase of infection and in whom this headache persisted at least three months after the acute phase. The sample for this study was the participants in an initial study, who underwent a second magnetic resonance imaging (MRI) scan. Gray matter data were obtained. In the analysis of MR images, all results were corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochber method and adjustment was made for age and total intracranial volume. The effect of aging was considered in the analysis.

Results: We included 30 patients who underwent a second MRI 25 months after the first one. They were 22 (73.3%) women, with a mean age of 44.7 years (standard deviation (SD): 10.6) at the time of COVID-19. Regarding the presence of headache at the time of the second acquisition, 26 (86.7%) patients continued having it. The most frequently reported clinical phenotype of headache was holocranial pain 19 (73.1%), frontal topography 18 (69.2%), oppressive quality 11 (42.3%), and mean intensity 6.8 (SD 1.5). In the gray matter, significant changes with respect to the previous study were observed in: a) Cortical thickness: decrease in three regions of the left hemisphere and increase in left entorhinal cortex, b) Cortical curvature: decrease in seven regions of the right hemisphere, c) Volume: decrease in four regions of the left hemisphere. d) Surface area: no change was observed. None of the changes observed in gray matter correlated with headache evolution.

Conclusions: The changes observed in the gray matter of post-COVID-19 persistent headache patients showed a dynamic nature and two years after the first acquisition they showed differences in multiple parameters. No relationship between change in headache frequency and findings was appreciated.

Key words: post-COVID-19 persistent headache, gray matter, Magnetic Resonance Imaging (MRI), morphometric changes.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-COV2). La clínica principal de la infección es respiratoria, aunque los síntomas relativos a otros órganos y sistemas son frecuentes, especialmente en el caso de las manifestaciones neurológicas. Dentro de estos últimos, algunos de los más frecuentemente referidos por los pacientes incluyen anosmia, ageusia, cefalea y mialgias [1]. La cefalea se presenta en la fase aguda del COVID-19 con prevalencia elevada, de hasta el 59% o el 74.6% [2] [3] [4].

La guía NICE define el síndrome post-COVID-19 como el conjunto de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, que continúan durante más de 12 semanas y no se pueden explicar mediante un diagnóstico alternativo. Los síntomas pueden presentarse a menudo superpuestos y fluctuar en el tiempo, incluso manifestarse en forma de episodios agudos. Pueden afectar a cualquier sistema del organismo, incluyendo los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, musculoesquelético, metabólico, renal, dermatológico, otorrinolaringológico y hematológico, además dar lugar a problemas psiquiátricos, dolor generalizado, fatiga o fiebre persistente [1] [5].

En el caso de la cefalea, en la fase post-COVID-19, en un 17% de los pacientes el dolor de cabeza se vuelve persistente, especialmente cuando no se ha resuelto en dos meses tras la fase aguda de la infección [6]. Esta cefalea puede estar en relación con una exacerbación de una cefalea preexistente o podría tratarse de cefalea de nueva aparición con o sin predisposición genética a alguna cefalea primaria concreta [5].

La resonancia magnética (RM) es una herramienta que permite estudiar el cerebro humano *in vivo*. Se ha empleado en algunas enfermedades neurológicas como la migraña y más recientemente en pacientes con COVID-19. El procesamiento de datos de la RM nos permite analizar cambios cuantitativos en la sustancia gris y blanca. Para evaluar la sustancia gris se utiliza el análisis de morfométrico de imágenes T1, las cuales nos proporcionan datos como curvatura cortical, volumen, grosor y área de superficie.

Nuestro grupo ha sido el primero en describir cambios en pacientes con cefalea crónica post-COVID-19. En los pacientes con cefalea post-COVID-19, en comparación con los controles, se observaron diferencias en la sustancia gris en la corteza orbitaria bilateral, el giro fusiforme izquierdo y el polo frontal. En el caso de la sustancia blanca, se observaron diferencias en los parámetros de anisotropía fraccional en 15 regiones, mayoritariamente en el hemisferio derecho, y diferencias en difusividad radial en 3 regiones de dicho hemisferio. Las adquisiciones de RM se hicieron una media de 7

meses tras la fase aguda de la infección, y se compararon con estudios de pacientes con migraña episódica y crónica y sujetos controles, obtenidos antes de la pandemia.

La principal limitación de dicho estudio fue su diseño transversal. Aunque se disponía de tres poblaciones diferentes para comparar, se desconocía si dichos cambios eran persistentes o si la mejoría clínica de la cefalea podría asociarse a la resolución de dichos cambios a nivel cerebral [7].

HIPÓTESIS

Los cambios observados en sustancia gris cerebral de los pacientes con cefalea persistente post-COVID-19 podrían comportarse de tres maneras posibles: a) hacia su normalización, b) permaneciendo inalterados, c) acentuándose.

Dicho patrón podría relacionarse con la situación clínica del paciente y la mejoría o persistencia de la cefalea.

OBJETIVOS

- Evaluar la presencia y modificación de cambios en sustancia gris en pacientes con cefalea persistente post-COVID-19 que fueron evaluados en el estudio previo.
- Establecer si existe asociación entre el patrón de cambio y la situación clínica de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico con diseño de serie de casos, a los que se les realizó un seguimiento prospectivo.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Médica Valladolid Este (código PI-22-2933). Todos los sujetos participantes firmaron consentimiento informado por escrito.

El estudio se ha desarrollado en concordancia con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En todo momento se ha velado por el anonimato de los participantes y se ha tratado la información personal que se recabe de manera confidencial conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018.

