



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

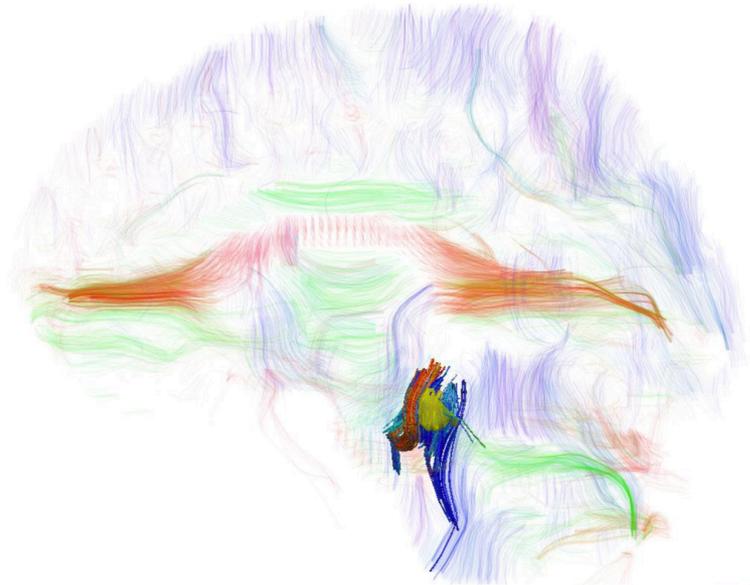
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**BIOMARCADORES DE MIGRAÑA EN
RESONANCIA MAGNÉTICA
CRANEAL AVANZADA**



Noemí Morollón Sánchez-Mateos
Barcelona, 2020

TESIS DOCTORAL
Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

**BIOMARCADORES DE MIGRAÑA EN RESO-
NANCIA MAGNÉTICA CRANEAL AVANZADA.**

Tesis doctoral realizada por Noemí Morollón Sánchez-
Mateos para optar al grado de Doctora por la Universitat
Autònoma de Barcelona.

Directores

Dr. Roberto Belvís Nieto

Dr. Jaime Kulisevsky Bojarski

Tutor

Dr. Jaime Kulisevsky Bojarski

Barcelona, 2020

DEDICATORIAS

A mis padres, Ángeles e Ignacio, por su continua lucha por
verme surcar cielos.

A mi hermano, Germán, por hacer siempre que las nubes
se disipen.

A mi pareja, Quim, por su inagotable apoyo y generosidad.

AGRADECIMIENTOS

A Roberto Belvís por su continua confianza en mí. Él me transmitió su entusiasmo por el estudio de las Cefaleas, convirtiéndose en mi mentor. Lo cual es un auténtico privilegio.

A Jaime Kulisevsky por brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis.

A Gracián García, un sabio de las técnicas de post-procesado de resonancia magnética cerebral. Gracias a él he aprendido conceptos que nunca pensé que podría llegar a comprender.

A Rafael Ramos por su gran disposición para trabajar y colaborar siempre con este proyecto.

A Natalia Màs por su gran capacidad de trabajo, absolutamente inspiradora.

A Azahara Aceituno por ser una excelente compañera de fatigas. He aprendido mucho de ella.

Al Tribunal de la tesis por su paciencia y disposición para la defensa de una tesis en tiempos de COVID-19.

A todo el personal de Radiología del Hospital Universitario Dexeus. Todos y cada uno de ellos han contribuido, muchas veces sin saberlo, al desarrollo de este trabajo.

Y por supuesto, gracias a los protagonistas, los pacientes y sus familiares que voluntariamente aceptaron participar en este estudio.

LISTADO DE ABREVIACIONES

- **5-HT:** Serotonina
- **AF:** Anisotropía Fraccional
- **BOLD:** *Blood Oxigenation Level-Dependent*
- **CGRP:** Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina y sustancia P.
- **CS:** Controles Sanos
- **DGP:** Depresión cortical propagada
- **DM:** Difusividad Media
- **DTI:** *Diffusion Tensor image*
- **FHM:** Migraña Hemipléjica Familiar
- **f-MRI:** RM funcional
- **FLAIR:** *FLuid Attenuated Inversión Recovery.*
- **FWE:** *Family Wise Error*
- **IHS:** *International Headache Society.*
- **ICHD-3:** *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*
- **LCR:** Líquido Cefalorraquídeo.
- **MA:** Migraña con aura.
- **M0A:** Migraña sin aura.
- **MPRAGE:** *Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo.*
- **NABT:** Normal Apparent Brain Tissue.
- **OR:** Odds Ratio.
- **PAG:** Sustancia Gris Periacueductal.
- **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones.
- **PGSE:** *pulsed-gradient spin-echo*
- **RM:** Resonancia Magnética.
- **ROI:** *Region Of Interest.*
- **RR:** Riesgo Relativo.
- **SBM:** *surface-based morphometry*
- **SPM:** *Statistical Parametric Mapping*
- **TSE:** *Turbo Spin-Echo.*
- **VBM:** *Voxel-Based Morphometry*

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	15
2. INTRODUCCIÓN	
2.1 Definición e impacto de la migraña	21
2.2 Fisiopatología de la migraña.	23
2.3 ¿Es la migraña causa de lesiones estructurales cerebrales?.....	27
2.3.1 Estudios de secuencias asistenciales de RM craneal	
2.3.1.1 Hiperintensidades puntiformes.....	29
2.3.1.2 Lesiones isquémicas subcorticales.....	31
2.3.2 Estudios de secuencias de post-procesado	
2.3.2.1 Estudios de la sustancia gris periacueductal.....	35
2.3.2.2 Estudios de sustancia gris cortical en migraña.....	37
2.3.2.3 Estudios de sustancia blanca en migraña.....	48
2.3.2.4 Estudios de tractografía en migraña.....	52
3. HIPÓTESIS.....	56
4. OBJETIVOS.....	60
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	64
5.1 Pacientes	
5.1.1 Criterios de inclusión	66
5.1.2 Criterios de exclusión.....	67
5.2 Métodos	
5.2.1 Variable principal.....	68
5.2.2 Variables secundarias.....	68
5.2.2.1 Variables epidemiológicas	
5.2.2.2 Variables clínicas	

5.2.2.3 Variables radiológicas	
5.2.3 Adquisición de imágenes.....	69
5.2.4 Procesamiento de imágenes.....	71
5.2.4.1 Análisis microestructural de sustancia blanca	
5.2.4.2 Análisis de morfometría cortical	
5.2.5 Estadística.....	78
5.2.6 Cuestiones bioéticas.....	79
6. RESULTADOS.....	82
6.1 Tamaño de la muestra	84
6.2 Análisis descriptivo.....	84
6.2.1 Variables epidemiológicas	
6.2.2 Variables clínicas	
6.3 Resultados en función de las ROIs estudiadas.....	87
6.3.1 Córtex somatosensorial.....	87
6.3.2 Áreas visuales.....	91
6.3.3 Hipotálamo.....	92
6.3.4 Porción caudal del núcleo sensitivo del trigémino.....	93
6.3.5 Protuberancia dorso-lateral.....	95
7. DISCUSIÓN.....	102
8. CONCLUSIONES	121
9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	125
10. BIBLIOGRAFÍA.....	129
11. ANEXOS:	
10.1 Hoja de información al paciente y Consentimiento informado.....	145
10.2 Documento de aprobación del Comité Ético.....	149

10.3 Financiación.....	150
10.4 Índice de tablas.....	151
10.5 Índice de figuras.....	153

1. RESUMEN

Introducción: En los últimos años se han desarrollado estudios de neuroimagen que analizan si existen diferencias en sustancia gris y sustancia blanca en pacientes con migraña. Gran parte de ellos realizan un barrido generalizado cerebral para localizar áreas alteradas y disponen de muestras pequeñas.

Métodos: Estudio analítico observacional con diseño de casos y controles. Se realizó RM craneal 1.5T a los pacientes y controles, extrayendo las secuencias eco-gradiente T1 3D y spin-eco planar, que permitieron realizar posteriormente el procesamiento de las imágenes de morfometría cortical (Mapeo Paramétrico Estadístico-12 y Freesurfer) y el análisis microestructural de la sustancia blanca (FSL) de regiones de interés relacionadas con la fisiopatología de migraña: corteza somatosensorial, áreas visuales (V3, MT+), hipotálamo, porción caudal del núcleo sensorial del nervio trigémino y protuberancia dorsolateral. Así mismo, se realizó tractografía probabilística de los hallazgos objetivados en la protuberancia dorsolateral.

Resultados: 128 pacientes, 69 sin aura, 46 con aura y 48 controles mostraron un aumento en el volumen de la sustancia gris de la corteza somatosensorial esta última también está influenciada por la duración de la enfermedad, reducción en el volumen de sustancia gris en la porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino y reducción en la anisotropía fraccional de la protuberancia dorso-lateral.

Conclusiones: Los pacientes con migraña presentan diferencias estructurales en regiones de interés relacionadas con la fisiopatología de la migraña, lo que sugiere un sustrato anatómico alterado en correlación con la transmisión, modulación y percepción del dolor.

Objective: To compare in patients vs controls the thickness and volume of the gray matter and the diffusivity and anisotropy of the white matter of brain areas related to the pathophysiology of migraine.

Background:

Methods: Observational analytic study with case-control design. Patients were scanned on a 1.5T magnetic resonance image to do the post-processing of the cortical morphometry images (Statistical Parametric Mapping-12 and Freesurfer) and microstructural analysis of white matter (diffusion tensor image) of regions of interest related to the pathophysiology of migraine: somatosensory cortex, visual areas (V3, MT+), hypothalamus, caudal portion of the sensory nucleus of the trigeminal nerve and dorso-lateral protuberance. Imaging was collected between attacks.

Results: 128 patients, 69 without aura, 46 with aura and 48 controls showed an increase in the volume of the gray matter of the somatosensory cortex, a reduction in gray matter volume in caudal portion of the sensory nucleus of the trigeminal nerve, as well as reduction in the fractional anisotropy of the dorso-lateral protuberance.

Conclusions: Migraine patients present structural alterations in regions of interest related to the pathophysiology of migraine: caudal portion of the sensory nucleus of the trigeminal nerve and dorso-lateral protuberance, somatosensory cortex, the latter is also influenced by the duration of the disease, which suggests an altered anatomical substrate that correlates with the transmission, modulation and perception of pain.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

La presente revisión bibliográfica ha sido realizada mediante una búsqueda exhaustiva en la base MEDLINE de los conceptos clave: “migraine”, “physiopathology” “structural MRI”, “fractional anisotropy”, “cortical thickness”, “tractography”, “diffusion tensor”. No se ha utilizado ningún tipo de filtro por especie, edad o sexo. La revisión finalizó en fecha marzo de 2020.

2.1 DEFINICIÓN E IMPACTO DE LA MIGRAÑA

La migraña es una enfermedad común y frecuentemente discapacitante caracterizada por episodios recurrentes de cefalea de intensidad moderada o grave acompañada de síntomas neurológicos, gastrointestinales y/o autonómicos¹. Los criterios diagnósticos de migraña emitidos por la *International Headache Society* - IHS en la Clasificación Internacional de las Cefaleas, son los más utilizados en el mundo². Existen dos formas mayores de migraña: episódica con aura o sin aura, y crónica (Tabla 1). El aura consiste en síntomas neurológicos, usualmente visuales, sensitivos o de lenguaje; que suelen preceder a la cefalea y aparecer en un 15-25% de los pacientes.

Un riesgo de los pacientes con migraña es la progresión de la forma episódica a la crónica, ya que condiciona refractariedad a las terapias, una grave discapacidad. Cada año, aproximadamente, un 2.5% de los pacientes experimenta dicha transformación³.

La campaña “*Lifting the burden*”⁴ realizada conjuntamente entre la IHS y la Organización Mundial de la Salud durante 7 años y presentada en 2011⁵, ha analizado la repercusión mundial de la migraña. En Europa, el 15% de la población general padece migraña. El 18% de las mujeres y el 6% de los hombres están afectados. El 20-40% de los pacientes sufre más de un ataque al mes y la máxima prevalencia se sitúa en torno a los 25-55 años, la etapa más productiva de la vida. Además, la migraña es grave en más del 80% de los pacientes y moderada en el 20%. Los ataques duran de cuatro horas a tres días y el 50% de los pacientes experimenta ataques de más de 24 horas de duración⁶.

La migraña ocupa el segundo puesto en cuanto a discapacidad dentro de la lista de las 328 enfermedades que afectan al ser humano según el registro Global Disease Burden auspiciado por la Organización mundial de la Salud⁷. La discapacidad de la migraña, medida en años vividos con discapacidad (YLDs - *years of life with disability*), es sólo superada por la lumbalgia. El ictus o la demencia ocupan puestos inferiores en esta clasificación. Como consecuencia, la repercusión de la migraña es enorme, llegando a suponer de 5.6 a 17.2 billones de dólares en Estados Unidos (2.571 dólares por persona/año) en concepto de días perdidos de trabajo o de baja productividad. Indudablemente, el impacto familiar y personal es incalculable^{8,9,10,11,12,13}.

Migraña Episódica sin Aura

- A. Al menos cinco ataques de cefalea que cumplan los puntos B-D.
- B. Ataque de cefalea que de 4 a 72 horas de duración (no tratado o tratado sin éxito).
- C. La cefalea debe tener como mínimo dos de las siguientes cuatro características:
 - Localización unilateral.
 - Calidad pulsátil.
 - Dolor de intensidad grave o moderada.
 - Empeora o impide llevar a cabo la actividad física habitual.
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:
 - Náusea y/o vómitos.
 - Fotofobia y fonofobia.
- E. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3.

Migraña Episódica con Aura

- A. Al menos cinco ataques que cumplen los criterios B y C.
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura totalmente reversibles:
 - Visuales.
 - Sensitivos.
 - De habla o lenguaje.
 - Motores.
 - Troncoencefálicos.
 - Retinianos.
- C. Al menos tres de las siguientes seis características:
 - Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min.
 - Se suceden dos o más síntomas de aura.
 - Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.
 - Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 - Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.
 - El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea.
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3.

Migraña Crónica

- A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante un período de ≥ 15 días/mes durante > 3 meses que cumple los criterios B y C.
- B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la 1.1 Migraña sin aura y/o los criterios B y C de la 1.2 Migraña con aura.
- C. Durante un período ≥ 8 días/mes por espacio > 3 meses que cumple cualquiera de los siguientes:
 1. Los criterios C y D para la 1.1 Migraña sin aura.
 2. Los criterios B y C para la 1.2 Migraña con aura.

3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3

Tabla 1. *Criterios ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition) de migraña episódica sin y con aura, y de migraña crónica.*

2.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

La fisiopatología de la migraña es sumamente compleja y a medida que la investigación proporciona nuevos datos, más difícil se hace integrarlos en una única línea argumental.

Cabe distinguir dos escenarios fisiopatológicos diferentes:

- El cerebro del paciente con migraña entre los ataques, también conocido como estado de vulnerabilidad o interictal.
- El cerebro del paciente con migraña con dolor:
 - Durante el ataque de migraña
 - Durante la migraña crónica

Así mismo, el ataque de migraña se divide en cuatro fases cuya presentación es variable: pródromo, aura, dolor y pósdro.

El cerebro del paciente con migraña entre los ataques:

El cerebro del paciente con migraña presenta una hiperexcitabilidad ante estímulos visuales, somatosensoriales y auditivos durante la crisis y el periodo entre ataques, ya sea por exceso de excitación o por un umbral de excitabilidad reducido, según han demostrado varios estudios con estimulación magnética transcraneal y con potenciales evocados^{14,15}. Esta hiperexcitabilidad podría deberse a un desbalance entre neurotransmisores excitadores (glutamato) e inhibidores (GABA), inducido por alteraciones en los canales iónicos de las membranas de las neuronas, por lo que se ha postulado que la migraña podría ser una canalopatía. No obstante, este punto sólo se ha confirmado en la migraña hemipléjica familiar (FHM), un subtipo infrecuente y grave de migraña con aura debido a mutaciones en tres genes que codifican subunidades de canales neuronales: CACNA1A (FHM

tipo 1), ATP1A2 (FHM tipo 2) y SCN1A (FHM tipo 3), con un patrón autosómico dominante.

La hiperexcitabilidad del cerebro del paciente con migraña podría estar, por lo tanto, codificada genéticamente. De hecho, la migraña es una enfermedad con una alta prevalencia de historia familiar y concordancia entre gemelos, con una heredabilidad del 40-57%¹⁶.

Comparando con controles no migrañosos, existe una falta de habituación ante estímulos repetitivos. Además, esta hiperexcitabilidad puede contribuir al desarrollo de la sensibilización central.

*El cerebro migrañoso en la fase prodrómica:

Según la 3ª edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas, los síntomas prodrómicos de la migraña son aquellas quejas subjetivas cognitivas, conductuales o físicas que aparecen entre dos y 48 horas antes del inicio del aura en migraña con aura, y del dolor en migraña sin aura.

Los síntomas prodrómicos comienzan probablemente a nivel de hipotálamo y / o en núcleos dopaminérgicos del tronco del encéfalo^{17,18}. Existen evidencias electrofisiológicas de cambios funcionales que comienzan 24 horas antes del inicio de la cefalea / aura migrañosa¹⁹.

Un estudio publicado en 2014 evaluó mediante PET qué ocurría en los cerebros de pacientes con migraña sin aura, que habitualmente presentaban síntomas prodrómicos, si se les provocaban dichos síntomas mediante infusión de nitroglicerina. Encontraron una activación en el hipotálamo posterolateral, el área tegmental del mesencéfalo, el área periacueductal, la protuberancia dorsal, corteza occipital, temporal y prefrontal. Concluyeron que las activaciones cerebrales, específicamente del hipotálamo, observadas en la fase previa al ataque de migraña, pueden explicar la mayoría de los síntomas prodrómicos²⁰.

El cerebro del paciente con migraña durante el aura:

Aproximadamente un tercio de los pacientes con migraña experimentan ataques precedidos del aura que suele ser habitualmente visual y menos frecuentemente sensitiva o de lenguaje. El fenómeno fisiopatológico subya-

cente al aura es probablemente la depresión cortical propagada (DCP), que consiste en una onda de despolarización neuronal y glial que se inicia en la región occipital y avanza hacia la frontal propagándose a una velocidad de 2-6 mm/min, seguida por una actividad electrofisiológica deprimida.

El trastorno de la polarización neuronal es seguido por una alteración del flujo sanguíneo cerebral consistente en una primera y breve fase de hiperemia cortical y una segunda más extensa de oligoemia. Ambos fenómenos también se propagan del lóbulo occipital hacia el frontal sin cambios en el diámetro vascular²¹. Si la oligoemia comienza en el lóbulo occipital y es superior a un 20-30% se desencadenan síntomas irritativos occipitales, esto es, el aura visual²². Si la oligoemia avanza hacia el lóbulo parietal, el aura visual se seguirá de síntomas sensitivos, y si llega al lóbulo temporal podrán producirse fenómenos de afasia y paresia. Si no se supera el 20% de reducción de flujo sanguíneo cerebral, no habrá aura. Inusualmente, pueden objetivarse estos trastornos del flujo sanguíneo cerebral si el paciente presenta el aura durante la realización de la RM craneal²³.

Los cambios neurovasculares de la DCP también se han objetivado en pacientes con migraña sin aura, por lo que se postula que la DCP podría iniciarse en áreas silentes cerebrales y tener también un papel primordial en la patogenia de la migraña sin aura²⁴.

Por último, tras la depresión cortical propagada se produce la activación del sistema nociceptivo trigémino-vascular²⁵. Sin embargo, algunos pacientes presentarán exclusivamente el aura a lo largo de sus vidas sin llegar experimentar nunca la fase de dolor.

El cerebro del paciente con migraña durante el dolor:

La teoría vasogénica defendía que en primer lugar ocurría una vasoconstricción que inducía el aura, ocurriendo posteriormente una vasodilatación que era la causante del dolor mediante activación de fibras nociceptoras perivasculares. Esta teoría fue abandonada, dejando paso a las teorías central y periférica (trigeminovascular) que se han ido fusionando progresivamente en una única unificadora que defiende que un factor precipitante exógeno (estrés, cambios de presión atmosférica...) o endógeno (trastor-

nos hormonales, falta de horas de sueño...) provoca una despolarización cortical en el cerebro hiperexcitable del paciente con migraña. Cada paciente presenta una susceptibilidad individual a estos factores precipitantes.

El carácter pulsátil del dolor de la migraña es secundario a la activación de la vía trigémino-vascular, que conduce la señal nociceptiva desde las meninges a áreas centrales cerebrales y al córtex²⁶.

La activación del circuito se produce porque las neuronas corticales despolarizadas durante la DCP liberan hidrógeno, óxido nítrico, ácido araquidónico y serotonina. Estas sustancias activan fibras nociceptivas trigeminales meníngeas (esencialmente de la rama oftálmica del nervio trigémino) que a su vez liberan neurokinina A, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) y sustancia P. Estas moléculas provocan hiperemia y vasodilatación de los vasos corticales, piales y duros (inflamación neurógena estéril), que, a su vez, también facilitan la activación de los nociceptores trigeminales, generando la pulsatilidad del dolor del ataque de migraña, así como el aumento del mismo al traqueteo. La persistencia de este estado proinflamatorio en el tiempo es la responsable de que el ataque de migraña dure entre cuatro horas y tres días.

Las fibras neuronales de la rama oftálmica del nervio trigémino tienen su soma en el ganglio de Gasser y emiten prolongaciones al tronco del encéfalo que hacen sinapsis con el núcleo sensitivo del nervio trigémino, que se extiende desde el mesencéfalo hasta la médula cervical a nivel C2. A este nivel existe una convergencia de *inputs* con el núcleo del nervio occipital, constituyendo lo que se ha denominado complejo trigémino-cervical. La segunda neurona de esta vía es trigémino-talámica y la tercera tálamo-cortical.

No obstante, éste es el esquema básico de esta vía nociceptiva, pues existen en el tronco del encéfalo múltiples núcleos y áreas que modulan dichas estructuras nociceptivas y que en otro tiempo fueron consideradas como posibles “generadores” de la migraña. Son el locus coeruleus, el núcleo dorsal del rafe, la sustancia gris periacueductal (PAG) en su parte dorsal pontina y el hipotálamo^{18,17,27,28,29}.

En cuanto a la PAG, algunos casos clínicos publicados de sangrado en cavernoma, placa activa de esclerosis múltiple o electrodos implantados que debutan con cuadros migraña-like apoyan su participación en la migraña^{30,31,32,33,34,35}.

Respecto al hipotálamo, un estudio consistente en la realización de RM craneal funcional diaria durante 31 días a una misma paciente con migraña episódica sin aura que experimentó tres ataques de migraña durante el estudio, mostró que el hipotálamo, dependiendo del estado del ciclo de la migraña, presenta un acoplamiento funcional alterado con los núcleos del nervio trigémino y con la región dorsal de la protuberancia. Más específicamente, el hipotálamo es significativamente más activo y muestra el mayor acoplamiento funcional con los núcleos del trigémino a nivel medular cervical en las últimas 24 horas antes del inicio del dolor de la migraña, mientras que durante el estado ictal, el hipotálamo se acopla funcionalmente con la protuberancia dorsal²⁶.

No obstante, a pesar de todos estos datos, restan varios conceptos por encajar cómo son el papel de la serotonina, del óxido nítrico, del magnesio, del glutamato, de las orexinas y de un posible mecanismo mitocondrial.

2.3 ¿ES LA MIGRAÑA CAUSA DE LESIONES ESTRUCTURALES CEREBRALES?

Para responder esta pregunta es necesario establecer dos tipos de estudios de resonancia magnética (RM) craneal:

- Los que analizan secuencias asistenciales de RM, que son las que se realizan en cualquier hospital e informan los radiólogos.
- Los que procesan imágenes adquiridas mediante secuencias no asistenciales, aunque en aparatos convencionales de RM, y son analizadas por ingenieros biomédicos.

2.3.1 ESTUDIOS DE SECUENCIAS ASISTENCIALES DE RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL

Desde hace siglos, los médicos han intentado hallar lesiones en las necropsias de pacientes con migraña sin éxito.

La llegada de la neuroimagen permitió visualizar el infarto migrañoso (Figura 1), que consiste en una lesión isquémica aguda/subaguda en el contexto de un ataque grave de migraña con aura prolongada o atípica. El área isquémica en la neuroimagen debe ser semiológicamente congruente con los síntomas del aura. Así mismo, para atribuir la migraña como causa del infarto cerebral deben descartarse el resto de posibles causas de isquemia.



Figura 1. RM craneal (secuencias FLAIR y DWI). Infarto occipital derecho agudo en mujer de 32 años con migraña con aura, durante un ataque con aura visual mantenida más de 24 horas. Hemianopsia homónima izquierda en la exploración. Estudio cardiovascular, arteriografía cerebral y análisis de trombofilias normales.

Varios meta-análisis^{36,37} han informado un mayor riesgo de infarto cerebral isquémico en pacientes con migraña respecto a personas sin migraña, siendo factores de riesgo: género femenino, migraña con aura y más de 12 ataques de migraña al año.

Con el desarrollo de la RM craneal, se empezaron a observar en secuencias convencionales T2 y FLAIR otras alteraciones difíciles de definir que originaron gran confusión en las primeras publicaciones.

Específicamente, se han informado dos tipos de alteraciones de sustancia blanca en pacientes con migraña:

- Hiperintensidades puntiformes o señales hiperintensas.
- Lesiones isquémicas subcorticales o “*infarct-like lesions*”.

Sin embargo, estas alteraciones no son específicas de la migraña y pueden aparecer en otras condiciones y patologías.

