

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y  
TOXICOLOGÍA**



**GRADO EN MEDICINA**

**PROYECTO DE FIN DE GRADO**

# **"Resonancia magnética de difusión en pacientes con migraña"**

**Autor: María Mateos González**

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

**Rodrigo de Luis García - Departamento de Teoría de la  
Señal, Comunicaciones e Ingeniería Telemática (UVa)**

*Junio, 2016*

# ÍNDICE

<b>1. Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Migraña .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Migraña crónica.....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Resonancia magnética de difusión .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 Estudios previos .....</b>	<b>11</b>
<b>3. Hipótesis .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Material y métodos.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Resultados .....</b>	<b>16</b>
<b>7. Discusión .....</b>	<b>20</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>23</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>25</b>

# 1. RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La Resonancia magnética de difusión (dMRI) se basa en la detección de los movimientos microscópicos de las moléculas de agua en los tejidos mediante la aplicación de gradientes en el campo magnético aplicado. Esta técnica puede detectar anomalías en la sustancia blanca cerebral que no son visibles en las secuencias convencionales de Resonancia Magnética (RM). Algunos estudios en la literatura han reportado propiedades anormales de la sustancia blanca en varias regiones del cerebro de pacientes con migraña.

Nuestro objetivo es investigar los cambios microestructurales en la sustancia blanca cerebral aparentemente normal entre sujetos con diagnóstico de migraña en diferentes situaciones clínicas y controles sanos según lo revelado por dMRI.

**Material y métodos:** Desde la unidad de cefaleas del hospital clínico universitario de Valladolid (HCUV) se seleccionaron 19 pacientes con diagnóstico clínico de migraña según la versión beta de la III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) (5 hombres y 14 mujeres de  $37,3 \pm 9,5$  años) y 11 controles sanos emparejados ( $36,9 \pm 12,5$  años). Se recogieron características demográficas y nosológicas de los pacientes.

Los volúmenes de dMRI fueron adquiridos en un escáner 3T (61 direcciones de gradiente, valor  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup>, tamaño del voxel 2x2x2 mm<sup>3</sup> y matriz 128x128 con 66 cortes que cubren todo el cerebro). Después de la estimación del tensor de difusión, el conjunto de datos fue analizado mediante el método TBSS (Tractografía basada en la Estadística). Las medidas escalares analizadas fueron la anisotropía fraccional (FA), difusividad media (MD), difusividad axial (AD), difusividad radial (DR) y el modo de tensor (TM).

**Resultados:** El análisis con TBSS reveló diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con migraña y controles sanos. Se objetivó una disminución de los valores de FA y TM en los pacientes con diagnóstico de

migraña, mientras que los valores de MD y RD aumentaron en este mismo grupo ( $p < 0,05$ ). No se observaron cambios significativos en los valores de AD.

**Conclusiones:** A pesar del reducido número de pacientes estudiado, se han encontrado alteraciones generalizadas en la sustancia blanca cerebral en pacientes con migraña que no existen en los controles sanos. Estas alteraciones podrían constituirse como un biomarcador sensible para reflejar una pérdida de sustancia blanca en estos pacientes, aunque habría que seguir desarrollando esta idea en investigaciones futuras. La naturaleza microestructural de los cambios encontrados requiere más estudio.

**Palabras clave:** Migraña. Migraña crónica. Resonancia magnética de difusión. Tensor de difusión. Tractografía basada en la Estadística.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Migraña

La migraña es una cefalea primaria que según la versión beta de la III Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3) publicada en Marzo de 2013, se describe como: "Cefalea recurrente con episodios de 4-72 horas de duración con características típicas de dolor migrañoso como son localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o severa, empeoramiento con la actividad física y asociación con náuseas o fotofobia y fonofobia." (1)

#### **Criterios diagnósticos de migraña**

1. Cefalea recurrente con episodios de 4-72 horas de duración
2. Características típicas de dolor migrañoso, al menos dos:
  - a. Localización unilateral
  - b. Carácter pulsátil
  - c. Intensidad moderada o severa
  - d. Empeoramiento con la actividad física
3. Asociación con al menos uno de los siguientes criterios durante la cefalea:
  - a. Náuseas
  - b. Fotofobia y fonofobia

*Tabla 1. Criterios diagnósticos de migraña, según CIC-3*

Es un trastorno neurológico común que afecta alrededor del 12-15% de la población mundial y que además supone un enorme impacto socioeconómico y personal para el paciente, considerándose el séptimo trastorno más incapacitante a nivel mundial. (2) (3)

Desde el punto de vista de la fisiopatología, se acepta que la migraña tiene fundamentalmente una base neurovascular. El fenómeno iniciador sería una depresión cortical propagada, lo que se relaciona con una depresión neuronal que se inicia en la región occipital y se extiende hacia regiones anteriores. Posteriormente se produciría una liberación de serotonina y catecolaminas lo que daría lugar a una vasoconstricción a nivel del tronco del encéfalo. A continuación, se estimula el sistema trigémino-vascular que libera péptido P produciendo así una vasodilatación que provoca el dolor de cabeza característico de la migraña.

Los avances tanto en el ámbito clínico como de la neurociencia básica han permitido realizar progresos en nuestro conocimiento de la fisiopatología de la migraña.

Las migrañas pueden clasificarse en migraña con aura y migraña sin aura. El aura consiste en un trastorno neurovascular que se manifiesta en ocasiones, suele preceder a una cefalea o a síntomas asociados con migraña y consiste en disfunciones neurológicas focales transitorias (1).

El diagnóstico por imagen del flujo sanguíneo cerebral regional no muestra cambios sugestivos de depresión cortical propagada (DCP) durante las crisis de migraña sin aura, lo que contrasta con el hecho de que la DCP que es patognomónica de la migraña con aura (1). También tiene gran importancia la sensibilización de las vías del dolor. Se han ido identificando el circuito del dolor migrañoso, el sistema trigémino-vascular y distintos aspectos de su neurotransmisión periférica (4) (5).

## **2.2 Migraña crónica**

La migraña crónica es una evolución de la migraña episódica, definida como: "Cefalea que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa". (6)

El *International Burden of Migraine Study* (IBMS) ha puesto de manifiesto que existen diferencias clínicas respecto al dolor en la migraña crónica y la migraña episódica. Así, en la migraña crónica, la intensidad y la duración del dolor parecen ser mayores y además esta se asocia con una frecuencia mayor de dolor intenso y pulsátil, fotofobia y fonofobia (7). Además, la migraña crónica se asocia con mayor discapacidad y menor calidad de vida que la migraña episódica. (8)

Los estudios sobre factores cronificadores de migraña son escasos. En el *American Migraine Prevalence and Prevention Study* (AMPP) se concluyó que un 2,5% de los pacientes con migraña episódica al inicio pasó a migraña crónica con o sin abuso de medicación tras un año de seguimiento (8).

