



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Hospital Universitario de Puebla**

**Título:**

“Alteraciones metabólicas por espectroscopia en resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña del Hospital Universitario de Puebla”

**Para obtener el grado de:**

Especialidad en Imagenología diagnóstica y terapéutica

**Presenta:**

Dra. Mariel EcheGARAY Jara

**Asesor experto:** Dr. Jovanny Zempoalteca Mendoza

**Asesor metodológico:** Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez

**H. Puebla de Z., a 15 de agosto de 2024**







**BUAP**

**Dra. Guadalupe Jiménez Pérez**  
**Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado**  
**Facultad de Medicina, BUAP**  
**PRESENTE**

**Asunto: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS**

*Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis de la alumna **Maríel Echegaray Jara**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Alteraciones metabólicas por espectroscopia en resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña del Hospital Universitario de Puebla”** desarrollada bajo la dirección del asesor experto **Dr. Jovanny Zempoalteca Mendoza** y el asesoramiento metodológico del **Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.*

*Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Imagenología Diagnóstica y terapéutica***

*Emite su voto aprobatorio:*

Atentamente  
“Pensar bien, para vivir mejor”  
H. Puebla de Z., a 13 de febrero de 2025



**Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez**  
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud  
Hospital Universitario de Puebla

Hospital Universitario de Puebla | 25 Poniente 1301, Col. Volcanes  
Puebla, Pue. C.P. 72410  
(222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162



**BUAP**



## AGRADECIMIENTOS

A Papá, Mamá, Lalo y Dani, por su amor, paciencia, sacrificio y constante aliento, y sobretodo, por su confianza en mi para salir adelante incluso en los momentos más difíciles

A Astrid y Richi, por su infinito ánimo y apoyo incondicional

A Cooper, por su eterna compañía

Y, a ti, Mariel, gracias por tanto esfuerzo, gracias por aguantar; de hoy en adelante, solo tienes permitido dormir más de 8 horas diarias





## Índice

HOJA DE AUTORIZACIÓN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
AGRADECIMIENTOS .....	5
Introducción.....	9
Antecedentes .....	10
Antecedentes generales.....	10
Antecedentes específicos.....	22
Planteamiento del problema .....	28
Justificación.....	29
Hipótesis .....	30
Objetivo .....	31
Objetivo general.....	31
Objetivo específico.....	31
Material y métodos.....	32
Tipo y características del estudio .....	32
Ubicación temporal.....	32
Estrategia de trabajo .....	32
Marco muestral.....	33
Criterios de selección .....	33
Diseño y tipo de muestreo .....	34
Tamaño de la muestra.....	34
Definición de variables.....	35
Métodos de recolección de datos.....	36
Técnicas y procedimientos .....	37
Análisis de datos .....	38
Logística .....	39
Recursos humanos .....	39
Recursos materiales .....	39
Recursos financieros .....	39
Cronograma de actividades .....	39



Aspectos éticos .....	41
Resultados.....	44
Características generales de la población .....	44
Estadísticos descriptivos .....	45
Discusión .....	49
Conclusiones .....	51
Anexos.....	53
Bibliography .....	58



## Introducción

La cefalea es una de las razones más frecuentes por las que las personas buscan atención médica, ya que puede afectar hasta el 50% de la población en cualquier momento. Entre los tipos más habituales de cefalea, se encuentran la cefalea tensional y la migraña, las cuales pueden causar niveles significativos de incapacidad, tanto a los pacientes como a sus familias, e incluso a la sociedad en general, debido a su alta frecuencia. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cefalea aguda sufren de cefalea tensional, mientras que el 10% padecen migraña. (Ángel Alavez, 2016)

Un ataque de migraña es un fenómeno cerebral particularmente complejo que puede generar una amplia gama de síntomas neurológicos y sistémicos. Aunque el dolor es el síntoma más notable, la migraña puede presentar diversos síntomas antes, durante y después del dolor. Esta complejidad hace de las cefaleas un reto diario para los médicos. Por ello, es crucial conocer su presentación clínica, los signos de alarma y los métodos diagnósticos, para poder adoptar un enfoque clínico adecuado, que permita un diagnóstico y tratamiento oportuno, y así evitar episodios recurrentes de cefalea y la consiguiente discapacidad. (Ángel Alavez, 2016)

Además, tanto la cefalea como la migraña son condiciones complejas con múltiples etiologías, lo que complica la aplicación de pautas generales de tratamiento. No obstante, se ha comprobado que varios medicamentos son efectivos tanto para el tratamiento agudo como para la profilaxis de la migraña, lo que facilita la adaptación del tratamiento al patrón específico de dolor de cabeza de cada paciente. (Mayans, 2018)

La American Headache Society ha proporcionado protocolos actualizados para los profesionales de la salud sobre el uso de nuevos tratamientos preventivos y agudos para la migraña en adultos. (Digre, 2018)

## Antecedentes

### Antecedentes generales

#### *Epidemiología*

El dolor de cabeza y la migraña son afecciones médicas que impactan a una gran parte de la población. Tanto la cefalea como la migraña, pueden ser recurrentes y se sitúan entre las principales causas de discapacidad y sufrimiento. (El-Metwally, 2020)

Estas afecciones son comunes, recurrentes e incapacitantes, y pueden ser provocadas por diversos factores como el estrés, la fatiga, ciertos alimentos, el alcohol, las drogas, el tabaquismo, el sedentarismo, los cambios climáticos, los olores y la obesidad. Esta última está notablemente relacionada con la cefalea y la discapacidad tanto en adultos como en niños, incluyendo la migraña. El diagnóstico de la migraña se realiza clínicamente, y las pruebas diagnósticas solo se recomiendan para pacientes que presenten signos y síntomas de alerta. (Mayans, 2018) (Laino, 2016)

A continuación, se muestran algunos hallazgos epidemiológicos relacionados con la cefalea y la migraña:

La cefalea es una de las razones más frecuentes por las que las personas buscan atención médica, afectando hasta al 50% de la población general. Alrededor del 50% de los pacientes con cefalea aguda sufren de cefalea tensional, mientras que el 10% padecen migraña. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en su estudio “La Carga Global de Enfermedad 2012” (Global Burden of Disease 2012), la migraña ocupa el puesto 19 en cuanto a causas de discapacidad a nivel mundial, representando el 1.4% de años de vida perdidos por discapacidad.

Este hallazgo ha sido consistente en investigaciones recientes (Global Burden of Disease 2021), lo que ha llevado a considerar la cefalea y la migraña como prioridades

en el sistema de salud pública, con un enfoque en incrementar la inversión en investigación y tratamientos.

Además, la cefalea tensional y la migraña se encuentran entre las enfermedades neurológicas más comunes, ocupando el segundo y tercer lugar en frecuencia, respectivamente, siendo la migraña la más incapacitante de las cefaleas primarias, considerando su frecuencia y el impacto que puede llegar a producir la enfermedad. (Murray, 2012) (Steiner T. , 2013) (Global Burden of Disease 2021)

Por lo tanto, es el síndrome neurológico más común tratado en atención primaria, con un 30% de los adultos que consultan anualmente a su médico familiar por esta razón. Es la afección con mayor prevalencia en los departamentos de Neurología, alcanzando hasta el 55% en su práctica clínica, según encuestas realizadas en los Estados Unidos.

La migraña tiene una prevalencia anual del 6% en hombres y del 16% en mujeres, mientras que la cefalea muestra una prevalencia anual del 63% en hombres y del 80% en mujeres. (Latinovic, 2006) Debido a estos hallazgos, ha sido denominado el séptimo incapacitante, debido a su gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. (Steiner T. , 2013)

Muchos pacientes pasan de experimentar migraña episódica a desarrollar migraña crónica, la cual, según al menos siete estudios internacionales, afecta entre el 1% y el 5% de la población. (Natoli, 2010). Este cambio ocurre de manera gradual: primero, la migraña episódica de baja frecuencia se transforma en una de alta frecuencia y, eventualmente, se convierte en migraña crónica. Si no se trata adecuadamente y de manera oportuna, esta condición puede provocar una disminución en la calidad de vida y generar un considerable impacto social y económico, tanto de forma directa como indirecta. (Bigal, 2004).

Las migrañas afectan de manera considerable tanto a nivel psicológico como social y económico. Aproximadamente el 75% de los pacientes sufren de alteraciones funcionales durante los episodios, y cerca de la mitad de ellos necesitan asistencia de otras personas. Además de los costos directos asociados con el cuidado de la salud,

esta condición provoca la pérdida de 25 millones de días de trabajo y escolares en Inglaterra. (Steiner T. , 2003) El impacto económico anual de las migrañas es significativo, con una estimación de alrededor de 27 mil millones de euros en los países europeos. (Stovner, 2007).