2.3.1.1 Hiperintensidades puntiformes

La aparición de focos hiperintensos en las secuencias FLAIR y T2 provocó inicialmente gran confusión radiológica sobre su valor lesivo. Actualmente, se las denomina “hiperintensidades puntiformes” o “señal o foco hiperintenso” y no se les atribuye valor patológico (Figura 2). En la secuencia T1 son hipointensas respecto al LCR e hiperintensos respecto al LCR en secuencia T2.

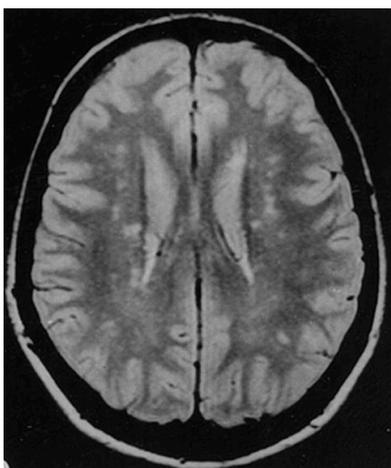


Figura 2. Múltiples hiperintensidades puntiformes en un paciente de 24 años con migraña episódica con aura visual.

Estas hiperintensidades de sustancia blanca son frecuentes en personas mayores sanas y en pacientes con factores de riesgo vascular a cualquier edad. También son más frecuentes en pacientes con enfermedad vascular cerebral, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, demencias y enfermedades psiquiátricas.

Existe cierta confusión en la práctica asistencial entre estas hiperintensidades puntiformes y los espacios perivasculares de Virchow-Robin.

Las hiperintensidades puntiformes en migraña han sido analizadas en cuatro estudios clínicos^{38,39,40,41} y en cinco estudios poblacionales^{42,43,44,45,46} que resumimos en la Tabla 2.

Estos estudios no examinaron exactamente las mismas variables, pero de ellos se pueden extraer la conclusión de que la migraña asocia con mayor frecuencia la presencia de hiperintensidades puntiformes que los controles sanos de forma estadísticamente significativa.

Estudio	Edad media (años)	n Mig	n CS	OR MA	OR MOA	OR CS	Influencia de nº ataques	Influencia gravedad ataques
CAMERA 1 (Kruit et al, 2004)	48	295	140	2.1	2.0	1.0	Sí	-
CAMERA 1 (Kruit et al, 2006)	48	295	140	-	-	-	No	-
EVA-MRI (Kurth et al, 2011)	69	116	617	12.4	1.6	1.0	-	Sí
CAMERA 2 (Palm-Meinderse et al, 2012)	57	203	83	2.1	-	-	No	No
ARIC (Hame-nadi et al, 2013)	60	1028	-	0.53	1.87	-	-	-

Tabla 2. Estudios poblacionales que han analizado las hiperintensidades puntiformes en adultos con migraña con aura (MA), sin aura (MOA) y controles sanos (CS). Mig: Pacientes con migraña, OR: Ods Ratio.

Dos de estos estudios poblacionales^{44,46} evaluaron adicionalmente si dichas hiperintensidades puntiformes se incrementaban con el tiempo (Tabla 3):

Estudios poblacionales longitudinales	¿Progresión de las lesiones?
CAMERA 2 (9 años)	Sí - Mujeres con MA. - No asociación con frecuencia de ataques, gravedad ni tratamiento.
ARIC 46 (12 años)	No

Tabla 3. Estudios poblacionales longitudinales que han analizado la progresión en el tiempo de las hiperintensidades puntiformes en adultos con migraña y controles sanos.

Un meta-análisis⁴⁸ de estos estudios clínicos y poblacionales ha concluido que los pacientes con migraña con aura presentan con más frecuencia

hiperintensidades puntiformes en la RM craneal que los controles sanos, no así los pacientes sin aura. La OR en este meta-análisis es de 1.68. Sin embargo, estas hiperintensidades puntiformes no se localizan en áreas eloquentes desde el punto de vista de la fisiopatología y semiología del aura.

Las hiperintensidades puntiformes podrían reflejar gliosis o pérdida de mielina secundaria a daño microvascular. Procesos isquémicos hemodinámicos y disfunción mitocondrial se postulan como posibles etiologías subyacentes^{43,48}. También se ha planteado que el aumento de la rigidez aórtica o de la presión arterial sistólica en presencia de una baja resistencia arterial intracraneal podría predisponer a los pacientes con migraña a la formación de hiperintensidades puntiformes en la sustancia blanca⁴⁹.

2.3.1.2 Lesiones isquémicas subcorticales

Las lesiones isquémicas silentes han sido descritas en pacientes con migraña con preferencia de localización en el cerebelo y en la sustancia gris profunda (Figura 3).

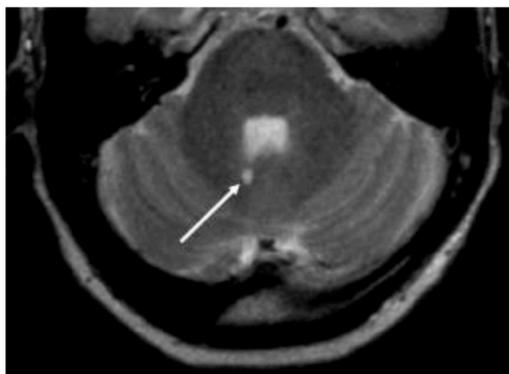


Figura 3. Lesión isquémica clínicamente silente en el cerebelo de un paciente con migraña del estudio CAMERA-1.

Varios estudios poblacionales (Tabla 4) han analizado la presencia de lesiones isquémicas subcorticales silentes en pacientes con migraña: CAMERA-1⁴² CAMERA-2⁴⁴, EVA-MRI⁴⁵ y AGES-RS⁵⁰.

Estudios	Análisis lesiones isquémicas subcorticales
CAMERA 1	Más lesiones en territorio posterior si MA y si más número de ataques de migraña
CAMERA 2	No progresión
EVA-MRI	No más lesiones
AGES-RS	Más lesiones en territorio posterior

Tabla 4. Estudios que han analizado la presencia de lesiones isquémicas subcorticales silentes. MA: migraña con aura.

Un estudio español también evaluó estas lesiones en pacientes exclusivamente con migraña crónica, objetivándolas en un 6% de la muestra, concluyendo, por tanto, que la frecuencia de los días migraña no influye en la mayor presencia de lesiones isquémicas⁵¹.

Un estudio posterior analizó si existía relación entre la presencia de lesiones isquémicas silentes y la migraña con aura en mujeres gemelas entre 30 y 60 años, sin objetivar dicha relación⁵².

Se ha postulado que estas lesiones puedan ser microembolismos, signos de hipoperfusión, o ambos; pero también se ha propuesto que en realidad se trate de espacios de Virchow-Robin dilatados. De cualquier manera, es difícil integrar estas lesiones en el cuerpo de conocimientos actual sobre la fisiopatología de la migraña, ya que el papel del cerebelo en la misma es poco conocido.

2.3.2 ESTUDIOS DE SECUENCIAS DE POST-PROCESADO

Probablemente, las secuencias actuales asistenciales de RM craneal (T2 y FLAIR) no ofrecerán en el futuro más información relevante sobre la fisiopatología de la migraña. Sin embargo, el procesamiento de imágenes adquiridas de forma “diferente” desde secuencias T1 y T2, y tratadas por ingenieros biomédicos, pueden aportar nuevos datos.

Las secuencias de post-procesado de RM craneal se pueden dividir en dos tipos fundamentalmente:

A. Estáticas

- Sustancia gris. Se puede analizar de dos formas complementarias

- Grosor del córtex - “*cortical thickness*”. Es la medición de la distancia existente desde la piamadre hasta la sustancia blanca, medida en milímetros. La herramienta informática más utilizada en esta medición es Freesurfer de *Oxford University*.
- Densidad / volumen del córtex. Es un estudio morfométrico que, tras segmentar la sustancia gris en vóxels, compara el brillo entre los mismos de regiones contralaterales en un mismo paciente, o ipsilaterales respecto a controles sanos. Los puntos que difieren significativamente se colorean mostrando el valor de la T de Student, reflejando que la densidad neuronal en ese vóxel es diferente. A esta técnica se la conoce como morfometría basada en voxels - *voxel-based morphometry* (VBM). La herramienta informática más utilizada en este estudio morfométrico es SPM (*Statistical Parametric Mapping*) del *Wellcome Trust of Neuroimaging*.

- Sustancia blanca

La secuencia matriz utilizada en los estudios de sustancia blanca es la Imagen por Tensor difusión - “*Diffusion Tensor Image*” (DTI). La DTI permite medir el desplazamiento de las moléculas de agua en los tejidos. En el caso del tejido cerebral dichas moléculas de agua se desplazan a través de las fibras de la sustancia blanca. Por ello, la DTI puede analizar el trayecto de dichas fibras, evaluando fundamentalmente dos parámetros:

- Difusividad media (DM): mide la extensión de la difusión media del movimiento molecular.
- Anisotropía fraccional (AF): mide la dirección de la difusión y detecta micro-alteraciones estructurales en la sustancia blanca. Valores de 0 (direccionalidad libre) a 1 (unidireccionalidad).

Así mismo, las herramientas informáticas de post-procesado pueden establecer la probable direccionalidad de las fibras, mediante representación en 3D de la DTI. De esta manera se determina la probable conectividad entre centros de sustancia gris (núcleos, córtex cerebral). Este estudio recibe el nombre de tractografía probabilística y los colores utilizados establecen la conectividad

en los tres planos del espacio, mediante modelos de probabilidad mostrando su organización con mapas paramétricos coloreados.

B. Dinámicas (resonancia funcional - f-MRI)

Los estudios de f-MRI analizan cuestiones diferentes en función de si se realizan durante el aura o entre los ataques de migraña.

- Durante el aura. Se han utilizado sobre todo secuencias BOLD (*Blood Oxygenation Level-Dependent*) que analizan el consumo de oxígeno durante el aura considerándolo como una medida indirecta del flujo sanguíneo cerebral.
- Entre los ataques de migraña:
 - Tarea dependiente: Se realiza f-MRI mientras se invita al paciente a realizar una tarea determinada (cálculo, lectura...).
 - En reposo, también llamado *resting-state*: consiste en un mapeo cerebral para evaluar las interacciones regionales que ocurren en un estado de reposo o tarea negativa. Debido a que la actividad cerebral es intrínseca, presente incluso en ausencia de una tarea externa, cualquier región del cerebro tendrá fluctuaciones espontáneas en la señal.

Dado que el objetivo de la presente tesis doctoral es la evaluación del cerebro en pacientes con migraña con estudio de post-procesado estáticos de RM cerebral entre los ataques de migraña, nos centraremos a continuación en los estudios realizados hasta la fecha en sustancia gris cortical cerebral, sustancia blanca cerebral y en la sustancia gris periacueductal - PAG, única área de sustancia gris en la que se han objetivado alteraciones exclusivamente en la migraña.

2.3.2.1 Estudios de la sustancia gris periacueductal (PAG) en la migraña

Diversos estudios de la PAG con PET y f-MRI cerebral, así como lesiones espontáneas exclusivamente en la PAG en *case reports* han mostrado su papel relevante en la migraña^{17,35}.

En el año 2001, se describieron por primera vez alteraciones en la PAG sugestivas de depósitos de hierro en 17 pacientes con migraña episódica y 17 con cefalea crónica diaria, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a 17 controles sanos. A pesar de que el estudio fue galardonado por la *American Headache Society* en el año 2001, inexplicablemente no tuvo continuidad⁵³. También analizó el núcleo rojo y la sustancia negra sin hallar cambios en migraña episódica. Estas mismas alteraciones en la PAG, núcleo rojo y sustancia negra ya habían sido informadas en un trabajo del propio Welch tres años antes, utilizando RM cerebral funcional durante el ataque de migraña⁵⁴.

Los autores llegaron a postular que las alteraciones de señal en la PAG podrían ser un excelente “marcador de daño neuronal en la migraña”, pese a no objetivar las señales de gliosis típicas de daño neuronal. Tal daño se argumentaba aduciendo que las repetidas hiperoxias en la PAG, que comportan los ataques de migraña, inducirían la síntesis de radicales libres y secuestro de hierro intra-neuronal, induciendo los cambios férricos de señal. Este depósito provocaría una disfunción del sistema nociceptivo trigémino-vascular interfiriendo en la acción anti-nociceptiva de la PAG, facilitando así la transformación de la migraña episódica en crónica.

Un problema que establece esta teoría sería que la migraña se auto-resuelve en los pacientes mayores, cuando un depósito progresivo de hierro debería agravarla aún más con la edad.

En 2006, un grupo milanés informó de un aumento de “densidad” de la PAG y del área dorsolateral pontina a raíz de un estudio realizado en 7 pacientes con migraña con aura, 9 pacientes sin aura y 15 controles sanos. La edad media fue de 42 años. El estudio de la PAG no era el objetivo primario del estudio. De hecho, el artículo no aporta grandes explicaciones sobre este hallazgo⁵⁵.

Cuatro años después, el estudio holandés CAMERA-1^{56,57} replicó los resultados previos con mayor poder estadístico (138 pacientes con migraña menores de 50 años versus 75 controles sanos), confirmando las alteracio-

nes en la PAG. También hallaron alteraciones en el núcleo rojo, putamen y globo pálido (Figura 4). Los pacientes con historia de migraña más evolucionada eran los que más frecuentemente presentaban la alteración en la PAG, sin hallar diferencias entre pacientes con aura y sin aura. Hay que tener en cuenta que, a partir de los 50 años, es habitual encontrar depósitos de hierro en la PAG en RM y en necropsia.

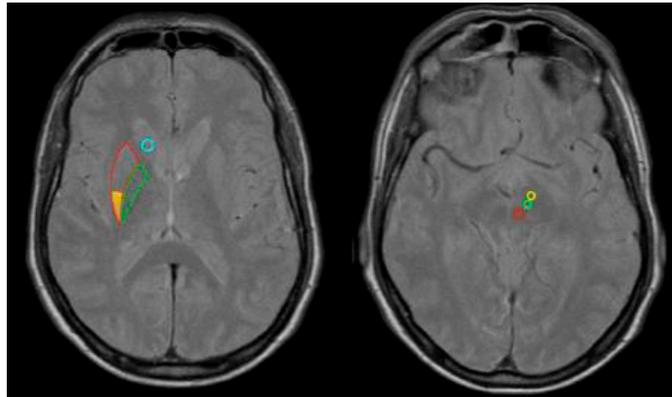


Figura 4. Mapa de localización en la secuencia de densidad protónica de RM. Aparecen el núcleo putamen, globo pálido, núcleo rojo, núcleo caudado y sustancia negra en el estudio CAMERA 1⁵⁶.

Se ha planteado la hipótesis de que, con el envejecimiento, los cambios cerebrales relacionados con el hierro inducidos por la migraña sean enmascarados por otras alteraciones en el tejido asociadas a la edad⁵⁸.

Recientemente, un estudio español en el cual se evaluó la existencia de depósitos de hierro en ganglios basales y en PAG en pacientes con migraña episódica y crónica, ha descrito una asociación entre migraña crónica y un aumento significativo de lesiones hipointensas por depósito de hierro en núcleo rojo y PAG⁵⁹.

2.3.2.2 Estudios de sustancia gris cortical cerebral en migraña

A continuación, describimos por orden cronológico los resultados de los estudios que han analizado la sustancia gris con programas de post-procesado de RM craneal:

La primera experiencia que comunicó alteraciones en el córtex cerebral en pacientes con migraña fue realizada por un grupo milanés que analizó 15 pacientes con migraña con hiperintensidades puntiformes en la RM con-

vencional y con 15 años de tiempo medio de evolución de la patología, y los compararon con 15 controles sanos. Los pacientes presentaban una reorganización del córtex somatosensorial primario y un desplazamiento rostral del área motora suplementaria. Dada esta reorganización se planteó, por primera vez en migraña, la posibilidad de un hipotético daño estructural subcortical, de tipo degeneración walleriana. Se propuso que estos cambios corticales eran adaptativos⁴⁰. De hecho, dichos cambios también han sido informados en otras enfermedades como el ictus, la esclerosis múltiple o tumores cerebrales.

Posteriormente, investigadores germano-británicos, publicaron en 2003 un estudio de 11 pacientes con migraña con aura, 17 pacientes sin aura y 11 controles sanos. La media de edad de los pacientes fue de 31-34 años. Utilizaron secuencias T1-MPRAGE (*magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo*). No hallaron ninguna diferencia macroscópica entre el cerebro de los pacientes con migraña y los controles sanos⁶⁰.

El mencionado equipo milanés presentó posteriormente dos trabajos realizados con T1-MPRAGE. En el primero de ellos, se incluyeron 16 pacientes con migraña e hiperintensidades puntiformes en sustancia blanca subcortical sin dolor durante la RM craneal, con una evolución media de 28 años de la migraña (edad media 42 años) y 15 controles sanos (edad media 38 años). Se estudió la VBM (*voxel-based morphometry*) del córtex somatosensorial y se concluyó que existía “daño” en sustancia gris en los pacientes en forma de disminución de densidad en los mapas de VBM de morfometría cortical en el córtex temporal, frontal y cíngulo bilateralmente, que se relacionaba con la edad y la duración de la enfermedad. Además, se informó de un aumento de densidad en la PAG y área dorsal pontina en pacientes, sobre todo en aquellos con aura. Los autores opinaban que estos cambios eran permanentes y no reversibles^{55,61}.

Posteriormente, se publicaron cuatro trabajos de un grupo formado por investigadores del *Massachusetts General Hospital*, la *Harvard Medical School* y el Instituto Tecnológico de Massachussets^{62,63,64,65}. Los cuatro artículos parecen hacer referencia a una misma muestra de pacientes com-

puesta por 12 pacientes con migraña con aura (edad media 33 años), 12 sin aura (edad media 35 años) y 15 controles sanos (edad media 33 años). La duración media de la migraña fue de 20 años.

En un primer estudio⁶², se utilizó RM secuenciada en T1-MPRAGE para construir mapas VBM de morfometría cortical y se comunicó que los pacientes con migraña presentaban alteraciones en áreas relacionadas con la percepción y el procesamiento del movimiento: engrosamiento bilateral del córtex en las áreas corticales V3A y MT+ en pacientes con migraña versus controles. Podrían considerarse cambios displásicos que inducirían la hiperexcitación cortical del paciente con migraña. Otra explicación sería que la hiperoxigenación de múltiples despolarizaciones y ondas propagadas por el córtex cerebral en los ataques migrañosos induciría una hipertrofia glial.

En otro estudio de este grupo Massachusetts se observó un engrosamiento del córtex somatosensorial, área cortical SM1, de hasta un 21% respecto a los controles sanos, sin diferencias entre aura y no aura, sobre todo del área representativa de cráneo y cara (Figura 5). Lo atribuyeron a cambios neuroplásticos.

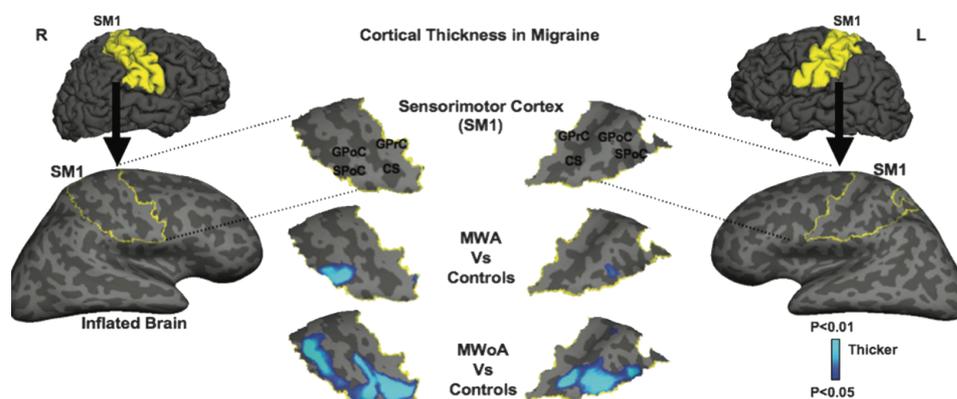


Figura 5. Imágenes laterales con cerebro “hinchado” de las regiones de aumento de grosor en paciente con migraña con aura (MWA) y sin aura (MWoA) versus controles⁶³.

Un grupo de Hamburgo⁶⁶ publicó un estudio con secuencias T1-MPRAGE en el que analizaron 35 pacientes con migraña sin aura (media 32 años) y 31 controles sanos (media 32 años) informando que los pacientes

con migraña presentan una disminución de densidad de sustancia gris en córtex cingulado e ínsula anterior derecha. Los cambios reportados en el córtex cingulado ya habían sido descritos previamente en cefalea tipo-tensión, dolor lumbar crónico y síndrome del miembro fantasma^{67,68,69}.

Un estudio coreano⁷⁰ analizó mediante secuencias T1- MPRAGE 20 pacientes con migraña y 33 controles sanos, hallando reducciones del volumen de la sustancia gris en la ínsula bilateral, córtex motor/premotor, córtex prefrontal, córtex cingulado, córtex orbitofrontal y córtex parietal derecho (Figura 10). Los autores propusieron que se trataba de una “atrofia” y planteaban que pudiera ser reversible. Como causa de dicha “atrofia” plantean tres hipótesis: 1. daño por las oligoemias repetidas de los ataques en el córtex; 2. daño por excesiva activación neuronal e inflamación neurogénica de repetición; y 3. excitotoxicidad.

Un grupo holandés estudió a 28 mujeres con migraña (edad media de 43 años) y 28 mujeres control sanas apareadas (media de 45 años) con secuencias de T1-MPRAGE. Los pacientes mostraron una reducción de la densidad del córtex frontal, parietal y occipital. Los pacientes con más de tres ataques al mes y duración de la enfermedad superior a 15 años fueron los que mostraron más alteraciones corticales. Por ello, los autores concluyen que la migraña es una enfermedad con daño neuronal progresivo⁷¹.

En un segundo estudio, la misma autora comparó 25 pacientes con 25 controles sanos con la misma tecnología de RM y observó que los primeros presentaban de forma más frecuente una disminución de la densidad en el córtex de los lóbulos frontales y parietales, correlacionándose estos hallazgos con alteraciones en test cognitivos entre los ataques de migraña⁷².

Un estudio italiano analizó 27 pacientes con migraña (edad media 34 años) con 14 años de evolución de la migraña; y 27 controles sanos (edad media 34 años). Entre los 27 pacientes, había 11 con el diagnóstico de migraña crónica. El estudio fue realizado con secuencia T1-MPRAGE y mostró una reducción de la sustancia gris del giro temporal superior derecho, giro frontal inferior derecho y giro precentral izquierdo en pacientes con migraña. Los pacientes con migraña crónica comparados con los de episódicos

ca, mostraron una disminución focal de la sustancia gris en el córtex cingulado anterior bilateral, amígdala izquierda, opérculo parietal izquierdo, giro medio izquierdo y frontal inferior, giro frontal inferior derecho e ínsula bilateral. Además, se informó de una correlación positiva entre la reducción de la sustancia gris del córtex cingulado y la frecuencia de la migraña⁷³.

Un equipo de la Universidad de Pennsylvania evaluó con RM en T1-MPRAGE 28 pacientes con migraña con aura, 28 pacientes sin aura y 28 controles sanos. No encontró ninguna diferencia en el grosor de córtex entre ellos, analizando las mismas áreas previamente estudiadas por otros autores: áreas MT+, V3A, córtex sensorial-motor, córtex somato-sensorial, córtex cingulado y giro precentral. Postulan que los hallazgos de los estudios previos podrían ser artefactos pues su estudio utiliza el método VBM, tan sólo empleado por Granziera hasta ese momento (*Granziera et al, 2006*), en lugar del SBM (*surface-based morphometry*). También puntualizan que sus pacientes tenían una frecuencia menor de ataques de migraña que los estudios preliminares⁷⁴.

Un estudio de la Universidad de Harvard estudió con secuencia T1-MPRAGE 20 pacientes con migraña sin grupo control. Realizó estimulación dolorosa durante RM funcional en los mismos pacientes. Observó que los pacientes con migraña de alta frecuencia presentaban un aumento de grosor del área de representación facial en el giro post-central que a la vez se correlacionaba con una intensa activación y una disminución del grosor del córtex cingulado, con escasa activación (Figura 6), que también se observó en la ínsula, por lo que se concluye que los pacientes con migraña presentan alteraciones tanto en el córtex somatosensorial como en el más afectivo relacionado con el dolor, probablemente como mecanismo adaptativo a los ataques repetidos⁷⁵.

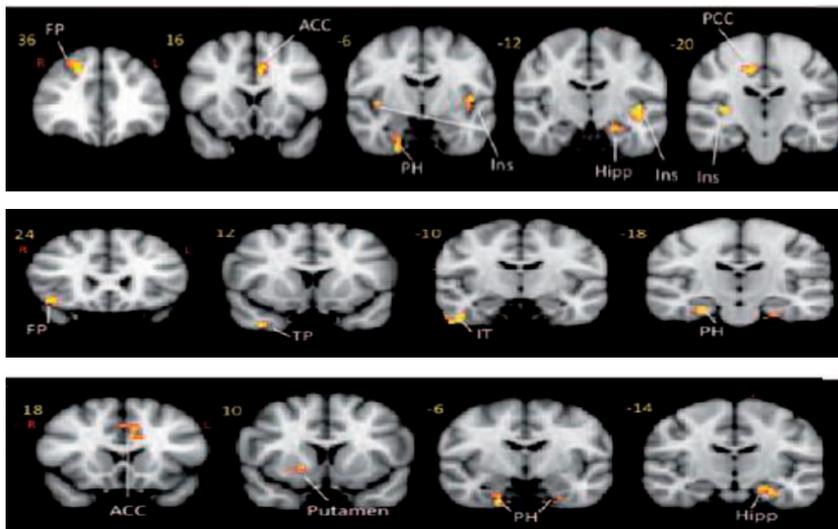


Figura 6. Aumento de grosor del gyrus post-central que se correlaciona con una intensa activación (tira de imágenes superior) y una disminución del grosor del córtex cingulado con escasa activación (tira intermedia). También se observa aumento de grosor y activación en la ínsula (tira inferior)⁷⁵.