La base de datos se realizó disociando la información clínica de los datos personales sensibles de los pacientes, siendo esta custodiada por los investigadores. La base de datos utilizada fue REDCap. La clave y el acceso estuvieron custodiados por el investigador responsable del centro.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio fueron los supervivientes de la infección por COVID-19 que presentaron cefalea durante la fase aguda de la infección y en los que esta cefalea persistió al menos tres meses tras la fase aguda. En el primer estudio [7] se incluyeron 42 pacientes. La muestra del presente estudio fueron los participantes en el estudio inicial.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los sujetos de estudio fueron los participantes del estudio previo [7]. Los criterios de inclusión fueron: 1) edad superior a 18 años, 2) diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o serología IgM en pacientes con síntomas compatibles con COVID-19, 3) cefalea de nueva aparición durante el curso de la enfermedad por COVID-19, 4) persistencia de la cefalea durante al menos 3 meses, 5) adecuada comprensión del idioma castellano.

Los criterios de exclusión fueron: 1) situación médica inestable, 2) alteraciones cognitivas previas, con dificultades de comunicación o alteración del lenguaje, 3) antecedentes de otras cefaleas primarias, 4) uso de fármacos que pudieran dar lugar a cambios en el cerebro (neurolépticos, antiepilépticos, barbitúricos, antidepresivos), 5) antecedentes de traumatismo craneoencefálico moderado o grave, 6) antecedentes de enfermedades neurológicas o neuroquirúrgicas distintas de COVID-19, 7) presencia de otros síndromes dolorosos crónicos (por ejemplo, fibromialgia), 8) patologías o dispositivos que contraindiquen la realización de resonancia magnética, 9) embarazo o lactancia, 10) presencia de claustrofobia.

INTERVENCIÓN

Se contactó de manera telefónica con los 42 participantes del estudio inicial. Se les explicó de forma detallada en qué consistía el nuevo estudio y el procedimiento de adquisición de una nueva resonancia magnética. En aquellos pacientes que dieron de forma explícita su consentimiento para participar en el nuevo estudio, se revisaron nuevamente los criterios de elegibilidad. A continuación, se recopiló la información y las variables pertinentes sobre cada uno de los pacientes a través del cuestionario adjunto (ANEXO 1). Una vez obtenidos los datos y el consentimiento, se obtuvo la base de datos y se citó a los pacientes para la realización de la RM.

VARIABLES

Se recogieron una serie de datos demográficos y clínicos relativos a las características de su cefalea.

Los datos demográficos incluyeron la edad en el momento de la infección por COVID-19 y el sexo. En cuanto a los datos clínicos se recopilaron los antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), obesidad, sobrepeso, tabaquismo, tanto en el momento de la inclusión como en los últimos 6 meses. Se evaluó la existencia de comorbilidad neurológica, cardiológica, respiratoria u oncológica.

Se preguntó a los pacientes si, entre las 2 adquisiciones de RM, habían recibido la vacunación frente al SARS-Cov-2 o si habían padecido otra vez COVID-19.

Se interrogó a los pacientes por la persistencia de cefalea en el momento de este estudio, evaluando características como frecuencia, intensidad, lateralidad, topografía, cualidad. Se interrogó acerca de la presencia de síntomas acompañantes como sensibilidad a estímulos, síntomas trigeminoautonómicos y la presencia de datos de alarma.

Asimismo, se evaluó el tratamiento sintomático habitual frente a la cefalea y si habían recibido o no tratamiento preventivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presentan las variables cualitativas y ordinales como frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas continuas como media y desviación estándar (DE) o mediana y

rango intercuartílico (RIQ), en función del tipo de distribución. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si las variables tenían una distribución normal.

En el análisis de las imágenes de RM, se realizó un análisis comparando las imágenes iniciales y posteriores. Todos los resultados longitudinales fueron corregidos por comparaciones múltiples, por edad, y por volumen intracraneal total para las comparaciones de volumen. Se consideró el efecto del envejecimiento en el análisis, de manera que los resultados muestran el cambio adicional al decremento en algunos parámetros causado por el envejecimiento. Para el ajuste por comparaciones múltiples se empleó el método de Benjamini-Hochberg.

ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

Adquisición y procesado de resonancia magnética:

Se obtuvieron secuencias de alta resolución 3D potenciadas en T1, secuencias potenciadas en difusión y secuencias potenciadas en T2 mediante un equipo Philips Achieva 3T (Philips Healthcare, Best, Países Bajos), con antena de cráneo de 32 canales, con idéntica máquina y protocolo que en la primera adquisición. Escáner Philips Achieva 3 T (Philips Healthcare, Best, Países Bajos) con antena de cráneo de 32 canales. En el presente TFG consideramos sólo el análisis de sustancia gris.

El protocolo de adquisición para las imágenes 3D ponderadas en T1, con las que se ha realizado el procesado avanzado, consta de los siguientes parámetros de adquisición: secuencia Turbo Field Echo, tiempo de repetición (TR) = 8,1 ms, tiempo de eco (TE) = 3,7 ms, ángulo de inclinación (flip angle) = 8°, tamaño de matriz 256 x 256, resolución espacial de 1 x 1 x 1 mm³ y 170 cortes sagitales cubriendo el cerebro completo. Tiempo de la secuencia: 6 minutos.

Las imágenes convencionales de neuroimagen fueron revisadas por una neuroradióloga experta para evaluar la presencia de alteraciones que pudiesen justificar la presencia de cefalea o que tuviesen relevancia clínica. Se informó a todos los pacientes acerca de los resultados de la nueva RM mediante un informe clínico.

El análisis avanzado de los datos se ha llevado 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 datos de sustancia gris se han obtenido parcelando las imágenes de RM ponderadas en T1 en 68 estructuras corticales, 34 por hemisferio, ya que se valora cada

hemisferio de forma independiente; y 16 subcorticales, ocho por hemisferio. La subdivisión de regiones se ha realizado según el atlas de Desikan-Killiany con el software Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

Se calcularon en cada estructura la curvatura cortical, el volumen de sustancia gris, el grosor cortical y el área de superficie.