En México, se calcula que aproximadamente 17 millones de personas padecen esta enfermedad, lo que equivale a 800,000 años vividos con discapacidad. La prevalencia reportada en diferentes investigaciones, varía entre el 12% y el 16%, siendo más alta en el grupo de edad de 30 a 39 años. (Gómez-Otálvaro, 2015) (Téllez-Zenteno, 2005) (Arroyo-Quiroz, 2014)

La prevalencia de cefalea y migraña también ha sido analizada según distintos grupos profesionales, entre otros factores. Se estima que la migraña afecta entre el 12,2% y el 27,9% de los estudiantes de medicina, y entre el 7,1% y el 13,7% de los escolares de 6 a 18 años en países árabes, con cifras comparables en varios estudios realizados en países occidentales. (El-Metwally, 2020)

Además, se ha investigado que la duración de las cefaleas (de diversos tipos y causas) y los episodios de migraña varía con la edad; en general, los ataques de migraña tienden a acortarse con el tiempo. Sin embargo, la migraña crónica (diaria) muestra una prevalencia creciente con la edad, especialmente en individuos que han experimentado abuso y maltrato físico y psicológico durante la infancia y la juventud. Esta condición también es más común en mujeres, lo que sugiere un importante papel de los factores hormonales. (Tietjen, 2011)

En nuestro país, la prevalencia de migraña alcanza el 17% entre la población económicamente activa, siendo uno de los grupos más frecuentes el de mujeres que trabajan en el sector de servicios médicos y financieros. De aquellos que sufren de migraña, solo el 27% busca atención médica, y apenas el 7% lo hace en instituciones de salud públicas.

Además, el 83% de los trabajadores con algún grado de incapacidad debido a la migraña no consulta al médico y opta por la automedicación. En términos de impacto en la actividad laboral y productividad, el 32% de las personas con migraña, tanto

hombres como mujeres, ha tenido que ausentarse de sus actividades laborales y/o escolares debido a los síntomas de un episodio migrañoso, y el 85% ha notado una disminución en su productividad, lo que evidencia que la migraña es una condición altamente incapacitante. (KPMG, 2019)

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas con la migraña incluyen ansiedad y depresión, presentes en hasta el 60% de los pacientes, además de hipertensión y síndrome del intestino irritable. La depresión y la ansiedad son particularmente comunes en individuos que sufren de migraña, específicamente de tipo crónico. (Lipton, 2020)

### *Fisiopatología*

La cefalea y la migraña son dos condiciones distintas, aunque tienen ciertas similitudes en su patología. El dolor de cabeza puede originarse por diversos factores, como la hipertensión, problemas agudos o crónicos en los senos paranasales, y lesiones musculares y/o cervicales en el cuello. (Sergeev, 2020) En cambio, la migraña es un trastorno neurológico que se manifiesta mediante dolores de cabeza recurrentes, frecuentemente acompañados de síntomas adicionales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, y una mayor sensibilidad a la luz y al sonido. Estos síntomas tienden a empeorar con movimientos leves o bruscos de la cabeza. (Genizi, 2022)

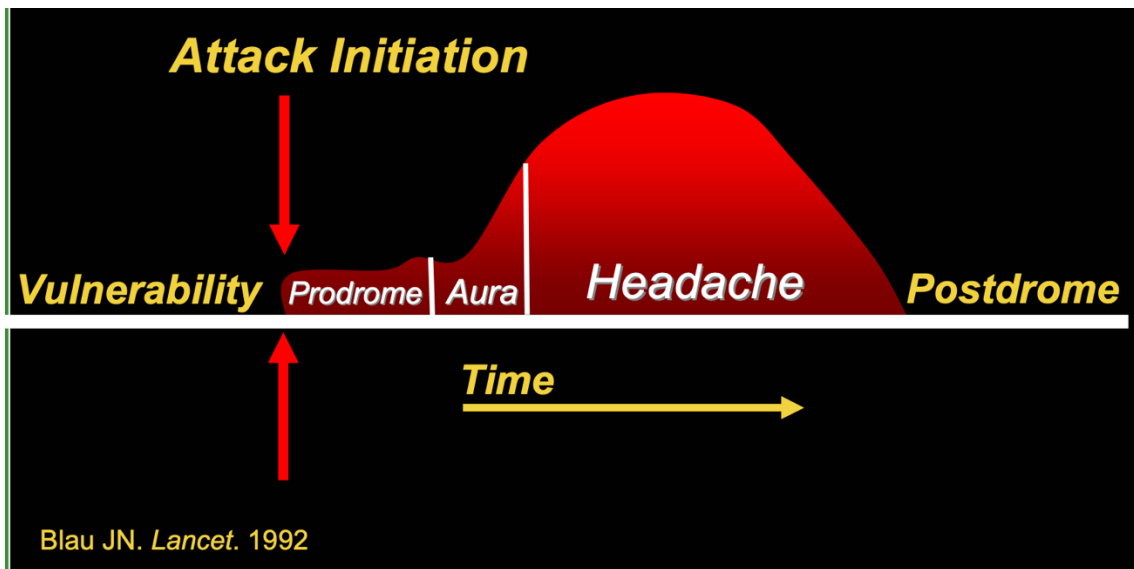
La frecuencia de los ataques de migraña puede variar ampliamente, desde ocurrir solo una vez en la vida hasta presentarse a diario, lo que sugiere que cada individuo puede tener un grado diferente de predisposición a la migraña. Para entender la migraña, es importante considerar tanto los factores que afectan el umbral de susceptibilidad de un paciente, lo que podría llamarse un “cerebro sensible”, así como los mecanismos que desencadenan el ataque y los síntomas acompañantes. Las teorías sobre la fisiopatología de la migraña deben fundamentarse en la anatomía y fisiología de las estructuras que causan dolor dentro del cráneo. (American Headache Society, 2018)

La causa precisa de la migraña no está completamente clara, pero se piensa que resulta de una interacción entre factores genéticos y ambientales. Algunos estudios sugieren que la migraña podría estar vinculada a una alteración en el metabolismo de los aminoácidos en el cerebro y sus receptores. No obstante, todavía se investiga por qué los cambios en el metabolismo de estos receptores pueden desencadenar dolores de cabeza y diferentes tipos de migraña. (Biringer, 2022)

La migraña ha sido considerada durante mucho tiempo como un trastorno vascular debido a la característica punzante del dolor. Sin embargo, los cambios en vasculares por sí solos no explican adecuadamente la fisiopatología de la migraña. Hasta un tercio de los pacientes no experimentan dolor punzante. Investigaciones recientes mediante estudios de imagen, han mostrado que los cambios vasculares pueden no estar directamente relacionados con el dolor, y las variaciones en el diámetro de los vasos sanguíneos podrían no correlacionarse con la efectividad del tratamiento. (American Headache Society, 2018)

Es importante tener en cuenta otras patologías que pueden manifestarse como migrañas secundarias. Entre ellas se encuentran los trastornos de las estructuras orales y craneofaciales, como los trastornos temporomandibulares, la cefalea cervicogénica y la apicitis petrosa. Esta última, aunque poco frecuente, puede provocar dolor de cabeza crónico similar al de una migraña debido a su naturaleza de afección periférica. (Genizi, 2022) (Mancini, 2019)

Los ataques de migraña aguda se producen en función del nivel de vulnerabilidad o susceptibilidad de cada individuo. A mayor vulnerabilidad o menor umbral, mayor es la frecuencia de las crisis de dolor. Estos ataques comienzan cuando los desencadenantes, ya sean internos o externos, tienen suficiente intensidad para iniciar una serie de eventos que terminan en la generación de una migraña. Muchos pacientes experimentan síntomas vegetativos o afectivos vagos hasta 24 horas antes de que comience un ataque de migraña, una fase conocida como pródromo, que no debe confundirse con la fase de aura. La fase de aura se caracteriza por síntomas neurológicos focales que pueden durar hasta una hora.



Blau, J. N. (1992). Migraine: theories of pathogenesis. *The Lancet*, 339(8803), 1202-1207.

Los síntomas pueden incluir alteraciones visuales, sensoriales o del lenguaje, además de síntomas en el tronco del encéfalo. Aproximadamente una hora después de que los síntomas del aura desaparecen, suele aparecer una migraña típica con dolor punzante unilateral y síntomas asociados como náuseas, vómitos, sensibilidad a la luz (fotofobia) o al sonido (fonofobia).