Migraña episódica	Migraña crónica
<p>A. Cefalea recurrente con episodios de 4-72 horas de duración al menos dos de las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Localización unilateral</li> <li>2. Carácter pulsátil</li> <li>3. Intensidad moderada o severa</li> <li>4. Empeoramiento con la actividad física</li> </ol> <p>B. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asociación con náuseas</li> <li>2. Fotofobia y fonofobia</li> </ol> <p>C. Al menos cinco crisis que cumplan los criterios anteriores</p> <p>D. Menos de 15 días de dolor al mes</p>	<p>A. Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un periodo de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumpla los criterios B-C</p> <p>B. Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B-C para la migraña con aura</p> <p>C. Durante un periodo de 8 o más días al mes por espacio de más de 3 meses cumple cualquiera de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Criterios C-D para la migraña sin aura</li> <li>2. Criterios B-C para la migraña con aura</li> <li>3. Alivio de la cefalea con triptanes o ergóticos antes del esperado desarrollo de los criterios A-B de la migraña episódica</li> </ol> <p>D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la CIC-3</p>

Tabla 2. Criterios diagnóstico de migraña episódica o crónica, según la CIC-3

La cronificación de la migraña puede suceder tanto de forma gradual como aguda, dependiendo de los factores de riesgo. Estos factores cronificadores pueden ser: Uso excesivo de fármacos, frecuencia previa de crisis, predisposición genética, alteración de neuroreceptores nociceptivos, factores psicopatológicos y otros consistentes con mecanismos de sensibilización central y periférica. Fisiopatológicamente, se piensa que la persistencia de los estímulos nociceptivos favorecería la sensibilización central, produciendo una disfunción de los sistemas de antinocicepción que potenciaría los factores cronificadores (9).

Factores cronificadores de migraña	
<p>Tabla 3. Factores cronificadores de migraña (8)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uso excesivo de fármacos</li> <li>2. Elevada frecuencia de crisis</li> <li>3. Predisposición genética</li> <li>4. Alteración de neuroreceptores nociceptivos</li> <li>5. Factores psicopatológicos y mecanismos de sensibilización central y periférica</li> </ol>

La migraña probablemente sea en conjunto un trastorno heterogéneo desde el punto de vista biológico por lo que es necesario definir los distintos subtipos y su base fisiopatológica de manera correcta ya que esto es importante a la hora de la investigación, con el fin de desarrollar nuevos biomarcadores que la definan o delimitar los distintos fenotipos clínicos.

### **2.3 Resonancia magnética de difusión**

La Resonancia magnética (RM) es una herramienta muy valiosa para el diagnóstico y el estudio de enfermedades neurológicas ya que tiene mayor sensibilidad y especificidad respecto a otras técnicas de imagen.

Es importante saber cómo se ven la sustancia gris y la sustancia blanca en una RM normal, dependiendo de si está potenciada en T1 o en T2 lo que se diferencia dependiendo de los tiempos de repetición y los tiempos de eco que se utilicen, para poder distinguir cuándo hay hallazgos patológicos. En las imágenes potenciadas en T1 la sustancia blanca cerebral sería de mayor intensidad que la sustancia gris, mientras que en las imágenes potenciadas en T2 sucedería al contrario, la sustancia blanca tendría una menor intensidad en relación a la sustancia gris <sup>(10)</sup>. En la migraña pueden verse alteraciones inespecíficas de la sustancia blanca y varios estudios han sugerido el hallazgo de lesiones isquémicas en fosa posterior <sup>(3) (11)</sup>, lo que no ha podido ser validado por otros trabajos.

Los recientes avances en el área de las técnicas de imagen no invasivas han proporcionado un conocimiento de la anatomía cerebral en sujetos vivos y de la conectividad entre zonas cerebrales que no había sido posible alcanzar hasta ahora.

En este trabajo se hace un análisis de Resonancia magnética de difusión o dMRI en pacientes migrañosos. Procedemos a presentar unos principios básicos de la técnica. <sup>(12)</sup>

La dMRI es una técnica de imagen que se utiliza para valorar un posible daño orgánico en ciertas estructuras del cuerpo humano que no ha podido ser objetivado anteriormente mediante las técnicas de imagen convencionales <sup>(13)</sup>.



Permite detectar anomalías en la sustancia blanca cerebral aparentemente normal que no son visibles en las secuencias convencionales de RM <sup>(14)</sup>.

La difusión es un proceso físico mediante el cual las moléculas de agua se mueven de manera aleatoria de un lugar a otro dentro de un medio, en este caso un tejido biológico, debido a movimientos térmicos moleculares denominados movimientos brownianos.



*Figura 1. Proceso de difusión. La difusión se define como el proceso mediante el cual se transporta materia de una parte de un sistema a otra debido a movimientos moleculares aleatorios conocidos como movimientos brownianos.*

Si la difusión de las moléculas no tuviera restricciones el movimiento sería igual en todas las direcciones, es lo que se conoce como difusión isótropa. Sin embargo, en el caso de algunas estructuras orgánicas la movilidad de las moléculas de agua depende de la orientación del medio, concretamente en la sustancia blanca cerebral esta difusión se ve determinada principalmente por la orientación de los axones que constituyen las fibras nerviosas, sería una difusión anisótropa.

Esta técnica se basa en la estimación de las características del movimiento browniano de las moléculas de agua en los tejidos. Consiste en medir la difusión del agua mediante unos gradientes de campo magnético para crear imágenes sensibilizadas a la difusión en una determinada dirección, denominadas DWI (*Diffusion Weighted Images*). El problema de estas es que genera mucha información no estructurada y es casi imposible obtener conclusiones a partir de ella por lo que hay que desarrollar, basándonos en las DWI, parámetros que sean más útiles a la hora de analizar y comparar resultados, como sería el Tensor de difusión. <sup>(15)</sup>

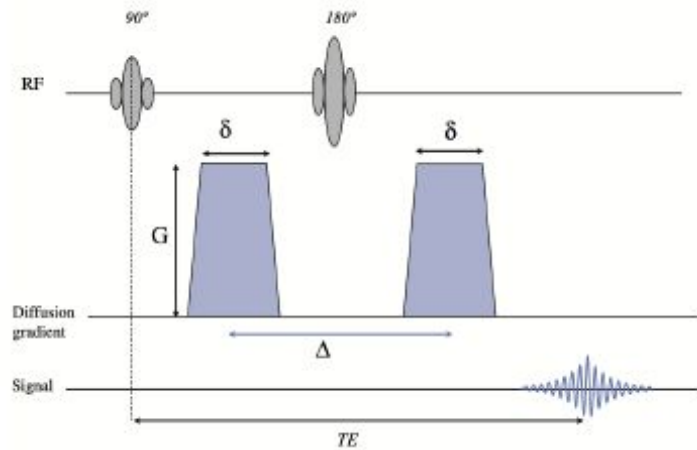


Figura 2. "Secuencia de Stejskal-Tanner". Es una secuencia de adquisición sensible al movimiento browniano de las partículas de agua. Describe la atenuación de la señal cuando hay movimiento de las partículas, es decir, cuando hay difusión. Mediante estas secuencias es posible observar la difusión con dMRI.