De nuevo, el grupo de Harvard⁷⁶, repitió el mismo estudio analizando el hipocampo con la misma tecnología y metodología. Observaron que en los pacientes con migraña de baja frecuencia existía un volumen mayor del hipocampo, lo que sugería el inicio de una plasticidad adaptativa que pasaría a ser disfuncionante con el aumento de la frecuencia de ataques. Este mismo grupo de Harvard⁷⁷ ha mostrado en otro estudio de 22 controles sanos, 11 mujeres con migraña y 11 hombres con migraña, que las mujeres con migraña presentan un “fenotipo sexual cortical” que las distingue: mayor aumento de grosor cortical en la ínsula posterior y el córtex precuneus, así como un patrón diferente en activación y conectividad respecto a los hombres con migraña y los controles sanos.

Posteriormente, un estudio del grupo milanés analizó 63 pacientes con migraña manidextros (media de 37 años) con 17 años de media de evolución de su migraña; y 18 controles sanos (media de 36 años). El 39% de los pacientes presentaban hiperintensidades puntiformes. Aplicó la secuencia *T1 fast-field-echo* y utilizó el software *Freesurfer image analyses suite* para analizar el córtex. Como resultados, halló un aumento de grosor cortical del surco frontal medio izquierdo y de la cisura occipito-temporal izquierda, así como una reducción de grosor de los surcos frontal superior y precentral izquierdos (Figura 7). El aura no se asoció a estos cambios ni tampoco la presencia o no de hiperintensidades puntiformes. Tampoco se

asociaron al uso de fármacos preventivos⁷⁸.

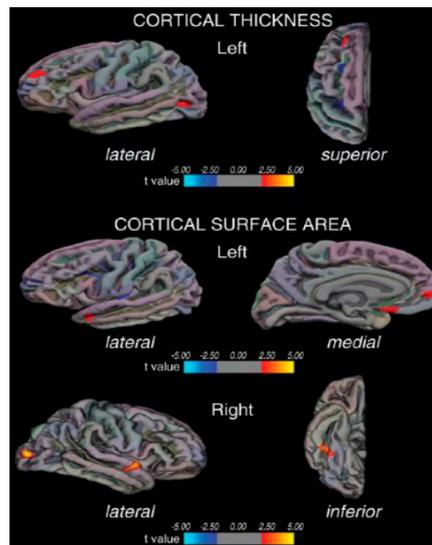


Figura 7. Mapa que muestra las zonas con aumento de grosor cortical y alteraciones de superficie cortical de los pacientes con migraña respecto a los controles sanos. Concretamente, se observa un aumento de grosor cortical del surco frontal medio izquierdo y de la cisura occipito-temporal izquierda, así como una reducción de grosor de los surcos frontal superior y precentral izquierdos⁷⁸.

En 2014 se publicó un trabajo que incluyó 56 mujeres con migraña sin aura y con hiperintensidades en sustancia blanca en T2 y 34 controles. Se realizó RM con secuencia T1-MPRAGE, para después aplicar la herramienta *FreeSurfer image analysis suite*, con el fin de analizar el grosor cortical de cerebro completo. Se halló un aumento de grosor cortical de los giros postcentrales bilaterales en pacientes con migraña con respecto a los controles, que se correlacionaron con la duración de la enfermedad, así como con la frecuencia de ataques de migraña. Los autores concluyeron que los ataques repetidos de migraña a lo largo del tiempo podrían dar lugar a cambios estructurales de la corteza somatosensorial⁷⁹.

En 2015 se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico de cuatro hospitales terciarios, en el que se incluyeron 131 pacientes con migraña (38 con aura y 93 sin aura) y 115 controles sanos, a los que se realizó RM craneal (en cada centro con un protocolo de adquisición de imagen diferente). El objetivo de este trabajo era analizar el tálamo, núcleo talámico, el cuerpo estriado y el globo pálido. Dichas áreas se identificaron automáticamente mediante un método de segmentación basado en una estrategia

multianalítica. Este enfoque utiliza la variabilidad poblacional de la cohorte que se está analizando para refinar la segmentación final mediante el uso de “múltiples plantillas generadas automáticamente desde diferentes cerebros” (MAGeT Brain algorithm). Se observaron reducciones significativas de volumen de núcleos talámicos en pacientes migrañosos: complejo nuclear central, núcleo anterior y núcleo dorsal lateral. Además, se observó un volumen reducido del núcleo estriado en los pacientes. Los autores concluyen que este estudio indica anomalías talámicas estructurales en pacientes con migraña. Los núcleos talámicos con volúmenes alterados están conectados al sistema límbico. Por lo tanto, los datos apoyan la visión de que los sistemas de integración de orden superior se alteran en la migraña⁸⁰.

También en 2015 se publicó un estudio en el que se analizaba si la lateralidad del aura influía en los cambios estructurales⁸¹. Se incluyeron 20 pacientes con migraña con aura (90% siempre del mismo lado) en los que se compararon el hemisferio sintomático (contralateral al aura) con el asintomático. Se realizaron RM extrayendo la secuencia *T1-weighted three-dimensional turbo field-echo sequence*, para después aplicar las herramientas FSL y *FreeSurfer image analysis suite*. Se objetivaron diferencias en el grosor cortical del giro frontal inferior, pero no en la densidad de la sustancia gris. Concluyeron que la migraña con aura, aunque se relacione con disfunción cortical, no causa ni es causada por una lateralización de anomalías del cortex y que los estímulos nociceptivos repetidos podrían ocasionar una reorganización estructural de los circuitos inhibitorios corticales del dolor.

Dos años después, se publicó un estudio de 20 pacientes con migraña crónica frente a 20 controles a los que se aplicó la secuencia T1-MPRAGE para analizar posteriormente VBM. Apreciaron disminución leve de volumen del córtex en cerebelo, giro temporal medial, polo temporal, amígdala, hipocampo y córtex orbitofrontal⁸².

También en 2017, se analizaron 84 pacientes migrañosos (52 con aura y 32 sin aura) y 35 controles extraídos del estudio CAMERA 2. Se les realizó un análisis global cerebral y de las siguientes siguientes regiones de inte-

rés: corteza prefrontal, insular, anterior, somatosensorial y occipital (áreas corticales V3 y V5), tálamo, protuberancia dorsolateral y PAG. Se aplicó la secuencia T1 3D para emplear después el análisis VBM. Los pacientes con migraña mostraron una disminución del volumen del córtex en las áreas corticales visuales V3 y V5 de la corteza occipital derecha en comparación con los controles. No encontraron asociación con la frecuencia de ataques ni con la presencia o no del aura. Los cambios morfológicos, independientemente de la presencia de aura o actividad de la enfermedad, sugiere que la migraña con y sin aura comparten vías fisiopatológicas comunes y que estos cambios podrían ser, parcialmente, irreversibles o podrían haber estado presentes durante toda la vida⁸³.

En 2017 se publicó un meta-análisis de 8 estudios clínicos y 5 funcionales mencionados previamente⁸⁴. Sus conclusiones fueron:

- Existe una disminución del volumen de sustancia gris en giro frontal inferior bilateral, giro precentral derecho, giro frontal medio izquierdo y giro cingulado izquierdo.
- La disminución de dicho volumen en claustró derecho, giro cingulado izquierdo, cingulado anterior derecho, amígdala y giro parahipocampal izquierdo está relacionado con la frecuencia de los ataques de migraña.
- Existe una activación de área somato-sensitiva, cingulado, área límbica, ganglios basales y mesencéfalo que, junto a la disminución de volumen, podría sugerir una hiperactividad asociada a la desorganización de estas áreas y/o al uso de estrategias compensatorias implicadas en el proceso del dolor de la migraña.
- Los cambios observados en el giro frontal podrían predisponer al paciente al dolor y los del área límbica podrían resultar del daño acumulado tras procesos repetidos de dolor.

Posteriormente, un grupo australiano quiso analizar alteraciones estructurales en migraña en el tronco del encéfalo. Para ello, reclutaron 25 pacientes con migraña y 57 controles sanos a los que realizaron RM craneal con secuencias T1-*weighted anatomical* y DTI. Las imágenes extraídas se segmentaron y normalizaron espacialmente con una plantilla del tronco del

encéfalo simétrica, empleando la herramienta SUIT toolbox. Hallaron una disminución de volumen de sustancia gris en la pars caudalis del núcleo del nervio trigémino en la médula cervical, y en protuberancia dorsomedial. Estos cambios no se correlacionaron con la frecuencia, duración, intensidad o intervalo de tiempo entre ataques de migraña⁸⁵.

El grupo milanés publicó después un trabajo en el que evaluaron de forma longitudinal las alteraciones estructurales en RM craneal en 76 pacientes con migraña episódica y 46 controles sanos. De ellos, 24 pacientes y 25 controles accedieron a hacer nueva RM transcurridos 4 años. Emplearon las secuencias *T2-weighted turbo-spin echo*, con la que analizaron la sustancia blanca, y *T1-3D weighted fast field echo*, a la que posteriormente aplicaron la herramienta SPM12 para analizar el córtex de todo el cerebro. Concluyeron que los pacientes con migraña presentaban un menor volumen de sustancia gris en cerebelo y un mayor volumen de lóbulos fronto-temporales.

Durante el seguimiento, los pacientes con migraña desarrollaron un mayor volumen de regiones fronto-temporo-parietales (Figura 8), que fue más prominente en aquellos con mayor duración y frecuencia de la enfermedad. También se objetivó una disminución en el volumen del córtex de las áreas visuales en los pacientes con migraña con respecto a los controles, lo que se relacionó con una mayor gravedad del dolor. Los autores concluyen que el cerebro de los pacientes con migraña puede cambiar dinámicamente a lo largo del tiempo mediante diferentes mecanismos fisiopatológicos en respuesta a la gravedad de la enfermedad de los pacientes⁸⁶.

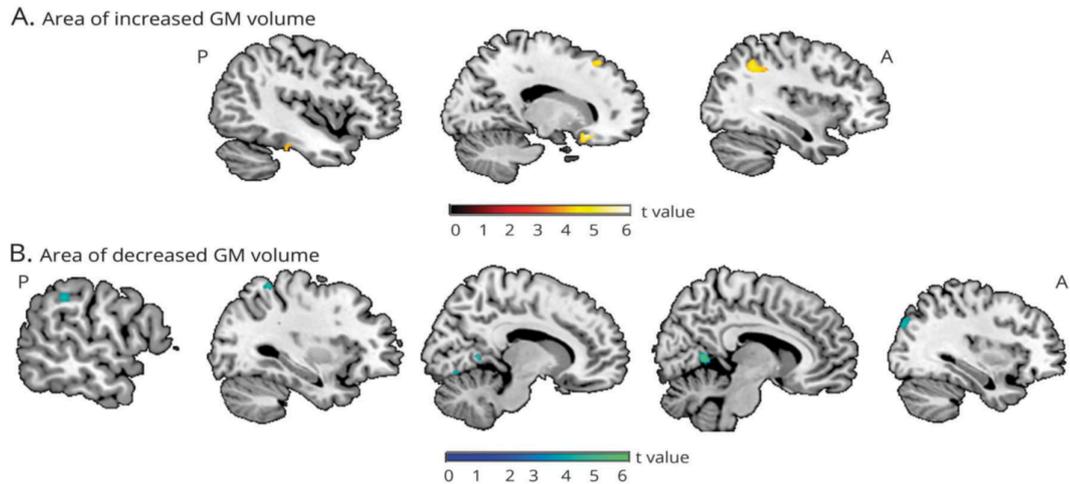


Figura 8. Áreas que muestran modificaciones en el volumen de la sustancia gris a lo largo del tiempo en pacientes con migraña en comparación con los controles, representadas en una plantilla ponderada en T1 de alta resolución. Las regiones con mayor volumen de sustancia gris se representan en rojo (A), y las regiones con menor volumen en azul (B)⁸⁶.

En 2018 se publicó en *Brain* un estudio de córtex con diseño transversal de base poblacional. Incluyeron 166 mujeres con migraña con aura visual y sensitiva, 30 gemelas, y 137 controles. A pacientes y controles se les realizó RM con secuencia T1-multi-echo 3D FLASH, para después aplicar la técnica de post-procesado *FreeSurfer*. Las áreas de interés fueron V1, V2, V3A, V5/MT y el córtex somato-sensitivo.

Se evaluó la diferencia en el grosor cortical entre los pacientes y los controles ajustados por edad y otros posibles factores de confusión (presión arterial, índice de masa corporal, hábitos tóxicos, nivel educacional). En comparación con los controles, las pacientes tenían un mayor grosor cortical en las áreas V2 y V3A, mientras que las diferencias en las áreas restantes no fueron estadísticamente significativas. No se halló asociación entre las regiones de interés y el número de ataques o auras. Las áreas corticales somatosensoriales en pacientes que habían sufrido síntomas de aura visual y sensitiva no presentaban mayor grosor que las áreas corticales análogas en pacientes sin aura sensitiva. Los datos de este estudio respaldan la hipótesis de que el aumento del grosor del córtex sería un rasgo, no una consecuencia, de la enfermedad y sugieren además que este hallazgo podría estar relacionado con la iniciación del aura visual⁸⁷.

Tres años después de la publicación del estudio multicéntrico que analizaba el tálamo y núcleos subtalámicos, el mismo grupo publicó un trabajo con los mismos pacientes y repitiendo secuencias de RM, pero esta vez llevando a cabo un análisis generalizado cerebral aplicando la herramienta *FreeSurfer*. Encontraron que los pacientes con migraña muestran disminución de grosor cortical de ambos surcos centrales, en el giro frontal medio izquierdo, en las cortezas visuales izquierdas y en el giro occipito-temporal derecho. La frecuencia de los ataques de migraña y la duración del trastorno tuvieron un impacto significativo en el grosor cortical de la corteza sensoriomotora y del giro medio-frontal. Los pacientes sin aura mostraron respecto a controles un adelgazamiento del córtex en el surco central y en el giro frontal medio, en el córtex visual primaria izquierda, en el giro supramarginal izquierdo y en el cuneus derecho. Los pacientes con aura mostraron menor grosor cortical en el surco subparietal (entre el córtex cingulado posterior y precune), en el surco intraparietal izquierdo y en el cingulado anterior derecho⁸⁸.

Un estudio de la universidad de Stanford, evaluó si existían diferencias entre el grosor cortical de 30 pacientes con migraña crónica y 30 sujetos sanos, correlacionándolo con diferentes variables clínicas. Se obtuvieron los siguientes resultados: la mayor duración en años de la migraña y la presencia de estrés post-traumático estaban relacionados con un aumento de grosor de la ínsula derecha; la edad, los síntomas asociados, la escala de autoeficacia del dolor y la mala calidad del sueño provocaban disminución del grosor. Por otro lado, a nivel del surco temporal superior: mayor edad y mayor puntuación en el cuestionario de autoeficacia del dolor se relacionaban con una disminución del grosor a ese nivel⁸⁹.

Se ha analizado si existe relación entre las alteraciones de sustancia blanca objetivadas en secuencias asistenciales de RM craneal y el grosor cortical, no hallando diferencias significativas entre pacientes migrañosos con alteraciones (63), sin alteraciones (109) y controles sanos (40). Parece que la superficie cortical está determinada genéticamente y se configura prenatalmente, sin estar sujeta a cambios en la vida a diferencia del grosor del córtex⁹⁰.

2.3.2.3 Estudios de sustancia blanca cerebral en migraña

ANÁLISIS DE DIFUSIVIDAD MEDIA Y ANISOTROPÍA FRACCIONAL EN SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL DE PACIENTES CON MIGRAÑA

El grupo milanés que hizo varios estudios en sustancia gris cortical también estudio la sustancia blanca en algunos de sus trabajos. En uno de ellos, se evaluaron 34 pacientes con migraña, sin dolor durante la realización de la neuroimagen, con una media de evolución de la migraña de 13 años (edad media 34 años) y los compararon con 17 controles sanos (edad media 35 años). Utilizaron secuencias TSE y PGSE para conseguir mapas de DTI, pero analizaron zonas NABT (*normal apparent brain tissue*), es decir, sin alteraciones en RM convencional. La difusividad media estaba alterada en el 40% de los pacientes y en ninguno de los controles. Concluyeron que estas señales en áreas NABT podían corresponder a degeneración walleriana o daño isquémico⁹¹.

El grupo de investigadores del Massachusetts General Hospital, la Harvard Medical School y el Instituto Tecnológico de Massachussets mencionado anteriormente^{62,63,64,65}, analizó también sustancia blanca en la misma muestra de pacientes. Encontraron la anisotropía fraccional disminuida en la sustancia blanca adyacente a las áreas corticales visuales V3A y MT+, colículo superior y núcleo geniculado lateral izquierdo. Estos cambios en la anisotropía podrían ser debidos a daño en la barrera hemato-encefálica que provocaría una alteración de la difusividad, o bien representar una alteración de la maduración de la sustancia blanca, por lo que proponía que sería interesante analizarlo en niños migrañosos. Este tipo de cambios también han sido vistos en esclerosis múltiple, infarto cerebral y CADASIL. Cabe decir que los pacientes no tenían alteraciones en sustancia blanca en sus secuencias asistenciales de RM craneal.

El mismo grupo de investigadores presentó un año después otra publicación describiendo la anisotropía fraccional disminuida en la sustancia blanca adyacente al tracto trigémino-talámico ventral en pacientes con migraña con aura, y de la PAG ventrolateral en pacientes sin aura. Se planteó una alteración en las vías sensoriales ascendentes (trigémino-corticales) y

descendientes (PAG), indicando el efecto de la migraña en el sistema trigeminal del dolor a nivel molecular⁶⁴. Este grupo continuó en 2008 hablando del tema en artículos de opinión / revisión pero sin nuevas aportaciones⁶⁵.

Un estudio holandés realizado en 2008 y mencionado en el capítulo de sustancia gris también analizó la sustancia blanca, informando cambios de anisotropía fraccional en lóbulo frontal, cerebelo y tronco del encéfalo⁷².

Cabe añadir un estudio ítalo-húngaro de 2012 en el que se estudió 21 pacientes (edad media 34 años) con 17 años de media de evolución de la migraña; y 17 controles sanos (edad media 33 años). Informó una disminución de anisotropía fraccional en la sustancia blanca frontal derecha de los pacientes con migraña respecto a los controles sanos⁹².

Un estudio realizado en 2014 aplicó DTI en pacientes con migraña sin aura (10 durante ataques, 14 entre ataques y 15 controles sanos), para analizar la anisotropía fraccional y la difusividad en el tálamo. Los resultados mostraban un aumento de anisotropía fraccional en tálamo durante el período interictal que se normalizaba durante un ataque⁹³.

El equipo ítalo-húngaro anteriormente mencionado realizó de nuevo un estudio en 2018 en el que analizaron la difusividad de la sustancia blanca en 18 pacientes con aura, 25 sin aura y 28 controles sanos, encontrando disminución de la difusividad media bilateralmente en regiones parieto-occipital, cuerpo caloso y cíngulo en pacientes con migraña con aura, con respecto a controles, con una correlación negativa con respecto a la duración de la enfermedad en región parieto-occipital y tracto corticoespinal izquierdos, así como con respecto al número de ataques en el fascículo longitudinal superior derecho. No hallaron alteraciones en pacientes con migraña sin aura. Los autores concluyeron que pueden coexistir alteraciones estructurales degenerativas y maladaptativas, y que los cambios de la difusión son el reflejo de las mismas⁹⁴.

El mismo grupo publicó también ese año un estudio en el que pretendían analizar si había relación entre alteraciones de sustancia blanca y los niveles del neuropéptido PACAP38. Describieron una correlación positiva esta-

dísticamente significativa entre los niveles de PACAP38 interictales y la difusividad media a nivel de las radiaciones ópticas y del cuerpo calloso posterior izquierdos. Además, al analizar el dato de la duración de la enfermedad encontraron una relación entre la difusividad media del tálamo izquierdo y PACAP38⁹⁵.

A continuación, exponemos en tablas, a modo de resumen, los hallazgos de los estudios que han analizado la sustancia gris y blanca cerebrales en pacientes con migraña:

Investigador	Alteraciones de sustancia gris
MA Rocca et al (2003, 2006)	Desplazamiento rostral del área motora suplementaria. Disminución de densidad en la VBM en el córtex temporal, frontal y cíngulo bilateralmente. Aumento de densidad la PAG u área dorsal pontina.
Matharu (2003)	No cambios
C. Granziera et al (2006)	Engrosamiento bilateral del córtex en estudios de morfometría en las áreas corticales V3A y MT+.
DaSilva (2007)	Incremento grosor de corteza somatosensorial
T. Schmidt-Wilcke (2008)	Disminución de densidad de sustancia gris en córtex cíngulo e ínsula anterior derecha
JH Kim et al (2008, 2014)	Reducción del volumen de la sustancia gris en la ínsula bilateral, córtex motor/premotor, córtex prefrontal, córtex cíngulo, córtex orbitofrontal y córtex parietal derecho. Aumento de grosor cortical de los giros postcentrales bilaterales en pacientes con migraña con respecto a los controles, que se correlacionó positivamente con la duración de la enfermedad.
N. Schmitz et al (2008)	Disminución de densidad en el córtex de los lóbulos frontales y parietales
W Valfrè (2008)	Reducción de sustancia gris del giro temporal superior derecho, giro frontal inferior derecho y giro precentral izquierdo
N Maleki (2012, 2013)	Aumento de grosor del área de representación facial en el giro post-central y disminución del grosor del córtex cíngulo y en la ínsula. Volumen mayor del hipocampo Mayor aumento de grosor cortical en la ínsula posterior y el córtex pre-cuneus en mujeres con respecto a hombres.

R Messina et al (2013, 2018)	<p>Aumento de grosor cortical del surco frontal medio izquierdo y de la cisura occipito-temporal izquierda.</p> <p>Reducción de grosor de los surcos frontal superior y precentral izquierdos.</p> <p>Menor volumen de sustancia gris en cerebelo y un mayor volumen de lóbulos frontotemporales. Durante el seguimiento, los migrañosos desarrollaron un mayor volumen de regiones frontotemporoparietales, que fue más prominente en aquellos con mayor duración y frecuencia de la enfermedad.</p> <p>Disminución en el volumen del córtex de áreas visuales en los pacientes con migraña con respecto a los controles.</p>
S Magon et al (2015, 2018)	<p>Reducciones significativas de volumen de núcleos talámicos en pacientes migrañosos: complejo nuclear central, núcleo anterior y núcleo dorsal lateral. Reducción volumen del núcleo estriado.</p> <p>Disminución de grosor cortical de ambos surcos centrales, en el giro frontal medio izquierdo, en las cortezas visuales izquierdas y en el giro occipito-temporal derecho</p>
Coppola et al (2017)	Disminución leve de volumen de sustancia gris en cerebelo, giro temporal medial, polo temporal, amígdala, hipocampo, córtex orbitofrontal
H Inge et al (2017)	Disminución del volumen del córtex en las áreas visuales V3 y V5 derechas
Z Cheng et al (2018)	Diferencias en la textura de la PAG en los pacientes con migraña episódica
Marciszewski et al (2018)	Disminución de volumen de sustancia gris en el núcleo del trigémino espinal y en protuberancia dorsomedial.
D Gaist et al (2018)	En comparación con los controles, las pacientes tenían una corteza más gruesa en las áreas V2 y V3A. No cambios en corteza somatosensorial.

Tabla 5. Resumen de hallazgos encontrados en los distintos estudios en sustancia gris cortical cerebral.

Investigador	Alteraciones en sustancia blanca
MA Rocca et al (2003, 2006)	Sin cambios de AF
C. Granziera & A Da Silva et al (2006,2007)	AF disminuida en sustancia blanca adyacente a las áreas corticales visuales V3A y MT+, colículo superior y núcleo geniculado lateral izquierdo. AF disminuida en sustancia blanca adyacente del tracto trigeminotalámico ventral en pacientes con MA y de la PAG ventrolateral en pacientes con MoA.
T. Schmidt-Wilcke (2008)	Sin cambios de AF
N. Schmitz et al (2008)	Disminución de AF sustancia blanca de lóbulo frontal, cerebelo y tronco del encéfalo
N. Szabó et al (2012)	Disminución de AF en sustancia blanca de lóbulo frontal derecho

K.Yuan et al (2012)	Disminución de AF en el genu del cuerpo caloso
D.Yu et al (2013)	Disminución de AF en genu y esplenio del cuerpo caloso
Liu et al (2013)	Sin cambios de AF
Coppola et al (2014)	Aumento de AF en tálamo
CD Chong et al (2015)	Sin cambios de AF
L. Neeb et al (2015)	Sin cambios de AF
Szabó (2018)	Disminución de la DM bilateralmente en regiones parieto-occipital, cuerpo caloso y cíngulo en pacientes con migraña con aura,
Marciszewski et al (2018)	Disminución de AF en PAG, protuberancia dorsolateral y rafe medular
Veréb (2018)	Correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de PACAP38 interictales y la DM a nivel radiación óptica y cuerpo caloso posterior izquierdos.

Tabla 6. Resumen de hallazgos encontrados en los distintos estudios en sustancia blanca cerebral.

2.3.2.4 Estudios de tractografía en migraña

Como hemos explicado al principio de esta introducción, otra forma de analizar la sustancia blanca consiste en trazar mapas de conectividad cerebral utilizando DTI-Tractografía. Estas técnicas han originado múltiples artículos originales realizados en pequeñas muestras de pacientes con migraña y controles desde el año 2012. La DTI-Tractografía probabilística analiza la conectividad mediante modelos de probabilidad de distribución de dirección de fibras en la sustancia blanca generando miles de muestras que se analizan en cada vóxel.