Sin tratamiento, el dolor de cabeza puede durar hasta 72 horas, seguido de una fase de resolución que a menudo incluye un sueño profundo. Hasta veinticuatro horas después de que el ataque se haya resuelto, muchos pacientes pueden experimentar malestar, fatiga y un retorno transitorio del dolor de cabeza en el mismo lugar, que puede ocurrir brevemente al toser, mover repentinamente la cabeza o realizar maniobras de Valsalva. Esta fase se conoce a veces como resaca de migraña. (American Headache Society, 2018)

### *Factores de riesgo*

Los dolores de cabeza y las migrañas pueden ser causados por una variedad de factores, que incluyen la genética, los desencadenantes ambientales y las elecciones de estilo de vida. Algunos de los factores de riesgo más comunes de dolores de cabeza y migrañas incluyen:

Factores de riesgo cardiovascular: Las investigaciones han demostrado que la migraña con aura (MA) actúa como un factor de riesgo para diversas enfermedades cardiovasculares, tales como el accidente cerebrovascular isquémico, el infarto de miocardio, la angina y vasculopatías. (Winsvold, 2011)

Los pacientes que sufren migraña, ya sea episódica o crónica, también muestran una mayor prevalencia por factores de riesgo cardiovascular desfavorables, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad. (Schramm, 2021)

Uso excesivo de medicamentos para la migraña aguda: es un factor de riesgo modificable que puede contribuir al desarrollo de migraña crónica. Esto puede ocurrir si se utilizan los medicamentos con frecuencia, si se toman altas dosis de analgésicos o se combinan varios medicamentos simultáneamente. Además, el tratamiento ineficaz de la migraña aguda puede aumentar la probabilidad de que la migraña evolucione a una forma crónica. Factores previamente mencionados como la depresión, la obesidad y los eventos estresantes también son modificables y su control o tratamiento pueden disminuir el riesgo de progresión a migraña crónica. (May, 2016)

Tabaquismo: es un factor de riesgo para la migraña, ya que se ha observado que tanto los fumadores actuales como los exfumadores tienen un mayor riesgo de experimentar migrañas en comparación con quienes nunca han fumado. (Schramm, 2021)

Consumo de alcohol: también puede ser un factor de riesgo para la migraña; sin embargo, algunas investigaciones sugieren que el consumo moderado de alcohol podría, en realidad, disminuir la prevalencia de migrañas. La actividad física puede desempeñar un papel dual, actuando tanto como factor de riesgo como protector para la migraña. Se ha demostrado que realizar ejercicio intenso durante 1 a 2 horas por semana disminuye el riesgo de migraña en comparación con la falta de actividad física. (Hagen, 2018)

Sexo y edad: El sexo femenino y la edad son factores de riesgo no modificables para la migraña, con dos períodos significativos de mayor prevalencia, entre los 18 y 29 años y entre los 40 y 49 años. (Schramm, 2021)

Aunque no todos los factores de riesgo son modificables, reconocer y tratar o controlar aquellos que sí son modificables, puede contribuir a disminuir el riesgo de migraña crónica. (May, 2016)

#### *Cuadro clínico*

Los síntomas del aura migrañosa pueden ser impactantes y, en ocasiones, muy inquietantes para los pacientes. Aunque la mayoría de las personas con migraña nunca experimentan aura, se ha prestado considerable atención a este fenómeno. Solo el 15% de los pacientes presenta la clásica y lenta progresión de los síntomas, mientras que alrededor del 25% experimenta alteraciones menos específicas que afectan todo el campo visual. Algunos estudios han determinado que la velocidad de progresión de estos síntomas es de aproximadamente 3 mm/min, que coincide con la tasa de extensión de oligoemia observada en estudios sobre el flujo sanguíneo cerebral durante el aura.

Un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) en migrañas espontáneas demostró una oligoemia bilateral extendida, confirmando la existencia de este fenómeno en quienes sufren de migraña. Es relevante que el dolor de cabeza comienza mientras el flujo sanguíneo aún está reducido, lo que sugiere que la vasodilatación no es la causa principal del dolor. (American Headache Society, 2018).

El cuadro clínico de la migraña es altamente variable y puede presentarse con diferentes signos y síntomas. Estos pueden incluir síntomas autonómicos craneales (CAS), alodinia cutánea, sensibilidad a ciertos olores (osmofobia), dolor pulsante y una mayor sensibilidad al movimiento. En un estudio por Danno et al, se observó que el 42,4% de los pacientes con migraña experimentaban síntomas autonómicos.

Además, la sensibilización central parece tener un papel más significativo que la sensibilización periférica en la aparición de estos síntomas autonómicos. (Danno, 2020)

### *Diagnóstico*

El diagnóstico de dolores de cabeza y migrañas puede ser un desafío debido a la variedad de síntomas y tipos de dolores de cabeza y migraña. Sin embargo, existen varios métodos y herramientas disponibles para ayudar a diagnosticar dolores de cabeza y migrañas.

Este diagnóstico, generalmente se basa en los criterios de la Clasificación Internacional de Cefaleas. Sin embargo, no todos los médicos están bien familiarizados con dichos criterios, lo que lleva a un subdiagnóstico significativo en la práctica clínica diaria y, en consecuencia, a tratamientos inapropiados. Para intentar corregir este problema, se han desarrollado varios instrumentos destinados a mejorar el diagnóstico de la migraña, identificar las alteraciones psicológicas asociadas, medir la carga de la enfermedad y la discapacidad, y evaluar la disminución en la calidad de vida provocada por los ataques de dolor. (Celik, 2014)

Algunos de estos instrumentos y encuestas son las siguientes: el ID Migraine, un test de 3 preguntas validado en atención primaria para facilitar un diagnóstico rápido de migraña; el cuestionario MIDAS, que evalúa la incapacidad provocada por los ataques de migraña; y el HIT-6, que mide el impacto de las cefaleas en la calidad de vida de los pacientes y la gravedad del dolor.

A pesar de la disponibilidad de estos instrumentos, es esencial seleccionarlos e interpretarlos correctamente para realizar diagnósticos más rápidos y precisos. Esto

permitirá iniciar el tratamiento adecuado para los pacientes afectados, ayudándoles a manejar mejor su condición y a reintegrarse a su vida diaria sin sufrir consecuencias significativas. (Yang, 2010)

Es fundamental establecer uniformidad en los lineamientos para el manejo de la cefalea tensional y la migraña, debido a que existe una amplia variabilidad en la práctica clínica en cuanto a su tratamiento. Esta falta de asierto diagnóstico, provoca que los pacientes que padecen estas condiciones, vivan con un temor constante a nuevos episodios. Al no recuperar su salud, se ven impedidos a retomar sus actividades diarias, lo que afecta negativamente su entorno social, laboral y familiar, deteriorando cada vez más su calidad de vida. (Gómez-Otálvaro, 2015)

Otros sistemas que pueden ayudar en el diagnóstico de cefalea son los prototipos de diagnóstico en línea, donde los mismos pacientes pueden detectar, tras una serie de preguntas, el tipo de cefalea que padecen.

Este sistema ofrece a los usuarios una interfaz sencilla para identificar el tipo de dolor de cabeza o migraña que sufren. Consta de 16 preguntas que el usuario debe responder eligiendo entre las opciones proporcionadas, y genera un informe diagnóstico basado en las respuestas, incluyendo una lista de opciones de tratamiento; sin embargo, al obtener el resultado, se le recomienda asistir con su médico de atención primaria para un mejor abordaje y tratamiento individualizado. Las preguntas están diseñadas para identificar diversos síntomas y ayudar a determinar el tipo específico de dolor de cabeza o migraña. Utiliza la técnica de Red Neural Artificial para proporcionar el diagnóstico más preciso para el usuario. (Celik, 2014).

A pesar de los avances en tecnología y en inteligencia artificial, el diagnóstico de la migraña y la cefalea es aún más preciso cuando lo realiza un profesional de la salud. Un artículo de revisión de la Doctora Rebecca Burch aborda los desafíos en el diagnóstico, incluyendo el reconocimiento de la migraña con aura, y ofrece un resumen de las opciones de tratamiento no farmacológico, agudo, de rescate y preventivo para la migraña, así como para la cefalea tensional. El artículo subraya que, debido a las dificultades diagnósticas que presentan estas enfermedades, la migraña a menudo no es infradiagnosticada. Además, menciona que los obstáculos

para un tratamiento adecuado incluyen la falta de acceso a proveedores, diagnósticos incorrectos y la omisión de la prescripción de terapias agudas y preventivas. (Burch, 2018)

Roberto Teggi y colaboradores, en el año 2018, equipo llevaron a cabo un estudio observacional transversal para examinar las características clínicas asociadas con la migraña en individuos con migraña vestibular (VM). El estudio reveló que la migraña se manifestó a una edad promedio de  $21,8 \pm 9$  años y que en el 79,1% de los casos, la duración de la crisis de dolor fue menor a 24 horas. Los síntomas que acompañaron a las migrañas, en orden de frecuencia, fueron: náuseas (79,9%), fonofobia (54,5%), fotofobia (53,8%), vómitos (29%) y aturdimiento (21,1%). El 25,4% de los participantes reportó auras visuales u otros tipos de auras. Además, el 67,4% de los sujetos indicó un historial familiar de migraña, mientras que el 52,3% mencionó la presencia de síntomas precursores de migraña. (Teggi, 2018)

En resumen, el diagnóstico de cefalea y migraña se puede realizar a través de un sistema online, diagnóstico clínico por parte de un profesional sanitario o mediante un estudio observacional transversal. Es importante reconocer los síntomas y tipos de dolores de cabeza para brindar opciones de tratamiento adecuadas.

