

11233 /



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO
SANGUINEO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIGRAÑA
CON AURA Y SIN AURA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
NEUROLOGIA
P R E S E N T A
DR. LUIS ALVAREZ BERNARDINO



MEXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO
SANGUINEO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIGRAÑA
CON AURA Y SIN AURA

Tesis que para obtener el título de

NEUROLOGÍA

Presenta

Dr. Luis Alvarez Bernardino

Asesor de Tesis:

Dra. Cristina Rivera Nava

Dra. Angélica Carbajal

Dr. Carlos Cuevas García

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

MÉXICO, D.F.

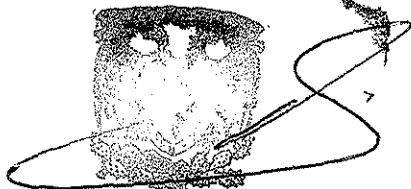
autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: LUIS ALVAREZ JULIO DE 2002

BERNARDINO

FECHA: 27 AGOSTO 2002

FIRMA: Luis Alvarez B



DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE POSTGRADO
CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO DE SANGUINEO CEREBRAL EN PACIENTES CON MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA

No. De proyecto 170/02

DR. JOSÉ MALABE CHERAM

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.

DRA. CRISTINA RIVERA NAVA

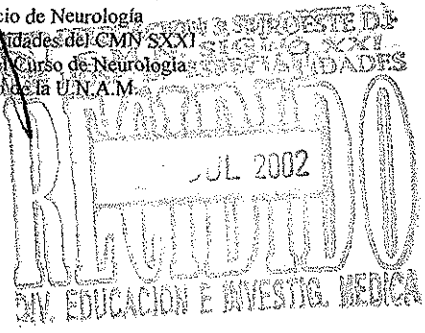
Neuróloga adscrita al Hospital de
Especialidades del CMN SXXI.
Asesor Metodológico de la tesis

DRA. ANGÉLICA CARBAJAL

Neuróloga adscrita al Hospital de
Especialidades del CMN SXXI.
Asesor de tesis.

DR. CARLOS CUEVAS GARCIA

Jefe de Servicio de Neurología
Hospital de Especialidades del CMN SXXI
Profesor Titular del Curso de Neurología
De Postgrado de la U.N.A.M.



AGRADECIMIENTOS

A DIOS:
por darme la fortaleza y las capacidades
para iniciar y finalizar mi especialidad.

A MIS PADRES:
por mi educación y el apoyo moral
que me ofrecieron durante toda mi vida y en especial
durante el tiempo de mi formación.

A MI ESPOSA:
por darme la estabilidad que necesitaba,
apoyando mi esfuerzo como mi compañera y amiga.

A MIS HERMANOS:
por estar siempre pendiente a mis actos.

A MIS PROFESORES:
que me enseñaron no solo neurología
sino a que debemos luchar por lo que
anhelamos sin importar a lo que te enfrentes.

A TODOS MIS AMIGOS.

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	ANTECEDENTES.....	2
III.	JUSTIFICACIÓN.....	10
IV.	PROBLEMA.....	11
V.	HIPOTESIS.....	12
VI.	OBJETIVOS.....	13
VII.	MATERIALES Y METODOS.....	14
	A) Descripción del estudio.....	14
	B) Universo del estudio.....	14
	C) Definición de variables.....	15
	D) Criterios de selección.....	16
	E) Procedimientos.....	18
VIII.	RESULTADOS.....	19
IX.	CONCLUSIONES.....	23
X.	REFERENCIAS.....	24
XI.	CUADROS	
XII.	ANEXOS.....	26
	1. Clasificación de la migraña.....	26
	2. Criterios diagnósticos de migraña sin aura.....	27
	3. Criterios diagnósticos de migraña con aura.....	28
	4. Consentimiento informado.....	29

RESUMEN

Antecedentes: La migraña es la presentación más problemática de la cefalea y una de las principales causas de consulta para el neurólogo. La patogénesis exacta de la migraña es desconocida.

Objetivo: Determinar que es mayor el aumento de la reactividad vascular y menor el flujo sanguíneo cerebral en los pacientes con migraña con aura, con relación a los pacientes con migraña sin aura.

Métodos: Se estudiará un total de 32 pacientes con diagnóstico clínico de migraña distribuidos en dos grupos, 19 pacientes con aura y 13 pacientes sin aura que cumplan con los criterios de inclusión y no inclusión, de manera prospectiva, transversal y descriptiva. Los pacientes serán elegidos de la consulta externa de neurología del Hospital de Especialidades CMN SXXI, clínica de cefaleas y se les realizará exploración neurológica, Spect cerebral y Doppler Transcraneal.

Resultados : No se encontró diferencia estadística significativa entre ambos grupos de migraña con y sin aura, mediante la determinación de cambios en reactividad y flujo sanguíneo cerebral utilizando estudios no invasivos como el Spect Cerebral y el Doppler transcraneal. No obstante, se encontró cambios perfusorios de determinada localización con gran importancia desde el punto de vista clínico.

Conclusión: Ambos tipos de migraña presentan cambios similares de reactividad vascular y flujo sanguíneo cerebral sin importar la presencia o no de aura e incluso del evento agudo de cefalea. Tanto en los pacientes con diagnóstico de migraña con aura como en los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura se observaron cambios perfusorios cerebrales parecidos.