En un medio anisótropo se necesita mayor información para describir el desplazamiento tridimensional de las partículas de agua, por lo que para definir la difusión en el cerebro se necesitan como mínimo 6 DWI, pero normalmente se usan muchas más, en el caso de este estudio 61 DWI.

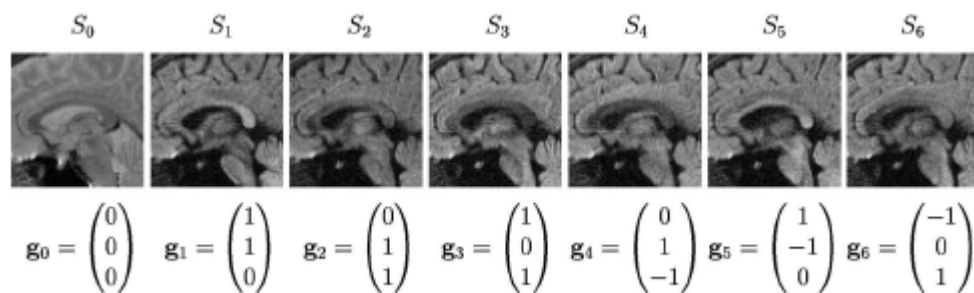
A partir de las DWI se desarrolla el DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) que es una modalidad de dMRI que describe la difusión del agua mediante un modelo gaussiano. Permite calcular a partir de la medida de la difusión en distintas direcciones, para cada voxel del volumen, un tensor de segundo orden. La difusión en el tejido cerebral se ve muy influenciada por la heterogeneidad del mismo, por lo que no sirve con un único parámetro escalar para definir la difusión, si no que es necesario un tensor que describa la movilidad de las moléculas a lo largo de cada dirección y la correlación entre ellas.

$$p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{(4\pi\tau)^{3/2}\sqrt{|D|}} \cdot e^{-(1/4\tau)(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^T D^{-1}(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)}$$

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Figura 3. Arriba. El movimiento browniano de las moléculas puede ser descrito mediante esta fórmula. Abajo. "D" es el tensor de difusión (DTI), es la matriz de covarianza que describe la fórmula anterior. Una matriz simétrica definida positiva, por lo que tiene 6 grados de libertad.

Por tanto, el tensor de difusión es una construcción matemática que se hace a partir de los DWIs, suponiendo que el perfil de difusión es un elipsoide en el espacio. DTI proporciona un tensor de difusión de segundo orden para cada voxel que se corresponde con una matriz simétrica y definida positiva 3x3, por lo que tiene 6 grados de libertad, y por estas características tiene 3 autovectores ortogonales y 3 autovalores positivos. El autovector con el mayor autovalor correspondiente indica la dirección principal de difusión.



*Figura 4. Imagen que representa las 6 adquisiciones con diferentes direcciones de gradiente que se necesitan para estimar el tensor D. La primera imagen de la izquierda representa una adquisición sin gradiente de difusión.*

Una posible forma de visualizar una adquisición de DTI es mediante un código de colores. Por convenio, se representa la dirección superior-inferior en azul, derecha-izquierda en rojo y anterior-posterior en verde. (12)

Debido a que los tensores son entidades matemáticas complejas para realizar comparaciones y análisis, se suelen utilizar otros tipos de medidas escalares que describen alguna de sus características más importantes y que proporcionan distinta información sobre la difusión o la anisotropía. Algunas de estas medidas escalares son la anisotropía fraccional (FA), difusividad media (MD), difusividad axial (AD), difusividad radial (RD) y modo de tensor (TM). Estas medidas resultan más sencillas de comparar, puesto que al contrario que los tensores no son matrices, sino que son escalares.

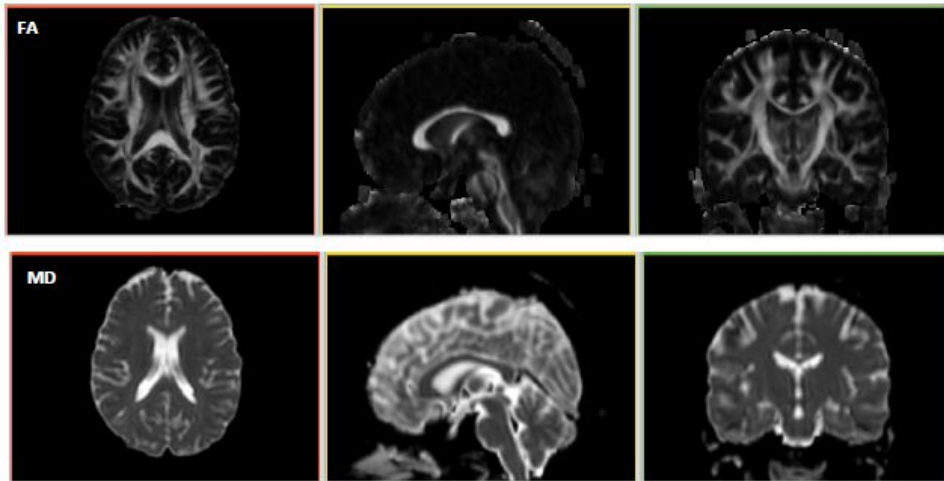


Figura 5. Medidas escalares utilizadas para describir ciertos aspectos del DTI. La difusión se alinea preferentemente con las fibras nerviosas por lo que la DTI nos permite estudiar la conectividad de la sustancia blanca. A su vez, DTI proporciona un tensor  $D$  para cada voxel, que es más fácil de analizar mediante estas medidas escalares derivadas del mismo.