RESULTADOS

Durante el trabajo de campo se contactó con 42 pacientes, de los cuales 12 no aceptaron participar en estudio y la muestra final fue de los 30 participantes restantes. (Figura 1.)

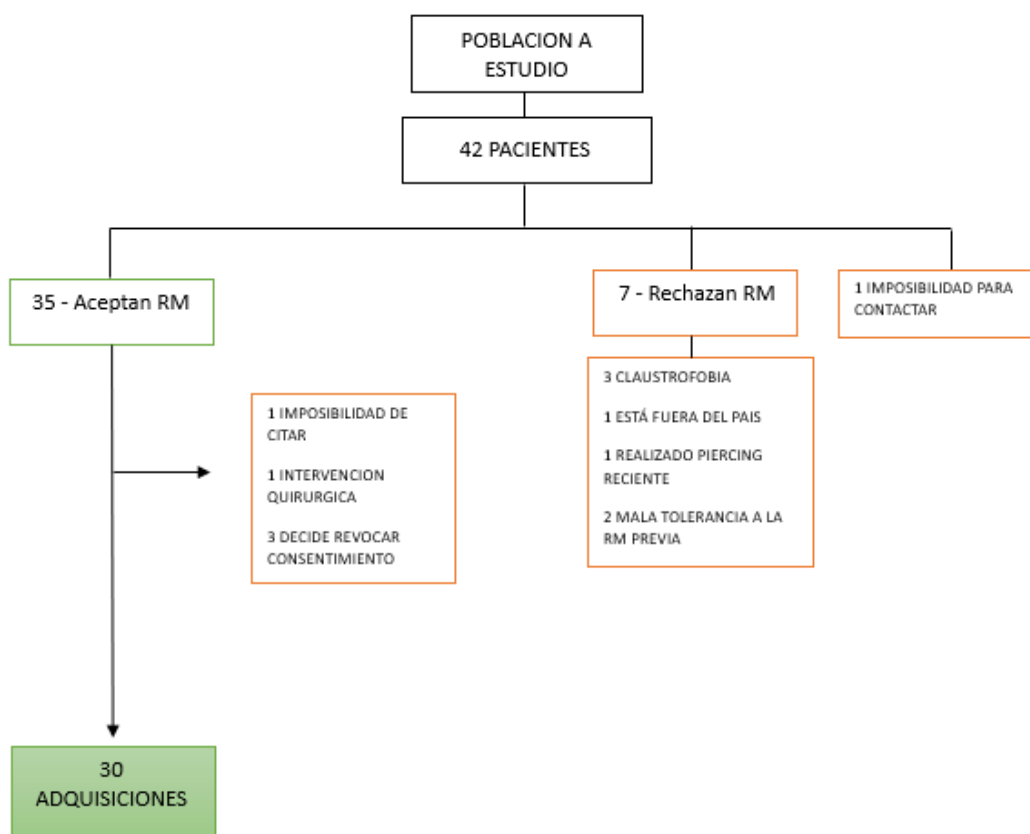


Figura 1. Diagrama de inclusión de pacientes en el presente estudio

Variables demográficas y clínicas

Los pacientes fueron mujeres en 22 (73,3%) casos con una edad media en el momento de la COVID-19 de 44,7años (DE: 10,6).

Respecto a la presencia de cefalea en el momento de la segunda adquisición, 26 (86,7%) pacientes continuaban con ella. De los cuatro (13,3%) en que remitió la cefalea, en uno (3,3%) fue mediante tratamiento, en concreto amitriptilina y en tres (10%) de forma espontánea.

En cuanto al estado de vacunación frente a la COVID-19, antes de la adquisición de la segunda RM, 29 (96,7%) pacientes había recibido la primera dosis, 23 (77,7%) la segunda dosis, seis (20%) la tercera dosis y uno (3,3%) la cuarta dosis.

En nueve (30%) de los pacientes hubo una nueva infección por COVID-19 entre las dos adquisiciones, siendo confirmado en por test rápido en 4/9 (44,4%).

Características y síntomas acompañantes durante la cefalea (n=26)

Características: (n=26)

El fenotipo clínico de la cefalea más frecuentemente reportado en los pacientes con cefalea fue un dolor holocraneal en 19/26 (73,1%), de localización frontal en 18/26 (69,2%), de carácter opresivo en 11/26 (42,3%), e intensidad media de 6,8 (DE 1,5). (Tabla 1.)

En cuanto a la duración de la cefalea, persistía las 24 horas en 12/26 (46,2%) pacientes. El predominio era matutino en 11/26 (42,3%) pacientes y vespertino en 12/26 (46,2%). Coincidiendo con la cefalea, 12/26 (46,2%) pacientes describían clinofilia y 5/26 (19,2%) aumento del dolor al levantarse de la cama.

En relación con posibles desencadenantes de la cefalea 9/26 (34,6%) pacientes describieron el ejercicio y 8/26 (30,8%) que la cefalea se precipitaba al agacharse.

Como exacerbaciones en situaciones de cefalea establecida 13/26 (50%) pacientes describían aumento al agacharse, 12/26 (46,2%) al caminar y 11/26 (42,3%) al mover la cabeza.

Tabla 1. Fenotipo clínico de la cefalea. (n=26)

LATERALIDAD	Número de pacientes (n=26) (%)
Holocraneal	19 (73,1)
Periorbitaria	7 (26,9)
Derecha	4 (15,4)
Izquierda	2 (7,7)
Parasagital	1 (3,8)

TOPOGRAFIA

Frontal	18 (69,2)
Temporal	7 (26,9)
Parietal	5 (19,2)
Occipital	5 (19,2)
Cervical	1 (3,8)

CUALIDAD DEL DOLOR

Opresivo	11 (42,3)
Punzante	8 (30,1)
Pulsátil	6 (23,1)
Electico	0(0)
Urente	0(0)

El número medio de días de cefalea al mes en el mes previo a la adquisición de la segunda RM fue de 13,2 (DE: 10). (Grafico 1.)

