



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA DE
MIGRAÑA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS**

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TITULO EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LLUVIA ITZEL LEON REYES

DIRECTOR DE TESIS: DR. RUBEN ESPINOZA MONTERO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2010



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos

En primer lugar a mi madre, porque en todos los momentos difíciles que he pasado para llegar hasta aquí siempre ha sido la primera en llegar a ayudarme invirtiendo en mí y en mis sueños como si no hubiera algo más valioso de lograr en el mundo entero ni una persona más importante para intentarlo

A mi hermana Selene, por haberme apoyado siempre como mi hermana, como mi amiga e incluso en el aspecto académico en la especialidad y la subespecialidad, porque para ella nunca existe un obstáculo que le impida llegar hasta donde uno está

A mi hermana Elizabeth, por estar presente siempre cariñosa y comprensiva cada que la necesito

A mi tutor, Dr. Rubén Espinoza, por sus enseñanzas como maestro en la subespecialidad

A mis maestros, Dr. Saúl Garza y Dr. Juan Hernández, por todo lo que me enseñaron, por su paciencia y por haberme dado la oportunidad para hacer la subespecialidad en esta institución

Al Dr. Mariel Pérez, por haberme enseñado la forma de razonar que necesitaba para formar un juicio clínico en Neurología y por haber entendido mi forma de aprender y de pensar primero como alumna y después como persona.

Al Dr. Eduardo Barragán, por haber comprendido mi interés en el estudio, mi forma de ser como residente y por haberme apoyado siempre con entusiasmo en las mejores decisiones y oportunidades académicas que tuve en el curso

Al Dr. Ignacio Méndez Ramírez, por ser el mejor maestro que conozco, por habernos enseñado a mi familia y a mí el gusto por el conocimiento y porque cuando busco un ejemplo en el camino de la investigación sigo sin encontrar uno mejor que el suyo

Al Dr. Fernando Zermeño, por recordarme lo que se siente como paciente, frente a los momentos más difíciles de una enfermedad, al contar con un Neurólogo que entiende el padecimiento y a la persona

Al Dr. José González Barquín, por haberme enseñado de niña lo que me hizo estudiar Medicina y la ética profesional que entendí tantos años después

ÍNDICE.

1. Antecedentes y Marco Teórico.	4
a. Generalidades.	4
b. Clasificación de cefaleas primarias y secundarias.	6
c. Acerca de los avances relacionados al conocimiento de la fisiopatología de la Migraña.	10
d. Hallazgos por Resonancia Magnética en los pacientes con Migraña.	12
2. Justificación del estudio.	13
3. Planteamiento del Problema.	14
a. Pregunta de Investigación.	14
4. Objetivo General.	14
5. Objetivos Específicos.	14
6. Hipótesis.	14
7. Material y métodos.	15
a. Criterios de inclusión.	15
b. Criterios de Exclusión.	15
c. Muestra.	15
d. Clasificación del estudio.	16
e. Clasificación de las variables.	17
8. Resultados y análisis estadístico.	19

9. Conclusiones.

30

10. Discusión.

31

11. Bibliografía.

32

Antecedentes y Marco Teórico

Generalidades.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria con diversas manifestaciones clínicas. Se trata de una enfermedad autoinmune caracterizada por un curso crónico con exacerbaciones y remisiones y por afectar múltiples órganos y sistemas. Estas son heterogéneas en su forma de presentación así como en su diagnóstico y tratamiento. En los últimos años se ha reconocido y reportado con mayor frecuencia el involucro del Sistema Nervioso Central (SNC) en esta entidad, variando en un 40 hasta un 70% en algunas series en adultos. La frecuencia de involucro del SNC en niños con LES, es muy variable dependiendo de la serie que lo reporte, se estima entre 30% y 70% aproximadamente ^{7,19}. La incidencia varía mucho debido al método empleado y al escaso número de pacientes disponible en diversos estudios. Este involucro del SNC se define como 19 síndromes neuropsiquiátricos. La nomenclatura y definición de estos síndromes neuropsiquiátricos se encuentra definido de acuerdo a la clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1999 ²¹. La frecuencia relativa de cada uno de estos síndromes neuropsiquiátricos en los distintos grupos etáreos es aún más difícil de definir. La correlación en imagen por diversos métodos diagnósticos de este involucro del SNC (Tomografía, Resonancia Magnética, Espectroscopia, etc) es muy variable dependiendo de cual de estos síndromes se trate y de la interrelación entre ellos y no se encuentra claramente definido en la literatura. Solo se cuenta con descripciones aisladas que no permiten estimar la frecuencia exacta de los hallazgos por imagen característicos en pacientes con diagnósticos de neuroLES ^{10,18,19}