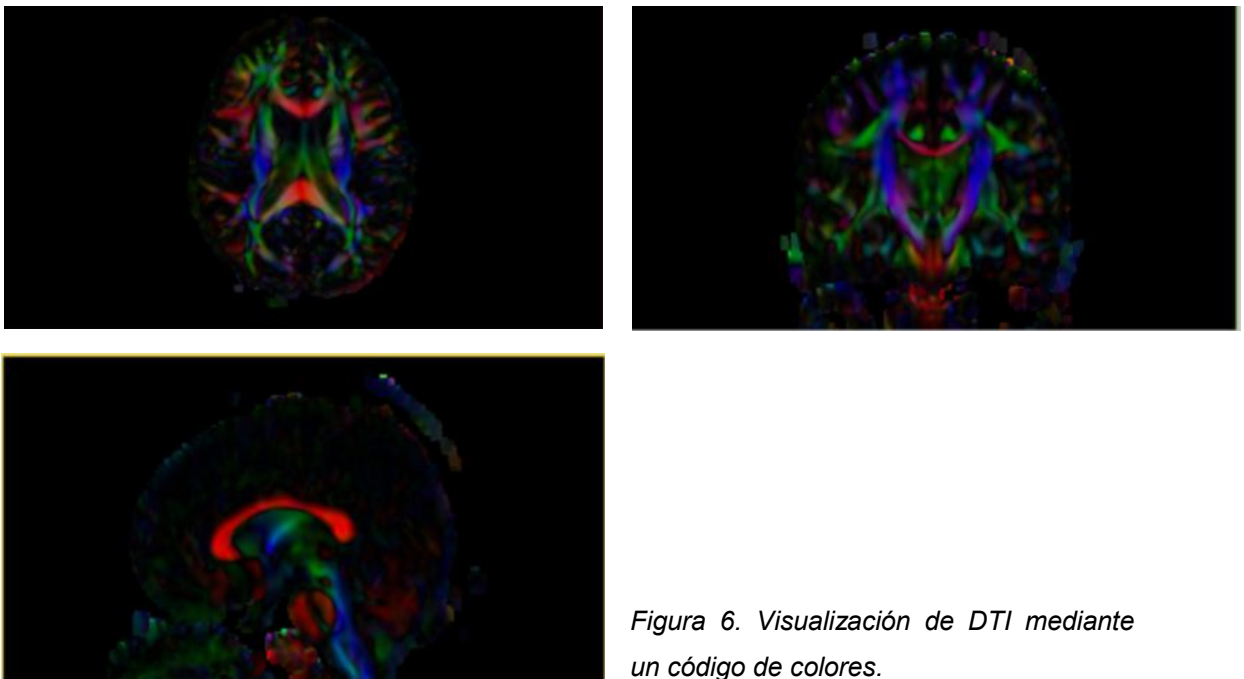


Figura 6. Visualización de DTI mediante un código de colores.

Después de la estimación del tensor de difusión, los conjuntos de datos se pueden analizar mediante distintos métodos (Delineación manual de regiones de interés, Morfometría basada en voxel o VBM, Análisis basado en Tractografía, etc). En este estudio se analizaron por medio del *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) que se basa en la comparación de varios volúmenes

alineados en un mismo espacio y restringida a un esqueleto de la sustancia blanca. (16)

El TBSS pretende solucionar los problemas de alineación y de suavizado de imágenes que se dan en otras técnicas de análisis como el VBM (16). Consiste en alinear todos los datos de FA de los sujetos en un mismo espacio común utilizando un registro no lineal. A continuación, se estima a partir de todas las imágenes alineadas un esqueleto de FA media que representa los haces de fibras en general comunes a todos los sujetos del estudio, y posteriormente se proyecta sobre este esqueleto los datos de FA de cada sujeto de manera que cada voxel del mismo toma un valor mayor de FA dentro de un área pequeña, cercada y perpendicular a la estructura del esqueleto. Finalmente, se realiza el análisis estadístico voxel a voxel de los datos proyectados en el esqueleto.

Los resultados de algunos estudios sugieren que el análisis mediante TBSS es más preciso respecto al alineamiento de estructuras anatómicas equivalentes entre sujetos comparado con otras técnicas de análisis de imágenes como el VBM, lo que influye de manera significativa en los resultados. (16)

Es importante evitar variabilidades entre individuos cuando se aplique el DTI, realizando el mismo tipo de secuencia con los mismos parámetros con el fin de que la prueba sea reproducible y poder establecer datos objetivos que permitan medir la evolución de una determinada patología desde el punto de vista funcional o la estandarización de valores de referencia que permitan esta valoración de la patología a un nivel poblacional.

## **2.4 Estudios previos**

El dolor crónico se define como "dolor sin valor biológico aparente, que ha persistido más allá del tiempo normal de cicatrización de los tejidos" (17). Es un dolor que se asocia con síntomas como un aumento de fatiga y cambios en la capacidad cognitiva y estados emocionales.

Varios estudios han demostrado que el dolor crónico es una enfermedad que puede alterar la estructura de la sustancia blanca aparentemente normal. (18)

En la literatura referente a migraña se encuentran varios estudios que apoyan la hipótesis de alteraciones a nivel de la microestructura cerebral en estos pacientes.

Estudios mediante VBM han puesto de manifiesto las diferencias en el volumen de materia gris de regiones específicas del cerebro en pacientes con dolor crónico en comparación con controles sanos, que se encuentran comúnmente en la corteza cingulada anterior, el tálamo, los ganglios basales y la ínsula. (18)

Otro estudio, basado en imágenes de DTI en pacientes con migraña con aura, sin aura y en controles sanos, determinó que había cambios de difusión en la organización de la sustancia blanca y gris a lo largo del sistema sensorial del trigémino durante los ataques de migraña en estos tres grupos de pacientes. Los datos del DTI se correlacionaron con parámetros clínicos obteniendo así la evidencia de la presencia de cambios interictales permanentes en pacientes con migraña. Se deduce de estos estudios que existe un efecto de la migraña en la corteza somatosensorial del trigémino y en los sistemas moduladores del dolor. (5)

Varias técnicas de imagen entre las que destaca la dMRI han demostrado que en pacientes con migraña crónica y uso excesivo de medicación, después de la retirada de este último factor, áreas corticales implicadas en el procesamiento del dolor con un hipometabolismo y una hipoactivación normalizaban su actividad después de la detoxificación (19). De esto se deduce que las alteraciones estructurales y funcionales producidas por un abuso de medicación en pacientes migrañosos son reversibles, y que podrían ser el resultado de una disfunción selectiva de estas regiones debido a la sobreestimulación cortical que se asocia al dolor crónico.

La función de la dMRI se basa por tanto en el análisis de la sustancia blanca aparentemente normal con el fin de encontrar parámetros cuantitativos que describan la conectividad de las fibras así como la relación de alteraciones en estos parámetros que puedan asociarse con patologías concretas. La importancia de esto radica en la capacidad de analizar estas propiedades de las fibras de sustancia blanca en pacientes vivos y de manera no invasiva, lo cual es una forma de investigar patologías en las que hasta ahora no se había

podido demostrar daño orgánico por las técnicas de imagen convencionales, ya sea causa o consecuencia de dicha enfermedad. (20)

Estas técnicas, aunque aún están poco desarrolladas para el estudio de la migraña, han cambiado la forma de entender esta patología (2) (13). Con el tiempo, se espera ver más contribuciones las cuales cambien la forma de entender y tratar la enfermedad.

El desarrollo de la dMRI permitirá una investigación de la anatomía más detallada y una mayor exactitud en la localización de las vías de sustancia blanca, lo que actualmente puede tener uso en los estudios clínicos para poner a prueba nuevas hipótesis y obtener importantes conocimientos sobre la organización del cerebro y el efecto de los trastornos cerebrales sobre el mismo (21). Comprender no sólo los trastornos en sí, si no el modo de acción de los mismos en el cerebro.