En un estudio milanés se analizó con DTI Tractografía a 16 pacientes con migraña y 11 controles sanos. Utilizó para ello imágenes T2 turbo spin-echo, FLAIR y 3D T1 *fast field echo* para obtener coeficientes de difusividad media y de anisotropía fraccional. Estudiaron las radiaciones ópticas, tractos corticoespinales y cuerpo caloso. Observaron que la radiación óptica derecha mostraba una anisotropía fraccional reducida en 8 pacientes

con migraña con aura respecto a los 8 pacientes con migraña sin aura y los 8 controles (Figura 9). Por lo tanto, concluyeron que en la sustancia blanca de las radiaciones ópticas de los pacientes con migraña con aura, a pesar de secuencias asistenciales sin alteraciones, existe un daño micro-estructural que podría ser un marcador fenotípico de la enfermedad de tipo congénito más que por daño evolutivo de la enfermedad⁹⁶.

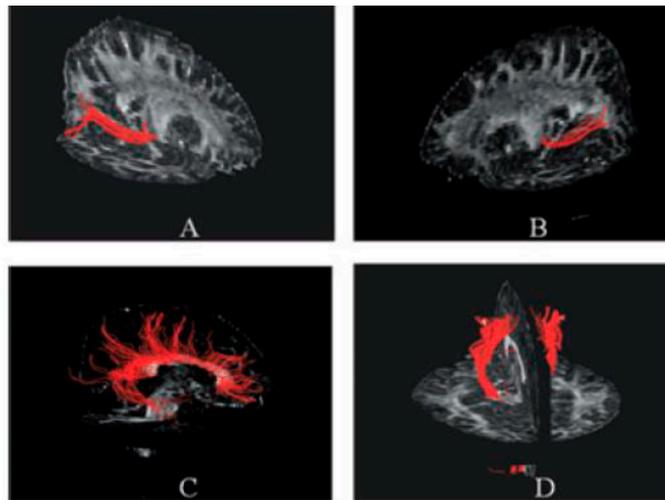


Figura 9. *Tractografía probabilística que muestra las radiaciones ópticas, cuerpo calloso y tractos corticoespinales⁹⁶.*

El anteriormente mencionado estudio ítalo-húngaro que analizó la anisotropía fraccional también realizó DTI-Tractografía probabilística, informando que las fibras con AF alterada del lóbulo frontal derecho estaban conectadas homolateralmente con la ínsula, tálamo y mesencéfalo dorsal y ventral. También había fibras en dirección al córtex occipital a través de un fascículo fronto-occipital y algunas fibras se hacían contralaterales a través del cuerpo calloso⁹².

Otro estudio de un grupo de investigadores de Harvard ha analizado con DTI Tractografía la vía del nervio óptico-pulvinar y pulvinar-córtex visual en 8 controles sanos. Postulan que alteraciones de estas vías pueden ocasionar los ataques de migraña desencadenados por estímulos lumínicos y ser responsables también de la alodinia en la migraña⁹⁷.

En un nuevo estudio de este grupo chino se analizó la conectividad con DTI-Tractografía de 3T en 20 pacientes con migraña sin aura y 20 controles sanos. Informaron una disminución de anisotropía fraccional, difusividad

media y difusividad axial en el cuerpo caloso (rodilla, esplenio y cuerpo), en el brazo anterior y posterior de la cápsula interna derecha, lo que sugiere pérdida axonal en pacientes con migraña sin aura⁹⁸.

Un estudio suizo con RM craneal de alto campo ha mostrado alteraciones en el tálamo en 22 pacientes con migraña con aura respecto a 20 controles y 15 pacientes con migraña sin aura. Estas alteraciones talámicas son sugestivas de depósito de hierro⁹⁹.

En la LVV Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología celebrada en Barcelona el 21 de Noviembre de 2013 se presentó el primer estudio español, de un grupo de Valladolid liderado por Ángel Guerrero, que aplicó DTI-Tractografía en pacientes con migraña. Concretamente, ha comparó 10 pacientes con migraña episódica con 10 pacientes con migraña crónica (no había controles sanos), observando mayores alteraciones micro-estructurales en el cuerpo caloso de los pacientes con migraña crónica¹⁰⁰.

El grupo milanés, mencionado recurrentemente en esta introducción, analizó la tractografía en 15 pacientes pediátricos comparándolos con controles mediante estadística espacial basada en el tracto y análisis DTI-Tractografía. Los resultados que obtuvieron mostraron que, en comparación con los controles, los pacientes con migraña tenían menor difusividad media, axial y radial de los tractos de sustancia blanca localizados en el tronco encefálico, tálamo y lóbulos fronto-temporo-occipitales, bilateralmente. Los pacientes también experimentaron una mayor anisotropía fraccional de las radiaciones ópticas. No se encontró correlación entre las anomalías del tracto, la duración de la enfermedad y la frecuencia de los ataques¹⁰¹.

Posteriormente, un estudio analizó mediante tractografía global probabilística las radiaciones talámicas anteriores, corticoespinales y del fascículo longitudinal inferior en 23 pacientes y 15 controles. El resultado al que llegaron fue que la sustancia blanca está dañada en la migraña y que una historia prolongada de la enfermedad se relaciona con mayores alteraciones¹⁰².

En 2018 un grupo serbio publicó un trabajo en el que realizó DTI y trac-

tografía probabilística en 43 pacientes con migraña con aura y 20 controles sanos. Inicialmente no hallan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, los autores refieren que si empleaban un umbral de corrección estadístico más laxo objetivaban una tendencia a menor índice de difusividad en los tractos talámico anterior derecho, fascículo longitudinal superior, cíngulo y fascículo uncinado, Los pacientes con auras sensitiva o de lenguaje presentaban, en comparación con aquellos que sólo tenían aura visual, menor difusividad en fascículo longitudinal inferior y superior derecho, cíngulo y fórceps menor. Los autores concluyen que el hecho de tener aura sensitiva o de lenguaje podría condicionar más fibras mielinizadas que si sólo se tiene aura visual¹⁰³.

En 2019 se publicó un trabajo del grupo de la Unidad de Cefaleas de Valladolid donde analizaron anisotropía fraccional, difusividad, tractografía en 54 pacientes con migraña episódica, 56 migraña crónica y 50 controles. Encontraron alteraciones en el giro superior frontal. Entre el cíngulo anterior caudal izquierdo y la circunvolución frontal superior derecha, se encontraron más líneas de flujo en la migraña crónica en comparación con la episódica. Se encontraron anisotropía fraccional más alta y más baja difusividad media entre grupos de migraña y controles en conexiones que involucran regiones como el hipocampo. En la migraña crónica, la duración de la migraña se correlacionó positivamente con anisotropía fraccional y la difusividad media¹⁰⁴.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Los pacientes con migraña presentan alteraciones cerebrales, objetivables mediante técnicas de post-procesado de RM craneal, que pueden actuar como biomarcadores diagnósticos de la enfermedad.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivo primario

Comparar en pacientes vs controles el grosor y densidad de la sustancia gris de:

- Cortex somatosensorial (giro post-central).
- Áreas visuales (V3, V5/MT+).
- Hipotálamo.
- Porción caudal de núcleo trigeminal.

y la difusividad y la anisotropía de la sustancia blanca de:

- Áreas visuales (V3, V5/MT+).
- Protuberancia dorso-lateral.

Objetivos secundarios:

- Comparar pacientes con migraña episódica versus crónica.
- Comparar pacientes con migraña con aura versus migraña sin aura.
- Comparar pacientes con migraña de corta evolución versus pacientes con migraña de larga evolución.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional analítico de casos y controles realizado de forma prospectiva y consecutiva en pacientes con migraña y controles sanos en la Unidad de Cefaleas del Servicio de Neurología de Hospital Universitario Dexeus.

5.1 PACIENTES

5.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes

- Edad comprendida entre los 16 y los 55 años.
- Migraña según criterios ICDH-3:
 - Migraña episódica sin Aura (código 1 de la ICHD-3). Ver Tabla 1.
 - Migraña episódica con Aura (código 2 de la ICHD-3). Ver Tabla 2.
 - Migraña Crónica. (código 3 de la ICHD-3). Ver Tabla 3.
- Exploración neurológica y fondo de ojo normales realizados por neurólogo.
- RM craneal asistencial normal (no se excluyen lesiones isquémicas silentes ni hiperintensidades puntiformes).

Controles sanos

- Edad comprendida entre los 16 y los 55 años.
- Pacientes que se realicen RM craneal por síntomas no neurológicos, ni positivos ni negativos (mareo, inestabilidad, vértigo, trastorno atención, acúfeno, bultoma, quiste aracnoideo en TC...) o bien voluntarios del entorno familiar sin lazos sanguíneos o trabajadores del hospital.
- Exploración neurológica normal.
- RM cerebral asistencial normal (no se excluyen lesiones isquémicas silentes ni hiperintensidades puntiformes).

5.1.2 Criterios de exclusión

Pacientes

- Ataque de migraña en el momento de la RM craneal o en las 72 horas anteriores.
- Cualquier enfermedad neurológica crónica o en brote agudo en el momento de la RM.
- Enfermedad no neurológica actual que curse con dolor crónico o que esté en brote agudo en el momento de la RM craneal: fibromialgia, artritis, neoplasia...
- Cualquier dolor corporal agudo en el momento de la RM craneal: lumbalgia, sinusitis, dismenorrea, odontalgias....
- Traumatismo craneoencefálico en los últimos 3 meses.
- Contraindicaciones para la realización de RM o claustrofobia.
- Antecedentes de neurocirugía craneal.

Controles sanos

- Antecedentes de migraña personales o en familiares de 1^{er} orden.
- Otras cefaleas primarias recurrentes o crónicas.
- Cualquier enfermedad neurológica crónica o en brote agudo en el momento de la RM craneal.
- Enfermedad no neurológica actual que curse con dolor crónico o que en brote agudo en el momento de la RM: fibromialgia, artritis...
- Cualquier dolor corporal agudo en el momento de la RM: lumbalgia, sinusitis, dismenorrea, odontalgias...
- Tratamiento actual con fármacos del dolor: neuromoduladores, beta-bloqueantes, flunarizina, antidepresivos, corticoides, opioides.
- Traumatismo craneoencefálico en los últimos 3 meses.
- Neurocirugía previa en la vida.
- Contraindicaciones para la realización de RM o claustrofobia.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Variable principal

Presencia o no de alteraciones estructurales en el post-procesado de la RM craneal a nivel de sustancia gris o sustancia blanca. Se trata de una variable cuantitativa dicotómica sí / no.

5.2.2 Variables secundarias

5.2.2.1 Variables epidemiológicas:

- Edad en años.
- Género: hombre / mujer.

5.2.2.2 Variables clínicas:

- Tipo de migraña.
 - Migraña episódica con aura (criterios ICDH-3). Ver Tabla 1.
 - Migraña episódica sin aura (criterios ICDH-3). Ver Tabla 1.
 - Migraña crónica (criterios ICDH-3). Ver Tabla 1.
- Número de años desde debut en la vida hasta la actualidad.
- Consumo de tratamientos preventivos durante la realización de la RM.

5.2.2.3 Variables de neuroimagen:

Sustancia gris

- **Grosor cortical (*cortical thickness*)**

Medida en milímetros desde la piamadre hasta el límite sustancia gris-sustancia blanca obtenido por el programa de post-procesado Freesufer.

- **Volumetría**

Análisis del volumen de la SG de la Corteza cerebral o de núcleos ce-

rebrales de las ROIs seleccionadas por el programa SPM.

Sustancia blanca

- **Coefficiente de difusividad media**

Media de los tres autovalores del tensor.

- **Coefficiente de anisotropía fraccional**

Va de 0 = difusión isotrópica a 1 = máxima anisotropía.

- **DTI-Tractografía**

Análisis de las conexiones de las fibras de sustancias de las ROIs que hayan mostrado hallazgos relevantes en cualquiera de los dos análisis anteriores, por el programa de post-procesado FSL.

5.2.3 Adquisición de imágenes

La RM cerebral se solicitó únicamente por indicación asistencial, a criterio clínico del neurólogo.

Neuroradiología implementó un circuito adecuado para la aplicación del protocolo diseñado por el Departamento de Ingeniería Biomédica del Hospital Quirón Valencia, que permitió la adquisición de imágenes de las RM cerebrales de este estudio.

El neurólogo, previa explicación del estudio al paciente y obtención de su consentimiento informado, solicitó la RM cerebral codificándola con una contraseña pactada con el Servicio de Radiología: *RM cerebral Migraña AB*, destacando *Migraña AB* en otro color o subrayado para que el recepcionista de Radiología la introdujera en la agenda del día que se citaba al paciente.

Los técnicos de Radiología realizaron la adquisición de secuencias clásicas (T1, T2, FLAIR, DP, DW, ADC) y aplicaron el protocolo Migraña AB.

Los aparatos de RM fueron chequeados por ingenieros del Departamento de Ingeniería Biomédica del Hospital Quirón de Valencia, siendo aptos para adquirir las imágenes del programa.

Las imágenes a analizar informáticamente en el post-procesado se obtuvieron a partir de las adquisiciones T1 y T2. Se realizó una adquisición de prueba *phantom patient* y se realizaron 28 adquisiciones de prueba para ajustar el protocolo de adquisición de imagen a modo de curva de aprendizaje. Todas estas pruebas fueron desechadas y no incluidas en el estudio.

Una vez colocado al paciente en el equipo, se realizó una secuencia rápida de localización y planificación para adecuar la adquisición del resto de imágenes a la anatomía concreta del paciente.

Tras esta planificación, se adquirió una secuencia de DTI que permitía reconstruir sintéticamente las fibras y haces nerviosos de sustancia blanca que interconectan las diferentes regiones y hemisferios cerebrales, obteniendo medidas de conectividad estructural. Para ello, se utilizó la siguiente secuencia de DTI (*Figura 10*):

Secuencia espín-eco eco-planar (SE-EPI), disparo único, 32 direcciones, cobertura total del sistema nervioso central, valor $b = 1000 \text{ s/mm}^2$; TR: 6200 ms; TE: más corto ms; tamaño de vóxel $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ mm}$; 45 cortes axiales. Tiempo aproximado adquisición 6:00 min.

Tras esta secuencia, se extraía una imagen anatómica de alta resolución para realizar los estudios de morfometría y volumetría de sustancia gris. El objetivo de estas técnicas radica en encontrar zonas donde existan diferencias significativas en cuanto a la variación del volumen, la concentración o el espesor de un determinado tejido cerebral, ayudando así a la identificación de alteraciones tempranas en dichas estructuras. Además de estudiar regiones de interés (ROIs) específicas, estas técnicas pueden también aplicarse al volumen cerebral íntegro, proporcionando medidas reproducibles frente a usuarios distintos. Los parámetros orientativos que se utilizaron fueron los siguientes (*Figura 11*):

Secuencia eco de gradiente T1 3D, cobertura total del sistema nervioso central, TR: 11.6 ms; TE: 5.69; tamaño de vóxel $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$; ángulo de inclinación 8° ; 230 cortes axiales. Tiempo aproximado adquisición 5:30 min.

5.2.4 Procesamiento de imágenes

Las imágenes adquiridas a partir de T1 y T2 con el protocolo de adquisición descrito no sirven en Neurología pues están voxeladas y no se pueden identificar claras estructuras anatómicas y menos patologías. Las figuras 10 y 11 muestran un ejemplo de secuencias adquiridas para el post-procesado en un mismo paciente:

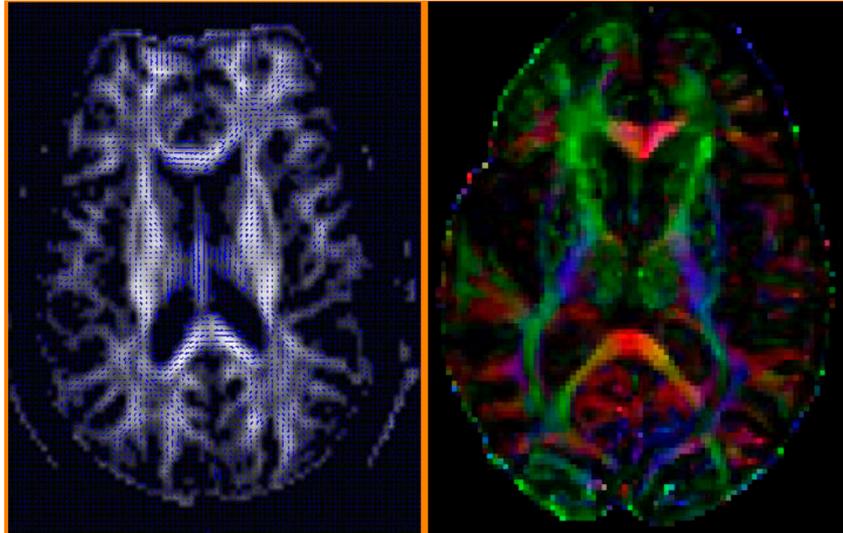


Figura 10. *Secuencias DTI adquiridas en el Hospital Universitario Dexeus.*

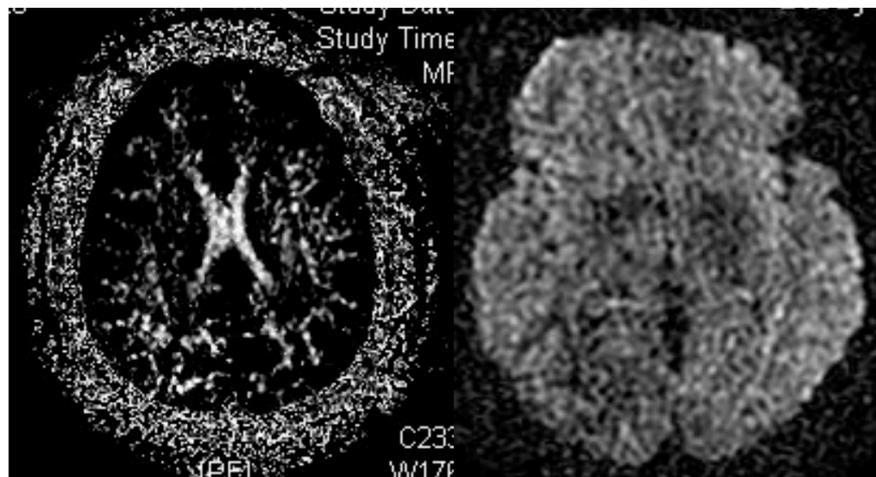


Figura 11. *Secuencia spin-eco y eco-planar del mismo paciente.*

Todas las imágenes se exportaron directamente del servidor asistencial de imágenes PACS (*Picture Archiving And Communication System*) del Hospital Universitario Dexeus al servidor de postprocesado de imagen del hospital QuirónSalud de Valencia. Durante el proceso, se utilizó la opción

de Anonimización, obteniendo por tanto un conjunto de imágenes con campos vacíos en las etiquetas de *PatientName* y *PatientID*. Todas las imágenes se convirtieron del formato original DICOM a formato Nifti.

Tras la aplicación de un programa informático específico, los ingenieros biomédicos son capaces de obtener imágenes micro-estructurales del cerebro no visibles en las secuencias asistenciales. Este procedimiento es conocido como post-procesado y en él se puede obtener información de cada vóxel (morfometría si es el córtex, anisotropía si es la sustancia blanca) o establecer relaciones directas de haces de sustancia blanca entre vóxels por leyes de probabilidad (DTI-Tractografía).

5.2.4.1 Análisis micro-estructural de la sustancia blanca:

El post-procesado de la imagen DTI se ha realizado utilizando la herramienta informática FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). En un primer punto, se aplicó una corrección de las corrientes de Eddy para minimizar la distorsión geométrica de las imágenes. Posteriormente, los datos se normalizaron a un espacio común que permitió un análisis conjunto de todos los pacientes. Tras este proceso, se extrajeron los mapas paramétricos de anisotropía fraccional, orientación y difusividad.

5.2.4.2 Análisis de morfometría cortical:

Para el post-procesado de las imágenes de morfometría se utilizaron la herramienta SPM que permite evaluar volumen cortical y Freesurfer, que calcula el grosor cortical.

Como primer paso, se aplicaron métodos de filtrado que tienen como objetivo aumentar notablemente la relación señal-ruido, manteniendo la integridad de los datos, permitiendo así el estudio de regiones cerebrales de difícil delineación por su reducido tamaño. Tras este filtrado, se aplicaron métodos de normalización, segmentación y estudio de espesor cortical con herramientas adaptadas de las aplicaciones antes citadas. Se obtuvieron tanto mapas de variaciones morfométricas individuales de cada paciente, como resultados de variación grupal en los que se pudo examinar punto a

punto la existencia de regiones específicas con alguna alteración sutil difícil de detectar con técnicas cualitativas.

5.2.4.3 Herramientas utilizadas para el postprocesado:

Morfometría - Estudio de la sustancia gris cortical:

- Volumen:

SPM12 - *Statistical Parametric Mapping v12* del Instituto Wellcome Londres. Esta herramienta analiza el mismo voxel entre sujetos por lo que en un primer paso realiza una normalización, un ajuste para que el voxel entre individuos corresponda al mismo espacio. A continuación, realiza un filtrado espacial que incrementa la relación señal / ruido y garantiza que los cambios entre sujetos se presenten en escalas similares a las de las estructuras funcionales cerebrales. Las imágenes obtenidas generan un *Statistical Parametrical Map* con el que se puede operar estadísticamente. No obstante, los datos obtenidos requieren una plataforma tipo MATLAB, capaz de desarrollar algoritmos, visualizar datos, análisis de datos y computación numérica.

- Grosor (*cortical thickness*):

FreeSurfer. FreeSurfer segmenta automáticamente un volumen o una parcela de superficie de una región de interés (ROI) del encéfalo. FreeSurfer utiliza un método esférico para promediar un valor entre sujetos y convertirlo en un modelo lineal estadístico. Actualmente, utilizan FreeSurfer el *Human Connectome Project*, el *UK Biobank* o la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. FreeSurfer interopera con la herramienta FSL.

Estudio de la sustancia blanca:

- **FSL** - *FMRIB Software Library*: es del *Centre University of Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences*¹⁰⁵. FSL es una bi-

biblioteca de programas que realizan procesos de normalización, segmentación, registros lineales y RM funcionales. De esta manera, BSC (*Brain Extraction Tool*) extrae y elimina todas aquellas estructuras que no sean sistema nervioso central; FAST (*FMRIB's Automated Segmentation Tool*) realiza la segmentación automática separando sustancia blanca de gris incluyendo ganglios de la base; FLIRT (*FMRIB's Linear Registration Tool*) y FNIRT (*FMRIB's Non-Linear Registration Tool*) ajustan la variabilidad interindividual para una ROI concreta; SIENA (*Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy*) cuantifica el volumen encefálico; y FDT (*FMRIB's Diffusion Toolbox*) y TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) analizan la integridad de la sustancia blanca en cada vóxel y delimitan los tractos de sustancia blanca en la tractografía probabilística aplicando el siguiente código de colores:

- Fibras de dirección derecha-izquierda: rojo
- Fibras de dirección ántero-posterior: verde
- Fibras de dirección rostro-caudal: azul.

Para la selección de ROIs se optó por la utilización de atlas anatómicos estandarizados, frente a la delineación manual de las estructuras, más exacta, aunque poco repetible y con variabilidad alta inter e intra-operador, salvo para las estructuras situadas en el tronco del encéfalo, ya que no disponemos de atlas específicos.

Todas las imágenes anatómicas se normalizaron espacialmente para igualar el tamaño, topología y estructura de las diferentes áreas cerebrales, permitiendo establecer comparaciones entre ellas. En esta normalización, se minimizaron por tanto las diferencias anatómicas y las imágenes se ubicaron en un espacio común. Este proceso llevó a cabo utilizando la plantilla cerebral MNI152, proporcionada por el Instituto Neurológico de Montreal.

Para el análisis de la sustancia blanca, se obtuvieron los vectores principales de dirección predominante de las moléculas de agua en cada punto del espacio, a partir de las diferentes direcciones de DTI (Diffusion Tensor Imaging) adquiridas. Posteriormente se calcularon los mapas de ADC (Coe-

ficiente de dirección aparente) y AF para cada sujeto. Al igual que en el caso de la sustancia gris, estos mapas se normalizaron espacialmente para permitir un análisis conjunto de los datos.

Post-procesado de imágenes según cada ROI:

▪ **Cortex somatosensorial (giro post-central):**

Utilizando el atlas Neuromorphometrics (*Figura 12*) se han seleccionado las diferentes ROIs que conforman el giro postcentral y se han superpuesto a las imágenes de sustancia gris. Con estas áreas preseleccionadas se ha realizado un modelado estadístico de T Student con dos grupos independientes y se han buscado diferencias entre sujetos de cada grupo.