Síndromes Neuropsiquiátricos asociados a LES definidos por el ACR en 1999

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO
---------------------------------	------------------------------------

Meningitis aséptica	Poliradiculoneuritis (Sd Guillain Barré)
Enfermedad cerebro vascular	Alteración autonómica
Síndromes desmielinizantes	Mononeuropatía
Cefalea	Neuropatía craneal
Trastornos del movimiento	Síndrome miasténico-like
Mielopatía	Plexopatía
Convulsiones	Polineuropatía
Estado confusional agudo	
Trastorno de ansiedad y del estado de ánimo	
Disfunción cognitiva	
Trastorno psicótico	

La cefalea forma parte de uno de los 19 síndromes neuropsiquiátricos mencionados y es un síntoma descrito con frecuencia en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), de 35% hasta 65% dependiendo de la serie en adultos ^{8,13,21}. Sin embargo, de acuerdo a lo reportado por Bamford y col. en marzo del 2008 (Cephalalgia) aún se encuentra por definir tanto la prevalencia de la misma como los diferentes fenotipos de la misma en esta población e incluso si ésta difiere claramente al de la población general pues la información reportada a este respecto es hasta

el momento aún contradictoria.³ Con respecto a la frecuencia de cefalea en niños con LES esta se estima en aproximadamente 60%, si bien se desconoce la frecuencia de los distintos subtipos de la misma, la de cefaleas primarias se estima en un 15-30%^{3,4}

Aún no se ha logrado definir la razón de la elevada prevalencia de cefalea en pacientes con LES. Algunas de las teorías propuestas hasta ahora incluyen: 1) actividad del LES en el SNC. 2) el uso de diversos fármacos como AINES o esteroides. 3) síndrome antifosfolípido. Otros autores proponen que no existe una causa específica y que puede tratarse únicamente de factores psicosociales o de la enfermedad crónica como tal. Weder-Cisneros y col publicaron en *Cephalalgia* en el 2004 un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán INCM y NSZ en el que estudiaron las características demográficas, clínicas y serológicas de 81 pacientes con LES y 29 pacientes con Artritis Reumatoide AR, ambos prototipos de enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y cefalea. Se reportó una asociación entre la presencia de fenómeno de Raynaud (vasculitis de pequeños vasos a nivel de la piel) con migraña y cefalea tensional en el grupo con LES lo cual sugiere un probable mecanismo vascular como fisiopatología de la cefalea en este grupo de pacientes. También se encontró una asociación significativa entre depresión y migraña como ya ha sido reportado previamente en otros estudios en sujetos sanos. No se encontró asociación con actividad de LES medida por el índice MEX-SLEDAI (índice mexicano de actividad del LES por parámetros clínicos y de laboratorio) en concordancia con otros estudios. En concordancia con lo reportado en otros estudios, tampoco se encontró asociación con un incremento en los anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, sí se encontró una asociación positiva entre el incremento de los anticuerpos anti-B2GP1 en LES y la presencia de cefalea, que no se había reportado previamente. También se encontró una asociación con el uso de cloroquina, con mayor frecuencia que con el uso de hidroxiclороquina, aunque únicamente como efecto adverso transitorio. Se concluyó asimismo que la cefalea es más frecuente en el grupo de pacientes con LES que en el grupo de pacientes con AR.²³