Este trabajo se justifica en la posibilidad de analizar los posibles daños en la sustancia blanca aparentemente normal del cerebro en pacientes con migraña crónica, migraña episódica y teniendo en cuenta un posible uso excesivo de medicación mediante técnicas de Resonancia magnética de difusión.

### **3. HIPÓTESIS**

1. Los pacientes con migraña pueden tener un patrón de alteraciones de la sustancia blanca aparentemente normal medida por dMRI que no se objetiva mediante técnicas de imagen convencionales y que es diferente en los controles sanos.
2. Estas alteraciones pueden cambiar en diferentes situaciones clínicas de migraña (episódica/crónica y, entre estas, con/sin uso excesivo de medicación).
3. Es posible medir y cuantificar las alteraciones en la sustancia blanca de pacientes migrañosos mediante técnicas basadas en imágenes de difusión.

### **4. OBJETIVOS**

1. Determinar si existen alteraciones en las fibras de la sustancia blanca en el cerebro de pacientes con diagnóstico de migraña.
2. Determinar si las alteraciones en la sustancia blanca anteriormente descritas pueden ser objetivadas y medidas mediante técnicas de Resonancia magnética de difusión.
  - 2.1 Determinar nuevos marcadores de integridad de fibras a partir del estudio del DTI y parámetros convencionales derivados de este.
3. Determinar si existen diferencias entre los patrones de alteración de la sustancia blanca en pacientes con migraña episódica y pacientes con migraña crónica, investigando las diferencias en la degradación de la misma.
4. Determinar diferencias en la microestructura de la sustancia blanca cerebral en pacientes con migraña y controles sanos, medidas con las técnicas anteriormente descritas.



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Desde la unidad de cefaleas del hospital clínico universitario de Valladolid (HCUV) se seleccionaron 19 pacientes con migraña (5 hombres y 14 mujeres de  $37,5 \pm 9,5$  años) y 11 controles sanos emparejados ( $36,9 \pm 12,5$  años). Se recogieron características demográficas y nosológicas de los pacientes.

Los sujetos sanos se seleccionaron a partir de voluntarios con rangos de edad similares a los pacientes seleccionados para el estudio.

Para la selección de los pacientes se requería un diagnóstico de migraña crónica o episódica según el CIC-3, y también que se especificara el tipo de uso excesivo de medicación sí es que existía (analgésicos, triptanes, etc) tal como se establece en esta misma clasificación. Se tuvieron en cuenta los antecedentes psiquiátricos y los tratamientos recibidos por el paciente en el momento de la evaluación.

Además, fueron evaluados mediante dos escalas. La escala *Headache Impact Test-6* (HIT-6) mide el impacto que tiene la migraña en la vida del paciente. Asimismo, mediante la escala *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) se hace un screening de la presencia de ansiedad o depresión en estos pacientes.

Los volúmenes de MRI-DT fueron adquiridos mediante un escáner 3T (61 direcciones de gradiente, valor  $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup>, tamaño del voxel  $2 \times 2 \times 2$  mm<sup>3</sup> y matriz  $128 \times 128$  con 66 cortes que cubren todo el cerebro).

Después de la estimación del tensor de difusión, los conjuntos de datos se analizaron mediante el método TBSS (Tractografía basada en la Estadística). Las medidas escalares analizadas fueron la anisotropía fraccional (FA), la difusividad media (MD), la difusividad axial (AD), la difusividad radial (DR) y el modo del tensor (TM).

Se buscaba valorar la integridad de la sustancia blanca aparentemente normal según las técnicas de imagen convencionales, y hallar marcadores y medidas diferenciales de la degradación de la misma.

## 6. RESULTADOS

Se comparó el grupo de pacientes con diagnóstico de migraña incluidos en el estudio según los criterios establecidos con el grupo de controles sanos. El análisis con TBSS reveló diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos utilizando varios parámetros escalares descriptores de la difusión.

Se objetivó una disminución de los valores de FA y TM en los pacientes con diagnóstico de migraña, mientras que los valores de MD y RD aumentaron en este mismo grupo ( $p < 0,05$ ). No se observaron cambios significativos en los valores de AD. Estos cambios fueron generalizados en la sustancia blanca cerebral y son coherentes con las alteraciones clínicas que se aprecian cuando se afecta la integridad de la misma.

En las figuras 7-10 se muestran gráficamente las diferencias encontradas para FA, TM, MD y RD. Las imágenes muestran diferentes cortes coronales, sagitales y transversales de una imagen de RM potenciada en T1 de un atlas cerebral de referencia. Sobre ella, en verde se muestra el esqueleto de la FA sobre el cual TBSS realiza las comparaciones. Finalmente, en amarillo-rojo se muestran los voxels para los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). En rojo se muestran los voxels con un p-value cercano a 0,05, mientras que en amarillo se muestran los voxels para los que p-value es más cercano a 0,00.