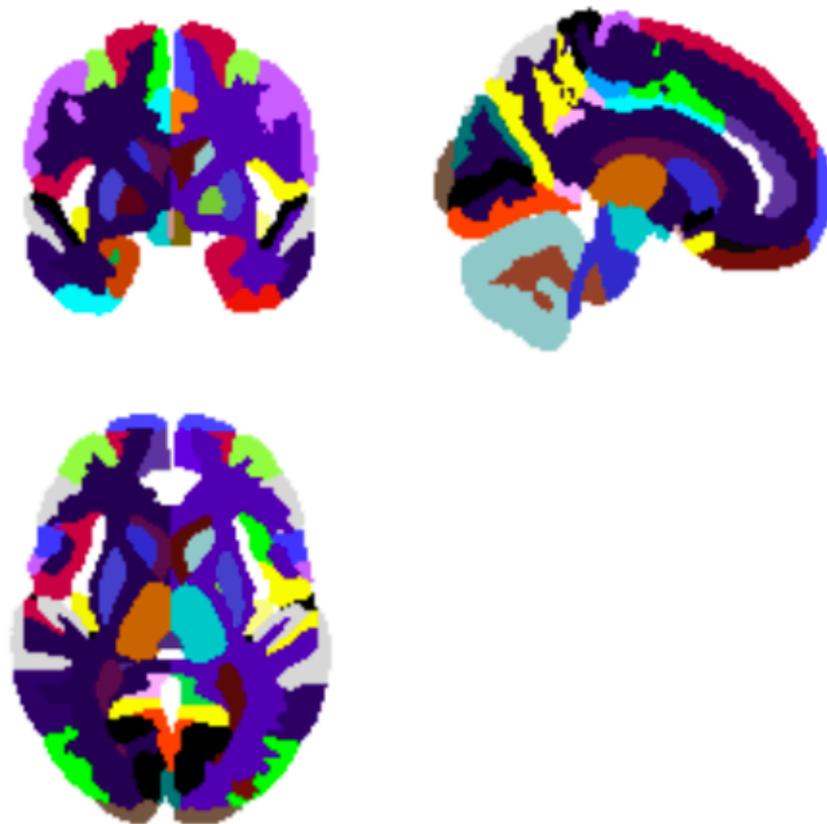


Figura 12. Atlas Neuromorphometrics, Inc. de Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston¹⁰⁶.

• **Áreas visuales (V3, V5/MT+):**

Utilizando el atlas Neuromorphometrics, se han seleccionado las diferentes ROIs que conforman las áreas V3, MT+, V5 y se han superpuesto a las imágenes de sustancia gris y sustancia blanca. Con estas áreas preseleccionadas se ha realizado un modelado estadístico de T Student y se han buscado diferencias entre sujetos de cada grupo.

• **Hipotálamo:**

Utilizando el atlas *Neurovault-Nature*¹⁰⁷, se han seleccionado las diferentes ROIs que conforman el hipotálamo y se han superpuesto a las imágenes de sustancia gris. Con estas áreas preseleccionadas se ha realizado un modelado estadístico de T Student con dos grupos independientes y se han buscado diferencias entre sujetos de cada grupo.

• **Porción caudal de núcleo del nervio trigémino y protuberancia dorso-lateral:**

Se utiliza la herramienta SUIT - *SUIT normalisation and template*¹⁰⁸ cuyo diseño permite segmentar y analizar con precisión el tronco cerebral. No disponemos de atlas específicos con nomenclatura para el tronco cerebral.

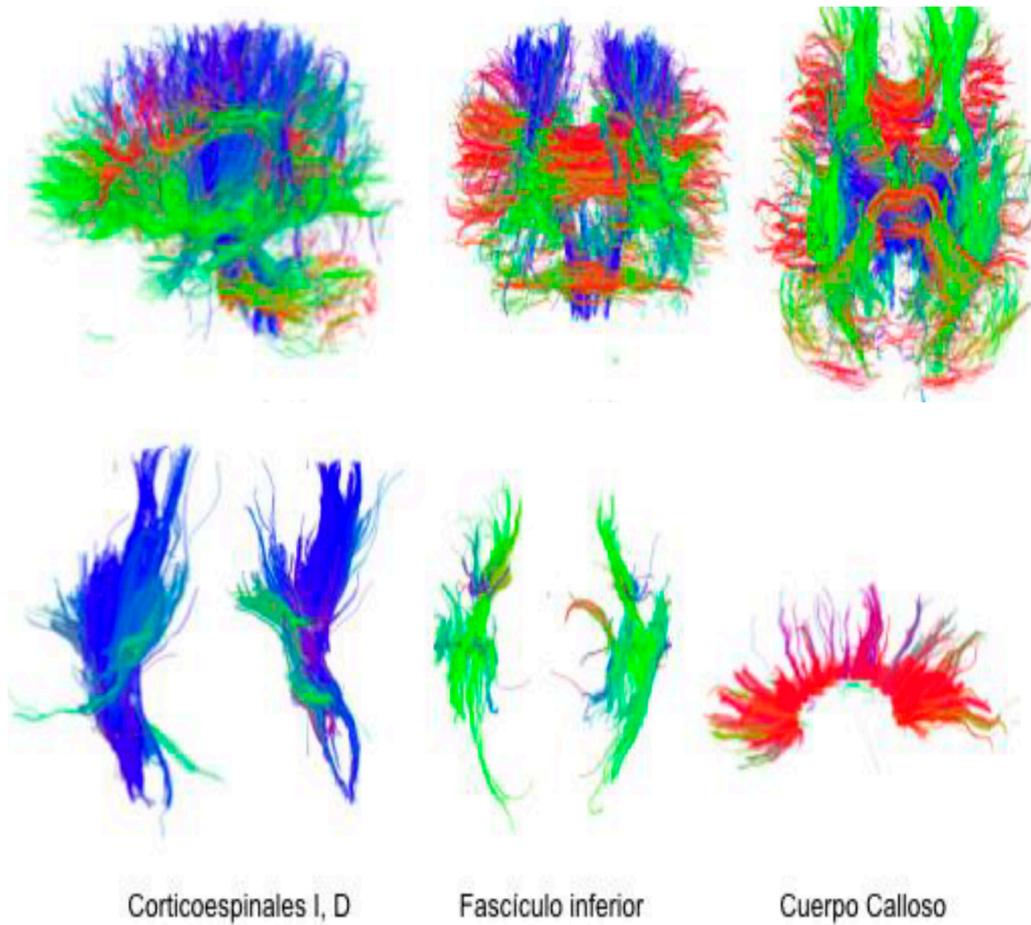


Figura 13. *Imágenes de nuestro estudio de DTI-Tractografía de diferentes haces de la sustancia blanca obtenidas de las anteriores tras la aplicación del programa informático FSL por nuestro equipo investigador.*

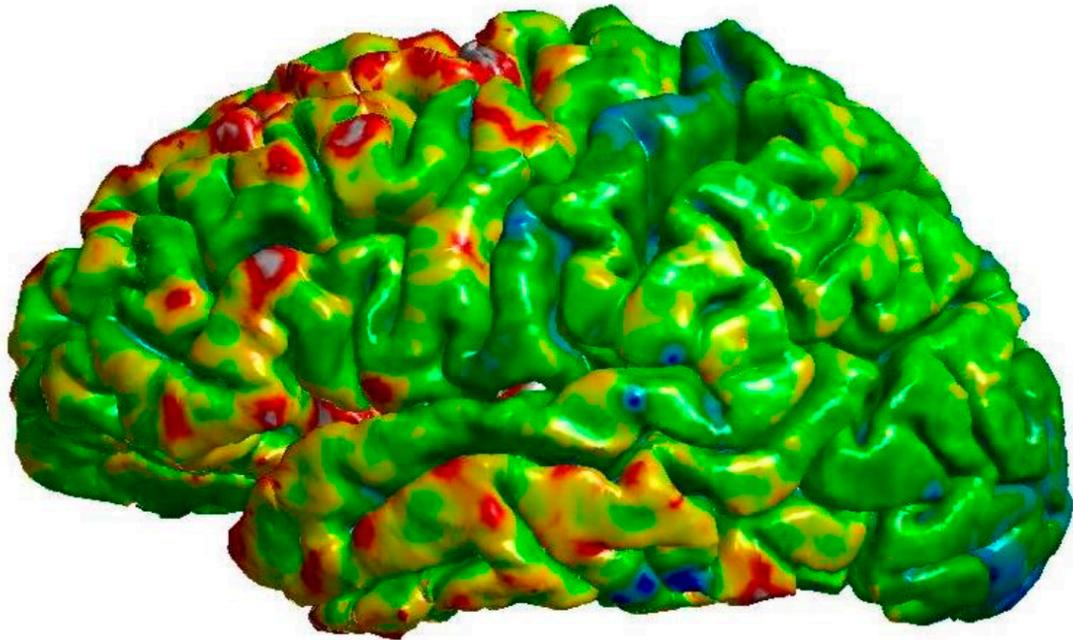


Figura 14. Mapa paramétrico de nuestro estudio mostrando la distribución regional del espesor cortical obtenidas de las anteriores tras la aplicación del programa informático de post-procesado Freesurfer por nuestro equipo de ingenieros.

5.2.5 Estadística

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS (versión 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Los valores se expresan como medias \pm desviación estándar.

El test t de Student se ha utilizado para calcular la media de diferencias entre los grupos clínicos.

El test ANOVA y la media de Mann Witney se ha utilizado para analizar variables entre los tres grupos clínicos: migraña episódica, migraña crónica y controles sanos.

Se ha utilizado el test χ^2 t para comparar frecuencias entre los grupos clínicos.

El coeficiente de correlación de Pearson se ha empleado para asociar variables paramétricas con distribución normal y el test de Spearman para las no paramétricas. Se ha realizado la siguiente interpretación de resultados:

0	Relación nula
0 – 0,2	Relación muy baja
0,2 – 0,4	Relación baja
0,4 – 0,6	Relación moderada
0,6 – 0,8	Relación alta
0,8 - 1	Relación muy alta
1	Relación perfecta

Finalmente, se ha utilizado el test de concordancia Kappa con la siguiente interpretación del grado de acuerdo:

<0	sin acuerdo
0 – 0,2	insignificante
0,2 – 0,4	bajo
0,4 – 0,6	moderado
0,6 – 0,8	bueno
0,8 - 1	muy bueno

En cualquier test sólo una $p < 0.05$ se ha considerado estadísticamente significativa.

5.2.6 Cuestiones bioéticas

No se realiza ninguna intervención terapéutica que no esté protocolizada asistencialmente y, por lo tanto, los resultados de la RM no implican ninguna modificación en el tratamiento.

La RM craneal es asistencial. Las adquisiciones de imágenes se realizaron en RM cerebrales sólo indicadas por motivos clínicos a juicio del neurólogo responsable del caso.

La inclusión de pacientes se inició tras la aprobación del Comité Ético de Investigación (CEIC) del Hospital Universitario Quirón Dexeus (Ver en Anexos).

Todos los pacientes recibieron las explicaciones adecuadas del Investigador, que les entregó la siguiente Hoja de Información al Paciente, y firmaron el siguiente Consentimiento Informado (Ver en Anexos).

6. RESULTADOS

6.1 Tamaño de la muestra

Se incluyeron inicialmente 214 sujetos, de los que 38 se excluyeron por rango etario (9), artefactos de imagen (1) o adquisición inadecuada de las secuencias (28).

Por tanto, se han incluido:

128 pacientes con migraña y 48 controles sanos

en un periodo de tiempo comprendido entre diciembre de 2014 y junio de 2019.

6.2 Análisis descriptivo

▪ 6.2.1 Variables epidemiológicas

A continuación, expresamos en tablas de contingencia los resultados para las variables epidemiológicas edad y género; y su distribución entre los grupos de pacientes y controles sanos.

Se ha realizado un test (Chi-cuadrado) para valorar la relación entre los sujetos analizados por grupo clínico (pacientes con migraña y controles sanos) y género (hombre / mujer) observándose una diferencia estadísticamente significativa, como esperar en cualquier estudio de migraña; a favor de un mayor número de hombres ($p > 0.001$). (*Tabla 7*)

Tipo de sujeto	Hombres	Mujeres	Total
Pacientes	27	101	128
Controles	25	23	48
Total	52	124	176

Tabla 7. Resumen de resultados en cuanto a género de los pacientes con migraña y los controles sanos.

En la distribución de la edad entre los grupos de los controles sanos y los pacientes con migraña (*Tabla 8*) no se han observado diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $F=1,700$, $p=0.194$)

	n	Media (años)	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Pacientes	128	34,95	10,098	16	54
Controles	48	37,15	9,620	16	50
Total	176	35,55	9,921	16	54

Tabla 8. Resumen de resultados en cuanto a edad de los pacientes con migraña y los controles sanos.

▪ 6.2.2 Variables clínicas

Reclutamos sólo 13 pacientes con migraña crónica frente a 115 con migraña episódica, por lo que no hay suficiente potencia estadística para realizar comparaciones de neuroimagen entre ambos grupos.

La tabla 9 muestra la distribución de los pacientes atendiendo a los días de migraña mensuales en los últimos 3 meses clasificándolos en:

- Migraña episódica de baja frecuencia: menos de 9 días de cefalea al mes de los que menos de 4 días son de migraña.
- Migraña episódica de alta frecuencia: entre 9 y 14 días de cefalea al mes de los que entre 4 y 8 días son de migraña.
- Migraña crónica: más de 14 días de cefalea al mes de los que más de 8 días son de migraña.

	n	Porcentaje
Migraña episódica baja frecuencia	62	48,4%
Migraña episódica alta frecuencia	53	41,4%
Migraña crónica	13	10,2%
Total	128	100%

Tabla 9. Resumen del número de pacientes distribuidos en función del tipo de migraña, atendiendo a la frecuencia de la misma.

La siguiente tabla (Tabla 10) muestra la distribución de los pacientes con migraña episódica respecto a la presencia o no de aura.

	n	Porcentaje
Migraña sin aura	69	60%
Migraña con aura	46	40%
Total	115	100%

Tabla 10. Resumen del número de pacientes distribuidos en función de la presencia o no de aura con la migraña.

Respecto a la toma de fármacos preventivos durante la realización de la RM craneal. 36 pacientes tomaban los siguientes fármacos:

Fármaco preventivo	n
Topiramato	13
Beta-bloqueantes	13
Flunarizina	5
Acido valproico	3
Zonisamida	1

La media de duración de la enfermedad fue de 17.78 años [0.5 - 40] y la media de días de migraña al mes en el momento de la realización de la RM craneal fue de 3,4 días [0,1 -15]

6.3 Resultados en función de las ROIs estudiadas

6.3.1 Córtex somatosensorial (giro_post-central):

* Pacientes - controles

Se observa un **aumento significativo del volumen de la sustancia gris bilateral** en el grupo de pacientes frente a controles en esta ROI ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE). Filtro de agrupación (k)=15. (Figura 15). **También encontramos un aumento en cuanto al grosor cortical a nivel bilateral** (Figura 16).

T Student	Coordenadas	Región y lateralidad
4.30	[27 -26 51]	Giro postcentral DER
3.59	[48 -23 43]	Giro postcentral DER
3.04	[-38 -26 56]	Giro postcentral IZQ
2.79	[-65 -14 26]	Giro postcentral IZQ
2.70	[-56 -27 48]	Giro postcentral IZQ
2.29	[-54 -8 25]	Giro postcentral IZQ
2.19	[-60 -23 23]	Giro postcentral IZQ

Tabla 11. Coordenadas de las áreas somatosensoriales donde se han observado alteraciones del volumen y del grosor cortical.

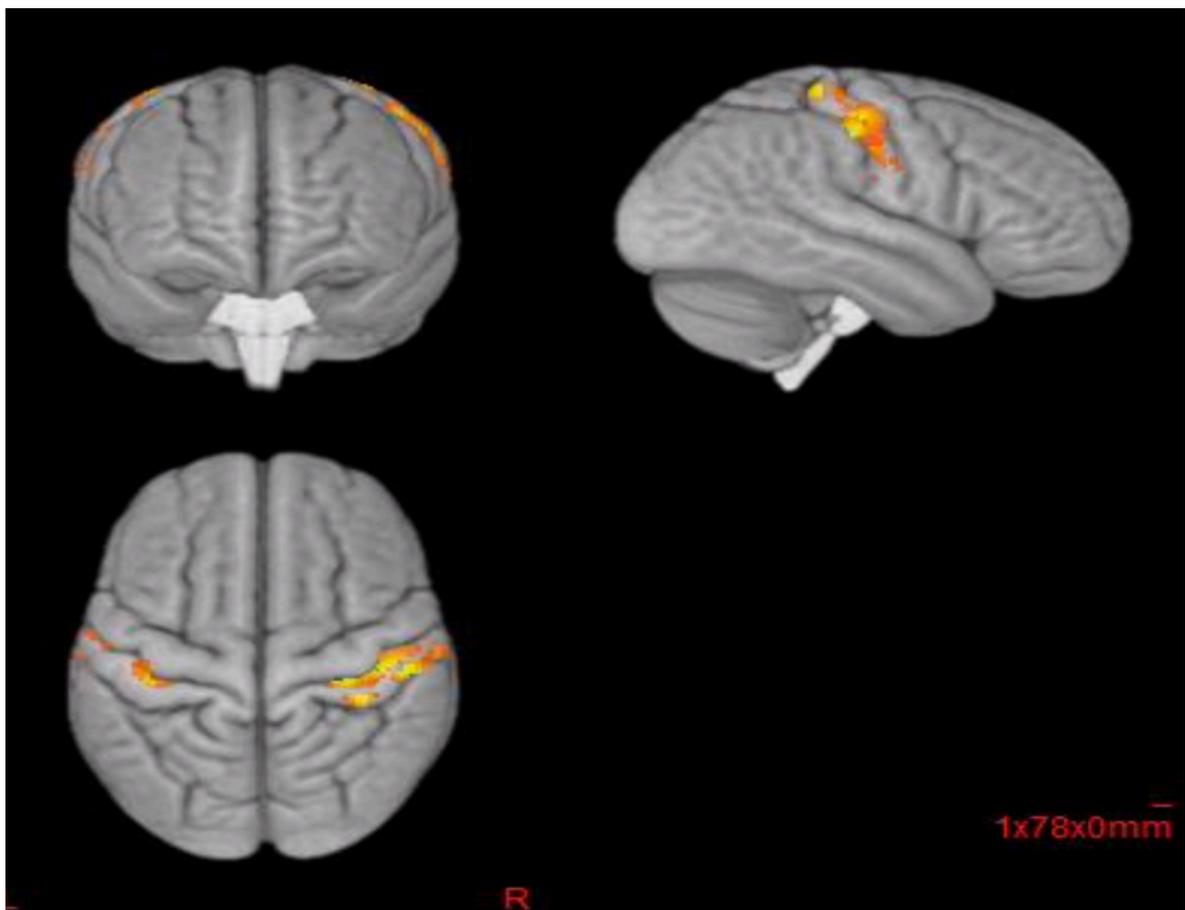


Figura 15. Imágenes (coronal, sagital y axial) extraída a partir de la herramienta de post-procesado SPM12 donde se objetiva un aumento significativo de volumen de córtex somatosensorial derecho e izquierdo.

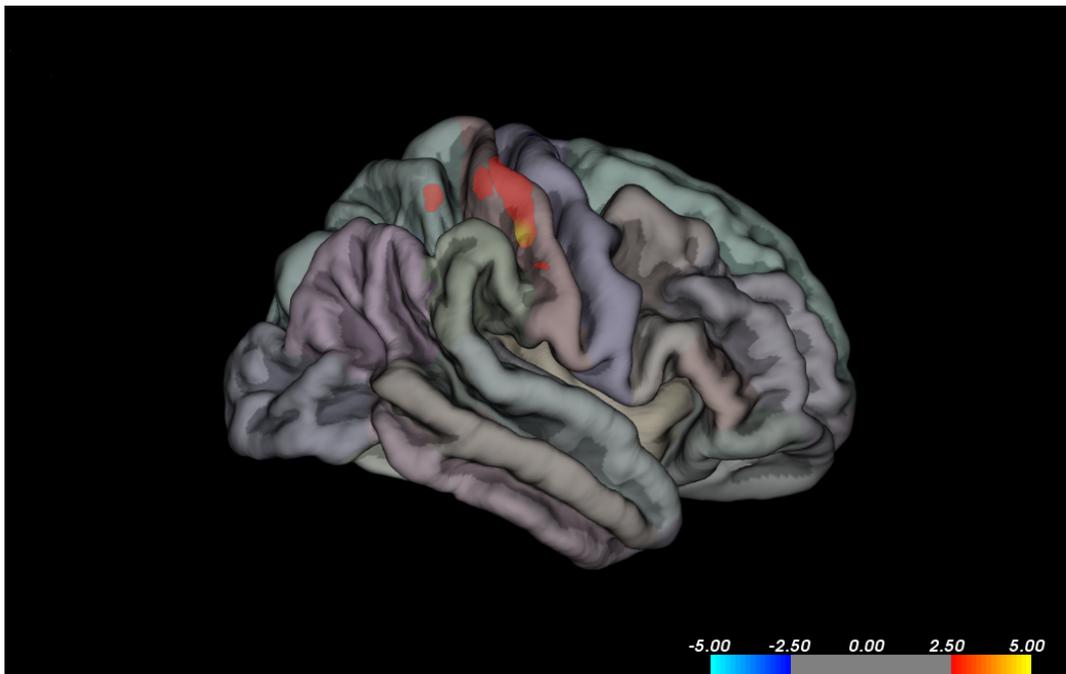
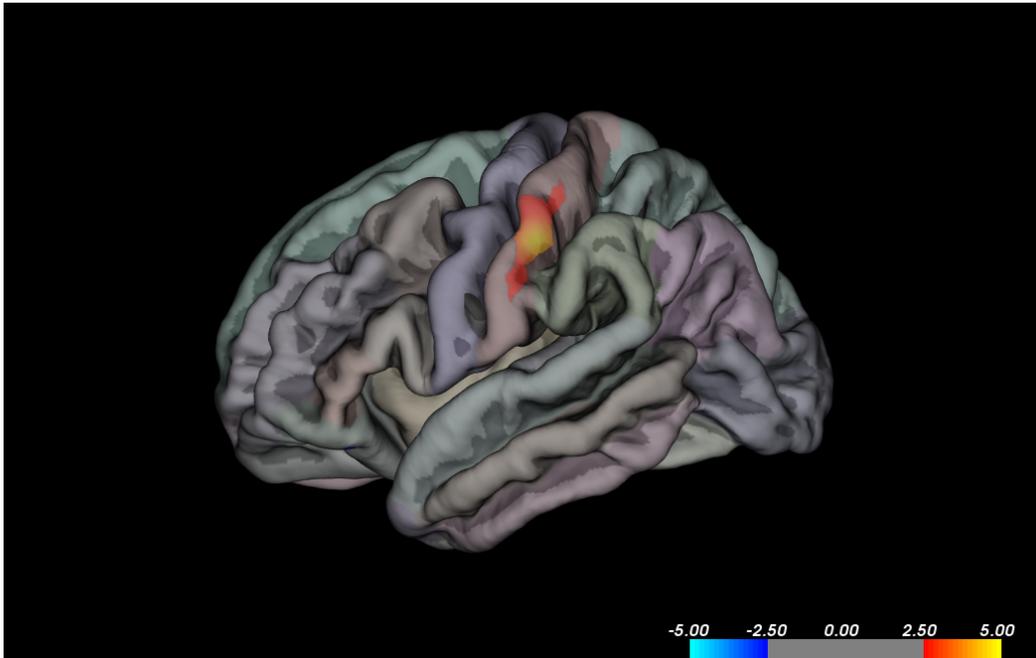


Figura 16. Imagen extraída a partir de la herramienta de post-procesado Freesurfer donde se objetiva un aumento significativo de espesor de córtex somatosensorial derecho e izquierdo.

- Sin Aura - Con Aura

No se observan aumentos significativos del volumen de la sustancia gris en el grupo de pacientes sin aura frente a pacientes con aura en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Correlación con años de evolución de la migraña

Se observa **una correlación significativa (negativa) entre el volumen de la sustancia gris de los pacientes y los años de evolución de la migraña. A más años de evolución de la enfermedad, menor volumen de la sustancia gris** en esta región ($p \leq 0.001$, Pearson r coefficient = -0.486).

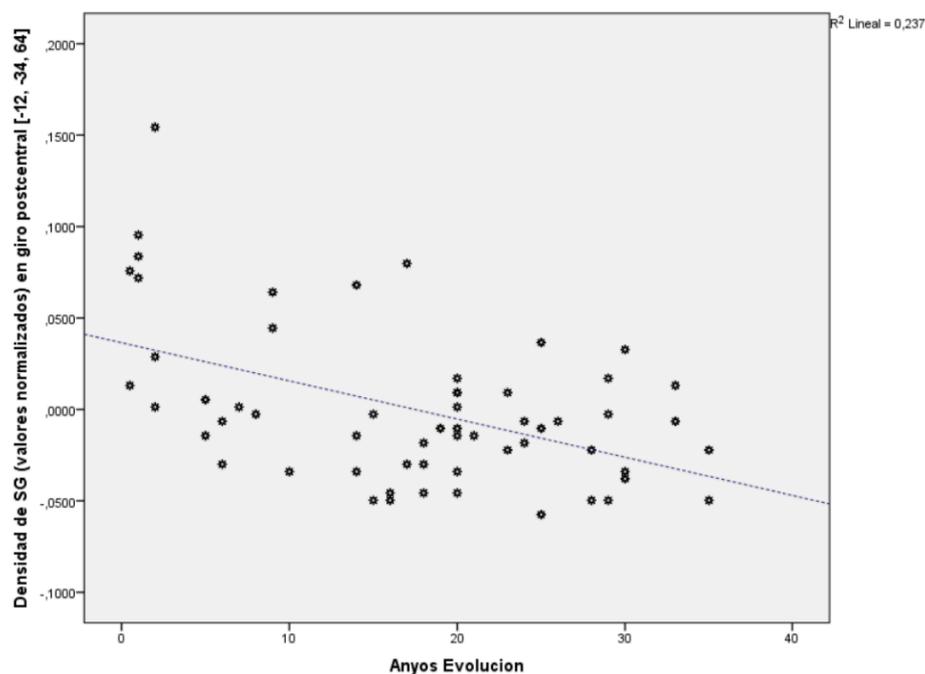


Figura 17. Coeficiente de relación de Pearson que muestra una correlación significativa negativa de la disminución de volumen de ambos cortex somatosensoriales con relación a los años de evolución de la migraña.