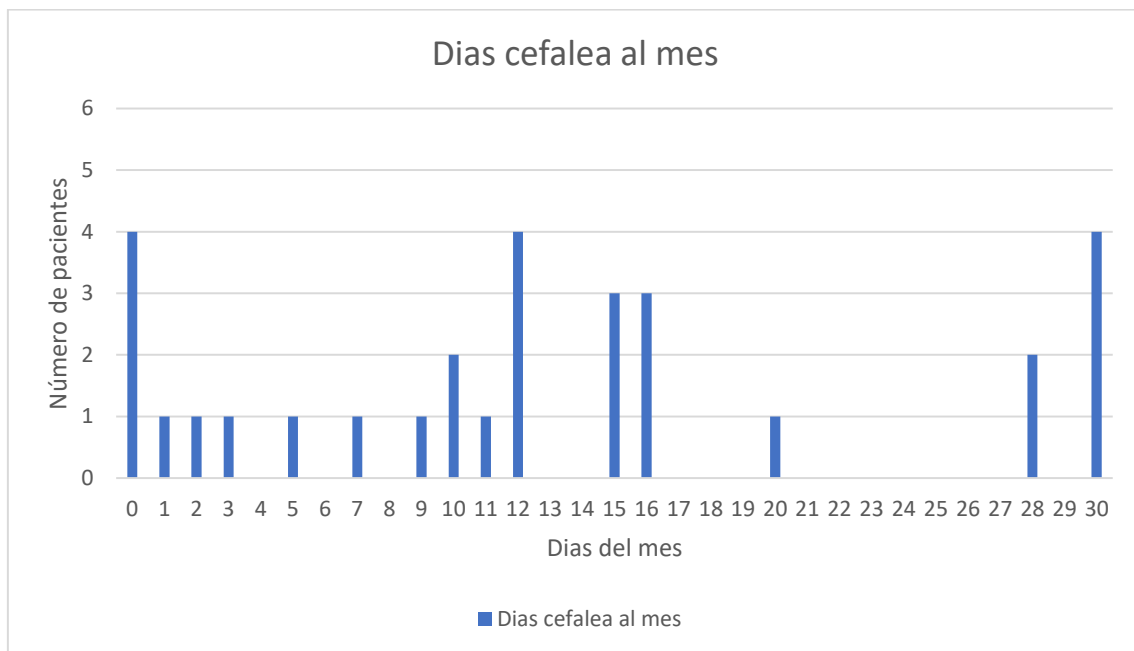


Gráfico 1. Días de cefalea en el mes previo (n=30)

Síntomas acompañantes: (n=26)

En los pacientes con persistencia de cefalea (n=26), los síntomas acompañantes más frecuentemente descritos fueron fotofobia 20/26 (76,9%), astenia 17/26 (65,4%), mareo 15/26 (57,7%), fonofobia 15/26 (57,7%) dolor articular 13/26 (50%) y náuseas 12/26 (46,2%). (Tabla 2.)

Tabla 2. Síntomas y signos acompañantes (n=26)

SÍNTOMAS	Número de pacientes (n=26) (%)
Fotofobia	20 (76,9)
Astenia	17 (65,4)
Mareo	15 (57,7)
Fonofobia	15 (57,7)
Dolor articular	13 (50)
Nauseas	12 (46,2)
Mialgias	10 (38,5)
Visión borrosa	10 (38,5)
Debilidad	9 (34,6)
Osmofobia	8 (30,8)
Disnea	8 (30,8)
Lagrimeo	8 (30,8)
Tos	6 (23,1)
Anosmia	6 (23,1)
Taponamiento oído	6 (23,1)
Congestión nasal	5 (19,2)
Malestar general	5 (19,2)
Rinorrea	5 (19,2)
Ojo rojo	4 (15,4)
Ageusia	4 (15,4)
Odinofagia	3 (11,5)
Diarrea	3 (11,5)
Vomito	3 (11,5)
Ptosis	3 (11,5)
Fiebre	2 (7,7)
Sincope	1 (3,8)
Rash	1 (3,8)
Síntomas trigeminoautonómicos	0 (0)

Los datos de alarma más frecuentemente detectados fueron la resistencia al tratamiento analgésico en 15/26 (57,7%) pacientes, confusión en 12/26 (46,2%), despertar nocturno en 11/26 (42,3%) y parestesias en 11/26 (42,3%). La tabla 3 muestra la frecuencia y tipo de datos de alarma.

Tabla 3. Datos de alarma (n=26)

DATOS DE ALARMA	Número de pacientes (n=26) (%)
Resistencia al tratamiento analgésico	15 (57,7)
Confusión	12 (46,2)
Despertar noche	11 (42,3)
Parestesias	11 (42,3)
Destellos luminosos	9 (34,6)
Perdida visión transitoria	5 (19,2)
Comienzo súbito de la cefalea	5 (19,2)
Perdida de fuerza	4 (15,4)
Empeoramiento progresivo	3 (11,5)
Perdida de sensibilidad	1 (3,8)
Perdida de conciencia	1 (3,8)
Peor dolor de su vida	1 (3,8)

Con respecto al tratamiento de la cefalea 23/30 (76,7%) había realizado tratamiento preventivo, siendo el más frecuentemente utilizado la amitriptilina en 22 (73,3%) pacientes seguido de toxina botulínica en 10 (33,3%) y bloqueos anestésicos en 9 (30%). (Gráfico 2.)