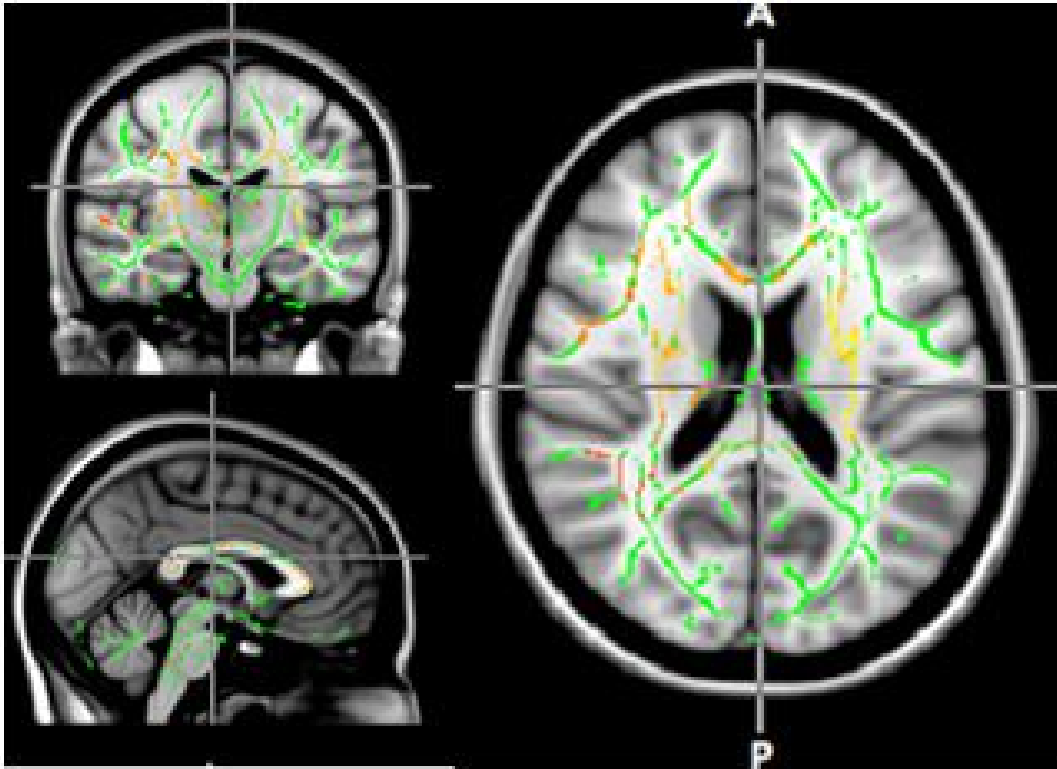


Figura 7. FA

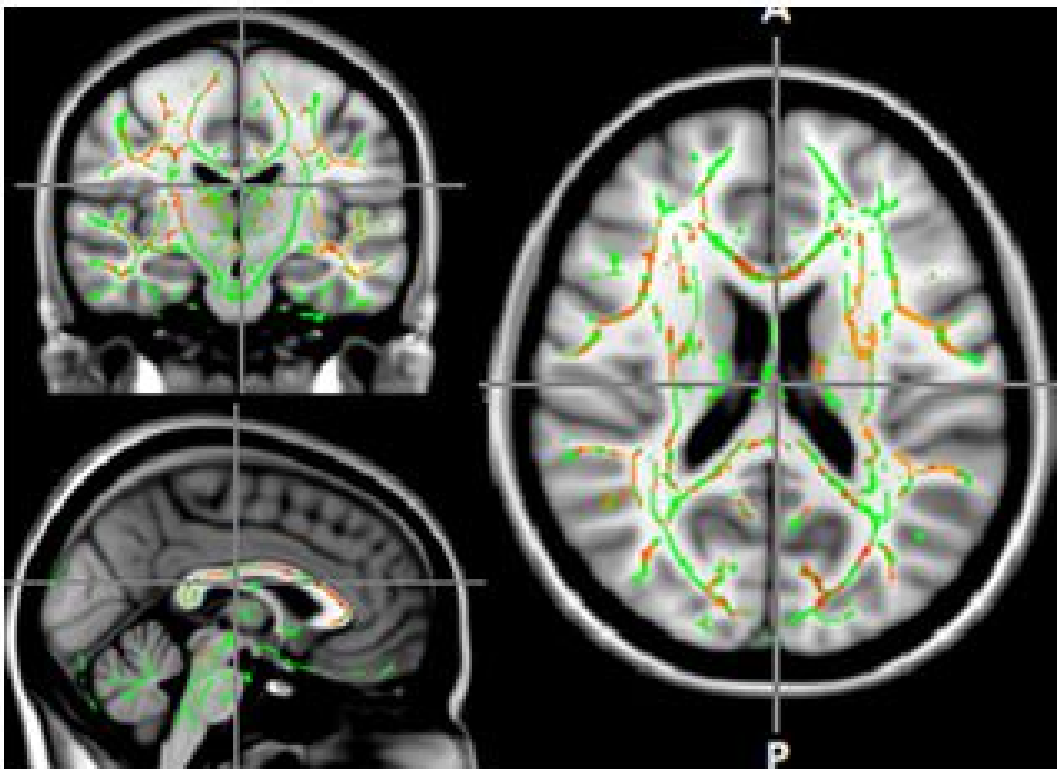


Figura 8. TM

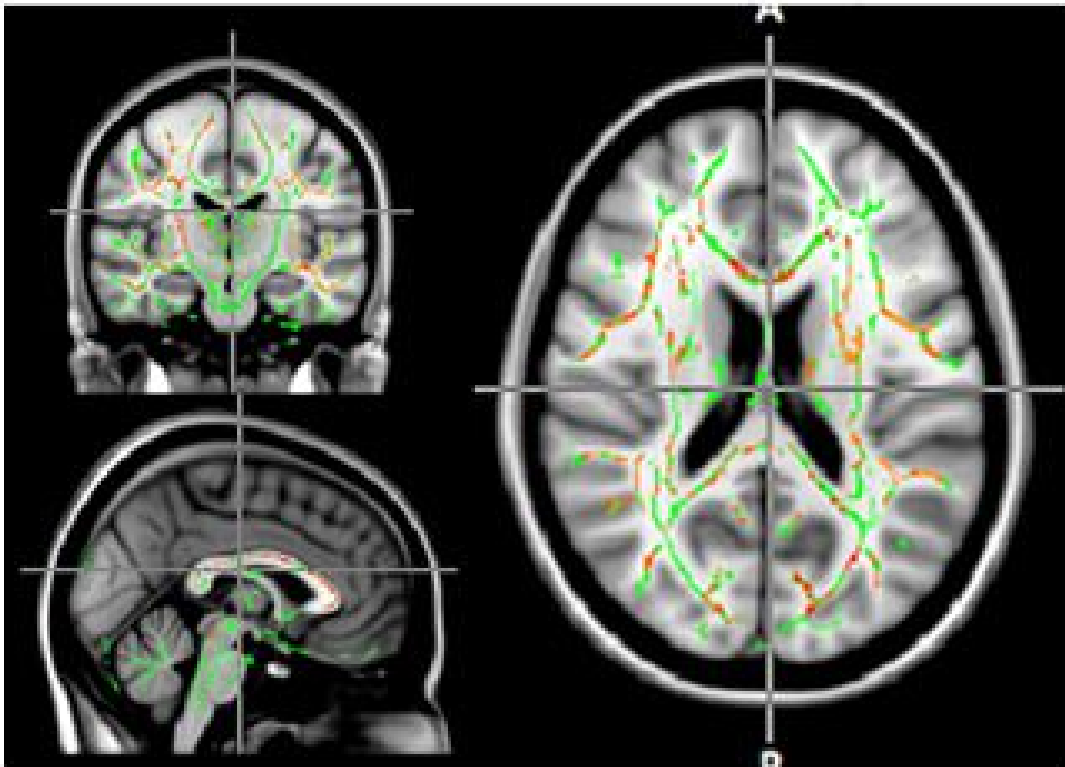


Figura 9. MD

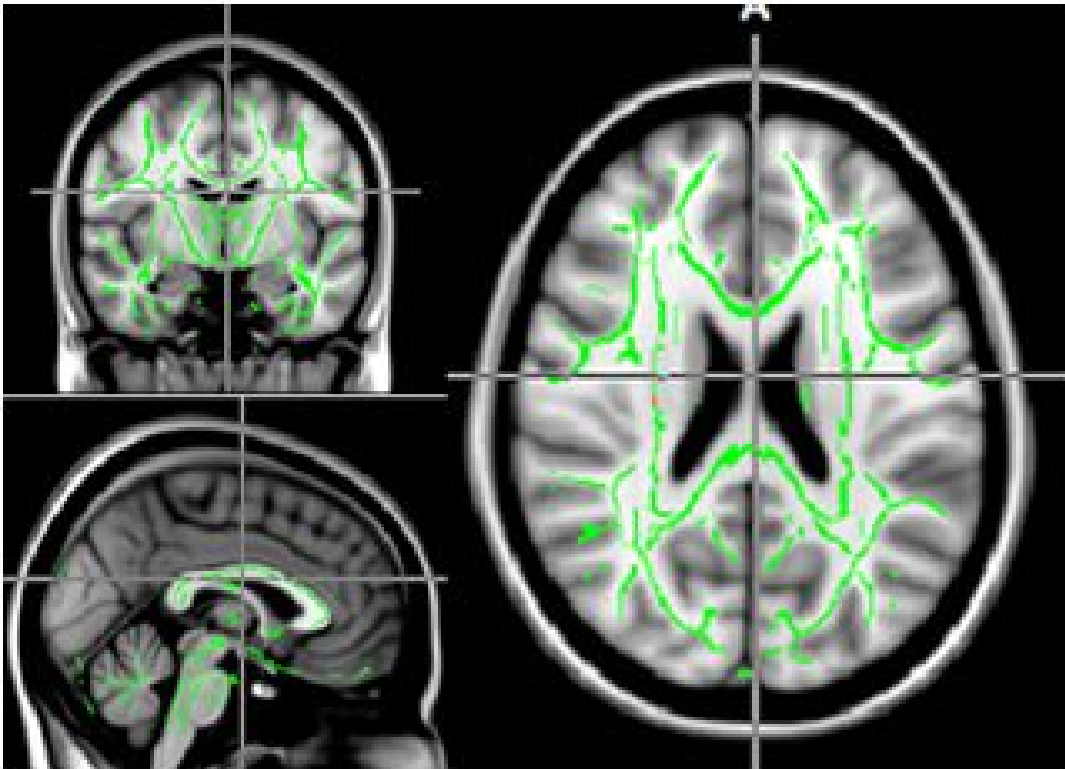


Figura 10. RD

En este estudio se observaron diferencias entre los parámetros de pacientes con diagnóstico de migraña crónica en comparación con migraña episódica. Sin embargo al no aportar unos resultados claros en el análisis posterior, se decidió no reportar estos datos en las primeras conclusiones del estudio y esperar a tener más información a este respecto. Ante esta situación, se decidió no realizar el análisis sobre el uso excesivo de medicación.

La naturaleza de las diferencias en la microestructura de la sustancia blanca cerebral en pacientes con diagnóstico de migraña en comparación con los controles sanos requiere de más estudio.

## 7. DISCUSIÓN

La dMRI ha permitido investigar el cerebro de pacientes migrañosos durante el periodo ictal e interictal. Así, se llegó a la conclusión de que la migraña no consiste únicamente en crisis de dolor, sino que es un proceso que conlleva ciertos cambios estructurales en la sustancia blanca visibles con dMRI, ya sea el dolor migrañoso causa o consecuencia de los mismos.

Cada vez es más evidente que el cerebro de un paciente migrañoso es anormal, incluso en periodos interictales y que los ataques repetidos de migraña pueden dar lugar a alteraciones estructurales en la sustancia blanca aparentemente normal, lo que a su vez puede conducir a la transformación a migraña crónica. (2)

Es importante estudiar estas patologías ya que no únicamente abarcan el ámbito del dolor sino que se producen alteraciones en otras esferas, lo que se debe a que el procesamiento del dolor se ve facilitado por redes neuronales complejas que implican la percepción, la cognición y la emoción (22). Esta puede ser la causa de que pacientes con migraña crónica tengan tasas más altas de depresión y ansiedad que el resto de la población, lo que se objetiva en las encuestas que valoran dichos parámetros.

Varios estudios han puesto de manifiesto alteraciones estructurales en el cerebro de pacientes migrañosos en comparación con controles sanos (3), objetivándose también alteraciones dependiendo del tiempo de evolución de la migraña (23). Asimismo, recientemente se demostró en ratas que existen entradas trigémino-vasculares en la duramadre que distribuyen información nociceptiva a una serie de regiones corticales, lo que puede explicar ciertas alteraciones relacionadas con la fisiopatología de la migraña ya que la activación del sistema trigémino-vascular inducida por la migraña puede, a través de estas entradas, definir síntomas neurológicos correlativos observados en pacientes con esta enfermedad (5).