### *Tratamiento*

El tratamiento del dolor de cabeza y la migraña puede involucrar tanto abordajes farmacológicos como no farmacológicos. Los tratamientos farmacológicos abarcan medicamentos preventivos y agudos: los preventivos se utilizan para disminuir la frecuencia y la intensidad de los ataques de migraña, mientras que los agudos se emplean para aliviar los síntomas durante un episodio de migraña. Por otro lado, las intervenciones no farmacológicas incluyen enfoques psicológicos y conductuales, como la terapia cognitivo-conductual y la terapia de atención plena, que han demostrado ser efectivos en el tratamiento del dolor de cabeza. (Diener, 2020) (Burch, 2018) Además, se ha comprobado que el magnesio suplementario juega un papel en la patogénesis y el tratamiento de la migraña. (Dolati, 2019)

Los analgésicos opioides a menudo se usan de manera excesiva para tratar el dolor de cabeza, sin embargo, deberían ser evitados debido a su potencial para causar resistencia, interacciones medicamentosas y toxicidad por serotonina. (Ansari, 2016)

## Antecedentes específicos

Múltiples estudios han investigado alteraciones anatómicas, metabólicas y de conectividad a través de métodos de imagen como la resonancia magnética (MRI) en pacientes con dolor de cabeza y migraña. A continuación, se presentan algunos hallazgos clave de estudios recientes:

En 2022, Yajuan Wang del Departamento de Neurología del Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, descubrió que las características y los cambios en la conectividad funcional en reposo, obtenidos mediante resonancia magnética funcional (fMRI), pueden diferenciar la migraña de la cefalea tensional.

El estudio empleó la Evaluación Cognitiva de Montreal, la Escala de Ansiedad Autoevaluada, la Escala de Depresión Autoevaluada y el análisis de la conectividad funcional en reposo para evaluar la cognición, la ansiedad y la depresión en grupos de controles sanos, pacientes con migraña y aquellos con cefalea tensional. Los resultados indicaron que los pacientes con migraña obtenían puntuaciones más bajas en la evaluación cognitiva y puntuaciones más altas en la escala de ansiedad en comparación con los controles sanos. (Wang Y. , 2022)

Ese mismo año, Xiao Wang del Hospital Universitario de Chengdu descubrió que los pacientes con migraña sin aura presentaban patrones alterados en la dinámica de la actividad cerebral a lo largo de diversas escalas de tiempo. Utilizando la entropía multiescala para examinar los patrones y la complejidad cerebral en cinco escalas de tiempo distintas, el estudio reveló que estos pacientes mostraban una mayor complejidad cerebral, especialmente en la red sensoriomotora. (Wang X. , 2022)

Los estudios centrados específicamente en espectroscopía por resonancia magnética de protones, han encontrado múltiples alteraciones en los metabolitos expresados en el tejido cerebral; dichas alteraciones pueden variar dependiendo de la región cerebral estudiada, así como el teslaje del equipo utilizado, la técnica de procesamiento de la

espectroscopía, la localización del volumen de interés (univóxel o multivóxel), así como el tiempo de eco y tipo de antena utilizados.

Por ejemplo, Wei Wang y Wueyan Zhang del Hospital Tiantan en Beijing, descubrieron que hay alteraciones metabólicas en el núcleo dentado y en la sustancia gris periacueductal, con niveles alterados de ácido gamma-aminobutírico y glutamato/glutamina en pacientes con migraña episódica y crónica. (Wang W. , 2022)

De manera similar, Kuan-Lin Lai de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Yang-Ming, reportó que los pacientes con migraña crónica presentan niveles reducidos de N-acetilaspártato (NAA) en la corteza occipital, los tálamos bilaterales y la corteza del cíngulo anterior. Estas áreas son clave en la vía de señalización tálamo-cortical, vía que se ha relacionado con la percepción del dolor, la hiperexcitabilidad cortical y la progresión de la enfermedad en comparación con los controles sanos.

Los autores destacan que el NAA se sintetiza tanto en el citoplasma celular como en las mitocondrias, por lo que la disminución de NAA en estos pacientes podría interpretarse también como un signo de disfunción mitocondrial. (Lai K.-L. , 2020)

Este metabolito sirve como un indicador de la integridad y viabilidad neuronal. En 2022, Olivia Grech de la Universidad de Birmingham, realizó un estudio sobre las alteraciones en el flujo metabólico y la función mitocondrial en la migraña. Su investigación descubrió cambios significativos en los niveles de varios metabolitos, como lactato, glutamato y GABA en el cerebro de pacientes con migraña en comparación con controles sanos. Entre estos metabolitos, el lactato es el más relevante, ya que se ha demostrado que actúa como una importante molécula de señalización involucrada en la regulación de la plasticidad neuronal, la excitación y la homeostasis. (Grech, 2022)

También se han investigado las alteraciones en las vías sensoriales asociadas con la migraña. En un estudio realizado por Noemi Meylakh en la Universidad de Sydney, se utilizaron imágenes de transferencia de magnetización e imágenes ponderadas por difusión para examinar posibles cambios microestructurales en pacientes con dolor de cabeza primario, cuyos tejidos cerebrales parecen normales en la resonancia magnética convencional. El objetivo era explorar la relación entre las alteraciones en las cortezas visual, auditiva, olfativa, gustativa y somatosensorial durante los episodios de migraña.

El estudio descubrió que los pacientes con dolores de cabeza primarios presentaban una menor relación de transferencia de magnetización y valores más altos de coeficiente de difusión aparente en ciertas regiones de interés, en comparación con los voluntarios sanos. (Meylakh, 2022)

Un estudio comparable realizado por Chae Hyeon Lee en el Colegio de Medicina de la Universidad Nacional de Seúl, empleó gradientes funcionales cerebrales para identificar alteraciones corticales y subcorticales en pacientes con migraña episódica. Los resultados mostraron diferencias significativas en los vectores propios entre los pacientes con migraña y los controles sanos, especialmente en las cortezas sensorial/motora y límbica. Además, el estudio destacó importantes cambios en la amígdala. (Lee, 2022)

De manera similar a los estudios realizados con resonancia magnética y espectroscopía, se han llevado a cabo investigaciones utilizando otros métodos de imagen, como el 18FDG-PET, en el Instituto de Investigación Vall d'Hebron. Estos estudios revelaron que los pacientes con migraña crónica presentan un metabolismo reducido de glucosa en varias áreas del cerebro, incluyendo la corteza prefrontal, el lóbulo temporal inferior, el polo temporal, la región occipital lateral izquierda y la ínsula bilateral, en comparación con los controles sanos. (Torres-Ferrus, 2021)

En el caso de los pacientes pediátricos, el estudio retrospectivo realizado por Alessia Guarnera en el Hospital Infantil Bambino Gesù demostró, mediante resonancia magnética, que los niños y adolescentes de entre 6 y 18 años pueden experimentar una reducción en el índice de girificación en los lóbulos temporales, especialmente en el lado izquierdo y con predominio en el sexo femenino. Además, se observaron alteraciones tempranas en el grosor de la corteza en las regiones frontal, temporal y la ínsula posterior. Por lo tanto, el estudio anatómico de estas áreas cerebrales resulta tan crucial como el análisis metabólico. (Guarnera, 2021)

Por último, es interesante mencionar que también existen estudios longitudinales que evalúan los cambios en la conectividad funcional y las activaciones cerebrales inducidas por el dolor en pacientes con migraña antes y después del tratamiento farmacológico, específicamente con anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) efectivo para la prevención de la migraña.

Un ejemplo es el estudio llevado a cabo por Todd Schwedt en el Departamento de Neurología de la Clínica Mayo, que descubrió que el tratamiento con Erenumab provocó reducciones significativas en las activaciones cerebrales inducidas por el dolor en varias áreas, como la ínsula, los tálamos bilaterales, la corteza somatosensorial, el polo temporal, el giro supramarginal y el hipotálamo. Este último, en particular, juega un papel crucial en la generación de los episodios de migraña. (Schwedt, 2022)

La espectroscopía por resonancia magnética (RM) ayuda con la evaluación de áreas específicas del cerebro, previamente seleccionadas por el médico o técnico, mediante volúmenes de interés determinados en relación con una variedad de metabolitos, ya sea en términos relativos o absolutos. La cantidad de metabolitos que se puede medir en el estudio está influenciada por la potencia del campo magnético del equipo y por la secuencia utilizada. (Mascalchi, 2020)

Hoy en día la espectroscopía muestra grandes ventajas ya que se encuentra disponible en la mayoría de equipos de RM y están relativamente basados en adquisición de datos estandarizados y simples, con protocolos que ya son parte rutinaria de un estudio de RM. (Öz, 2016)

Se mencionarán únicamente modalidades de espectroscopía mediante protones de  $^1\text{H}$  que pueden ser realizadas con equipos estándar. Sin embargo, es importante saber que existen otros métodos de espectroscopía como  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{17}\text{O}$  que pueden proporcionar información mucho más detallada de los aspectos metabólicos de la neurodegeneración y otras enfermedades neurológicas. Algunas de estas modalidades han sido validadas para su uso moderno en criterios diagnósticos, mientras que otros aún requieren de validación y estudios clínicos. (Öz, 2016)

En entidades como la cefalea y la migraña, en la gran mayoría de los pacientes no existen cambios morfológicos detectables mediante imágenes convencionales, por lo tanto, la obtención de biomarcadores puede ser sensible para detectar cambios en la composición química y alteraciones en la densidad celular, subcelular y molecular, así como medir la eficacia de fármacos de manera objetiva y rápida.