ANTECEDENTES

La migraña es la presentación más problemática de la cefalea, pudiendo considerarse como un complejo sintomático, ya que la migraña incluye todo un espectro de alteraciones corporales dentro del cual la cefalea constituye tan solo una parte. (1)

La cefalea es el síntoma más frecuente del hombre civilizado. Es una experiencia humana común, diversa en su expresión, compleja en sus manifestaciones y difícil de entender su mecanismo de acción. (1)

En los últimos 5000 años muchos autores han descrito y se han referido al término migraña, factores de riesgo, signo y síntomas del síndrome migrañoso, encontrándose referencia escrita sobre el término como parte de un poema en Sumeria alrededor del año 400 a. C.

Hipócrates (400 a. C.), fué quien por primera vez observó la relación familiar que puede existir en el síndrome migrañoso, describiendo además las alteraciones visuales que pueden preceder a la migraña. (2,3)

Según Riley (1932), Areteo de Cappodocia, hacia el final del siglo primero d. C. aisló, dentro del grupo general de cefaleas, un tipo que se distinguía de las demás por su naturaleza paroxística, su gravedad, su lateralidad y su asociación con náuseas, estando las crisis dolorosas separadas por intervalos durante los cuales el paciente se encuentra libre de toda molestia. (3)

Alrededor de 50 años después, Galeno introdujo el término hemicrania. Durante los siglos siguientes la palabra sufrió modificaciones graduales,

convirtiéndose en hemigranea, emigranea, migranea, megrim, y finalmente, en la palabra migraña la cual es de origen francés. (3)

La migraña es una condición crónica caracterizada por episodios de ataques de cefalea generalmente asociada a náusea, vómito, fotofobia, fonofobia y en ocasiones aura, considerándose ésta como un dato neurológico focal, usualmente visual, reportándose en aproximadamente 20 % de los ataques. (4)

La Migraña es una entidad que afecta predominantemente a personas jóvenes, no obstante puede verse a cualquier edad, pero en general es edad dependiente. Se estima que el 30% de las mujeres con edades entre 21 y 34 años han cursado con datos de migraña, observándose un declive de hasta sólo 10% a la edad de 75 años. La incidencia es menor en hombres, presentándose en un 17 % en las edades entre 21 y 34 años y con un declive de sólo 5 % a los 75 años. Con relación al sexo, antes de los 10 años de edad los niños representan el 60% de la población con diagnóstico de migraña. En pacientes mayores de 10 años, la incidencia de migraña es 15% en niños y 22 % en niñas. En los adultos el 75% de la población migrañosa es del sexo femenino. (5) (6) (7)

La migraña es una entidad que puede estar acompañada por una diversidad de sintomatologías. Son muchas las teorías fisiopatológicas que se han descrito para explicar este cuadro clínico, principalmente en la migraña con aura o migraña clásica, y por esto el tratamiento está enfocado en el control no tanto de la cefalea, sino también de la sitomatología acompañante. (5)

Una de las teorías escritas por Wolff, en 1963, concluye que el fenómeno precefalea de la migraña está asociado con la presencia de una vasoconstricción cerebral además de una serie de pasos subsecuentes incluyendo vasodilatación de las arterias craneales, afección de la arteria carótida externa y liberación de algunas sustancias bioquímicas. (3)

Graham y Wolff, en 1938 observaron fluctuaciones en el tono de las arterias craneanas en los pacientes con cefalea vascular de tipo migrañoso al administrárceles histamina. MacNaughton (1937), confirmó estas observaciones y las suplementó al observar que la histamina administrada durante una cefalea migrañosa unilateral exacerbaba el dolor del mismo lado en lugar de causar la cefalea bilateral en los sujetos libres de cefalea. Y es hasta 1951 cuando Pfeiffer y Kunkle observaron las fluctuaciones en el tono arterial craneano, las que se relacionaban con la aparición de cefalea, como ya había documentado Wolff en 1938. (3)

La migraña como síndrome, es rápidamente reconocida si todas las partes están presentes. Son tres los elementos esenciales: el comienzo, el ataque y la resolución. Como parte de explicar la sintomatología y fisiopatología de la migraña, se han descrito tres estadios: -- Estadio I: síntomas prodrómicos en el 25% con presencia de irritabilidad, con síntomas de depresión 24 horas previas. Esto sugiere un origen hipotalámico. El núcleo supraquiasmático, como generador del ritmo circadiano, es responsable de la perioricidad de la migraña. Estadio II a: El ataque. La migraña con aura esta asociada a una disminución importante del flujo sanguíneo cerebral que se mueve a través de la corteza de 2-3 mm por minuto. Comienza generalmente en la región occipital pero puede envolver todo el hemisferio sin respetar territorio vascular, debido a la vasoconstricción, la cual puede preceder a la fase de hiperemia focal. Tales cambios podrían ser similares al fenómeno de depresión cortical propagada de Leao (quien encontró que un estímulo nocivo en la corteza cerebral de un conejo producía un decremento en la actividad eléctrica que se propagaba a una razón de 2-3 mm por minuto). La respuesta cerebro-vascular a la hipercapnia es brusca mientras que la autoregulación esté intacta, los vasos sanguíneos no dilatan normalmente en respuesta a la hipercapnia pero responden a cambios en la presión sanguínea. El

grupo de Olessen, por angiografía y por SPECT observó cambios similares a los comentados. Por PET se demostró claramente la presencia de oligoemia la cual se propaga durante un ataque de migraña. La oligoemia puede estar presente desde el inicio del ataque, incluso sin la presencia de manifestaciones clínicas, como lo comenta en su apartado el Dr Wood. La migraña con aura puede estar asociada a un estado de hiperexcitabilidad vascular con aminoácidos excitatorios como el glutamato y posiblemente el aspartato, y es lo que se llama en el humano la depresión propagada cortical, como base neurobiológica de la migraña con aura.