Los resultados hallados en el estudio anteriormente mencionado sugieren que el cerebro de un paciente con ataques de migraña forma una especie de mecanismo de defensa disminuyendo el tamaño y la actividad de las zonas de

procesamiento por entrada sensorial y aumentando mientras se prepara para hacer frente a este incremento de información sensorial mediante la asignación de más recursos, es decir, por el crecimiento del grosor cortical y de la actividad del mismo.

Si fuera posible cuantificar los daños cerebrales que produce la migraña o evaluar su progresión de manera objetiva supondría un gran avance desde el punto del vista del diagnóstico y el tratamiento actual de una patología tan prevalente. Ello, haciendo participar a otros campos como la genética o la neurobiología de la migraña permitiría poder evaluar las interacciones genotipo-fenotipo medidas a través de la formación de imágenes, o evaluarse los cambios funcionales y estructurales en el cerebro que se asocian con la progresión de la enfermedad. (2)

Los estudios sobre migraña basados en imágenes de DTI que han comenzado hace relativamente poco tiempo pretenden usarse para hacer frente a aspectos específicos como los síntomas del aura o la percepción del dolor que estaría alterada con el fin de conocer los mecanismos subyacentes a los mismos.

Sin embargo, desde el punto de vista de este trabajo el enfoque principal de la imagen mediante DTI es el de la investigación. Con proyectos como este se busca ir definiendo algunos marcadores clínicos que permitan en un futuro y de manera objetiva evaluar la presencia o la severidad de patologías no evaluables mediante las técnicas de imagen convencional, como es el caso de la migraña.

El mayor beneficio de esta investigación radica en la posible identificación de distintos patrones de alteración en la sustancia blanca aparentemente normal en pacientes con diagnóstico de migraña, logrando llegar a hallar marcadores biológicos objetivos en las imágenes de difusión lo que tendría uso en futuros proyectos de investigación con el fin de definir y ampliar el conocimiento respecto a la fisiopatología de la migraña y su acción sobre el tejido cerebral sano, valorando los métodos de diagnóstico actuales y la efectividad del tratamiento en los distintos fenotipos de migraña de una manera más objetiva.

En este estudio se ha realizado un análisis de las alteraciones en la sustancia blanca aparentemente normal en pacientes con diagnósticos de distintos subtipos de migraña mediante la técnica de dMRI y un posterior análisis de múltiples parámetros por el método TBSS.