Gráfico 2. Tratamientos preventivos usados por pacientes. (n=30)

El número medio de días de uso de medicación sintomática en el mes previo a la segunda RM fue de 9,7 (DE: 8,4) días.

Entre los 26 pacientes con cefalea activa en el momento de la inclusión en este estudio, el fármaco sintomático más frecuentemente empleado fue el paracetamol 20/26 (76,9%), seguido de los antiinflamatorios 18/26 (69,2%), entre los cuales el más usado fue el ibuprofeno 10/18 (55,6%), seguido de naproxeno 7/18 (38,9%), desketoprofeno 6/18 (33,3%) e indometacina 2/18 (11,1%). Hubo 15/26 (57,7%) que describieron ausencia de mejoría con la medicación sintomática. El gráfico 3 muestra la respuesta al tratamiento sintomático.

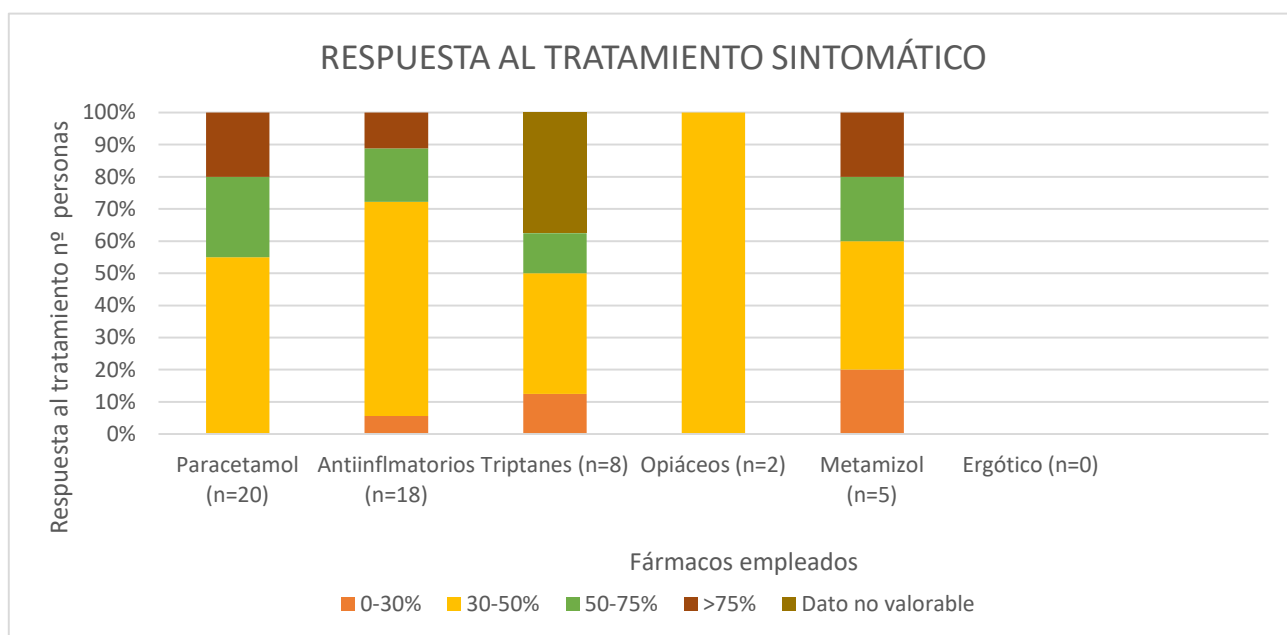


Gráfico 3. Tratamientos sintomáticos usados por los pacientes y su respuesta. (n=26).

Cambios en RM cerebral:

La primera adquisición se llevó a cabo con una media de 10 meses (rango:3-20 meses) desde el inicio de los síntomas. La segunda adquisición se ha llevado a cabo de media 35 meses (rango: 33-37 meses) desde el inicio de los síntomas de los pacientes. Entre ambas adquisiciones, en nuestra muestra, pasó un tiempo medio de 25 meses (rango 12-29 meses).

SUSTANCIA GRIS

Curvatura cortical

La tabla 4 muestra las regiones en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas en parámetros de curvatura cortical. Todas las diferencias se dieron en el hemisferio derecho. No se apreció relación entre el cambio de la frecuencia de la cefalea y los cambios en curvatura cortical.

Tabla 4: Diferencias en curvatura cortical.

Región	Coefficiente ($\cdot 10^{-4}$)	P-valor	P-valor ajustado
Córtex lateral orbitofrontal	-1,018	0,005	0,035
Giro lingual	-1,090	0,003	0,033
Córtex medial orbitofrontal	-1,168	0,007	0,041
Córtex pericalcarino	-1,376	0,003	0,033
Giro posterior cingulado	-0,756	0,009	0,046
Precúneo	-0,502	0,002	0,033
Giro superior frontal	-0,550	0,005	0,035

Se ajustó el valor de P mediante el método de Benjamini-Hochberg. El coeficiente representa el decremento que se da al mes en mm^{-1} del valor de curvatura.

Grosor cortical

La tabla 5 muestra las regiones en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas en grosor cortical. Todos los cambios se dieron en el hemisferio izquierdo. No se apreció relación entre el cambio de la frecuencia de la cefalea y los cambios en grosor cortical.

Tabla 5: Diferencias en grosor cortical

Región	Coefficiente ($\cdot 10^{-3}$)	P-valor	P-valor ajustado
Giro caudal anterior cingulado	-1,986	0,002	0,025
Córtex entorrinal	3,866	0,004	0,034
Giro rostral medio-frontal	-2,153	< 0,001	0,002
Giro superior frontal	-2,256	< 0,001	< 0,001

El coeficiente representa el decremento que se da al mes en mm del valor de grosor. Los p-valores se ajustaron mediante el método de Benjamini-Hochberg.