Estadio II b: El dolor de cabeza. Rodeando los grandes vasos sanguíneos, vasos piales, grandes senos venosos y la duramadre, hay un plexo de fibras amielínicas que van al ganglio del trigémino y a la fosa posterior de las raíces cervicales superiores. Las fibras que llegan al ganglio contienen sustancia P y un péptido relacionado con la calcitonina, los cuales se liberan al ser estimulado el ganglio produciendo dolor en el humano.

Wolf consideró que el aura se debía a vasoconstricción y que la vasodilatación reactiva de la carótida producía la cefalea, explicaba el tipo de dolor, su localización y la respuesta a la ergotamina. Sin embargo, falló en explicar los hallazgos prodrómicos, su falta de respuesta al tratamiento con algunas drogas antimigrañosas por no tener efecto sobre los vasos sanguíneos, esto evidenciado en estudios recientes del flujo sanguíneo cerebral, presentándose incluso en pacientes que no tenían aura.

Morkowitz a través de experimentos ha sugerido que el dolor de la migraña puede ser una forma de inflamación estéril. Las fibras del trigémino contienen sustancias, gen relacionado a la calcitonina y neuroquinina A. La estimulación antidrómica del nervio trigémino produce estas sustancias resultando en inflamación neurogénica. Estas sustancias Interactúan con los vasos sanguíneos produciendo vasodilatación, extravasación del plasma e inflamación estéril,

además se activan las plaquetas y se produce también fuga de proteínas plasmáticas en la duramadre.

El sumatriptan, la ergotamina y los nuevos agonistas de la 5-hidroxitriptamina como el naratriptan, rizatriptan y el sumatriptan, actúan en este estadio de la migraña previniendo la fuga de albúmina.

Estadio III: Modulación central del inicio y final de la cefalea. Weiller, mediante SPECT midiendo el flujo sanguíneo cerebral, encontró altos valores en el cíngulo, cortezas de asociación auditiva y visual; además en tallo cerebral anterior al acueducto y posterior al tracto corticoespinal, continuando el aumento del flujo sanguíneo incluso después de haber cedido la cefalea.

En animales la estimulación del núcleo ceruleus, principal núcleo noradrenérgico, reduce el flujo sanguíneo cerebral a través de un mecanismo α_2 adrenoreceptor, siendo máximo en la corteza visual. Se reduce hasta 25 % con vasodilatación extracerebral en paralelo, lo que se puede visualizar con la utilización del doppler transcraneal.

La activación del núcleo dorsal de rafé, principal núcleo serotoninérgico incrementa el flujo sanguíneo cerebral. En humanos por SPECT, se ha visto la activación de la sustancia gris periacueductal cerca del núcleo dorsal de rafé y en locus ceruleus durante la migraña sin aura aunque contralateralmente. Hay conexiones del núcleo medial y ventrobasal del tálamo al núcleo dorsal de rafé. Estas vías están activadas en el dolor. Las fibras del dolor del núcleo trigémino que pasan al tracto quintotalámico se decusan en el mesencéfalo antes de hacer sinapsis con las neuronas de tercer orden en el núcleo medial y ventrobasal del tálamo, controladas por fibras ascendentes serotoninérgicas del núcleo dorsal de rafé y del núcleo ceruleus en el tegmento pontino aminérgico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esto es lo que se comenta como el continente negativo de variación, un evento relacionado a potencial cerebral lento, el cual está incrementado en amplitud y se pierde su habituación en los pacientes con migraña sin aura. Y es aquí donde se ha observado la mayor utilización de beta bloqueadores como tratamiento de la migraña, normalizando el bajo control aminérgico que existe. (1,8,9,10)

Conociendo la fisiopatología de la migraña, se instala el tratamiento. Teniendo en cuenta las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y su relación con la liberación o no de la serotonina, se reconocen siete clase de receptores, del 1 al 7 y con subtipos 1 A,B,D,E y F. Ergotamina al A, B al sumatriptan, dihidroergotamina, nazatriptan y zomatriptan, así como al D. Al subtipo E sólo el rizatriptan.

La extravasación plasmática es bloqueada por ergotamínicos, indometacina o ácido acetil salicílico, agonistas de GABA como el ácido valpróico y benzodiacepinas, antagonistas de sustancia P y neuroesteroides. Los ergotamínicos, el ácido acetil salicílico y los triptanos actúan también en neuronas de segundo orden trigeminales en médula y tallo cerebral. (1,6,11)

Numerosos estudios han confirmado que la fase de aura en la migraña está asociada con una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Así, las alteraciones visuales, parestesias y otros signos neurológicos focales estan asociadas a esa alteración del flujo sanguíneo a nivel cerebral. (9)