6.3.2 Áreas visuales (V3, V5/MT+)

Resultados sustancia gris

- Pacientes - Controles

No se observan aumentos significativos del volumen de la sustancia gris en el grupo de pacientes frente a controles en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Sin Aura - Con Aura

No se observan aumentos significativos del volumen de la sustancia gris en el grupo de pacientes sin aura frente a pacientes con aura en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Correlación con años de evolución de la migraña

No se observan correlaciones significativas entre el volumen de la sustancia gris de los pacientes y los años de evolución de la migraña en esta región.

Resultados sustancia blanca

- Pacientes - Controles

No se observan aumentos significativos de la fracción de anisotropía en el grupo de pacientes frente a controles en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Sin Aura - Con Aura

No se observan aumentos significativos de la fracción de anisotropía en el grupo de pacientes sin aura frente a pacientes con aura en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Correlación con años de evolución de la migraña

No se observan correlaciones significativas entre la fracción de anisotropía de los pacientes y los años de evolución de la migraña en esta región.

6.3.3.Hipotálamo

- Pacientes - Controles

No se observan reducciones significativas del volumen de sustancia gris en el grupo de pacientes frente a controles en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Sin Aura - Con Aura

No se observan reducciones significativas del volumen de sustancia gris en el grupo de pacientes sin aura frente a pacientes con aura en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Correlación con años de evolución de la migraña

No se observan correlaciones significativas entre el volumen de sustancia gris de los pacientes y los años de evolución de la migraña en esta región.

6.3.4. Porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino (sustancia gris)

- Pacientes - Controles

Se observa una **reducción significativa del volumen de la sustancia gris en el grupo de pacientes con migraña frente al de controles sanos en esta región** ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE). Filtro de agrupación (k)=15.

- Sin Aura - Con Aura

No se observan reducciones significativas del volumen de sustancia gris en el grupo de pacientes sin aura frente a pacientes con aura en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Correlación con años de evolución de la migraña

No se observan correlaciones significativas entre el volumen de sustancia gris de los pacientes y los años de evolución de la migraña en esta región.

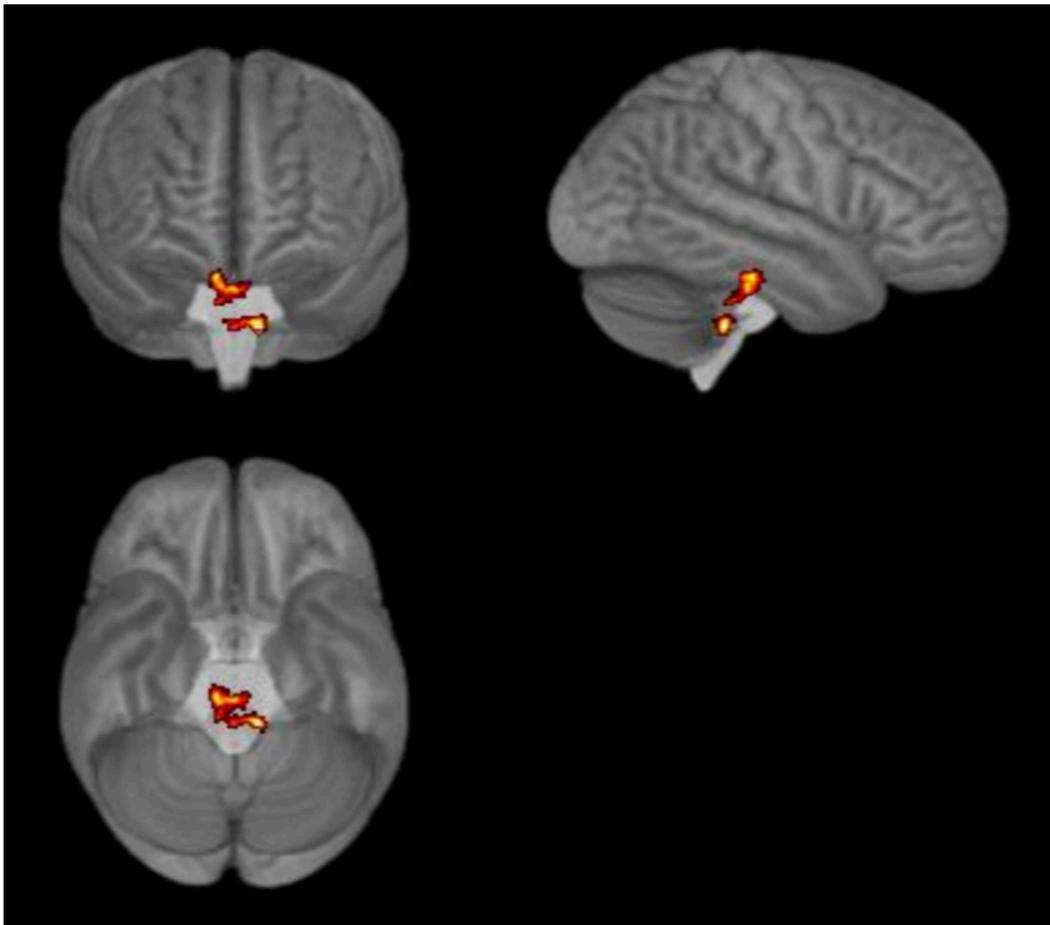


Figura 18. Imagen extraída a partir de la herramienta de post-procesado SUIT que muestra una disminución de densidad de la porción caudal del núcleo del trigémino.

6.3.5 Protuberancia dorsal-lateral (sustancia blanca)

- Pacientes - Controles

Se observa una **reducción significativa de la fracción de anisotropía en el grupo de pacientes con migraña frente al de controles sanos** en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE). Filtro de agrupación (k)=25.

- Sin Aura - Con Aura

No se observan aumentos significativos de la fracción de anisotropía en el grupo de pacientes sin aura frente a pacientes con aura en esta región ($p < 0.05$ con corrección para múltiples comparaciones según FWE).

- Correlación con años de evolución de la migraña

No se observan correlaciones significativas entre la fracción de anisotropía de los pacientes y los años de evolución de la migraña en esta región.

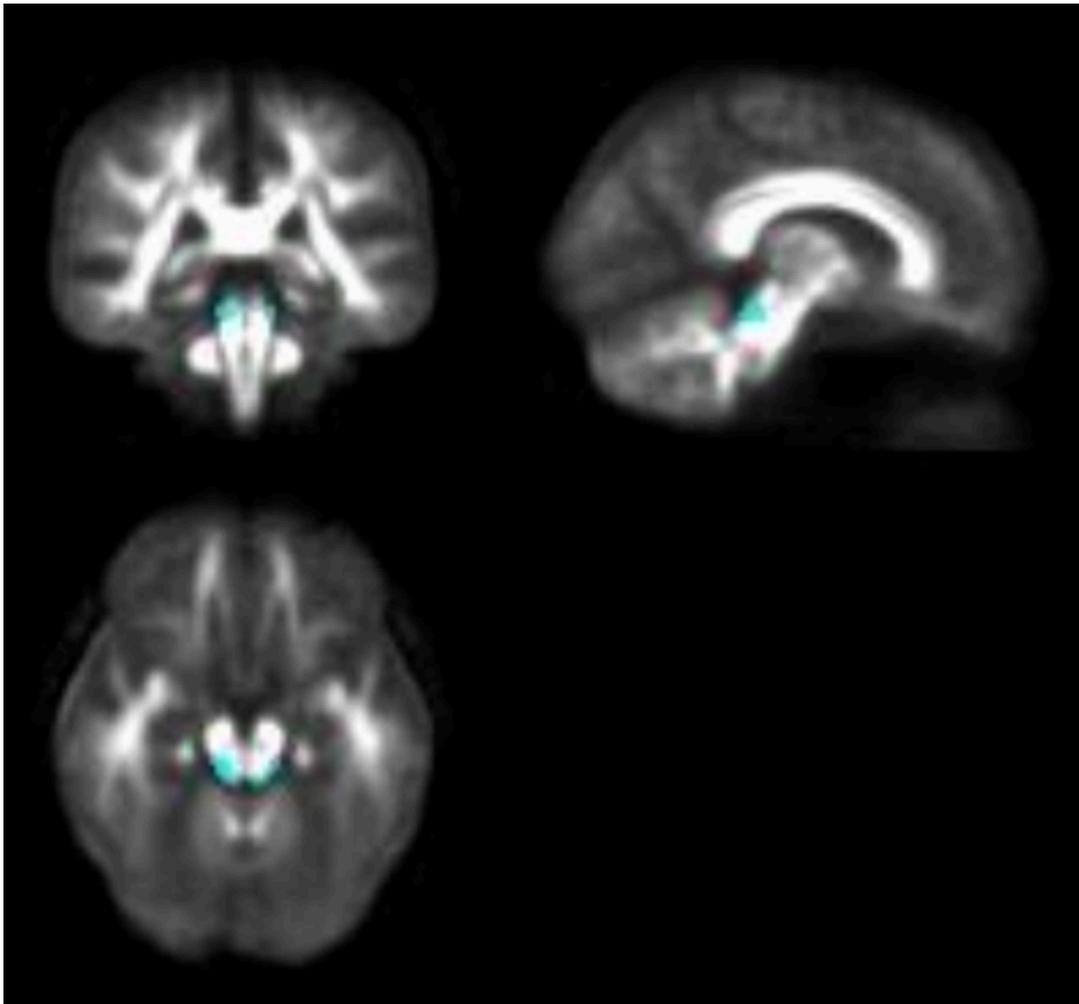


Figura 19. Imagen extraída a partir de la herramienta de post-procesado FSL donde se objetiva una disminución de AF de la porción dorsolateral de la protuberancia.

Tractografía probabilística

Reconstrucción de las fibras de sustancia blanca que pasan por la región que muestra reducción de la anisotropía fraccional a nivel de la protuberancia dorso-lateral en los pacientes con migraña, lo que representa la pérdida de continuidad en la microestructura de dichas fibras.

Sagital:

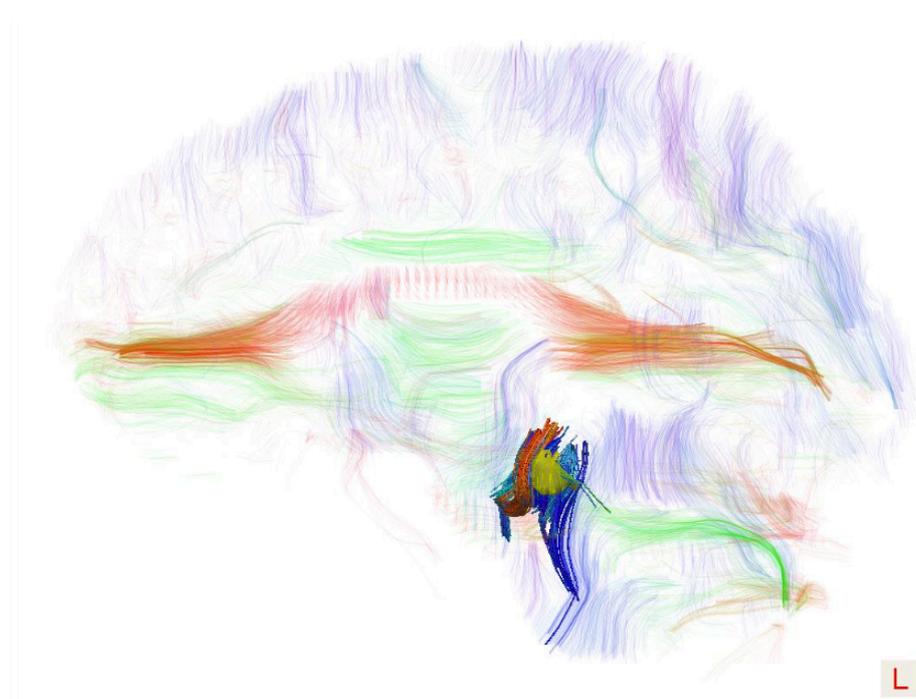
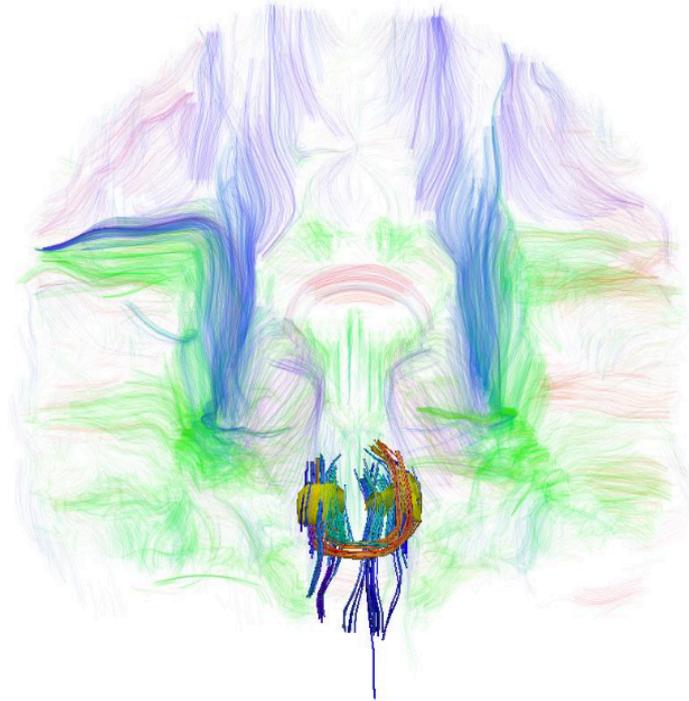
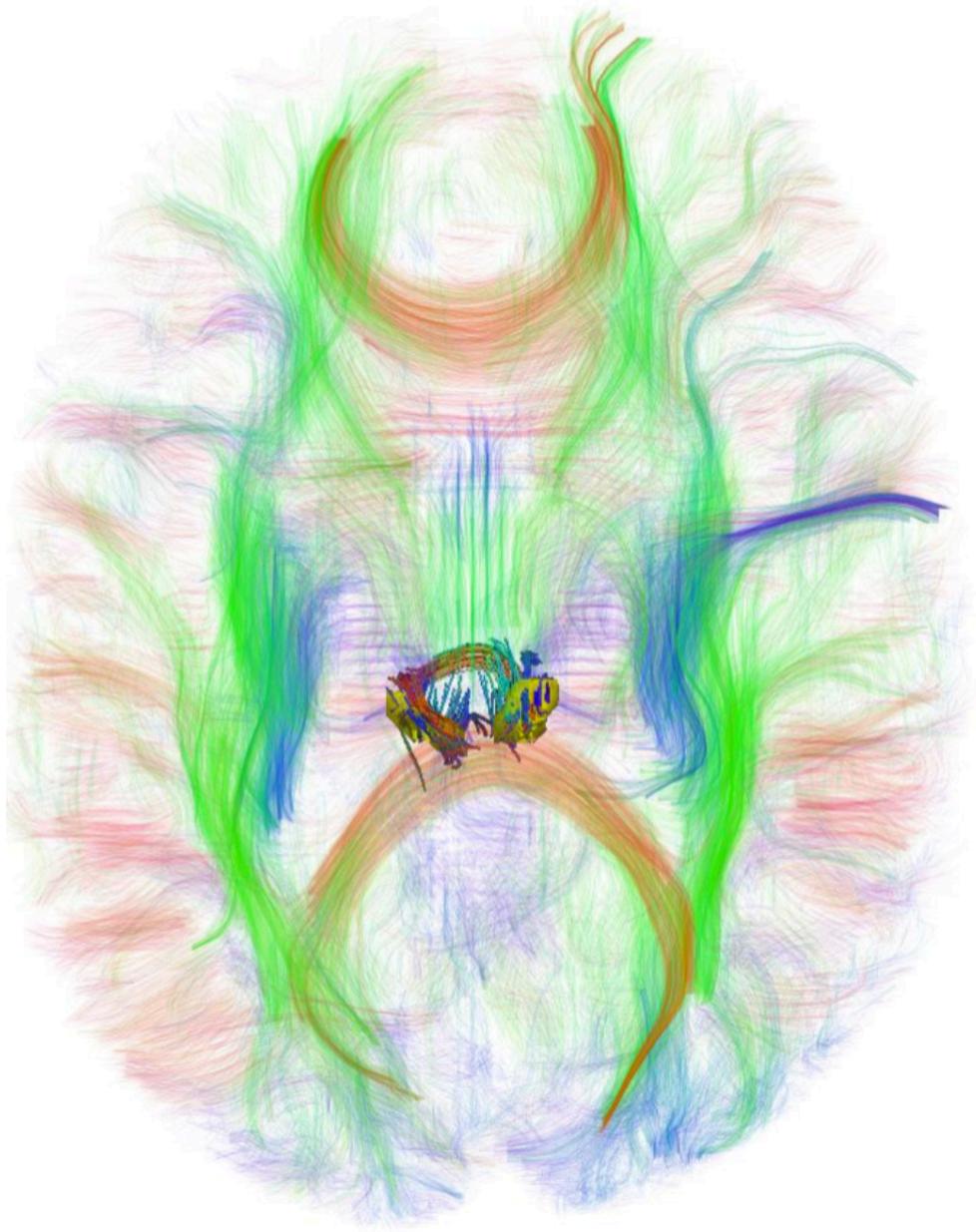


Figura 20. Imágenes tractografía probabilística donde se aprecian las fibras con disminución de AF a nivel de protuberancia dorsolateral.

Coronal:





RESUMEN DE LAS DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS HALLADAS EN NUESTRA INVESTIGACIÓN EN PACIENTES CON MIGRAÑA CON RESPECTO A CONTROLES A SANOS

	Sustancia gris	Sustancia blanca
Córtex somatosensorial (sustancia gris)	Aumento de volumen y grosor cortical con correlación negativa con los años de evolución de la migraña	-
Áreas visuales (sustancia gris y blanca)	Sin cambios	Sin cambios
Hipotálamo (sustancia gris)	Sin cambios	-
Porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino (sustancia gris)	Reducción del volumen	-
Protuberancia dorso-lateral (sustancia blanca)	-	Reducción de anisotropía fraccional

Tabla 12. Resumen de los hallazgos más relevantes observados en nuestra investigación.

7. DISCUSIÓN

Discusión de los resultados en cada ROI estudiada.

Los hallazgos objetivados en este estudio revelan que la migraña se asocia a cambios cerebrales microestructurales, concretamente en el grosor y volumen de la sustancia gris de la corteza somatosensorial, en el volumen de la porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino; así como de las propiedades de difusividad de la sustancia blanca de la protuberancia dorsolateral. Estos hallazgos sugieren la existencia de un sustrato anatómico alterado en pacientes con migraña, que se correlaciona con la transmisión, modulación y percepción del dolor, no pudiendo discernir este estudio si estos cambios son consecuencia de la evolución de la migraña (cambios estructurales), o bien son causa (biomarcadores diagnósticos).

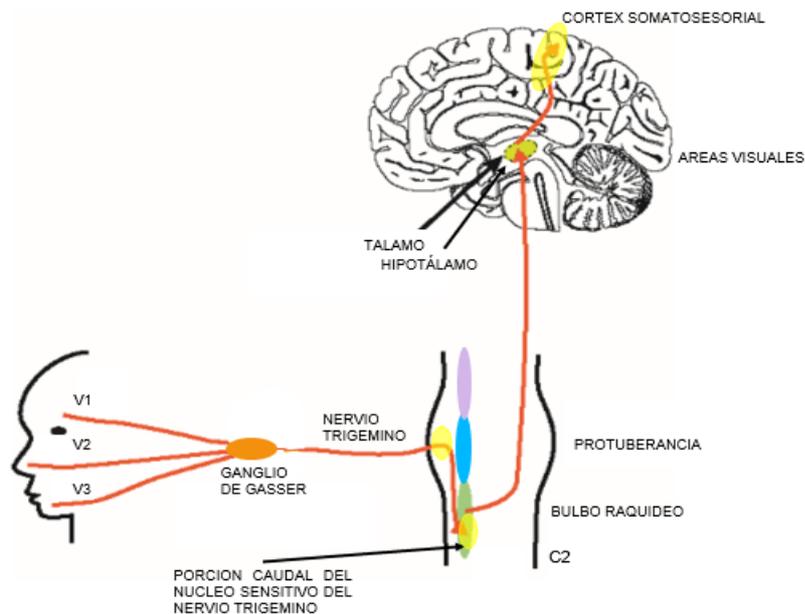


Figura 21. Esquema anatómico que muestra la vía de transmisión de la percepción del dolor a través de la neurona trigémino-vascular, trigémino-talámica y tálamo-cortical. En amarillo. Las áreas que se han mostrado alteradas en nuestro estudio: córtex somatosensorial, sustancia blanca de la protuberancia dorsolateral y porción caudal del núcleo del sensitivo del nervio trigémino.

El significado histológico de los cambios que se observan en los estudios de post-procesado de RM cerebral es controvertido en la literatura médica:

La mayoría de los autores opina que las alteraciones de grosor, volumen y densidad de la sustancia gris pueden ser secundarias a una pérdida neuronal, pero también se ha postulado que puedan deberse a atrofia neuronal y/o glial, o a una pérdida sináptica¹⁰⁹.

Respecto a las alteraciones en DTI, también son mayoría los que opinan que pueden ser un marcador de cambios microestructurales reflejando mielinización, neurodegeneración (concretamente degeneración walleriana) como potenciales cambios plásticos maladaptativos o de desintegración¹¹⁰ o incluso microcalcificación¹¹¹ de sustancia blanca del cerebro de los pacientes con migraña.

Existe el planteamiento de si las alteraciones que encontramos en secuencias de post-procesado son causa o consecuencia de la migraña:

La ausencia de lesiones objetivables en secuencias asistenciales de RM craneal, que se correlacionarían con los cambios hallados en DTI, apoyan la teoría de que estos cambios representen una condición congénita más que un proceso secundario a la progresión de la enfermedad.

La hipótesis de que los cambios estructurales sean secundarios a la progresión de la enfermedad irían a favor de la migraña como un trastorno neurológico progresivo, mientras que la migraña es una enfermedad que se auto-resuelve con la edad.

En la actualidad comienzan a surgir voces de expertos que sugieren un posible rol de estas alteraciones como biomarcadores fenotípicos de migraña que reflejan su origen congénito¹¹². No obstante, hasta que no se lleven a cabo estudios longitudinales que evalúen si estos cambios son reversibles, es más prudente no sobreinterpretar estos cambios morfométricos como “daño cerebral” y considerarlos como secundarios a una alteración funcional¹¹².

Por otro lado, las áreas del córtex cerebral que salen alteradas en los pacientes con migraña de los diferentes estudios publicados, han sido descritas en más de 30 estudios de 15 patologías, diferentes de la migraña, que cursan con dolor^{113,114}: fibromialgia, cefalea tipo tensión, lumbalgia, síndrome del miembro fantasma, dolor neuropático, síndrome del colon irritable, lesiones medulares, etc. Las áreas más comúnmente alteradas en estos estudios son parecidas a las de los estudios de la migraña: el córtex cingulado anterior, la ínsula, el lóbulo temporal, el córtex frontal y prefrontal y el tálamo.

Son estructuras que forman parte de la matriz neurolímbica del dolor^{113,114,115}. Gestionan, no sólo el dolor como percepción (córtex sensitivo, córtex visual), sino también la respuesta emocional ante estímulos con anticipación al dolor y memoria del dolor (amígdala, córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal, ínsula), y sus respuestas fisiológicas (córtex prefrontal) con conexiones con el sistema nervioso autónomo y con el sistema endocrino (Figura 12).

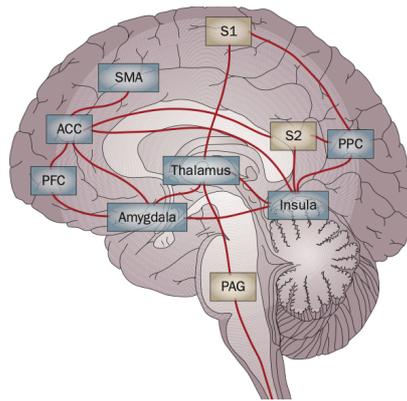


Figura 22. La red neuronal (network) central involucrada en la transmisión de aferencias nociceptivas también llamada matriz del dolor. Comprende el tálamo, la amígdala, el córtex de la ínsula, el área motora suplementaria (SMA), el córtex parietal posterior (PPC), el córtex prefrontal (PFC), el córtex cingulado anterior (ACC), la sustancia gris periacueductal (PAG), los ganglios basales (no mostrados en la figura), el córtex del cerebelo y el córtex sensorial primario (S1) y secundario (S2)¹¹³.

A continuación, pasamos a detallar e interpretar los hallazgos de nuestros estudios y compararlos con los de la literatura.

Corteza somatosensorial

En nuestro estudio hemos hallado un aumento del volumen y del grosor (*cortical thickness*) del córtex somatosensorial (giro post-central), bilateralmente, en pacientes con migraña respecto a los controles sanos.

Al revisar la literatura observamos cuatro estudios que han reportado también alteraciones en el córtex somatosensorial. La mayoría de ellos analizaron el grosor del córtex: tres de ellos objetivaron un incremento del mismo^{63,75,69} y el cuarto informó una reducción⁸⁸. Los resultados de nuestra investigación estarían en consonancia con los tres primeros.

Por otra parte, en dos de estos trabajos se observó cómo la duración en años de la migraña influía en dicho engrosamiento cortical:

En el primero de estos dos estudios, publicado en 2014⁷⁹, tras realizar un análisis generalizado del cerebro de 56 pacientes mujeres con migraña sin aura y 34 controles mujeres mediante la herramienta *FreeSurfer*, se informó una correlación positiva entre el aumento de grosor de córtex somatosensorial bilateral y la duración de la enfermedad.