Volumen de sustancia gris

La tabla 6 muestra las regiones en las que se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de sustancia gris. Todos los cambios se dieron en el hemisferio izquierdo. No se apreció relación entre el cambio de la frecuencia de la cefalea y los cambios en volumen de sustancia gris.

Tabla 6: Diferencias en volumen de sustancia gris.

Región	Coefficiente	P-valor	P-valor ajustado
Giro rostral medio-frontal	-14,24	0,001	0,016
Giro superior frontal	-16,47	0,001	0,016
Córtex superior parietal	-10,88	0,004	0,038
Polo frontal	-0,961	0,001	0,016

El coeficiente representa el decremento que se da al mes en mm³ del valor de volumen.

Los p-valores se ajustaron mediante el método de Benjamini-Hochberg.

Área de superficie de sustancia gris

No se observó ningún cambio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó de manera evolutiva el comportamiento de los cambios estructurales en la sustancia de pacientes con cefalea crónica post-COVID-19 mediante resonancia magnética cerebral. La población de estudio fueron pacientes con cefalea persistente post-COVID-19 que no había tenido cefalea antes de la infección y que presentaron una cefalea persistente, mostrando cambios en la sustancia gris cortical, respecto de la población control. En esta muestra, dos años tras la primera adquisición, se observó descenso de curvatura cortical en siete regiones, descenso de grosor cortical en tres regiones y aumento del grosor cortical del córtex entorrinal, descenso de volumen de sustancia gris en cuatro regiones. No se observaron diferencias en el área cortical.

Se observaron diferencias en la curvatura cortical en el hemisferio derecho, sobre todo en las regiones del córtex pericalcarino, la corteza orbitofrontal medial, el giro lingual y la corteza orbitofrontal lateral, donde se observó una disminución respecto del primer estudio. La curvatura cortical se suele asociar con el uso/actividad de una región cortical [8] [9] [10].

Respecto al grosor cortical, todos los cambios observados se dieron en el hemisferio izquierdo, con decremento en el giro superior frontal, rostral medio-frontal u caudal anterior cingulado, y aumento del grosor del córtex entorrinal. Dichas regiones no mostraron cambios entre pacientes con cefalea persistente tras COVID-19 y controles en el momento basal [7]. Este dato va en la línea del que se obtuvo en un estudio donde se muestra un menor grosor cortical respecto a pacientes sanos en la pars orbitalis derecha y giro cingulado rostral anterior izquierdo, corteza frontal inferior y fusiforme [7].

También se observó, en un estudio con UK Biobank compuesto por cientos de imágenes RM en pacientes que habían pasado el COVID-19 y controles, un descenso del grosor cortical en los que habían pasado el COVID-19 [11]. El grosor cortical es un parámetro que suele asociarse a la actividad regulatoria de una región cerebral a lo largo de la vida, con relación con la integridad de dicha estructura, su tamaño, densidad y organización celular [12] [13] [14] [15].

Se observó también un descenso de volumen de sustancia gris, parámetro también asociado con la actividad de una región cortical. Estos cambios se observaron en el hemisferio izquierdo, en cuatro regiones: giro rostral medio-frontal, giro superior frontal, córtex superior parietal y polo frontal. Un dato reseñable obtenido en este estudio es que el polo frontal derecho, mostró valores de volumen menores en pacientes con cefalea persistente tras COVID-19 en comparación con controles. Estos datos se asemejan a los del estudio donde se observó que pacientes con cefalea persistente tras COVID-19 tenían un menor volumen de sustancia gris en ambas pars orbitalis, polo frontal inferior y giro fusiforme derecho respecto a controles [7]. Sin embargo, en un estudio realizado en 60 pacientes que sobrevivieron al COVID-19 y 39 controles que no habían pasado el COVID-19, seleccionados sin basarse en los síntomas ni en la cefalea y en el que se obtuvieron las RM 3-4 meses tras la fase aguda de la infección, se observó un aumento de volumen de sustancia gris bilateral en corteza olfatoria, hipocampo, ínsula, y opérculo rolándico izquierdo frente a los controles. Hay que remarcar que dicho estudio se llevó a cabo en una población mayoritariamente masculina (57%) y 3 meses tras la infección, mientras que nuestra segunda adquisición ha sido 35 meses después de la infección aguda y en una población mayoritariamente femenina (73%) [16].

Un dato destacable es que, ninguno de los cambios apreciados en este trabajo se relacionó con el cambio clínico de la cefalea. Esto podría interpretarse cómo que los cambios en la sustancia gris en la cefalea persistente relacionada con COVID-19 pueden estar en relación con el desencadenante inicial o la predisposición individual y no tanto con la persistencia o recuperación de los síntomas posteriores.

Respecto a las características de nuestra muestra se observa un claro predominio del sexo femenino 22 (73,3%), en línea con otros estudios previos [6]. El fenotipo clínico de la cefalea en nuestra muestra fue similar al reportado en otro estudio, que mostraba una topografía holocraneal (68%), con cualidad opresiva (57%) [6]. En otro estudio sobre el fenotipo y frecuencia de cefalea en 2194 pacientes diagnosticados de COVID-19 la cefalea era más frecuente en mujeres 72 % y con una edad mediana de 51 (IQR: 42–61) [17]. La frecuencia de síntomas acompañantes también mostró una distribución

similar a otros estudios. En un metaanálisis que recogía siete estudios con un tamaño muestral total de 1892 pacientes, se mostró la fatiga, definición equivalente a astenia en nuestro estudio, como el síntoma más frecuente [18].