El patrón generalmente observado es una reducción del flujo usualmente alrededor del área 7 Brodmann y en la parte superior del área 19. No obstante la oligoemia puede envolver ambos hemisferios. Los cambios reportados por primera vez por Olesen y sus colegas, fueron observados por angiografía carotídea, pero similares cambios han sido vistos en ataques espontáneos mediante la realización de SPECT, presentándose progresión de la oligoemia a través de la corteza cerebral sin respetar territorios vasculares, afortunadamente siempre precedida por una fase de hiperemia focal. Estos cambios vasculares, observados por SPECT, no sólo

se presentan en migraña con aura, también se han observado en migraña sin aura e incluso en migraña sin cefalea. (9) Esta alteración en la reactividad vascular que trae como consecuencia las alteraciones en el flujo sanguíneo, es lo que se catalogó como depresión extensa, refiriéndose a la oligoemia, siendo considerada por Moskowitz y Cuther en 1993 como el potencial activador de sistema trigémino vascular. (8)

El SPECT es una técnica de neuroimagen funcional y no invasiva para determinar perfusión cerebral, de un gran valor clínico para el diagnóstico y manejo terapéutico y el seguimiento de los pacientes. (12) Posee una alta sensibilidad para determinar la perfusión cerebral pudiéndose observar con exactitud el flujo sanguíneo en una región específica del cerebro. (13)

La Tomografía Computada con Emisión de Fotón Único ha presentado avances significativos para ayudar al diagnóstico de enfermedades neurológicas, donde es primordial observar perfusión cerebral. Con la utilización de diversos radiofármacos podemos obtener óptimas imágenes características de diferentes enfermedades del SNC, como lo es la migraña. Incluso se indentifica isquemias en la migraña complicada con una sensibilidad y especificidad de 79 y 95% respectivamente en las primeras 48 horas posteriores al evento, donde el TAC de cráneo puede presentarse normal. (13,14,15) No sólo en ataques migrañosos o en migraña complicada se han observado los cambios en flujo sanguíneo cerebral, como se ha comentado y defendido por muchos autores, sino incluso se ha determinado en períodos libres de cefalea, determinándose cambios de la reactividad vascular cerebral observado por doppler transcraneal y SPECT, y por ende en el flujo sanguíneo cerebral, con cambios significativos de dicho flujo en la sustancia gris del paciente en comparación con la sustancia gris de un sujeto normal. (10)

A pesar de que hay quienes defienden que los cambios de reactividad vascular y flujo sanguíneo cerebral observados en los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura no son significativos (16), es aquí donde existe la controversia en la

fisiopatología de la migraña con o sin aura, en relación con los cambios de reactividad vascular y flujo sanguíneo cerebral.

El doppler transcraneal es una técnica que ha sido refinada en años recientes hasta el punto de ser un instrumento cuya aplicación se ha convertido en el estándar de oro, no invasivo, para determinar la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y en general de los vasos del polígono de Willis, así como las arterias vertebrales y el sistema carotídeo. Esta metodología tiene múltiples ventajas entre las cuales destacan ser un método no invasivo, aún realizándolo de manera repetida, es un estudio conveniente ya que los equipos son portátiles y pueden ser llevados a la cama del paciente, y además resulta ser un estudio poco costoso. (17)

La técnica del ultrasonido doppler está basada en aplicar algún sonido para producir un artefacto, observándose siempre la frecuencia de las ondas y la velocidad de propagación del estímulo en busca de la respuesta. En el doppler transcraneal una frecuencia desviada al lado positivo indica fluido hacia el transductor y viceversa. La magnitud de esta frecuencia está directamente relacionada a la velocidad del flujo sanguíneo.

La presencia de una velocidad del flujo en la arteria cerebral anterior mayor al 25% de la velocidad del flujo en la arteria cerebral media sugiere un incremento en la perfusión del territorio de la arteria cerebral anterior, en este caso de su primera rama (A1), a través de la circulación colateral de la arteria comunicante anterior, debido a un aumento en la reactividad vascular. Un incremento en la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria comunicante posterior, en su primera rama (P1), mayor a 20% indica un mayor grado de reactividad vascular del lado afectado; al igual que a nivel del sifón carotídeo en relación a un 14%. (17)

JUSTIFICACION:

La migraña es una entidad clínica frecuente y una de las principales causas de consulta para el neurólogo. Puede afectar a personas de cualquier edad a pesar de que predominantemente afecte a personas jóvenes.

La cefalea de tipo migrañosa con o sin aura es representativa de la cefalea de tipo vascular y está mediada por alteraciones en el tono vascular y el flujo sanguíneo cerebral. El paciente puede presentar complicaciones tales como hemiparesia, defectos hemisensoriales, oftalmoplejias y otros signos y síntomas relacionados.

La patogénesis exacta de la migraña es desconocida. Durante muchos años se han presentado diferentes hipótesis pero pocas han explicado las variadas facetas de la migraña. Actualmente la teoría trigémico-vascular es una de las más aceptadas donde básicamente, posterior a un estímulo al ganglio del trigémino, se produce liberación de neurotransmisores como lo es la serotonina así como de sustancia P y el gen relacionado con la calcitonina, actuando a nivel del núcleo ceruleus que mediante un mecanismo alfa 2 adrenoceptor produce vasoconstricción y por tanto reduce el flujo sanguíneo cerebral.

Dadas las alteraciones observadas en la reactividad vascular y flujo sanguíneo cerebral, y las implicaciones fisiopatológicas clínicas y psicosociales en los pacientes con migraña con aura como sin aura, consideramos que el análisis objetivo mediante doppler transcraneal y SPECT cerebral es necesario para verificar la existencia o no de mayor reactividad en los pacientes con migraña con aura, además de las implicaciones terapéuticas de cada tipo de migraña.