En el segundo estudio, publicado en 2019⁸⁸, se analizó el grosor del córtex también con *FreeSurfer* en 131 pacientes y 115 controles y se observó una disminución del grosor a nivel de giro central bilateral en pacientes con respecto a controles, mostrando una correlación inversa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la medida del córtex somatosensorial. Sí que hallaron diferencias entre pacientes con migraña respecto a controles sanos atendiendo a la presencia o no de aura. Los primeros presentaban menor grosor cortical en el surco subparietal, intraparietal izquierdo y en el cíngulo anterior derecho; y los pacientes sin aura mostraban una disminución de grosor del córtex en el surco central y en el giro frontal medio, en el córtex visual primario izquierdo, en el giro supramarginal izquierdo y en el cuneus derecho.

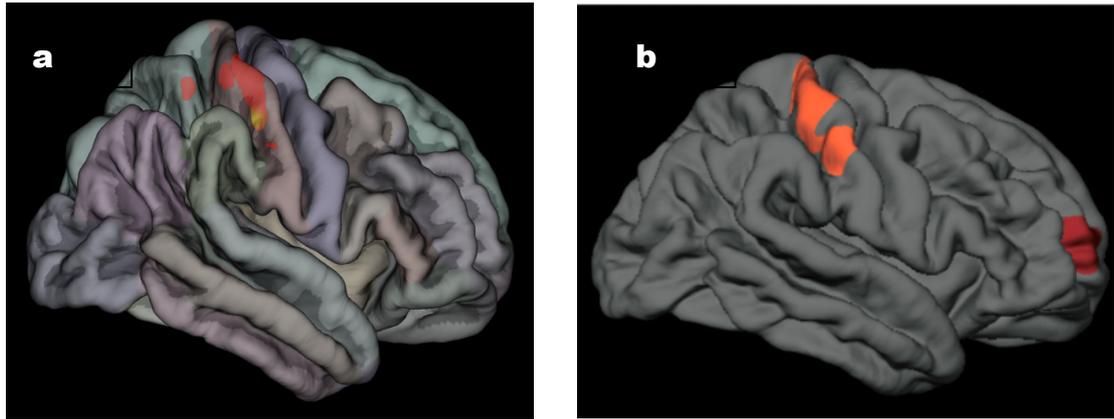


Figura 23. Mapa paramétrico sagital de la superficie cortical obtenida con la herramienta de post-procesado *FreeSurfer* en nuestro estudio (a) mostrando un aumento de grosor de volumen (*cortical thickness*) del área somatosensorial y la misma alteración en el estudio de Kim, 2014⁷⁹ (b).

Cabe destacar que también hay estudios que no han informado ningún hallazgo en el córtex somatosensorial. De esta manera, un estudio publicado en 2011⁷⁴ realizado en 28 pacientes con migraña con aura, 28 pacientes sin aura y 28 controles sanos aplicando VBM, no halló ninguna diferencia en el volumen de córtex somatosensorial, postulando que los hallazgos de los estudios previos podrían ser artefactos. Un ulterior estudio tampoco halló alteraciones en el córtex somatosensorial aplicando las secuencias de post-procesado *FreeSurfer* en imágenes de RM craneal de 166 mujeres con migraña con aura visual y sensitiva, 30 gemelas, y 137 controles⁸⁷.

En nuestra investigación hemos hallado una correlación estadísticamente significativa y de carácter negativo entre la volumen neuronal del córtex somatosensorial de los pacientes con migraña y los años de evolución de la migraña. Los pacientes que presentan una mayor evolución de la migraña presentan menor volumen en su córtex somatosensorial bilateralmente. El hecho de que el tiempo de evolución de la migraña influya en la medida del córtex somatosensorial, nos lleva a postular que la alteración en esta

área cortical en la migraña podría revelar cambios adaptativos a impulsos sensoriales repetidos en los múltiples ataques que sufren los pacientes, pudiendo ser, por tanto, un marcador evolutivo de la enfermedad. En esta línea, encontramos un estudio publicado en 2005¹¹⁶ que demostró que cambios en la experiencia sensorial de ratas causaban plasticidad estructural y funcional mediante reorganización dendrítica en el córtex somatosensorial.

El motivo de haber seleccionado el córtex somatosensorial como ROI en este estudio es que es el área cortical principalmente involucrada en el procesamiento de la percepción del dolor, así como en la localización e intensidad del mismo. En concreto, en el giro post-central se localiza el área somestésica primaria, en la que se representa el lado contralateral con distribución somatotópica, a modo de *homúnculo sensitivo*, siendo las áreas de cara, labios, mano, dedos pulgar e índice desproporcionadamente mayores con respecto al resto, por la importancia funcional que tienen las mismas. Estudios previos que han analizado con VBM el córtex somatosensorial en dolor diferente de la migraña¹¹⁷ han descrito diversas alteraciones en el córtex frontal y temporal, pero no en el córtex somatosensorial.

Áreas del tronco del encéfalo: porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino y protuberancia dorso-lateral

Hemos hallado una disminución de la densidad neuronal en la porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino y una disminución de anisotropía fraccional en la porción dorso-lateral de la protuberancia. Ambos resultados replican los de un estudio previo¹¹⁸ que también utilizó morfometría basada en voxel (VBM) y DTI en 24 pacientes con migraña y 57 contro-

les. Este estudio, al igual que el nuestro, no halló correlaciones significativas con la duración de la enfermedad.

El objetivo de analizar la porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino y la protuberancia dorso-lateral como ROIs es su papel, probablemente modulador del dolor, en la fisiopatología de la migraña. De esta manera, estudios de neuroimagen funcional han demostrado que durante un ataque de migraña existe una activación de diferentes áreas cerebrales: núcleos del tronco encefálico, porción caudal del núcleo del trigémino, protuberancia dorsal, sustancia gris periacueductal, hipotálamo o tálamo^{17,18,29}, algunas de ellas implicadas en la modulación de las vías descendentes del dolor. Así mismo, un estudio mostró alteraciones en el núcleo sensitivo del nervio trigémino y en la protuberancia dorsal en neuropatía dolorosa del trigémino¹¹⁹.

La porción caudal del núcleo sensitivo de nervio trigémino es un núcleo de sustancia gris sumamente complejo que recibe información sobre la sensibilidad profunda, el dolor y la temperatura de la hemicara ipsilateral. Es a través de los tres subnúcleos que la componen que gestiona dicha información: subnúcleo oral, asociado con la transmisión de la sensibilidad táctil discriminativa de la región orofacial; subnúcleo caudalis relacionado con la transmisión de nocicepción y sensaciones térmicas cefálicas; y subnúcleo interpolar involucrado en la transmisión de la sensibilidad táctil, así como con el dolor dental.

Por su parte, la protuberancia dorsolateral forma parte de las vías implicadas en la transmisión nociceptiva, en concreto en la función de modulación de la vía inhibitoria del dolor. Se ha informado activada en otros dolo-

res diferentes de la migraña como el dolor trigeminal, dolor provocado e incluso en patologías como la distensión de la vejiga urinaria, distensión rectal o apnea. Además, esta área es anatómicamente heterogénea pues comprende el núcleo trigeminal sensitivo, el núcleo reticular dorsolateral pontino, el núcleo parabraquial, el núcleo cuneiforme, el locus coeruleus, el núcleo vestibular y el colículo inferior.

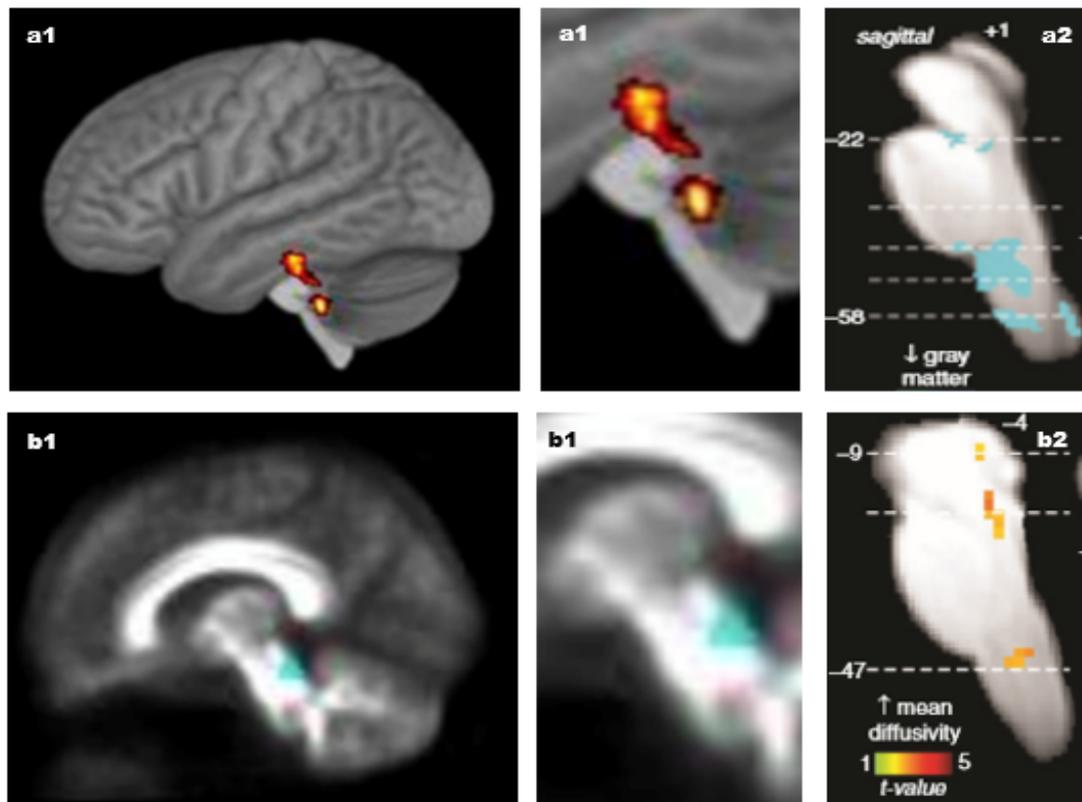


Figura 24. Mapas paramétricos sagitales que muestran una disminución de densidad de la porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino en pacientes con migraña respecto a controles sanos aplicando la herramienta SUIT en nuestro estudio (a1) y en el de Marciszewski¹²⁰(a2); y alteración de la anisotropía de la sustancia blanca de la protuberancia dorsolateral aplicando la herramienta FSL en pacientes con migraña de nuestro estudio respecto a controles sanos (b1) y en el estudio de Marciszewski¹¹⁸ (b2). Los colores son arbitrarios.

Áreas visuales

No hemos hallado alteraciones estadísticamente significativas en las áreas del córtex visual V3 y V5/MT+ entre pacientes con migraña y controles sanos a diferencia de otros estudios^{62,83,86,87,88}.

Los resultados de la literatura al respecto de las áreas visuales son dispares. La mayoría de los estudios hallan una disminución del grosor cortical⁸⁸, mientras que otros objetivan incremento del mismo^{62,87}. Otro informó disminución de volumen⁸³.

Respecto a la influencia de los años de evolución de la migraña, un estudio⁸⁶ observó alteraciones en el córtex visual que aparecían en el seguimiento a los cuatro años, presentando una disminución del volumen cortical que tenía relación con la gravedad del dolor.

En cuanto a la influencia de aura o no aura también hay resultados discordantes. Un estudio⁶² no encontró diferencias de resultados en pacientes con aura y sin aura, mientras que, por el contrario, otro estudio⁸⁸ sí que mostró disminución del grosor cortical en el córtex visual en pacientes con migraña sin aura. En el otro extremo, están los resultados del estudio publicado con el mayor tamaño muestral⁸⁷, que informó un aumento de grosor cortical en las áreas V2 y V3A en los pacientes con migraña con aura con respecto a los controles sanos. No obstante, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas, respecto a la influencia de la presencia o no de aura, que diferencien estas dos formas de migraña en cuanto a las alteraciones microestructurales observadas.

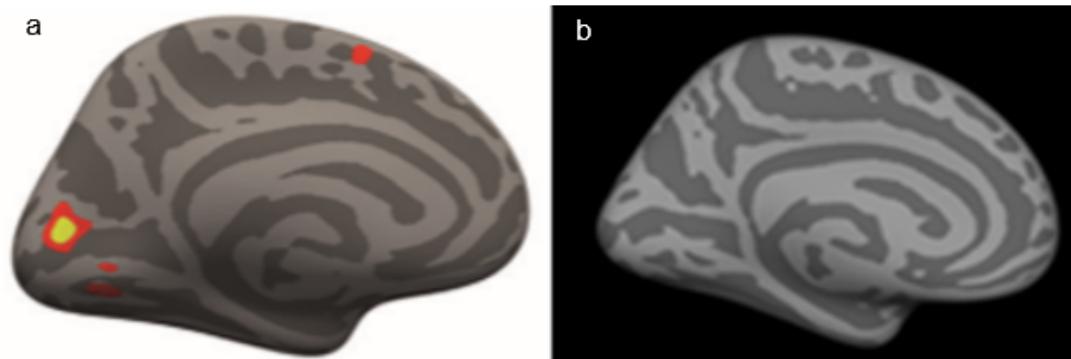


Figura 25. Mapas paramétricos sagitales de la superficie cortical cerebral (voxel based morphometry – VBM) aplicando la herramienta FreeSurfer en el estudio de Magon, 2018⁸⁸ mostrando alteraciones en el córtex visual (áreas V3 y V5/MT+); y el mismo mapa en nuestro estudio sin mostrar hallazgos.

Hipotálamo

El hipotálamo se ha llegado a postular como el generador de la migraña, pues se ha objetivado activado en estudios de RM cerebral funcional^{26,120}. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos hallado alteraciones microestructurales hipotalámicas.

Un estudio publicado en 2020¹²¹ analizó el volumen hipotalámico y el grosor cortical en 19 pacientes con migraña y 22 controles sanos, utilizando FreeSurfer. No halló diferencias significativas entre los grupos para el volumen hipotalámico. Sin embargo, objetivó una correlación positiva entre el volumen de la región hipotalámica derecha y el grosor occipital anterior ipsilateral y entre el volumen de la región hipotalámica izquierda y el grosor orbitofrontal lateral y post-central ipsilaterales. Los autores plantearon que estas alteraciones podrían sugerir un funcionamiento anormal de los circui-

tos de control del dolor y contribuir a los mecanismos subyacentes a la sensibilización central y la cronificación del mismo.

Reflexiones finales

Se puede especular que las diferencias observadas a nivel cortical se relacionan con la plasticidad cerebral inducida por los ataques (por ejemplo, con estimulación de dolor repetida) con cambios de complejidad dendrítica o números de síntomas. No obstante, la genética también puede desempeñar un papel causante de tales cambios.

La variabilidad observada entre los estudios en términos de las regiones cerebrales involucradas y la disminución o el aumento del grosor cortical podría relacionarse con razones fisiológicas y metodológicas. Existe alguna evidencia que sugiere que los factores demográficos como la edad pueden tener un impacto diferencial en la morfología cerebral de los pacientes con migraña en comparación con los sujetos sanos. De hecho, se ha informado un patrón de disminución del grosor cortical relacionado con la edad diferente en la circunvolución precentral y en el lóbulo temporal de pacientes con migraña en comparación con los sujetos control¹²².

Por otra parte, los cambios en el cerebro de los pacientes con migraña también pueden estar relacionados con el ciclo de la migraña. Un estudio⁹³ ha informado cambios morfológicos de acuerdo con el ciclo de la migraña, con una menor densidad de la sustancia gris en los pacientes con migraña en comparación con los controles durante la fase interictal y una mayor densidad de la sustancia gris en la fase ictal. En nuestro estudios, todos los

pacientes con migraña estaban en la fase interictal pues fue criterios de exclusión haber presentado síntomas de migraña el día de la RM craneal o en las 72 horas previas a la misma.

La combinación de estas fuentes de variabilidad con el pequeño tamaño de muestra incluido en la mayoría de los estudios publicados limita la generalización de los resultados obtenidos a la población de pacientes con migraña, haciéndolos válidos solo a nivel de grupo. Estas consideraciones señalan importantes fuentes de variabilidad, que son difíciles de tener en cuenta en pequeños grupos de pacientes, enfatizando la necesidad de estudios más amplios y el consenso en la metodología empleada. Adicionalmente, se necesitan estudios longitudinales para aclarar el papel de las anomalías encontradas en la fisiopatología de la migraña.

Un dato que consideramos ventajoso de este estudio es la homogeneidad entre grupos de pacientes con aura y sin aura, ya que normalmente es difícil aparear grupos de tamaños muestrales semejantes por la menor frecuencia de los pacientes con migraña con aura.

Los estudios de RM craneal realizados con nuevas técnicas están rompiendo un viejo dogma de la Neurología, pues, tras años de estudios necrópsicos macroscópicos y microscópicos, nunca se había informado una alteración (un biomarcador) en el cerebro de los pacientes con migraña que permitiera un diagnóstico diferencial o indicara un daño evolutivo. Estos embrionarios resultados son todavía difíciles de interpretar, pero podemos afirmar que el cerebro de los pacientes con migraña muestra diferencias micro-estructurales, y no sólo funcionales, respecto a las personas que no tienen migraña. Por confirmar está si alguna de estas alteraciones es ex-

clusiva de la migraña, o bien son comunes a cualquier patología que curse con dolor recurrente o crónico.

El hecho de que alguna de estas alteraciones en RM craneal pueda convertirse en biomarcador de migraña puede tener dos hipotéticas explicaciones:

- Son causa de la migraña: La predisposición genética de los pacientes con migraña (15% de la población) se manifestaría con alteraciones micro-estructurales cerebrales que no se observan en técnicas convencionales de RM asistencial. En tal caso, ya se podrían apreciar en niños con migraña, lo cual no ha sido analizado.
- Son consecuencia de la migraña: La repetición de ataques de migraña en la vida en número y/o su complejidad/gravedad ocasionaría en la progresión de la migraña estas alteraciones por daño evolutivo: neuroplasticidad y reorganización. No obstante, las alteraciones estructurales informadas no se pueden correlacionar con daño neuronal porque no hay gliosis objetivable en las secuencias convencionales, T2 ni FLAIR.

Es obvio que se necesitan estudios longitudinales que analicen cómo fluctúan estas alteraciones a lo largo del tiempo y estudios en niños.

Nuestro estudio ha sido planteado como prueba de concepto por lo que los resultados no pueden ser extrapolables a la población general de enfermos con migraña, pues para ello se requeriría una muestra superior a la reclutada. No obstante, nuestra muestra es semejante a la del estudio con mayor tamaño muestral publicado hasta la actualidad, que consta de 166

pacientes y 137 controles⁸⁷, y está por encima de la media de las muestras.

Remarcamos que el hecho diferencial de nuestra investigación se basa sobre todo en dos aspectos:

- Se dispone de un mayor número de sujetos pertenecientes al mismo centro con respecto a estudios previos publicados, lo que le otorga más homogeneidad a la adquisición de las imágenes.
- El análisis de las imágenes no se ha llevado a cabo con un *barrido* general cerebral o “whole-brain”, sino que es un trabajo centrado en el análisis de ROIs determinadas que se ha demostrado involucradas en la fisiopatología de la migraña.

Limitaciones de nuestra investigación

Sin embargo, también reconocemos ciertas limitaciones.

- Tamaño muestral de pacientes y controles sanos no homogéneo.
- Potencia estadística escasa para establecer comparaciones entre los grupos de migraña episódica y crónica, debido a falta de muestra de pacientes con migraña crónica. Lo que nos impide determinar si estos cambios estructurales son efecto o consecuencia de la migraña, ya que si hubiéramos hallado diferencias entre ambas formas de migraña, este dato reforzaría la hipótesis de la influencia de la gravedad de la patología a modo de marcador evolutivo de la enfermedad.
- Dado el pequeño tamaño del tronco encefálico una normalización

espacial precisa es esencial al explorar los cambios en la anatomía regional, sin embargo, no hemos encontrado atlas de post-procesado específicos disponibles con nomenclatura para el tronco cerebral para poder utilizar en nuestro estudio, por lo que queda pendiente identificar de forma cualitativa las áreas que han demostrado cambios estructurales.

8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con migraña presentan alteraciones estructurales en áreas relacionadas con la gestión del dolor como son:

- El córtex somatosensorial bilateral
- La porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino
- La sustancia blanca de la protuberancia dorso-lateral

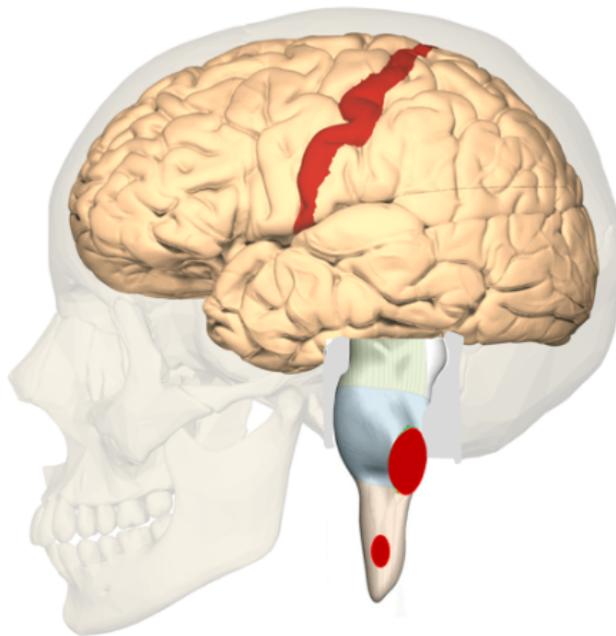


Figura 26. Esquema del resumen de las áreas cerebrales donde hemos encontrados hallazgos significativo en nuestro estudio.

El tiempo de evolución de la enfermedad influye en los hallazgos objetivados en corteza somatosensorial, pudiendo tratarse de un marcador de evolución de la migraña.

2. Estos hallazgos sugieren la existencia de un sustrato anatómico alterado que se correlaciona con funciones de transmisión, modulación y percepción del dolor.

3. Si las alteraciones estructurales que hemos encontrado en nuestro estudio de neuroimagen avanzada participan en la génesis de la migraña o son inducidas por la propia migraña, son causa o son consecuencia, es una cuestión que está por esclarecer.

4. El hecho de que no encontremos alteraciones estructurales en otras áreas relacionadas con la fisiopatología de la migraña no significa que no existan. A día de hoy, no existen las técnicas adecuadas para detectarlas.

9. LÍNEAS DE FUTURO

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Cualquier trabajo de investigación contribuye a despejar algunas incógnitas sobre el tema tratado pero, de forma simultánea, genera nuevas preguntas, nuevas ideas y/o abre nuevas vías de trabajo.

En relación a los hallazgos objetivados en la presente tesis, sería interesante abrir en un futuro las siguientes líneas de investigación:

- Sería interesante realizar estudios longitudinales para vislumbrar si las alteraciones que objetivamos se modifican a lo largo del tiempo. En este sentido se podría, por un lado, analizar si el hecho de tratar la migraña con fármacos preventivos puede provocar cambios estructurales cerebrales; y por otro, si los cambios objetivados son reversibles con el simple transcurso del tiempo, ya que la migraña es una patología que habitualmente mejora con la edad, o bien son alteraciones establecidas.
- Así mismo, para ayudar a esclarecer si los cambios objetivados son causa o consecuencia de la migraña, sería de gran utilidad que se llevaran a cabo trabajos de este tipo en pacientes pediátricos.

Consideramos de alta relevancia que se lleve a cabo un consenso de cara a que, los futuros trabajos de investigación de neuroimagen avanzada en migraña se realicen con una metodología uniforme, lo que permitirá poder comparar resultados de forma homogénea para extraer conclusiones más fiables.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Goadsby PT, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *New England J Med.* 2002;346:257-270.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition.* *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
3. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache.* 2008;48:7-15.
4. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen R, Katsarava Z, Martelletti T, Stovner LJ. Lifting the burden: the first 7 years. *J Headache Pain.* 2010;11:451-455.
5. World Health Organization. *Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden.* 1^a ed. Geneva: World health orgn; 2011.
6. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA.* 1992;267:64-69.
7. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017; 390:1211-1259.
8. Lipton RB, Stewart WF, von Korff M. Burden of migraine: Societal costs and therapeutic opportunities. *Neurology.* 1997;48:4-9.
9. Lipton RB, Stewart WF, Scher AI. Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:4-12.
10. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. *Arch Intern Med.* 1999;159:813-818.
11. Auray JP. Socio-economic impact of migraine and headaches in France. *CNS Drugs.* 2006;20:37-46.
12. Stewart WF, Wood GC, Razzaghi H, et al. Work impact of migraine headaches. *J Occup Environ Med.* 2008;50:736-745.
13. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache.* 2008;48:553-563.