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones de nuestro estudio son un tamaño muestral reducido, y un reclutamiento de pacientes de una sola área de salud, lo cual puede hacer que los resultados no sean extrapolables a la población general, e incluso estén sesgados por factores propios de dicha área.

Es necesario tener también en cuenta un posible sesgo de memoria, debido a que algunos participantes no recuerdan con exactitud muchos de los parámetros obtenidos mediante la encuesta debido al largo periodo desde su infección hasta la realización de esta.

CONCLUSIONES

- Se observaron cambios en la sustancia gris en pacientes con cefalea persistente post-COVID-19: descenso de la curvatura cortical en siete regiones, descenso del volumen en cuatro regiones, descenso de grosor cortical en tres regiones y aumento del grosor cortical en el córtex entorrinal.
- No se apreció relación entre la mejora en la frecuencia de cefalea y el cambio longitudinal en ninguno de los parámetros morfométricos estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021;72:384-96.
2. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020;40:1410-21.
3. 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;60:2176-91.
4. Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, Salazard JP, Pereira B, Dallel R, et al. High Prevalence of Headaches During Covid-19 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Headache* 2020;60:2578-82.
5. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, Harriott AM, García-Azorín D, Labastida-Ramirez A, et al. Long COVID headache. *J Headache Pain* 2022;23:93.
6. 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;42:804-9.
7. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, Rodríguez M, Aja-Fernández S, de Luis-García R. Structural brain changes in patients with persistent headache after COVID-19 resolution. *J Neurol* 2023;270:13-31.
8. King JB, Lopez-Larson MP, Yurgelun-Todd DA. Mean cortical curvature reflects cytoarchitecture restructuring in mild traumatic brain injury. *Neuroimage Clin* 2016;11:81-9.
9. Schwedt TJ, Chong CD, Peplinski J, Ross K, Berisha V. Persistent post-traumatic headache vs. migraine: an MRI study demonstrating differences in brain structure. *J Headache Pain* 2017;18:87.
10. Im K, Lee JM, Won Seo S, Hyung Kim S, Kim SI, Na DL. Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage* 2008;43:103-13.
11. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022;604:697-707.
12. Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN, Colodro-Conde L, Bralten J, Hibar DP, et al. The genetic architecture of the human cerebral cortex. *Science* 2020;367:eaay6690.
13. Narr KL, Bilder RM, Toga AW, Woods RP, Rex DE, Szeszko PR, et al. Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 2005;15:708-19.

14. Schwedt TJ, Berisha V, Chong CD. Temporal lobe cortical thickness correlations differentiate the migraine brain from the healthy brain. *PLoS One* 2015;10:e0116687.
15. Messina R, Rocca MA, Colombo B, Valsasina P, Horsfield MA, Copetti M, et al. Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis. *Radiology* 2013;268:170-80.
16. 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.
17. 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.
18. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:16144.

ANEXO 1

Material suplementario. Cuestionario sobre la presencia de cefalea:

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

- Iniciales
- NHC
- Fumador
- ¿Sigue teniendo cefalea?:
 - Si
 - No
- Cefalea resuelta:
 - Momento de resolución
 - Tiempo sin cefalea
 - Resolución
 - Espontanea
 - Tto
 - Tto usado
 - Cual si
 - Cual no
- Cefalea durante Covid
- Si sigue teniendo cefalea, ¿hubo algún mes en el que no tuvo ningún episodio de cefalea?
- ¿Ha tenido cefalea post-vacunación?
- ¿Estado de vacunación?
- ¿Ha vuelto a tener COVID-19?
 - En caso afirmativo, ¿cuándo?
 - Fecha: dd/mm/aa
- Tipo de diagnóstico de su nueva infección por COVID.
 - PCR
 - Faringoamigdalar
 - Esputo
 - Serología
 - Test rápido
 - Clínico
- ¿Ha tenido neumonía?
- ¿Ha necesitado oxígeno?

- ¿Ha realizado analítica?
- ¿Ha estado ingresado durante este periodo de tiempo por alguna enfermedad?
- Coincidiendo con la cefalea tiene alguno de estos síntomas:
 - Anosmia
 - Artralgias
 - Astenia
 - Debilidad
 - Diarrea
 - Disnea
 - Dolor torácico
 - Expectoración
 - Fiebre
 - Anosmia
 - Mareo
 - Mialgias
 - Odinofagia
 - Rash
 - Rinorrea
 - Tos
 - Náuseas
 - Sincope
 - Ageusia
 - Otro
- ¿Cuánto le dura el dolor de cabeza? → todo el día (24 horas)
- ¿A qué hora empieza el dolor?
- Frecuencia
- ¿Tiene más dolor en algún momento en concreto?
- Intensidad del dolor 0-10
 - 0 nada
 - 10 el peor de mi vida
- ¿Se acompaña 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
- Pérdida de visión momentánea
- Sudoración
- ¿Afecta el dolor a ambos lados o era solo a uno?
 - Toda la cabeza
 - Solo un lado (derecho o izquierdo)
 - Solo a la parte occipital
 - Solo a la zona periorbitaria
 - Otro
- Zonas en las que se localiza el dolor
 - Frontal
 - Temporal
 - Parietal
 - Occipital
 - Periorcular
 - Vértex
 - Cervical
 - Toda la cabeza
- Calidad del dolor:
 - Opresivo
 - Pulsátil
 - Punzante
 - Eléctrico
 - Urente
 - Otro
- Cuando tiene dolor, ¿le molestan?
 - Luces
 - Olores
 - Sonidos
- Antes de presentar dolor, refiere algún síntoma (pródromo)
- Cuando tiene dolor, ¿prefiere estar tumbado?
- ¿Empeora su dolor al pasar de pie a tumbado?
- Cuando no tiene dolor, ¿aparecía al pasar de pie a tumbado?
- ¿Empeora su dolor al pasar de tumbado a de pie?