PROBLEMA:

¿Cuál es la diferencia que existe con relación a los cambios de reactividad vascular y flujo sanguíneo cerebral entre los pacientes con migraña con aura y los pacientes con migraña sin aura?

HIPOTESIS

- A. Los cambios en el aumento en la reactividad vascular son mayores en los pacientes con migraña con aura que en los pacientes con migraña sin aura.
- B. Los pacientes con migraña con aura tienen menor disminución del flujo sanguíneo cerebral que los pacientes con migraña sin aura.

HIPOTESIS NULA:

- A. Los cambios en el aumento en la reactividad vascular no son mayores en los pacientes con migraña con aura que en los pacientes con migraña sin aura.
- B. Los pacientes con migraña con aura no tienen menor disminución del flujo sanguíneo cerebral que los pacientes con migraña sin aura.

OBJETIVOS:

- A. Determinar que es mayor el aumento de la reactividad vascular en los pacientes con migraña con aura con relación a los pacientes con migraña sin aura.

- B. Determinar que la disminución en el flujo sanguíneo cerebral es menor en los pacientes con migraña con aura con relación a los pacientes con migraña sin aura.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIALES Y METODOS

ASPECTOS ETICOS

Todos los procedimientos se realizarán en apego a las normas de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio de tipo prospectivo, transversal y descriptivo.

SUJETOS

Se estudiará un total de 32 pacientes con diagnóstico clínico de migraña distribuidos en dos grupos, migraña con aura y sin aura.

ESCENARIO

Consulta externa de neurología del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI.

Clínica de cefaleas, los días miércoles de las 9:00 AM a las 2:00 PM.

Se realiza doppler transcraneal en la consulta externa de neurología los días jueves alas 10:00AM.

Se realiza Spect Cerebral en el servicio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades, CMN siglo XXI. Cita programada.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

a) Migraña con aura: Síndrome clínico caracterizado por síntomas neurológicos focales complejos de una duración menor a 60 minutos, que inicia o acompaña un ataque de cefalea no mayor de 72 horas.(7)

b) Migraña sin aura: Síndrome clínico caracterizado por la presencia de cefalea hemisférica que se inicia sin fenómenos precedentes y se acompaña generalmente de náuseas y vómitos y que sigue un patrón temporal. (7)

VARIABLES DEPENDIENTES

a) Reactividad vascular: Cambios físicos del estado normal del vaso, secundario a un estímulo externo o interno, que trae como consecuencia un aumento o disminución del flujo sanguíneo. (8)

b) Hipoperfusión cerebral: Disminución en el flujo sanguíneo cerebral al disminuir la velocidad de su flujo en sus diferentes segmentos vasculares.

M1: 70 +/- 16cms/seg.

P1: 55+/- 9cms/seg.

A1:61+/-15cms/seg.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Pacientes de ambos sexos.
- b) Edades entre 18 a 55 años.
- c) Que cumplan criterios de migraña con aura (n=25) y sin aura (n=25) (anexos 2 y 3).
- d) Derechohabientes del IMSS.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- a) Pacientes con padecimientos agudos: Evento Vascular Cerebral como son los hematomas intraparenquimatosos por ruptura de una arteria intracerebral ya sea por un aneurisma o por una malformación arterio-venosa. Hematomas intraparenquimatosos secundarios a un infarto isquémico con transformación hemorrágica.
- b) Pacientes con padecimientos crónicos como neoplasias del tipo de astrocitoma anaplásico, linfoma cerebral primario, glioblastoma multiforme, tumor metastático.
- c) Hipertensión arterial sistémica.
- d) Uso crónico de medicamentos que pueden inducir la cefalea, como es el caso de antihipertensivos, antiretrovirales, algunos anti-inflamatorios de tipo diclofenaco, y broncodilatores.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- b) Pacientes que no concluyan el estudio.

PROCEDIMIENTOS

A todos los pacientes del estudio se les realizará historia clínica y exploración neurológica completa, biometría hemática completa, inmunoglobulinas, radiografía de cráneo, electroencefalograma (EEG), tomografía axial computarizada de cráneo (TAC), imagen de resonancia magnética de cráneo. (IRM)

Se realizará un ultrasonido doppler transcraneal utilizando transductor de 2 mega hertz y equipo transpuest medasonics, a través de las ventanas transtemporal, transoccipital y suboccipital monitorizando los segmentos M1, A1, P1; analizando velocidad de flujo sanguíneo cerebral y realizando análisis espectral. La velocidad del flujo sanguíneo cerebral normal en personas adultas está bien determinada. Comparada mediante numerosos estudios con la angiografía arterial con sustracción digital, con una sensibilidad y especificidad mayor al 95%. Los valores normales correspondientes a los segmentos utilizados en este estudio son los siguientes:

M1: 70 +/- 16 cms/seg.

P1: 55 +/- 9cms/seg.

A1: 61 +/- 15cms/seg.

Utilizaremos el SPECT cerebral para obtener imágenes de alta resolución en un tiempo aproximado de 10 a 20 minutos posteriores a la administración del radiofármaco.

FINANCIAMIENTO

Los pacientes serán derechohabientes del IMSS por lo que todos los estudios correrán a cargo del instituto en el CMN SXXI, servicio de neurología.

RESULTADOS

Se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico establecido de migraña, dividido en dos grupos, migraña con aura y migraña sin aura, encontrándose hipoperfusión cerebral a nivel frontal en dos pacientes (6%).