14. Ambrosini A, Lezzi E, Perrota A, Kisiliou A, Nardella A, Berardelli A, Pierelli F, Schoenen J. *Correlation between habituation of visual-evoked potential and magnetophosphene thresholds in migraine: a case-control study. Cephalalgia. 2016;36:258-264.*
15. Ambrosini A, Kisialiou A, Coppola G, Finos L, Magis D, Pierelli F, Schoenen J. *Visual and Auditory Cortical Evoked Potentials in interictal episodic migraine: an audit on 624 patients from three centres. Cephalalgia. 2017;37:1126-1134.*
16. Ulrich V, Gervil M, Kyvik K, Olesen J, Russell M. *Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. Ann Neurol. 1999;45:242-246.*
17. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995;1:658-660.*
18. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. *Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet. 2001;357:1016-1017.*
19. Magis D, Vigano A, Sava S, d'Elia TS, Schoenen J, Coppola G. *Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. Cephalalgia. 2013;33:526-3.*
20. Maniyar FM, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby P. *Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain. 2014;137:232-241.*
21. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz M. *Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:4687-4692.*
22. Cutrer FM, Sorensen AG, Weisskoff RM, Østergaard L, Sanchez del Rio M, Lee JE, Rosen BR, Moskowitz M. *Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. Ann Neurol. 1998;43:25-31.*
23. Belvis R, Ramos R, Villa C, Segura C, Pagonabarraga J, Ormazabal I, Kulishevsky J. *Brain apparent water diffusion coefficient magnetic resonance image during a prolonged visual aura. Headache. 2010;50:1045-1049.*
24. Van den Maagdenberg AMJM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LAM, Cesetti T, van de Ven RC, Tottene A, van der Kaa J, Plomp JJ, Frants RR, Ferrari MD. *A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. Neuron. 2004;47:701-710.*

25. Zhang X, Levy D, Nosedà R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: Implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010;30:8807-8814.
26. Schulte L, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139:1987-1993.
27. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol*. 1999;5:548-554.
28. Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004;127:220-230.
29. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005;128:932-939.
30. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache*. 1987;27:416-420.
31. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache*. 1993;33:452-455.
32. Veloso F, Kumar K, Toth C. Headache secondary to deep brain implantation. *Headache*. 1998;38:507-515.
33. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:107-111.
34. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005;45:670-677.
35. Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;244:137-141.
36. Etmnan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;8:63.
37. Hu X, Zhou Y, Zhao H, Peng C. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol Sci*. 2017;38:33-40.

38. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Freidl W, Lechner H. *The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: an MRI study. Headache.* 1992;32:287-291.
39. Rovaris M, Bozzali M, Rocca MA, Colombo B, Filippi M. *An MR study of tissue damage in the cervical cord of patients with migraine. J Neurol Sci.* 2001;183:43-46.
40. Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G, Filippi M. *Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. Stroke.* 2003;34:665-670.
41. Degirmenci B, Yaman M, Haktanir A, Albayrak R, Acar M. *Cerebral and cerebellar ADC values during a migraine attack. Neuroradiology.* 2007;49:41-426.
42. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. *Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA.* 2004;291:427-434.
43. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. *Brain Stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. Stroke.* 2006;37:1109-1112.
44. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. *Structural brain changes in migraine. JAMA.* 2012;308:1889-1897.
45. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. *Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. BMJ.* 2011;342:7357.
46. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, Knopman DS, Alonso A, Gottesman RF. *Migraine and white matter hyperintensities: The ARIC MRI study. Neurology.* 2013;81:1308-1313.
47. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. *Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. Neurology.* 2013;81:1260-1268.
48. Paemeleire K. *Brain lesions and cerebral functional impairment in migraine patients. J Neurol Sci.* 2009;283:134-136.
49. Cheng C, Cheng H, Chen S, Chung C, Lin Y, Hu H, Chen C, Wang S. *White matter hyperintensities in migraine: Clinical significance and central pulsatile hemodynamic correlates. Cephalalgia.* 2018;38:1225-1236.
50. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. *Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. JAMA.* 2009;301:2563-2570.

51. Santamarta E, Meilán A, Saiz A, Larrosa D, Cernuda-Morollón E, Calleja S, Benavente L, Morís G, Pascual J. Chronic migraine does not increase posterior circulation territory (PCT) infarct-like lesions. *J Neurol Sci.* 2014;266:180-183.
52. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, Nielsen H, Krøigard T, Østergaard K, Møller H, Hjelmberg J, Madsen C, Iversen P, Kyvik K, Siebner H, Ashina M. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain.* 2016;139; 2015-2023.
53. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache.* 2001;41:629-637.
54. Welch KM, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vikingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology.* 1998; 51:1465-1469.
55. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Comi G, Scotti G, Filippi M. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke.* 2006;37:1765-1770.
56. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia.* 2009;29:351-359.
57. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia.* 2010;30:129-136.
58. Palm-Meinders I, Koppen H, Terwindt G, Launer L, van Buchem A, Ferrari M, Kruit M. Iron in deep brain nuclei in migraine? CAMERA follow-up MRI findings. *Cephalalgia.* 2017;37:795-800.
59. Domínguez C, López A, Ramos-Cabrera P, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Villalba C, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, Campos F, Castillo J, Leira R. Iron deposition in periaqueductal gray matter as a potential biomarker for chronic migraine. *Neurology.* 2019;92:1076-1085.
60. Matharu MS, Good CD, May A, Bahra A, Goadsby PJ. No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study. *Eur J Neurol.* 2003;10:53-57.
61. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Tortorella P, Colombo B, Pagani E, Comi G, Scotti G, Filippi M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging at 3.0 tesla shows subtle cerebral grey matter abnormalities in patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:686-689.

62. Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med* 2006; 3:e402.
63. DaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology*. 2007;69:1990-1995.
64. DaSilva 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;18:301-305.
65. Hadjikhani N. Relevance of cortical thickness in migraine sufferers. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:327-329.
66. Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner T, et al. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*. 2008;28:1-4.
67. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kampfe N, Draganski B, Diener HC, Bogdahn U, May A. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005;65:1483-1486.
68. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmepfen J, May A. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006;125:89-97.
69. Draganski B, Moser T, Lummel N, Ganssbauer S, Bogdahn U, Haas F, May A. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage*. 2006;31:951-957.
70. Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, Park KW, Koh SB. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxelbased morphometry study. *Cephalalgia*. 2008;28:598-604.
71. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GC, Ferrari MD, van Buchem MA. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008; 48:1044-1055.
72. Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, Rubia K, Admiraal-Behloul F, Schoonman GG, Kruit MC, Ferrari MD, van Buchem MA. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci Lett*. 2008;440:92-96.
73. Valfre W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*. 2008;48:109-117.
74. Datta R, Detre JA, Aguirre GK, Cucchiara B. Absence of changes in cortical thickness in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2011;31:1452-1458.

75. Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia*. 2012;32:607-620.
76. Maleki N, Becerra L, Brawn J, McEwen B, Burstein R, Borsook D. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct Funct*. 2013;218:903-912.
77. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*. 2012;135:2546-2559.
78. Messina R, Rocca MA, Colombo B, Valsasina P, Horsfield MA, Copetti M, Falini A, Comi G, Filippi M. Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis. *Radiology*. 2013;268:170-180.
79. Kim JH, Kim JB, Suh S, Seo W-K, Oh K, Koh SB. Thickening of the somatosensory cortex in migraine without aura. *Cephalalgia*. 2014;34:1125-1133.
80. Magon S, May A, Stankewitz A, Goadsby P, Tso A, Ashina M, Amin FM, Seifert C, Chakravarty MM, Müller J, Sprenger T. Morphological Abnormalities of Thalamic Subnuclei in Migraine: A Multicenter MRI Study at 3 Tesla. *The Journal of Neuroscience*. 2015;35:13800-13806.
81. Hougaard A, Amin F, Hoffmann MB, Larsson H, Magon S, Sprenger T, Ashina M. Structural gray matter abnormalities in migraine relate to headache lateralization, but not aura. *Cephalalgia*. 2015;35:3-9.
82. Coppola G, Petolicchio B, Di Renzo A, Tinelli E, Di Lorenzo C, Parisi V, Serrao M, Calistri V, Tardioli S, Cartocci G, Ambrosini A, Caramia F, Di Piero V, Pierelli F. J. Cerebral gray matter volume in patients with chronic migraine: correlations with clinical features. *Headache Pain*. 2017;18:115.
83. Palm-Meinders I, Arkink E, Koppen H, Amlal S, Terwindt G, Launer J, van Buchem M, Ferrari M, Kruit M. Volumetric brain changes in migraineurs from the general population. *Neurology*. 2017;89:2066-2074.
84. Jia Z, Yu S. Grey-matter alterations in migraine: a systematic review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*. 2017;14:130-140.
86. Messina R, Rocca MA, Colombo B, Pagani E, Falini A, Goadsby P, Filippi M. Gray matter volume modifications in migraine A cross-sectional and longitudinal study. *Neurology*. 2018;17;91:280-292.
87. Gaist D, Hougaard A, Garde E, Reislev NL, Wiwiw R, Iversen P, Madsen CG, Blaabjerg M, Nielsen HH, Krøigård T, Østergaard K, Kvik, ko, Hjelmberg J, Mad-

sen K, Siebner HR, Ashina M. Migraine with aura associated with visual aura associated with thicker visual cortex. *Brain*. 2018;141:776-785.

88. Magon S, May A, Stankewitz A, Goadsby P, Schankin C, Ashina M, Amin F, Seifert C, Chakravarty M, Müller J, Sprenger T. Cortical abnormalities in episodic migraine: A multi-center 3T MRI study. *Cephalalgia*. 2019;39:665-673.

89. Woldeamanuel YW, DeSouza DD, Sanjanwala BM, Cowan RP. Clinical Features Contributing to Cortical Thickness Changes in Chronic Migraine - A Pilot Study. *Headache*. 2019;59:180-191.

90. Komáromy H, He M, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Bosnyák E, Kamson Olayinka D, John F, Trauninger A, Pfund Z. Influence of hemispheric white matter lesions and migraine characteristics on cortical thickness and volume. *J Headache Pain*. 2019;20:4.

91. Rocca MA, Colombo B, Inglese M, Codella M, Comi G, Filippi M. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of brain tissue from patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:501-503.

92. Szabó N, Kincses ZT, Párdutz A, Tajti J, Szok D, Tuka B, Király A, Babos M, Vörös E, Bomboi G, Orzi F, Vécsei L. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study. *Pain*. 2012;153:651-656.

93. Coppola G, Tinelli E, Lepre C, Iacovelli E, Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Serrao M, Pauri F, Fiermonte G, Bianco F, Pierelli F. Dynamic changes in thalamic microstructure of migraine without aura patients: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol*. 2014;21:287-293.

94. Szabó N, Faragó P, Király A, Veréb D, Csete G, Tóth E, Kocsis K, Kincses B, Tuka B, Párdutz A, Szok D, Tajti J, Vécsei L, Kincses Z. Evidence for Plastic Processes in Migraine with Aura: A Diffusion Weighted MRI Study. *Frontiers in neuroanatomy*. 2018;11:138.

95. Veréb D, Szabó N, Tuka B, Tajti J, Király A, Faragó P, Kocsis K, Tóth E, Kincses B, Bagoly T, Helyes Z, Vécsei L, Kincses Z. Correlation of neurochemical and imaging markers in migraine. PACAP38 and DTI measures. *Neurology*. 2018;91:1166-1174.

96. Rocca MA, Pagani E, Colombo B, Tortorella P, Falini A, Comi G, Filippi M. Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: a 3-T tractography study. *Cephalalgia*. 2008;28:1061-1068.

97. Maleki N, Becerra L, Upadhyay J, Burstein R, Borsook D. Direct optic nerve pulvinar connections defined by diffusion MR tractography in humans: implications for photophobia. *Hum Brain Mapp*. 2012;33:75-88.

98. Yu D, Yuan K, Qin W, Zhao L, Dong M, Liu P, Yang X, Liu J, Sun J, Zhou G, von Deneen KM, Tian J. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia*. 2013;33:34-42.
99. Granziera C, Daducci A, Romascano D, Roche A, Helms G, Krueger G, Hadjikhani N. Structural abnormalities in the thalamus of migraineurs with aura: A multiparametric study at 3 T. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:1461-1468.
100. Peñas M, Argibay D, Herrero S, de la Cruz C, Pedraza MI, Sierra JM, Guerrero AL, Aja S. Alteraciones microestructurales en cuerpo calloso en diferentes situaciones clínicas de migraña. Estudio mediante resonancia magnética por tensor difusión. En: *LXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología*. Barcelona; 2013.
101. Messina R, Rocca M, Colombo B, Pagani E, Falini A, Comi G, Filippi M. White matter microstructure abnormalities in pediatric migraine patients. *Cephalalgia*. 2015;35:1278-1286.
102. Chong C, Schwedt T. Migraine affects white-matter tract integrity: A diffusion-tensor imaging study. *Cephalalgia*. 2015;35:1162-1171.
103. Petrušić I, Daković M, Kačar C, Mičić O, Zidverc-Trajković J. Migraine with aura and white matter tract changes. *Acta Neurol Bel*. 2018;118:485-491.
104. Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero AL, Aja-Fernández S, Rodríguez M, De Luis García R. Structural connectivity alterations in chronic and episodic migraine: A diffusion magnetic resonance imaging connectomics study. *Cephalalgia*. 2020;40:367-383.
105. S.M. Smith, M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, and P.M. Matthews. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23:208-19
106. <http://neuromorphometrics.com/>
107. Pauli WM, Nili AN, Tyszka JM. A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Nature, Scientific Data*. 2018;5:180063.
108. Diedricssen J. A Spatially Unbiased Atlas Template of the Human Cerebellum. *Neuroimage*. 2006;33:127-138
117. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24:10410-10415.

109. May A, Gaser C. *Magnetic resonance-based morphometry: A window into structural plasticity of the brain.* *Curr Opin Neurol.* 2006;19:407-411.
111. Sierra A, Laitinen T, Lehtimäki K, Rieppo L, Pitkanen A, Grohn O. *Diffusion tensor MRI with tract-based spatial statistics and histology reveals undiscovered lesioned areas in kainate model of epilepsy in rat.* *Brain Struct Funct.* 2011;216:123-135.
112. May A. *Morphometric changes and voxel-based morphometry in migraine.* En: Borsook D, May A, Goadsby PJ, Hargreaves H. *The migraine brain.* 1^a ed. New York: Oxford University Press;2012. p. 195-201.
113. May A. *Morphing voxels: the hype around structural imaging of headache patients.* *Brain.* 2009;132:1419-1425.
114. May A. *Structural brain imaging: a window into chronic pain.* *The neuroscientist.* 2011;17:209-220. 110. Lakhani S, Avramut M, Tepper S. *Structural and Functional Neuroimaging in Migraine: Insights From 3 Decades of Research.* *Headache.* 2013;53:46-66.
115. Maizels M, Aurora S, Heinricher M. *Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network.* *Curr Opin Neurol.* 2013;26:353-359.
116. Hickmott PW, Steen PA. *Large-scale changes in dendritic structure during reorganization of adult somatosensory cortex.* *Nature Neuroscience.* 2005;8:140-142.
118. Marciszewski K, Meylakh N, Di Pietro F, Macefield V, Macey P, Henderson L. *Altered brainstem anatomy in migraine.* *Cephalalgia.* 2018;38:476-486.
119. Wilcox SL, Gustin SM, Macey PM, Peck CC, Murray GM, Henderson LA. *Anatomical changes at the level of the primary synapse in neuropathic pain: Evidence from the spinal trigeminal nucleus.* *J Neurosci.* 2015;35:2508-2515.
120. Schulte LH, Mehnert J, May A. *Longitudinal Neuroimaging over 30 Days: Temporal Characteristics of Migraine.* *Ann Neurol.* 2020;87:646-651.
121. Chong CD, Aguilar M, Schwedt TJ. *Altered Hypothalamic Region Covariance in Migraine and Cluster Headache: A Structural MRI Study.* *Headache.* 2020;60:553-563.
122. Chong C, Dodick DW, Schlaggar BL, Schwedt T. *Atypical age-related cortical thinning in episodic migraine.* *Cephalalgia* 2014;34:1115-1124.

11. ANEXOS

10.1 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

En pacientes que sufren migraña las resonancias magnéticas cerebrales son normales pero en imágenes realizadas mediante aplicaciones informáticas, obtenidas por ingenieros a partir de las imágenes normales, se empiezan a observar micro-alteraciones.

Los pacientes con migraña parecen presentar alteraciones en el grosor de la corteza cerebral de las áreas del cerebro implicadas en el procesamiento del dolor. Además, estas áreas cerebrales parecen presentar conexiones diferentes. Incluso se han descrito áreas cerebrales que parecen presentar señales que recuerdan a los depósitos de hierro.

Los estudios son pocos y muy recientes; y han incluido muy pocos pacientes por lo que no es posible todavía extraer conclusiones y solo podemos plantear meras especulaciones:

Estas alteraciones... ¿Están en las personas con migraña desde el nacimiento? ¿Están producidas por daño inducido por los repetidos ataques de migraña en el cerebro? ¿Las provocan los medicamentos que se utilizan en la migraña? ¿Son exclusivas de la migraña o son propias de cualquier enfermedad que curse con dolor?

Por ello, le proponemos participar en el Programa de Investigación QUIRÓN-MIG. El único criterio para participar es padecer migraña y que su neurólogo le solicite una resonancia cerebral por cualquier motivo relacionado con su migraña. La resonancia cerebral durará el mismo tiempo por lo que a usted no se le ocasiona ninguna molestia.

Le solicitamos permiso para enviar las imágenes de su resonancia cerebral totalmente anonimizada (no aparecerá ningún dato que pueda identificarle) a la Unidad de Ingeniería Biomédica del Hospital Quirón de Valencia donde se realizará un procesado informático de las imágenes para analizar el cerebro con las últimas técnicas de imagen. Su tratamiento no se modifi-

cará. Cuando finalice el estudio, usted podrá solicitar información sobre las imágenes de investigación obtenidas de su cerebro si así lo desea.

Rechazar participar en el Programa de Investigación QUIRON-MIG no entraña ningún cambio en la conducta de su neurólogo respecto a usted.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético y de Investigación (CEIC) del Hospital Universitario Quirón Dexeus. El Programa de Investigación QUIRÓN-MIG cumple las normas de la Buena Práctica Clínica.

Este estudio cumple con la nueva normativa de protección de datos Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (adaptación al ordenamiento jurídico español del Reglamento (UE) 2016/679). Los médicos del estudio se han comprometido a seguir las normas de la Buena Práctica Clínica.

A partir del 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Y desde diciembre de 2018 la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.
- Tanto el Centro como el Investigador son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir

con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

- El Investigador está obligado a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

En caso de cualquier duda puedes consultarla con el/la neurólogo/a del Servicio de Neurología que te ha proporcionado este documento llamando al Tel. Dr./Dra.....

El Programa QUIRÓN-MIG nos puede ayudar a entender mejor la migraña y a buscar mejores tratamientos.

Agradecemos su colaboración

Dr. _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Programa de investigación QUIRON-MIG

Yo:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha _____

Firma del participante principal

Firma del investigador

10.2 DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



INSTITUT UNIVERSITARI QUIRÓN DEXEUS
Sabino Arana, 5-19 • 08028 Barcelona / España • Tel.: (+34) 93 227 47 47 • Fax: (+34) 93 227 47 54
e-mail: info.dexeus@quiron.es • www.quiron.es

Josep Lluís Simon i Riazuelo

Faig constar com a Director Mèdic de l'Hospital Universitari Quiron Dexeus que el doctor Robert Belvis Nieto, coordinador de la Unitat de Cefalees del Servei de Neurologia del nostre hospital, té la capacitat per desenvolupar el programa QUIRON-MIG que els presenta i acceptem aquesta recerca dons tècnicament és factible al nostre hospital. Tanmateix, faig constar que el programa QUIRON-MIG ha estat valorat i aprovat pel nostre Comitè Ètic i d'Investigació Científica que presideixo.

Atentament



Josep Lluís Simon i Riazuelo
Director Mèdic
Hospital Universitari Quiron Dexeus

Barcelona, 4 de Febrer de 2014

10.3 FINANCIACIÓN

Este trabajo obtuvo el premio al mejor proyecto de investigación en la 8ª edición de la Beca de Investigación del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología.

No ha sido desarrollado con ningún otro tipo de financiación.

10.4 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.Pág. 22
Criterios ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition) de migraña episódica sin y con aura, y de migraña crónica.

Tabla 2.Pág. 30
Resumen de estudios poblacionales que han analizado las hiperintensidades puntiformes en adultos con migraña con aura (MA), sin aura (MOA) y controles sanos (CS).

Tabla 3.Pág. 30
Resumen de estudios poblacionales longitudinales que han analizado la progresión en el tiempo de las hiperintensidades puntiformes en adultos con migraña y controles sanos.

Tabla 4.Pág. 32
Resumen de estudios que han analizado la presencia de lesiones isquémicas subcorticales silentes. MA: migraña con aura.

Tabla 5.Pág. 50
Resumen de hallazgos encontrados en los distintos estudios en sustancia gris

Tabla 6.Pág. 51
Resumen de hallazgos encontrados en los distintos estudios en sustancia blanca.

Tabla 7.Pág. 84
Resumen de resultados en cuanto a género de los pacientes y los controles sanos.

Tabla 8.	Pág. 85
Resumen de resultados en cuanto a edad de los pacientes y los controles sanos.	
Tabla 9.	Pág. 86
Resumen del número de pacientes distribuidos en función del tipo de migraña, atendiendo a la frecuencia de la misma.	
Tabla 10.	Pág. 86
Resumen del número de pacientes distribuidos en función de la presencia o no de aura con la migraña.	
Tabla 11.	Pág. 87
Coordenadas de las áreas somatosensoriales donde se han objetivado alteraciones del volumen y del grosor cortical.	
Tabla 12.	Pág. 100
Resumen de los resultados obtenidos en el trabajo.	

10.4 ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.**Pág. 28
RM craneal en secuencias FLAIR y DWI. Infarto occipital derecho agudo en mujer de 32 años diagnosticada de migraña con aura, durante un ataque con aura visual mantenida más de 24 horas.
- Figura 2.**Pág. 29
RM craneal en secuencia FLAIR. Múltiples hiperintensidades puntiformes en un paciente de 24 años con migraña episódica de baja frecuencia con aura visual.
- Figura 3.**Pág. 31
RM craneal en secuencia FLAIR. Lesión isquémica clínicamente silente en el cerebelo de un paciente con migraña (*Kruit et al, 2009*).
- Figura 4.**Pág. 36
Mapa de localización de ROIs en la secuencia de densidad protónica de RM. Aparecen el núcleo putamen, globo pálido, núcleo rojo, núcleo caudado y sustancia negra (*Kruit et al, 2009*).
- Figura 5.**Pág. 38
Imágenes laterales con cerebro “hinchado” de las regiones de aumento de grosor en paciente con migraña con aura (MWA)) y sin aura (MWOA) versus controles (*DaSilva et al, 2007*).
- Figura 6.**Pág. 41
Aumento de grosor del gyrus post-central que se correlaciona con una intensa activación y una disminución del grosor del córtex cingulado con escasa activación. También se observa aumento de grosor y activación en la ínsula (*Maleki et al, 2012*).

Figura 7.	Pág. 42
Mapa que muestra las zonas con aumento de grosor cortical y alteraciones de superficie cortical de los pacientes con migraña respecto a los controles sanos (<i>Messina et al, 2013</i>).	
Figura 8.	Pág. 46
Áreas que muestran modificaciones en el volumen de la sustancia gris a lo largo del tiempo en pacientes con migraña en comparación con los controles (<i>Messina et al, 2018</i>).	
Figura 9.	Pág. 53
Tractografía probabilística que muestra las radiaciones ópticas, cuerpo calloso y tractos corticoespinales (<i>Rocca et al, 2008</i>).	
Figura 10.	Pág. 71
Secuencia DTI.	
Figura 11.	Pág. 71
Secuencia spin-eco eco-planar del mismo paciente.	
Figura 12.	Pág. 75
Atlas Neuromorphometrics, Inc. de Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston.	
Figura 13	Pág. 77
Imágenes de DTI-Tractografía de diferentes haces de la sustancia blanca obtenidas de las anteriores tras la aplicación del programa informático de post-procesado FSL por nuestro equipo investigador.	
Figura 14.	Pág. 78
Mapa paramétrico de nuestro estudio mostrando la distribución regional del espesor cortical obtenidas tras la aplicación del programa informático de post-procesado Freesurfer.	

- Figura 15.**Pág. 88
Imágenes (coronal, sagital y axial) extraída a partir de la herramienta de post-procesado SPM12 donde se objetiva un aumento significativo de volumen de cortex somatosensorial derecho e izquierdo.
- Figura 16.**Pág. 89
Imagen extraída a partir de la herramienta de post-procesado Freesufer donde se objetiva un aumento significativo de espesor de cortex somatosensorial derecho e izquierdo.
- Figura 17.**Pág. 90
Coeficiente de relación de Pearson que muestra una correlación significativa negativa de la disminución de densidad de ambos cortex somatosensoriales con relación a los años de evolución de la migraña.
- Figura 18.**Pág. 94
Imagen extraída a partir de la herramienta de post-procesado SUIT que muestra una disminución de densidad de la porción caudal del núcleo del trigémino.
- Figura 19.**Pág. 96
Imagen FSL donde se objetiva una disminución de AF de la porción dorso-lateral de la protuberancia.
- Figura 20.**Pág. 97
Imágenes de tractografía probabilística donde se aprecian las fibras con disminución de AF a nivel de protuberancia dorsolateral.
- Figura 21.**.....Pág. 104
Esquema anatómico que muestra la vía de transmisión de la percepción del dolor a través de la neurona trigémino-vascular, trigémino-talámica y talamo-cortical.

Figura 22.	Pág. 107
Red neuronal (network) central del dolor (<i>May, 2008</i>).	
Figura 23.	Pág. 109
Mapa paramétrico sagital de la superficie cortical obtenida con la herramienta de post-procesado Freesurfer en nuestro estudio y en el estudio de Kim, 2014 (b).	
Figura 24.	Pág. 112
Mapas paramétricos sagitales que muestran una disminución de densidad de la porción caudal del núcleo sensitivo del nervio trigémino y alteración de la anisotropía de la sustancia blanca de la protuberancia dorsolateral en nuestro estudio y en el de Marciszewski.	
Figura 25.	Pág. 114
Mapas paramétricos sagitales de la superficie cortical cerebral del estudio de Magon, 2018 mostrando alteraciones en el córtex visual; y el mismo mapa en nuestro estudio sin mostrar hallazgos.	
Figura 26.	Pág. 123
Esquema del resumen de las áreas cerebrales donde hemos encontrados hallazgos significativo en nuestro estudio.	