- Cuando está sin dolor, ¿aparece el dolor al pasar de tumbado a de pie?
- Cuando está sin dolor, ¿aparecía si...?
 - Tose
 - Estornuda
 - Se toca la cara
 - Se agacha
 - Hace ejercicio físico
- ¿Empeora el dolor con el traqueteo de caminar?
- ¿Empeora el dolor al mover la cabeza?
- ¿Empeora el dolor al mover los ojos hacia los lados?
- Cuando tiene dolor, ¿asocia alguno de estos síntomas?
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Sudoración
- Cuando tiene dolor, ¿presenta alguno de estos síntomas?
 - Ojo rojo
 - Lagrimeo
 - Moqueo
 - Congestión nasal
 - Parpado caído
 - Taponamiento de oído
- Cuando tiene dolor, ¿presenta 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 toma para el dolor:
 - Paracetamol
 - Ibuprofeno, dexketoprofeno, naproxeno, AAS
 - Metamizol
 - Triptanes
 - Tramadol
 - Otro
- ¿Ha padecido durante esta época alguna enfermedad que pueda presentarse en forma de cefalea? (migrañas, arteritis de Horton, ictus...)

- ¿Ha padecido o sido diagnosticada de alguna enfermedad de nueva aparición?
- ¿Ha sufrido algún traumatismo craneal? Si es que si, ¿ha notado cambios en su cefalea habitual?



TRABAJO FIN DE GRADO: “CEFALEA PERSISTENTE RELACIONADA CON COVID-19: ANÁLISIS LONGITUDINAL DE IMÁGEN RM CEREBRAL”

Autor: Emilio Juan Gutiérrez Ocaña. Tutores: Dr. Ángel L. Guerrero Peral, Dr. David García Azorín - Unidad de Cefalea, Servicio de Neurología HCUV y Dr. Álvaro Planchuelo Gómez - ETS de ingenieros de telecomunicación, UVA

OBJETIVOS

- Evaluar la presencia y modificación de cambios en sustancia gris en pacientes con cefalea persistente post-COVID-19 que fueron evaluados en el estudio previo.
- Establecer si existe asociación entre el patrón de cambio y la situación clínica de los pacientes.

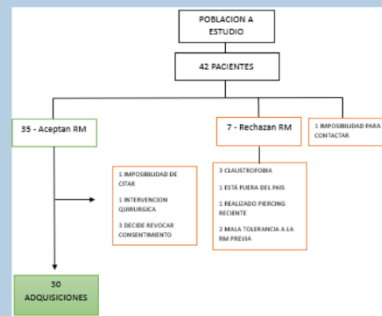
MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico con diseño de serie de casos, con seguimiento prospectivo. Supervivientes de la infección por COVID-19 que presentaron cefalea durante la fase aguda de la infección y en los que esta cefalea persistió al menos tres meses tras la fase aguda. A 42 de los pacientes a los que se le había realizado una RM previa, se les propuso realizarse una nueva RM 25 meses después. Se obtuvieron los datos de sustancia gris mediante RM. En el análisis de las imágenes de RM, todos los resultados longitudinales se corrigieron por comparaciones múltiples, edad y por volumen intracraneal. Se consideró el efecto del envejecimiento en el análisis.

RESULTADOS

Se realizó una segunda RM a 30 pacientes, 22 (73,3%) mujeres. En el momento de la segunda adquisición, 26 (86,7%) pacientes continuaban con cefalea. El fenotipo clínico de la cefalea más frecuentemente reportado fue un dolor holocraneal 19 (73,1%), de topografía frontal 18 (69,2%), con cualidad opresiva 11 (42,3%), e intensidad media de 6,8 (DE 1,5). En los pacientes con persistencia de cefalea (n=26), los síntomas acompañantes más frecuentemente descritos fueron fofobia 20/26 (76,9%) y astenia 17/26 (65,4%).

No se apreció relación entre la mejora en la frecuencia de cefalea y el cambio longitudinal



Diferencias en curvatura cortical

Región	Coefficiente ($\cdot 10^{-3}$)	P-valor	P-valor ajustado
Córtex lateral orbitofrontal	-1,018	0,005	0,035
Giro lingual	-1,060	0,003	0,033
Córtex medial orbitofrontal	-1,188	0,007	0,041
Córtex pariacalado	-1,378	0,003	0,033
Giro posterior cingulado	-0,786	0,009	0,046
Preuneo	-0,602	0,002	0,033
Giro superior frontal	-0,550	0,005	0,035

Diferencias en grosor cortical

Región	Coefficiente ($\cdot 10^{-3}$)	P-valor	P-valor ajustado
Giro caudal anterior cingulado	-1,986	0,002	0,025
Córtex entorhinal	3,866	0,004	0,034
Giro rostral medio-frontal	-2,153	< 0,001	0,002
Giro superior frontal	-2,256	< 0,001	< 0,001

Diferencias en volumen sustancia gris

Región	Coefficiente	P-valor	P-valor ajustado
Giro rostral medio-frontal	-14,24	0,001	0,016
Giro superior frontal	-16,47	0,001	0,016
Córtex superior parietal	-10,88	0,004	0,038
Polo frontal	-0,961	0,001	0,016

CONCLUSIONES

Se observaron cambios en la sustancia gris en pacientes con cefalea persistente post-COVID-19.

No se apreció relación entre el cambio en la frecuencia de cefalea y el cambio longitudinal.

REFERENCIAS

1. Planchuelo-Gómez A, García-Azorín D, Guerrero AL, Rodríguez M, Aja-Fernández S, de Luis-García R. Structural brain changes in patients with persistent headache after COVID-19 resolution. J Neurol 2023;270:13-31.
2. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Rev Neurol 2021;72:384-96.