N-acetyl-aspartato (NAA): “marcador neuronal”; indicador de viabilidad e integridad neuronal (Mascalchi, 2020) (59). Con este marcador, se puede definir el número de neuronas viables y axones en cualquier región pre-seleccionada del cerebro humano. En un volumen en específico, el NAA predice y documenta la progresión, así como respuesta en las enfermedades neurodegenerativas. (Öz, 2016)

Se ha reportado disminución de los niveles séricos de NAA en pacientes con migraña, comparado con pacientes con cefalea de tipo tensional o con controles sanos. (Lai T.-H. , 2012)

Componentes que contienen colina (Cho): indicadores de metabolismo de membrana (Mascalchi, 2020)

Myo-Inositol (ml): marcador de activación glial, por lo tanto, es un marcador de lesión neuronal y degeneración (Mascalchi, 2020)

Creatina total (Cr): reflector del metabolismo energético del cerebro. La concentración de creatina se mantiene estable en el tejido cerebral sano con metabolismo energético intacto, y por lo tanto, es frecuentemente utilizado como referencia para comparaciones con las regiones anatómicas alteradas (Mascalchi, 2020)

NAA/Cr: generalmente considerado como un marcador neuronal, viéndose reducido en condiciones donde existe pérdida neuronal o disfunción, así como niveles elevados de dicho índice que pueden sugerir hipertrofia neuronal. Su valor aproximado es de  $1.45 \pm 0.21$ . (Lai T.-H. , 2012)

Cho/Cr: marcador indirecto de mielinización y de metabolismo de la membrana celular. (Lai T.-H. , 2012) Su valor aproximado es de  $0.67 \pm 0.14$ . (Dehghan, 2020)

NAA/Cho: marcador viabilidad neuronal e integridad de la membrana celular. Su valor aproximado es de  $5.2 \pm 1.7$ . (Simmons, 1998)

## Planteamiento del problema

La cefalea y migraña son enfermedades complejas con gran variedad de síntomas neurológicos y sistémicos con alta prevalencia en nuestro país, siendo uno de los motivos de consulta más comunes por el cual las personas acuden a los servicios médicos, pudiendo afectar en cualquier momento hasta el 50% de la población general y ocasionar niveles de incapacidad sustanciales, no sólo a los pacientes y sus familias, sino a la sociedad como un todo, convirtiendo a las cefaleas y migrañas un desafío diario para los médicos; por esto, es de vital importancia la investigación y aplicación de nuevos métodos diagnósticos que apoyen al diagnóstico y auxiliien al manejo oportuno e individualizado de los pacientes que las padecen. Por tal motivo, el presente estudio plantea responder a la pregunta ¿Qué cambios metabólicos existen a la aplicación de espectroscopía por resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña?

## Justificación

La cefalea, la migraña y su impacto social son altamente prevalentes y crean la necesidad de diagnóstico oportuno para brindar una atención integral a quienes las padecen así como su tratamiento.

La espectroscopía por resonancia magnética es una modalidad de apoyo diagnóstico que no emite radiación ionizante y puede detectar alteraciones metabólicas en diferentes regiones del cerebro que podría contribuir a mostrar un panorama más completo en cada paciente, además de permitir el seguimiento y demostrar cambios metabólicos post-tratamiento y de esta manera, evidenciar la eficacia o falla del fármaco implementado.

La finalidad es proporcionar al clínico un auxiliar diagnóstico para lograr un mejor abordaje y una toma de decisión adecuada referente a la valoración, tratamiento y seguimiento individualizado.

## Hipótesis

H1: Hay alteraciones metabólicas en espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña del Hospital Universitario de Puebla.

H0: No hay alteraciones metabólicas en espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña del Hospital Universitario de Puebla.

## Objetivo

### Objetivo general

- Conocer las alteraciones metabólicas en espectroscopia por resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña del Hospital Universitario de Puebla.

### Objetivo específico

- Describir el género más afectado por cefalea y migraña en el Hospital Universitario de Puebla.
- Conocer la alteración metabólica más frecuente.
- Enlistar la alteración más frecuente por grupo de edad.

## Material y métodos

### Tipo y características del estudio

#### *Tipo de estudio.*

#### a. Descriptivo.

#### *Características del estudio.*

#### b. Prospectivo, de campo, homodémico, transversal y unicéntrico.

### Ubicación temporal

El presente trabajo de investigación se realizará en los meses de septiembre a enero del año 2023 en el Hospital Universitario de Puebla.

### Estrategia de trabajo

Se captan pacientes que acuden a la unidad de resonancia magnética del Hospital Universitario de Puebla, referidos desde el servicio de Neurología de la institución para la realización de resonancia magnética de cráneo con diagnóstico de cefalea y migraña. Se realiza cuestionario previo al paciente en búsqueda de materiales externos e internos que puedan ser peligrosos y/o interfieran con la adquisición del estudio; se explica al paciente el procedimiento de adquisición de resonancia magnética; una vez que el paciente no tiene dudas relacionadas con implantes o dispositivos metálicos que contraindique el estudio, puede ingresar a la sala. Se posiciona al paciente en decúbito supino con el cráneo en dirección hacia el gantry, se coloca antena y audífonos aislantes de sonido, proporcionando botón de alerta explicándole su funcionamiento y una vez comentadas las indicaciones se procede a adquirir las imágenes, realizando control de calidad de cada secuencia. Al concluir el protocolo planeado se da por concluido el estudio. Posteriormente, se evalúan imágenes y se procesan datos de espectroscopia para su posterior captura en la base de datos digital y realización de la estadística descriptiva.

## Marco muestral

### *Universo de estudio*

Pacientes con diagnóstico de cefalea y migraña.

### *Sujetos de estudio*

Pacientes con diagnóstico de cefalea y migraña que sean enviados al servicio de imagenología para realizarse una resonancia magnética.

## Criterios de selección

### *Criterios de inclusión*

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de cefalea y migraña.
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de cefalea con banderas rojas o migraña (especificado por el médico neurólogo que refiere al paciente al servicio de resonancia magnética).

### *Criterios de exclusión*

- Pacientes con patologías que alteren la estructura del sistema nervioso central.
- Pacientes con enfermedades de cualquier índole que puedan generar una confusión en los hallazgos.

### *Criterios de eliminación*

- Pacientes que no toleren el estudio de resonancia magnética (claustrofobia, cefalea al momento del estudio, intolerancia al ruido).

## Diseño y tipo de muestreo

Se realizará la secuencia de espectroscopía a todos los pacientes referidos al servicio de resonancia magnética por cefalea y/o migraña, especificado por el médico tratante en la solicitud.

## Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra será calculado por el número total de pacientes que cumplan con los criterios de selección y se utilizará la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra en poblaciones finitas:

El tamaño de la muestra será dado con base en la siguiente fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- n= Tamaño de la muestra buscado.
- N= Tamaño de la población o universo.
- Z= Parámetro estadístico que depende del nivel de confianza.
- e= Error de estimación máximo aceptado.
- p= Probabilidad de que ocurra el evento estudiado.
- q= (1-p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado.

## Definición de variables

Variable.	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valores
Sexo	Cualitativa	Grupo al que pertenecen los seres humanos exclusivamente biológico	H: Hombre M: Mujer	Dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha actual	Edad proporcionada por el paciente	Nominal	De 18 años en adelante
Diagnóstico	Cualitativa		Diagnóstico realizado por el departamento de Neurología de acuerdo al cuestionario HIT6.	Dicotómica	Migraña Cefalea
Hallazgos en la RM	Cualitativa			Nominal	Hallazgo encontrado
<u>Índices metabólicos</u>					
Cho/Cr	Cuantitativa	Marcador indirecto de mielinización y de metabolismo de la membrana celular		Nominal	$0.67 \pm 0.14$
NAA/Cr	Cuantitativa	Marcador de disfunción y/o hipertrofia neuronal		Nominal	$1.45 \pm 0.21$
NAA/Cho	Cuantitativa	Marcador de viabilidad neuronal e integridad de la membrana celular		Nominal	$5.2 \pm 1.7$