De 19 pacientes con diagnóstico de migraña con aura sólo en 1 (5%) se observó hipoperfusión frontal mediante SPECT cerebral al igual que en los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura, 13 pacientes, donde 1 (8%) se encontró dicha alteración perfusoria.

No encontramos diferencia estadística significativa entre ambos grupos de migraña, con una prueba de Fisher de 0.7.

Se ha visto hipoperfusión cerebral a nivel frontal en un 15% de los pacientes con diagnóstico de migraña con aura en que se le ha realizado SPECT cerebral siendo esta hipoperfusión un reflejo del grado de aura. (19)

No obstante, en este estudio realizado por J.K.Mellies y col. no se documenta alteración perfusoria en la migraña sin aura, a diferencia de lo que encontramos en nuestro estudio donde sí observamos hipoperfusión frontal en los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura, aún sin encontrarse diferencia estadística significativa. Sin embargo, otros autores como Peter J. Goadsby y col. en su artículo sobre conceptos fisiopatológicos de la migraña, encontraron un patrón focal frontal de hipoperfusión en los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura, a pesar de que lo comentan como raro. (9)

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Es importante para el pronóstico del paciente, que a pesar de no haber encontrado diferencia estadística significativa entre ambos grupos de migraña, desde el punto de vista clínico, en un estudio realizado por Jacques Dacourt y col. en la universidad de Nice (Francia) se encontró una relación importante entre los pacientes con hipoperfusión focalizada a nivel frontal por SPECT cerebral y los pacientes con migraña con aura. (20)

En el mismo grupo de pacientes con los diagnósticos de migraña con aura y migraña sin aura se encontró hipoperfusión cerebral a nivel parietal en 7 pacientes (22 %) del total. En el 79% de los pacientes con diagnóstico de migraña con aura no encontramos alteraciones de perfusión mediante SPECT cerebral a este nivel, al igual que el 77% de los pacientes con migraña sin aura. La hipoperfusión cerebral parietal se encontró en 4 pacientes (21%) de los diagnosticados con migraña con aura y en 3 pacientes (23%) de los pacientes con migraña sin aura.

No encontramos diferencia significativa desde el punto de vista estadístico con relación a la hipoperfusión parietal en ambos grupos de migraña con una prueba de Fisher de 0.6%.

En la región de los ganglios de la base observamos hipoperfusión mediante SPECT cerebral en 3 pacientes (16%) con diagnóstico de migraña con aura de un total de 19; en 16 pacientes (84%) no se observó cambios perfusorios. No encontramos dicha alteración en ningún paciente con el diagnóstico de migraña sin aura. A pesar de que no hay diferencia estadística significativa entre ambos grupos de migraña, con una prueba de Fisher de 0.6, obtuvimos mayores cambios en los pacientes con migraña con aura (16%); presentando significancia clínica con relación a la migraña sin aura donde no se encontró cambios perfusorios.

En región témporo-occipital encontramos hipoperfusión en 20 pacientes (49%) de un total de 41.

El 44 % y el 56% de los pacientes con diagnósticos de migraña con aura y sin aura respectivamente, presentaron dicha alteración perfusoria a este nivel sin encontrarse diferencia estadística significativa entre ambos grupos, con una prueba de Fisher de 0.3, no obstante, es importante desde el punto de vista clínico y en relación con la fisiopatología de la migraña, ya que casi en la mitad de los pacientes con migraña con aura se encontró hipoperfusión mediante la realización del SPECT cerebral.

Según Goadsby y col. existe una relación estrecha entre la presencia de aura y los cambios del flujo sanguíneo cerebral a nivel cortical en las regiones posteriores, principalmente en el área 7 de Brodmann y en la parte superior del área 19, pudiendo afectar todo el hemisferio; observado esto con la realización de estudios angiográficos y Spect cerebral.(9) A pesar de que en algunos estudios como es el caso de Sánchez del Río y col. donde solo en un paciente con diagnóstico de migraña sin aura se encontró hipoperfusión témporo-occipital, de un total de 14 pacientes, (16) en nuestro estudio encontramos dicha alteración perfusoria en ambos grupos de migraña, sin diferencia estadística significativa .

Con la realización del Doppler transcraneal valoramos las regiones anterior, media y posterior del cerebro, encontrando mayores cambios perfusorios secundarios a cambios de reactividad vascular en los tres segmentos valorados según la técnica utilizada y explicada previamente, presentando dichos cambios vasculares en 12 pacientes (41%) de un total de 29 a nivel del segmento A1, observándose esta alteración más frecuente en los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura, 7 pacientes (54%) de un total de 13. A diferencia de los pacientes con migraña con aura donde los cambios de reactividad vascular se encontraron en 5 pacientes (31%) de 16. Restando el 59% de los pacientes donde el estudio fue normal. Por tanto, no encontramos diferencia estadística significativa entre ambos grupos de migraña con una prueba de Fisher de 0.2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al nivel de M1 7 pacientes (24 %) de un total de 29 presentaron cambios de reactividad vascular, observándose con mayor frecuencia en los pacientes con migraña con aura, en donde 4 pacientes

(25%) de un total de 16 presentaron estos cambios; a diferencia de los pacientes con migraña sin aura, 13 pacientes, donde se presentaron los cambios de reactividad vascular en solo 3 pacientes (23 %). Sin presentar diferencia estadística significativa entre ambos grupos, con una prueba de Fisher de 0.62.

El 76% de los pacientes no presentaron cambios reactivos en este segmento, al igual que a nivel del segmento P1 que representa la región posterior del cerebro, donde el 66% de los pacientes no presentaron cambios de reactividad vascular.