El objetivo fundamental de este proyecto era definir alteraciones en la integridad de la sustancia blanca aparentemente normal de pacientes con migraña en comparación con controles sanos en función de distintos parámetros analíticos. Para ello, los pacientes y los controles fueron seleccionados en función de unos criterios demográficos y nosológicos similares, con el fin de disminuir sesgos. La técnica de imagen elegida fue la más adecuada para la visualización de la sustancia blanca cerebral.



## 8. CONCLUSIONES

1. Se han encontrado alteraciones en la sustancia blanca aparentemente normal en pacientes con diagnóstico de migraña. Las alteraciones encontradas en FA, TM, MD y RD podrían estar relacionadas con la duración de la enfermedad y la frecuencia de los ataques. Podrían ser un biomarcador sensible para reflejar una pérdida de sustancia blanca en estos pacientes. Sin embargo, habría que seguir desarrollando esta idea en futuras investigaciones.

2. Se ha demostrado que la dMRI puede detectar anomalías de la sustancia blanca cerebral que no son visibles en las secuencias convencionales de RM. Mediante el análisis de parámetros derivados de la dMRI es posible llegar a conclusiones sobre la estructura e integridad de la sustancia blanca aparentemente normal, pudiendo hallar así marcadores objetivos que sirvan para definirla.

3. En este estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros analizados en pacientes con migraña crónica en comparación con migraña episódica. Sin embargo, al no aportar unos resultados claros en el análisis posterior y ser difíciles de interpretar, estos datos aún no se han reportado ya que se decidió esperar a tener más información en ese aspecto. Habría que realizar un estudio más completo y seguir analizando parámetros.

4. Se ha visto que existen alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca cerebral en pacientes con diagnóstico clínico de migraña que no existen en los controles sanos. Estas diferencias llevan a concluir que la migraña se relaciona con ciertas modificaciones estructurales en la sustancia blanca cerebral que pueden ser objetivadas mediante dMRI, sea causa o consecuencia de las mismas. Esto supone un avance en la comprensión de la fisiopatología de la migraña. La naturaleza microestructural de los cambios encontrados necesita más investigación.

La dMRI ha cambiado la forma que tenemos de entender la migraña, ha implicado un avance en los conocimientos sobre esta patología mediante el hallazgo de alteraciones que las técnicas de imagen convencionales no habían podido objetivar.

Este estudio sugiere que la migraña podría ser un factor de riesgo o una consecuencia en la aparición de alteraciones estructurales a nivel de la sustancia blanca cerebral aparentemente normal. Esto tendría una gran importancia funcional y clínica ya que la detección de alteraciones producidas por un dolor crónico usando métodos no invasivos podría suponer una guía para intervenciones en un futuro.

La dMRI es un campo de investigación que puede dar lugar a considerables avances en la descripción de la arquitectura de la sustancia blanca. Esto puede utilizarse para definir con mayor precisión la anatomía de la misma, y consecuentemente definir las alteraciones que produzcan ciertas patologías en ella. Aumentando el conocimiento sobre patologías hasta ahora poco definidas a nivel orgánico, se podría llegar a diseñar en un futuro estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de estas enfermedades a nivel cerebral.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. **Headache Classification Committee of the International Headache Society.** *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia. 2013, Vol 33 (9).
2. **Sprenger T, Borksook, D.** *Migraine changes the brain: neuroimaging makes its mark*. Current Opinion in Neurology. 2012, Vol 25(3), págs 252-262.
3. **Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M.** *Migraine and structural changes in the brain. A systematic review and meta-analysis*. Neurology. 2013, Vol 81(14), págs 1260-1268.
4. **Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D.** *Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine*. Cephalalgia. 2012, Vol 32(8), págs 607-620.
5. **Da Silva AF, Granziera C, Tuch DS, Snyder J, Vincent M, Hadjikhani N.** *Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine*. NeuroReport. 2007, Vol 18(4), págs 301-305.
6. **Vargas BB, Dodick DW.** *The face of chronic migraine: epidemiology, demographics and treatment strategies*. Neurol Clin. 2009, Vol 27(2), págs 467-479.
7. **Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al.** *Disability, HRQol. and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS)*. Cephalalgia. 2011, Vol 31(3), págs 301-315.
8. **Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D.** *Chronic migraine: definition, epidemiology, risk factors and treatment*. Rev Neurol. 2012, Vol 54(10), págs 629-637.
9. **Sánchez del Río-González M.** *Migraña crónica: fisiopatología*. Rev Neurol. 2012, Vol 54, págs 13-19.
10. **Miguel Rivera D, Puentes S, Caballero L.** *Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación*. Revista Universitas Médica. 2011, Vol 52(3), págs 292-306.
11. **Aradi M, Schwarcz A, Perlaki G, et al.** *Quantitative MRI Studies of Chronic Brain White Matter Hyperintensities in Migraine Patients*. Headache. 2013, Vol 53(5), págs 752-763.
12. **Sociedad española de radiología médica (SERAM).** *Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM Difusión*. Sociedad española de Radiología médica (SERAM). 2012.
13. **Sprenger T, Goadsby PJ.** *What has functional neuroimaging done for primary headache...and for the clinical neurologist?*. Journal of Clinical Neurosciencie. 2010, Vol 17(5), págs 547-553.
14. **Mori S, Wakana S, Nagee-Poetscher LM, Van Zijl PCM.** *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier. 2005.

15. **de Luis-García R, Westin CF, Alberola López C.** *Geometrical constraints for robust tractography selection.* NeuroImage. 2013, Vol 81, págs 26-48.
16. **Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al.** *Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data.* NeuroImage. 2006, Vol 31(4), págs 1487-1505.
17. **Saab CY.** *Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials.* Trends in Neurosciences. 2012, Vol 35(10), págs 629-637.
18. **Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, et al.** *Structural Brain Anomalies and Chronic Pain: A Quantitative Meta-Analysis of Gray Matter Volume.* J Pain. 2013, Vol 14(7), págs 663-675.
19. **Chiapparini L, Ferraro S, Grazi L, Bussone G.** *Neuroimaging in chronic migraine.* NeuroImage. 2010, Vol 31, págs 19-22.
20. **Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clarck C, Thompson A.** *Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments.* Lancet Neurol. 2008, Vol 7(8), págs 715-727.
21. **Hofer S, Frahm J.** *Topography of the human corpus callosum revisited - Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging.* NeuroImage. 2006, Vol 32(3), págs 989-994.
22. **Yu D, Yuan K, Zhao L, et al.** *White matter integrity affected by depressive symptoms in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study.* NMR Biomedicine. 2013, Vol 26(9), págs 1103-1112.
23. **Liu J, Lan L, Li G, et al.** *Migraine-related gray matter and white matter changes at a 1-year follow-up evaluation.* J Pain. 2013, Vol 14(12), págs 1703-1708.