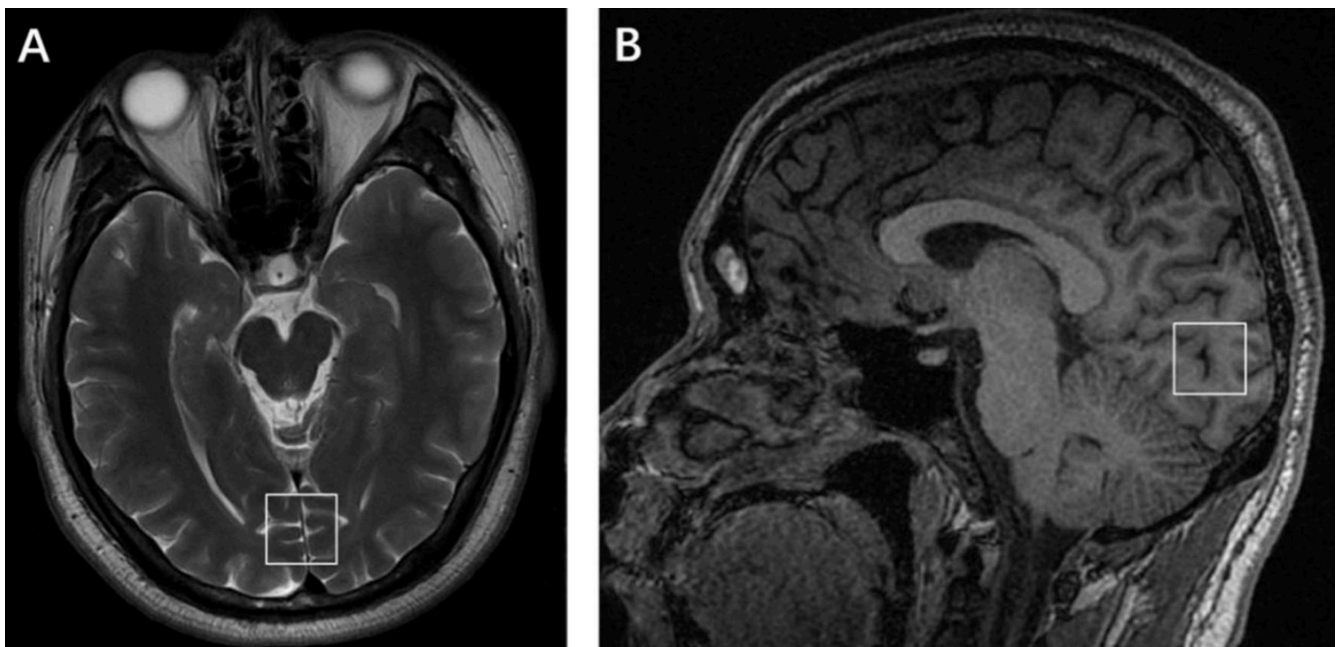
## Métodos de recolección de datos

El servicio de neurología referirá los pacientes diagnosticados con cefalea con banderas rojas y migraña en el tiempo de estudio del protocolo de investigación, se realizará una lista en donde se anotará el nombre, edad, género y el número de expediente. Se tomarán en cuenta pacientes tanto derechohabientes como no derechohabientes.

Posteriormente con dicha lista se revisarán los estudios de resonancia magnética de los pacientes a quienes se les haya realizado secuencia de espectroscopia para determinar los valores de los metabolitos a estudiar.

## Técnicas y procedimientos

Los pacientes serán evaluados con un escáner Philips MR Ingenia Prodiva 1.5-Teslas. Posterior a la explicación del estudio a realizar y con autorización de cada paciente, se procede a colocar antena de cráneo dS NVS Head Base Coil 1.5-T de 8 canales. La sesión de RM consistirá en imágenes convencionales ponderadas en T1, T2, FLAIR y DWI, para asegurarse que los participantes no tengan lesiones intracraneales (en caso de encontrar alguna lesión, el paciente será eliminado), así como imágenes adicionales ponderadas en 3D-ToF, eco de gradiente, T1 con contraste y espectroscopia. Se realizará un escaneo de alta resolución ponderado en T1 para el posicionamiento preciso del vóxel. La espectroscopía por RM de  $^1\text{H}$  se adquirirá en modo univóxel en secuencia PRESS (point-resolved spectroscopy), con tiempo de eco (TE) corto de 31ms y tiempo de repetición (TR) de 1,500 ms, colocando el volumen de interés (VOI) o vóxel en el lóbulo occipital, incluyendo únicamente sustancia gris y blanca, evitando otro tipo de tejidos como hueso, tentorio y LCR.



*\*Colocación del vóxel*

## Análisis de datos

Cuando se concluya la elaboración de la base de datos en el programa Microsoft Excel entonces se procederá a realizar una copia de la información en el procesador IBM SPSS versión 25 para realizar la estadística correspondiente.

En el procesador de datos se cambiará el lenguaje de numérico a alfanumérico y se le dará un valor a cada variable.

Para la estadística descriptiva se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión que incluyen media, moda, mediana, mínimo, máximo y desviación estándar.

## Logística

### Recursos humanos

- Residente de último año de imagenología.
- Asesor metodológico.
- Asesor experto.

### Recursos materiales

- Resonador Phillips PRODIVA (derechos reservados) de 1.5 Teslas.
- Sistema PACS (derechos reservados).
- Impresora, Laptop y artículos variados de papelería y oficina (hojas blancas, bolígrafo, lápiz, goma, corrector).

### Recursos financieros

Por las características del protocolo no es necesario patrocinador externo.

### Cronograma de actividades

No.	Actividad.	Meses.					
		Mes 1	Mes 2.	Mes 3.	Mes 4.	Mes 5.	Mes 6.
1.	Desarrollo técnico y aprobación.	x					
2.	Recolección de datos.		x	x			
3.	Procesamiento de los datos.				x		
4.	Análisis de la información.				x		
5.	Redacción del informe final.					x	
6.	Elaboración del artículo.						x

Diagrama de Gantt

No.	Actividad.	Meses.					
		Mes 1	Mes 2.	Mes 3.	Mes 4.	Mes 5.	Mes 6.
1.	Desarrollo técnico y aprobación.						
2.	Recolección de datos.						
3.	Procesamiento de los datos.						
4.	Análisis de la información.						
5.	Redacción del informe final.						
6.	Elaboración del artículo.						

### REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD

Título segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

CAPÍTULO I. Disposiciones Comunes.

ARTÍCULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTÍCULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica. Contará con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, en caso de incapacidad legal. Deberá ser realizada por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud. Deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el investigador principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación.

ARTÍCULO 15.- Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

ARTÍCULO 21.- Para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa.

ARTÍCULO 22.- El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá ser elaborado por el investigador principal, indicará los nombres, direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación, ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

### CAPÍTULO III

De la investigación con isótopos radiactivos y dispositivos y generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas

ARTÍCULO 89.- Las investigaciones que impliquen el uso de isótopos radiactivos y dispositivos generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas en seres humanos para fines médicos, deberán realizarse de conformidad con las leyes, reglamentos y demás disposiciones jurídicas aplicables.

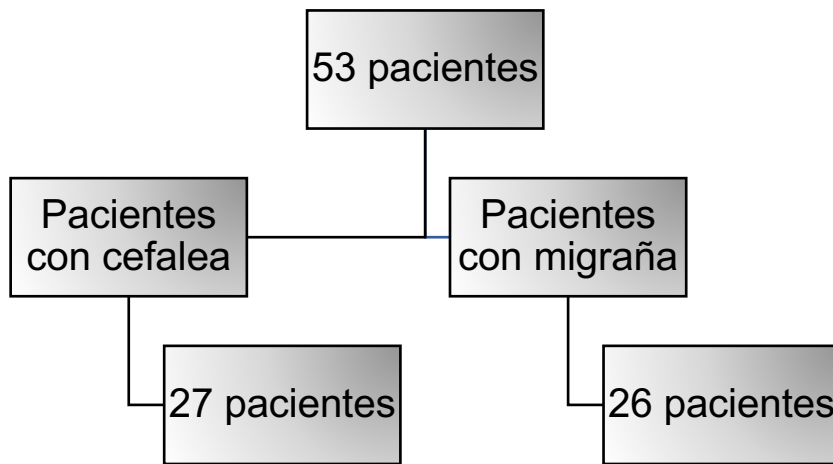
ARTÍCULO 90.- En las instituciones de salud donde se realicen las investigaciones a que se refiere este Capítulo, el Comité de Bioseguridad vigilará que para cada estudio se autorice a la persona responsable de la seguridad radiológica por parte de la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias, para el cumplimiento de los requisitos y obligaciones que deriven como encargado de la seguridad radiológica.

ARTÍCULO 91.- La persona responsable a la que se alude en el artículo anterior deberá: I. Definir, implantar y vigilar el cumplimiento de las medidas de seguridad radiológica y física.

ARTÍCULO 92.- El personal involucrado directa o indirectamente en las investigaciones a que se refiere este Capítulo, deberá estar adecuadamente informado por la persona responsable de la seguridad radiológica, sobre los riesgos a la salud que representan las dosis de radiación a las que se expone, así como conocer los principios básicos de protección radiológica, como son: blindaje, tiempo de exposición, distancia y control de la contaminación y desechos radiactivos, entre otros, con el objeto de que se garantice un conocimiento preciso de las medidas de protección radiológica que asegure la bioseguridad de los procedimientos utilizados en la investigación, con la participación que corresponda a la Secretaría de Energía.

## Resultados

Se estudiaron a 53 pacientes con diagnóstico de cefalea y/o migraña, agrupándolos de acuerdo a su diagnóstico posterior a la revisión por su Médico Neurólogo, encontrando un total de 27 pacientes con cefalea y 26 con migraña.



### Características generales de la población

La edad mínima de los pacientes incluidos en este estudio fue de 18 años, una máxima de 85 años y una media de 55.9 años. Los rangos de edad fueron de 18 a 30 años con un 17%, 31 a 50 años con un 17%, 51 a 70 años con un 39.6% y >70 con un 26.4%.

Variable	
Edad*	Frecuencia (%)
18-30	17%
31-50	17%
51-70	39.6%
>70	26.4%

Se observó una mayor participación de pacientes del sexo femenino representando el 73.6%.