En los pacientes con diagnóstico de migraña con aura, 16 pacientes, en 7 (44%) encontramos alteración en la reactividad vascular al nivel de P1 a diferencia de los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura, 13 pacientes donde en 3 (23%) encontramos dichas alteraciones. Igualmente en este segmento no encontramos diferencia estadística significativa, con una prueba de Fisher de 0.22. Llama la atención el franco predominio que presentan los pacientes con migraña con aura, observándose dichos cambios reactivos en el 44%, a diferencia de un 23 % en los pacientes con diagnóstico de migraña sin aura.

CONCLUSIONES

La Migraña es una entidad edad dependiente, más frecuente entre los 18-32 años.

La migraña afecta predominantemente al sexo femenino 3:1.

Existen cambios perfusorios en los pacientes con migraña asintomáticos.

La disminución del flujo sanguíneo cerebral fue más pronunciada a nivel temporo-occipital y menos al nivel de ganglios de la base y frontal, mismos resultados obtenidos por J.K.Mellies y col. (21)

No existe diferencia estadística significativa entre los dos grupos de migraña. En ambos grupos se presentan cambios similares de reactividad vascular y flujo sanguíneo cerebral sin importar la presencia o no de aura e incluso sin presentarse un evento agudo de cefalea.

Los cambios encontrados en nuestro estudio en relación al flujo sanguíneo cerebral mediante la realización de Spect cerebral y Doppler Transcraneal, a diferencia de otros trabajos donde solo relacionan el grado de hipoperfusión cerebral con la presencia del aura, se presentan indistintamente en los pacientes con migraña con aura así como sin aura, confirmando la hipótesis de ser una misma entidad explicada por una misma fisiopatología.

BIBLIOGRAFIA:

1. Stephen D., Lipton R., Goadsby P: Headache in clinical practice 2001: 41-5, 61-89.
2. Ninan T., Headache. *Neurologic Clinics* 1990; 8: 781-791.
3. Dalessio D. J., Wolff Headache and other Head Pain. 1984: 1-11, 41-61, 183-197, 427-443.
4. Breslau, N., Rasmussen B. The impact of migraine. Epidemiology, risk factor, and co-morbidities. *Neurology* 2001; 56 (suplemento1):S4-S10.
5. Tollison, CD, Kunkel RS, et al. Headache: Diagnosis and treatment 1993: 9-51, 59-85.
6. William R. Turk. Childhood Migraine. *Advances in Pediatrics* 2000; 47: 161-191.
7. Adams R. D.; Ropper A. H. *Principios de Neurología*. 1997: 150-172.
8. Schoenen J. Pathogenesis of Migraine: The Biobehavioural and Hypoxia Theories Reconciled. *Act Neurology* 1994; 94:79-86.
9. Goadsby Peter J. Current Concepts of the Pathophysiology of Migraine. *Neurology Clinics* 1997; 15: 27-38.
10. Appenzeller O. Pathogenesis of Migraine. *Med Clinics of North America* 1991; 75: 763-782.
11. Wasiewski W. Preventive Therapy in Pediatric Migraine. *Journal of Child Neurology* 2001; 16:71-77.
12. Catafau A. Brain SPECT in Clinical Practice. *J Nucl Med* 200; 42: 259-271.

13. Heertum R., Drocea C.; Ichise M.; et al. Single Photon Emission CT and Positron Emission Tomography in the Evaluation of Neurologic Disease. *Radiologic Clinics of North America* 2001;39: 5.
14. Gilman S. Imaging the Brain. *N Engl J Med* 1998;19: 812-819.
15. Deavous M. SPECT Instrumentation Radiopharmaceuticals and Technical Factor. *Functional Cerebral SPECT and PET Imaging* 2000: 3-16.
16. Sanchez M. Perfusion Weighted Imaging During Migraine: Spontaneous Visual Aura and Headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 701-707.
17. Viken L B, Lawrence R., et al. Transcranial Doppler Ultrasonography 1995: 3-39, 305-313.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Diagnostic Criteria. *Cephalalgia* 1998; 8 (suplemento 17): 19-28.
19. Dacourt J. Ycol. Luxury Perfusion Following a Migraine Attack. *Functional Cerebral SPECT and PET imaging* 2000:125.
20. Mellies J.K., Braumer T., et al. SPECT study of a German CADASIL family. *Neurology* 1998; 50: 1715-21.

**CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN PACIENTES
CON MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA**

SPECT CEREBRAL FRONTAL	MIGRAÑA CON AURA	MIGRAÑA SIN AURA	TOTAL
NORMAL	18 95%	12 92.3%	30 94%
HIPOPERFUSION CEREBRAL	1 5.3%	1 8%	2 6.3%
TOTAL	19 100%	13 100%	32 100%

Prueba de Fisher 0.7

**CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN
PACIENTES CON MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA**

SPECT CEREBRAL NÚCLEOS BASALES	MIGRAÑA CON AURA	MIGRAÑA SIN AURA	TOTAL
NORMAL	16 84%	13 100%	29 91%
HIPOPERFUSION CEREBRAL	3 16%	0 0%	3 9.0%
TOTAL	19 100%	13 100%	32 100%

Prueba de Fisher 0.6

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN
PACIENTES CON MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA**