Variable	
Sexo*	Frecuencia (%)
Femenino	73.6%
Masculino	26.4%

### Estadísticos descriptivos

Se procesaron los datos con nuestros principales metabolitos para generar los índices más relevantes de acuerdo a la bibliografía para su posterior comparación, ya que estos ratios son más estables que los metabolitos por separado, debido a que estos últimos varían de acuerdo los diferentes tipos de adquisición, diferentes equipos y diferentes secuencias utilizadas, mientras que los índices se mantienen estables y pueden ser reproducibles en equipos estándares.

Los índices metabólicos generados fueron Colina/Creatina, N-acetil aspartato/Creatina y N-acetil aspartato/Colina. El ratio Cho/Cr mostró un mínimo de 0.02, máximo de 1.23, una media de 0.46 y una desviación estándar de 0.15. El ratio NAA/Cr arrojó valores mínimos de 1.49, máximos de 2.30, una media de 1.84 y desviación estándar de 0.18. El ratio de NAA/Cho tuvo un comportamiento mínimo de 0.33, un máximo de 4.98, una media de 3.54 y una desviación estándar de 0.76.

Índices metabólicos				
	Media	DE	Mínimo	Máximo
Cho/Cr	0.46	0.15	0.02	1.23
NAA/Cr	1.84	0.18	1.49	2.30
NAA/Cho	3.54	0.76	0.33	4.98

Prueba de Chi-cuadrada de ratio **Cho/Cr** en migraña

En la prueba cruzada del ratio colina/creatina, el 55% (n=24) de los participantes con diagnóstico de migraña, presentaron valores anormales en dicho índice, y solamente el 20% arrojaron valores normales; derivado de lo anterior, se encontró una relación estadísticamente significativa con un P=0.041

<b>Cho/Cr</b>	<b>Normal</b>		<b>Anormal</b>		<b>P*</b>
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Migraña</b>					<b>0.041</b>
<b>No</b>	8.0	80.0	19.0	44.2	
<b>Sí</b>	2.0	20.0	24.0	55.8	

(Se considera "significativo" un P valor menor a 0.05 para la prueba estadística Chi-cuadrada)

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.164 <sup>a</sup>	1	.041		

Prueba de Chi-cuadrada de ratio **NAA/Cr** en migraña

En la prueba cruzada del ratio N-acetil aspartato/creatina, el 49% (n=24) de pacientes con migraña presentó valores anormales de dicho índice; sin embargo, el 51% (n=25) de pacientes sin diagnóstico de migraña también arrojó valores anormales; debido a lo descrito, este ratio no muestra una relación estadísticamente significativa con un P=0.696

<b>NAA/Cr</b>	<b>Normal</b>		<b>Anormal</b>		<b>P*</b>
<b>Migraña</b>	Frecuencia	%	Frecuencia	%	<b>0.969</b>
<b>No</b>	2.0	50.0	25.0	51.0	
<b>Sí</b>	2.0	50.0	24.0	49.0%	

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.002 <sup>a</sup>	1	.969		

Prueba de Chi-cuadrado de ratio **NAA/Cho** en migraña

En la prueba cruzada del ratio N-acetil aspartato/colina, el 61% (n=17) de pacientes con migraña presentó valores normales de dicho índice, y únicamente el 36% (n=9) mostró valores anormales; asimismo, el 64% (n=16) de pacientes con cefalea cuenta con valores anormales, por lo que este ratio muestra una relación estadísticamente no significativa con un P=0.072, ya que la mayoría de pacientes que sí presentan diagnóstico de migraña, no muestra alteraciones metabólicas.

<b>NAA/Cho</b>	<b>Normal</b>		<b>Anormal</b>		<b>P*</b>
<b>Migraña</b>	Frecuencia	%	Frecuencia	%	<b>0.072</b>
<b>No</b>	11.0	39.0	16.0	64.0%	
<b>Sí</b>	17.0	61.0	9.0	36.0%	

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.228 <sup>a</sup>	1	.072		



## Discusión

Nuestro estudio se enfocó en conocer las alteraciones metabólicas en pacientes con cefalea y con migraña, sin alteraciones morfológicas preexistentes y que fueron previamente diagnosticados por el departamento de Neurología.

Dicho estudio fue realizado con espectroscopía mediante protones de  $^1\text{H}$  por resonancia magnética, que si bien no está disponible en todos los centros de salud, puede ser realizada con equipos estándar, y por lo tanto, puede ser reproducible.

En 2021, Zhang Luping et al., en Hangzhou, China, relizaron un estudio de investigación en el cual incluyeron 19 pacientes con migraña sin aura, 6 de ellos analizados durante el ataque y 13 en el periodo interictal, así como 13 pacientes sanos. Se realizó espectroscopía enfocada en el lóbulo occipital, encontrando que los pacientes evaluados durante el periodo interictal mostraron un índice colina/creatina disminuido en comparación con los otros dos grupos. Este ratio, fue correlacionado positivamente con la frecuencia de los ataques de migraña, por lo que sugieren que existen diferentes estados patofisiológicos entre las etapas de cada crisis, siendo así la disfunción neuronal un factor predisponente para el inicio del ataque de migraña, junto con estrés oxidativo e inflamación.

En comparación con nuestro estudio, los pacientes fueron evaluados sin síntomas al momento de la adquisición de las secuencias, sin embargo, se hallan semejanzas en las alteraciones del índice colina/creatina, encontrando disminución de sus valores, lo que pudiera sugerir alteraciones metabólicas incluso durante los periodos asintomáticos.

En 2012, Lai Tzu-Hsien et al., en Taipei, Taiwan, se realizó un estudio para determinar los hallazgos por espectroscopia en el tallo cerebral en 53 pacientes con migraña crónica, 19 con migraña episódica y 16 controles sanos, encontrando que los pacientes con migraña episódica mostraron un índice más alto de NAA/Cr, esta elevación pudiera sugerir hipertrofia neuronal en el puente en esta etapa de la enfermedad. Sin embargo, también puede existir una disfunción progresiva de la región del puente, de migraña episódica hacia migraña crónica, ya que los niveles de NAA/Cr disminuyen con el aumento de la frecuencia del dolor y de la intensidad.

A diferencia del estudio mencionado, nuestro estudio se centró en la región anatómica occipital, en donde también se pudo demostrar la elevación consistente del índice NAA/Cr, lo que pudiera sugerir el aumento de dicho índice metabólico en diferentes regiones anatómicas del cerebro.

Por último, en el año 2020, Alireza Dehghan y colaboradores, evaluaron a 15 pacientes con migraña sin aura en el lóbulo occipital, tomando en cuenta metabolitos como NAA, Cr, Cho y Mi, en donde el índice NAA/Cr disminuyó significativamente en pacientes con migraña comparado con los controles. Asimismo, el índice Cho/Cr aumentó significativamente.

En nuestro estudio, el índice NAA/Cr mostró una elevación y el ratio Cho/cr disminuyó; sin embargo, como ya hemos mencionado, se evaluaron pacientes asintomáticos al momento del estudio, quienes además no fueron clasificados con un tipo de migraña ni cefalea específicos.

## Conclusiones

- Existen alteraciones metabólicas demostradas por espectroscopía en la región occipital tanto en pacientes con cefalea como con migraña durante el periodo asintomático.
- La espectroscopia muestra modificaciones metabólicas en los índices Cho/Cr, NAA/Cr y NAA/Cho en los grupos de pacientes estudiados.
- Los cambios metabólicos más específicos en pacientes con migraña fue la disminución en el índice Cho/Cr.
- La espectroscopía por resonancia magnética puede utilizarse como un apoyo diagnóstico y auxiliar en el seguimiento de los pacientes con cefalea y migraña.
- Esta prueba es reproducible ya que demostró resultados en equipos estándares desde 1.5T.



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE  
INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**Título del protocolo: “Alteraciones metabólicas por espectroscopia en resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña del Hospital Universitario de Puebla”**

Investigadora principal: Dra. Mariel EcheGARAY Jara

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica.

Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase con la libertad de externar sus dudas sobre cualquier aspecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO**

El estudio al cual se le invita a participar tiene como objetivo principal conocer y demostrar la existencia de alteraciones metabólicas en pacientes que hayan sido diagnosticados con cefalea y migraña por el departamento de Neurología.

**PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Si reúne las condiciones para participar en este protocolo y de aceptar participar se le realizarán las siguientes pruebas y procedimientos:

1. Se realizará un cuestionario previo en búsqueda de materiales externos e internos que puedan ser peligrosos y/o interferir con la adquisición del estudio.
2. Se le explicará a detalle el procedimiento de adquisición de resonancia magnética.
3. Si usted no tiene dudas relacionadas con implantes o dispositivos metálicos, así como dudas sobre el estudio, ingresará a la sala.
4. Se posicionará sobre la mesa, con el cráneo en dirección al equipo; se colocará una antena que obtendrá las imágenes del estudio, así como audífonos aislantes de sonido, además de un botón de alerta que usted podrá utilizar en caso de requerir asistencia.
5. El protocolo tendrá una duración aproximada de 35-45 min, durante los cuales usted deberá mantenerse quieto, con ojos y boca cerrada, respirando normal y tranquilamente.
6. Una vez terminado el estudio, se evaluarán las imágenes y se procesarán los datos obtenidos.