SPECT CEREBRAL PARIETAL	MIGRAÑA CON AURA	MIGRAÑA SIN AURA	TOTAL
NORMAL	15 79%	10 77%	25 78%
HIOPERFUSION CEREBRAL	4 21%	3 23%	7 22%
TOTAL	19 100%	13 100%	32 100%

Prueba de Fisher 0.6

**CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN
PACIENTES CON MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA**

SPECT CEREBRAL TEMPORO-OCCIPITAL	MIGRAÑA CON AURA	MIGRAÑA SIN AURA	TOTAL
NORMAL	14 56%	7 44%	21 51%
HIPOPERFUSION CEREBRAL	11 44%	9 56%	20 49%
TOTAL	25 100%	16 100%	41 100%

Prueba de Fisher 0.3

**CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO SANGUINEO EN PACIENTES CON
MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA**

DOPPLER

TRANSCRANIAL (A1)	MIGRAÑA CON AURA	MIGRAÑA SIN AURA	TOTAL
NORMAL	11 69%	6 46.2%	17 59%
REACTIVIDAD VASCULAR	5 31.3%	7 54%	12 41.4%
TOTAL	16 100%	13 100%	29 100%

Prueba de Fisher 0.2

**CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN PACIENTES
CON MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA**

DOPPLER

TRANSCRANIAL (M1)

MIGRAÑA CON AURA

MIGRAÑA SIN AURA

TOTAL

NORMAL	12 75%	10 77%	22 76%
REACTIVIDAD VASCULAR	4 25%	3 23.1%	7 24.1%
TOTAL	16 100%	13 100%	29 100%

Prueba de Fisher 0.62

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**CAMBIOS DE REACTIVIDAD VASCULAR Y FLUJO SANGUINEO CEREBRAL EN
PACIENTES CON MIGRAÑA CON AURA Y SIN AURA**

DOPPLER TRANSCRANIAL (PI)	MIGRAÑA CON AURA	MIGRAÑA SIN AURA	TOTAL
NORMAL	9 56%	10 77%	19 65.5%
REACTIVIDAD VASCULAR	7 44%	3 23%	10 34.5%
TOTAL	16 100%	13 100%	29 100%

Prueba de Fisher 0.22

(Anexo 1)

CLASIFICACIÓN DE LA MIGRAÑA:

1. Migraña:

1.1. Migraña sin aura

1.2. Migraña con aura:

1.2.1. Migraña con aura típica

1.2.2. Migraña con aura prolongada

1.2.3. Migraña hemipléjica familiar

1.2.4. Migraña basilar

1.2.5. Migraña con aura sin cefalea

1.2.6. Migraña con inicio agudo del aura

1.3 Migraña oftalmopléjica

1.4 Migraña retiniana

1.5 *Síndromes periódicos del niño relacionado o precursor de migraña:*

1.5.1. Vértigo Paroxístico Benigno.

1.5.2. Hemiplejía alternante del niño.

1.6 Complicaciones de la migraña:

1.6.1. Estatus migrañoso.

1.6.2. Infarto migrañoso.

1.7 Alteraciones migrañosas que no cumplen con todos los criterios. (18)

(Anexo 2)

Criterios Diagnósticos de Migraña sin aura.

- A. Por lo menos 5 ataques más B-D
- B. Cefalea con duración de 4 a 72 horas
- C. Cefalea con dos o más de las siguientes características:
 - 1. Unilateral.
 - 2. Pulsátil.
 - 3. Intensidad moderada o severa
 - 4. Aumenta al caminar o con la actividad física.
- D. Cefalea se acompaña con por lo menos una de las siguientes características:
 - 1. Náuseas y vómito
 - 2. Fotofobia y fonofobia
- E. Una de las siguientes características:
 - 1. Examinación física y neurológica que descarte alteración orgánica.
 - 2. Examinación física y neurológica que sugieran esta entidad.(18)

(Anexo 3)

Crterios de Migraña con aura.

A. Por lo menos dos ataques más B.

B. Por lo menos tres de las siguientes características:

1. Uno o más sntomas reversibles que indiquen una disfunción focal a nivel de la corteza cerebral.

2. Por lo menos el desarrollo de un sntoma de más de cuatro minutos, o dos o más sntomas que ocurran en sucesión.

3. Aura con una duración menor de 60 minutos

4. La cefalea se presenta posterior al aura en un intervalo no menor de 60 minutos

C. Una de las siguientes características:

1. Examinación física y neurológica que descarte alteración orgánica.

2. Examinación física y neurológica que sugieran esta entidad. (18)

(Anexo 4)

Carta de consentimiento informado

México D.F., a----- del mes de ----- del año-----.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “Cambios de Reactividad Vascular y Flujo Sanguíneo Cerebral en pacientes con Migraña con aura y sin aura” registrado en el Comité Local de Investigación con el número-----, cuyo objetivo es demostrar los cambios que existen en la reactividad vascular cerebral y flujo sanguíneo cerebral en pacientes con migraña con aura en relación a pacientes con migraña sin aura mediante la realización de d Spect Cerebral y Doppler TranscraNeal.

Se me ha explicado que mi participación consiste, posterior al diagnóstico de migraña, a realizarme dichos estudio. Los riesgos a los que me expongo son mínimos y se me explican ampliamente.

Declaro que me he informado de estos riesgo, inconveniente, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre los resultados que se obtengan de este estudio, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca a los procedimientos que se llevarán acabo.

El investigador principal me ha dado seguridad que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados a mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Entiendo que conservo el derecho a retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Testigo

Testigo