## **RIESGOS E INCONVENIENTES DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

El equipo de resonancia magnética y las antenas colocadas no representan riesgo alguno en el cuerpo ya que no emite radiación ionizante y no ocasiona efectos biológicos dañinos. En caso de contar con algún implante o dispositivo metálico, deberá especificarlo en el cuestionario previamente entregado, así como notificarlo al personal del departamento, tanto al técnico en resonancia como al médico radiólogo, quienes evaluarán el tipo de material y decidirán si es apto o no para la realización del estudio. En caso de presentar cualquier tipo de incomodidad o molestia, deberá notificarlo de inmediato al personal.

## **DERECHOS, RESPONSABILIDADES Y BENEFICIOS COMO PARTICIPANTE EN ESTE ESTUDIO**

Usted tiene derecho a no participar en este estudio de investigación en el momento en que usted lo decida.

Tiene derecho también a conocer el resultado del estudio realizado debidamente explicado por el médico que lo realizó.

En caso de no aceptar la invitación al estudio, no habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted y se procederá a realizar el estudio tal cual lo haya especificado en la solicitud su médico tratante.

Usted no deberá realizar gasto alguno durante el estudio.

No recibirá alguna remuneración económica por su participación.

En caso de que durante la realización del estudio se le encuentre alguna alteración anatómica, se realizarán las adquisiciones necesarias que puedan ser de utilidad de acuerdo al hallazgo en cuestión, y se describirá en la interpretación que será enviada a su médico tratante.

## **CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE LA INFORMACION**

Debe saber que sus datos personales recopilados durante esta investigación no podrán ser vistos o utilizados por otras personas ajenas al estudio ni podrán ser usados para propósitos diferentes a los que establece este documento.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_  
he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, sin difundir mi nombre ni información sensible. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Fecha: \_\_\_\_\_

**Firma del participante o representante legal:** \_\_\_\_\_

**Testigo:** \_\_\_\_\_

**(Nombre, firma y parentesco)**

**\*Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante)**

He explicado al Sr(a):

\_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si existe alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
**Firma del investigador**

**Fecha:** \_\_\_\_\_

## CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

**Título del protocolo: “Alteraciones metabólicas por espectroscopia en resonancia magnética en pacientes con cefalea y migraña del Hospital Universitario de Puebla”**

Investigadora principal: Dra. Mariel EcheGARAY Jara

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones (opcional):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**\*Al retirarse de este protocolo de investigación, la información recabada será plasmada en su expediente clínico.**

Fecha: \_\_\_\_\_

**Firma del participante o representante legal:** \_\_\_\_\_

**Testigo:** \_\_\_\_\_

**(Nombre, firma y parentesco)**

## Bibliography

- Ángel Alavez, G. (2016). Diagnóstico y Tratamiento de Cefalea Tensional y Migraña. *Guía de Práctica Clínica*.
- Mayans, L. (2018). Headache: Migraine. *FP Essentials*, 11-16.
- Digre, K. (2018). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache. American Headache Society*, 1-18.
- El-Metwally, A. (2020). The Epidemiology of Migraine Headache in Arab Countries: A Systematic Review. *The Scientific World Journal*.
- Laino, D. (2016). Headache, migraine and obesity: an overview on plausible links. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 333-338.
- Murray, C. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 2197-2223.
- Lipton, R. (2001). Prevalence and Burden of Migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache*, 646-657.
- Latinovic, R. (2006). Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 385-387.
- Steiner, T. (2013). Migraine: the seventh disabler. *The Journal of Headache and Pain*.
- Natoli, J. (2010). Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*.
- Bigal, M. (2004). The Epidemiology and Impact of Migraine. *Headache*, 98-104.
- Stovner, L. J. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 193-210.
- Gómez-Otálvaro, M. (2015). Cefalea: Más que un simple dolor. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 41-53.

- Téllez-Zenteno, J. (2005). Demographic, clinical and comorbidity data in a large sample of 1147 patients with migraine in Mexico City . *The Journal of Headache and Pain*, 128-134.
- Arroyo-Quiroz. (2014). Lifetime prevalence and underdiagnosis of migraine in a population sample of Mexican women. *Cephalalgia*, 1088-1092.
- KPMG, G. (2019). Impacto económico de la migraña en México: Análisis cuantitativo en distintas industrias.
- Tietjen, G. (2011). Childhood Abuse and Migraine: Epidemiology, Sex Differences, and Potential Mechanisms. *Headache*, 869-879.
- Lipton, R. (2020). The Effect of Psychiatric Comorbidities on Headache-Related Disability in Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*, 1683-1696.
- Sergeev, A. V. (2020). Cervicogenic headache and migraine: differential diagnosis and therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 112-117.
- Genizi, J. (2022). Special Issue "Migraine and Headache in Children and Adolescents". *Life*.
- American Headache Society. (2018). Pathophysiology of Migraine. *Neurology Ambassador Program*. American Headache Society.
- Biringer, R. G. (2022). Migraine signaling pathways: amino acid metabolites that regulate migraine and predispose migraineurs to headache. *Molecular and Cellular Biochemistry, Springer*, 2269-2296.
- Mancini, A. (2019). Headache in Petrous Apicitis: A Case Report of Chronic Migraine-like Headache Due to Peripheral Pathology. *Headache*, 1821-1826.
- Winsvold, B. S. (2011). Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *European Journal of Neurology*, 504-511.
- Schramm, S. (2021). Prevalence and risk factors of migraine and non-migraine headache in older people - results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Cephalalgia*, 649-664.
- May, A. (2016). Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews*, 455-464.

- Hagen, K. (2018). Lifestyle factors and risk of migraine and tension-type headache. Follow-up data from the Nord-Trøndelag Health Surveys 1995-1997 and 2006-2008. *Cephalalgia*, 1-8.
- Danno, D. (2020). Cranial Autonomic Symptoms of Migraine in Japan: Prospective Study of 373 Migraine Patients at a Tertiary Headache Center. *Headache*, 1-9.
- Celik, U. (2014). Migraine Diagnosis by Using Artificial Neural Networks and Decision Tree Techniques. *Academic Journal of Information Technology*.
- Burch, R. (2018). Migraine and Tension-Type Headache. *The Medical Clinics of North America*.
- Teggi, R. (2018). Clinical Features of Headache in Patients With Diagnosis of Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Frontiers in Neurology*.
- Diener, H.-C. (2020). Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*, 1026-1044.
- Dolati, S. (2019). The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biological Trace Element Research*.
- Ansari, H. (2016). Drug Interaction and Serotonin Toxicity with Opioid Use: Another Reason to Avoid Opioids in Headache and Migraine Treatment. *Current Pain and Headache Reports*.
- Wang, Y. (2022). Functional Connectivity Features of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging May Distinguish Migraine From Tension-Type Headache. *Frontiers*, 1-11.
- Wang, X. (2022). Alteration in Functional Magnetic Resonance Imaging Signal Complexity Across Multiple Time Scales in Patients With Migraine Without Aura. *Frontiers in Neuroscience*, 1-9.
- Wang, W. (2022). Gamma-aminobutyric acid and glutamate/glutamine levels in the dentate nucleus and periaqueductal gray with episodic and chronic migraine: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *The Journal of Headache and Pain*, 1-12.

- Meylakh, N. (2022). Exploring alterations in sensory pathways in migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 1-10.
- Lee, C. H. (2022). Whole-brain functional gradients reveal cortical and subcortical alterations in patients with episodic migraine. *Wiley Human Brain Mapping*, 2224-2233.
- Torres-Ferrus, M. (2021). Cortical metabolic and structural differences in patients with chronic migraine. An exploratory 18FDG-PET and MRI study. *The Journal of Headache and Pain*, 1-11.
- Lai, K.-L. (2020). Brain Metabolism and Structure in Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*.
- Grech, O. (2022). Alterations in metabolic flux in migraine and the translational relevance. *The Journal of Headache and Pain*, 1-12.
- Guarnera, A. (2021). Early alterations of cortical thickness and gyrification in migraine without aura: a retrospective MRI study in pediatric patients. *The Journal of Headache and Pain*, 1-13.
- Schwedt, T. (2022). Longitudinal changes in functional connectivity and pain-induced brain activations in patients with migraine: a functional MRI study pre- and post- treatment with Erenumab. *The Journal of Headache and Pain*, 1-15.
- Mascalchi, M. (2020). Neuroimaging Biomarkers in SCA2 Gene Carriers. *International Journal of Molecular Sciences*.
- Öz, G. (2016). *Magnetic Resonance Spectroscopy of Degenerative Brain Diseases*. Minneapolis, Minnesota: Springer.
- Steiner, T. (2003). *The Prevalence and Disability Burden of Adult Migraine in England and their Relationships to Age, Gender and Ethnicity*. SAGE journals.
- Lai, T.-H. (2012). *Brainstem 1H-MR spectroscopy in episodic and chronic migraine*. *Journal of Headache and Pain*.
- Dehghan, A. (2020). *Neurochemical metabolite alterations of the occipital lobe in migraine without aura by proton magnetic resonance spectroscopy*. *The Neurology Journal*.

Simmons, A. (1998). *Serial precision of metabolite peak area ratios and water referenced metabolite peak areas in proton MR pectroscopy of the human brain*. Elsevier Science Inc.