Appenzeller y col en febrero del 2004 (Cephalalgia) publicaron un estudio en relación a las implicaciones clínicas de la migraña en pacientes con LES en relación al daño acumulativo dado por la enfermedad. A diferencia de lo reportado en otros estudios, se demostró que los pacientes con migraña activa tenían índices de actividad de la enfermedad mas altos que aquellos que no tenían migraña y por consiguiente, son tratados con esteroides con mayor frecuencia. Nuevamente se observo una mayor frecuencia de migraña en los pacientes con LES con respecto a los pacientes con AR, consistentemente con lo reportado en otros estudios. Por otro lado, se recalcó la presencia de fenómeno de Raynaud tanto en pacientes con migraña con LES como en pacientes con migraña sin LES lo que llamó la atención en relación a un mecanismo subyacente común de tipo vasogénico o de disfunción vascular endotelial celular. En este estudio no sólo se encontró la asociación entre el fenómeno de Raynaud y la migraña en LES descrita en otras series sino que también se describió un empeoramiento del mismo previo al inicio del episodio de migraña en el 44.1% de los pacientes con LES, en particular en aquellos con diagnóstico de migraña con aura.²

Clasificación de cefaleas primarias y secundarias

La Clasificación Internacional de las Cefaleas en su segunda revisión en el 2005 establece 2 grupos principales, uno llamado cefaleas primarias y el segundo, cefaleas secundarias.¹¹ El primero cuenta con 4 categorías y el segundo cuenta las 10 categorías restantes que conforman las 14 categorías totales que engloban al 100% de las cefaleas. Esta clasificación se hizo con el fin de estandarizar en la medida de lo posible los conceptos y el manejo clínico y se hizo la recomendación de utilizarla en todos los proyectos de investigación, siendo uno de los propósitos la estandarización de la nomenclatura.

Cada una de las 14 categorías se subdivide a su vez en nuevos tipos, subtipos y subformas. Es posible, en virtud de cada caso en particular que un paciente presente mas de un tipo de cefalea a la vez y la clasificación contempla esta posibilidad haciendo recomendaciones al respecto de cómo tipificarla y tratarla en cada caso. La clasificación es fundamentalmente clínica, sin embargo sí toma en cuenta parámetros en

los cuales el médico pudo haberse apoyado para el diagnóstico en estudios paraclínicos.

De acuerdo a esta clasificación, las cefaleas primarias son aquellas en las que no se identifica una causa ya sea por interrogatorio o por estudios paraclínicos y que no están relacionadas en temporalidad tanto en su aparición como en el cese de la misma a una causa específica. Las secundarias, de forma general, serían el caso contrario y corresponden en la clasificación a aquellas de causa traumática, vascular cerebral o cervical, causas intracraneales (p ej, tumorales) uso o abuso de sustancias, infecciosas, desorden de la homeostasis, dolor facial por trastornos de estructuras faciales (ojos, oídos, SPN, etc...) psiquiátricas, neuralgias craneales y causas centrales de dolor facial. Dentro de las cefaleas primarias se encuentran la migraña con aura y sin aura, la cefalea tensional, y la cefalea en racimos.

No cabe duda acerca de la presencia de cefalea secundaria asociada a LES como parte de las manifestaciones clínicas de exacerbación de la enfermedad asociadas a esta entidad que se presenta de forma aguda y que se atribuye clásicamente a la manifestación de una vasculitis en el sistema nervioso central y que se encuentra claramente reconocida con una presentación clínica aguda y rápidamente progresiva que no responde a analgésicos y cuyo tratamiento está en relación al manejo agresivo de la enfermedad de base. Esta entidad está claramente reconocida dentro de la clasificación internacional de las cefaleas (IHS, última revisión del 2005, ya mencionada). en el apartado “desordenes de la homeostasis, subtipo causas sistémicas inflamatorias, en la que se especifica que puede ser causada por Lupus Eritematoso Sistémico especificando que se trata de una cefalea aguda, incapacitante, que no cede al manejo analgésico y que desaparece máximo en el intervalo de 3 meses posterior al control de la enfermedad de base”.¹¹ De esta forma se comprende que se trata de una cefalea secundaria y que se refiere exclusivamente a la cefalea con esa presentación clínica.

La cefalea en niños, a partir de los 6 años de edad, al igual que en adultos, se clasifica de acuerdo a los criterios de la IHS (International Headache Society), sin embargo en pacientes con padecimientos reumatológicos se suelen utilizar los criterios del ACR (American College of Rheumatology), misma que incluye 5 categorías diferentes para clasificar la cefalea en la cual se encuentra una denominada “cefalea intratable, no específica” acerca de la cual no existen más especificaciones.²¹ Dave y col en marzo del 2008 (Cephalalgia) compararon la eficacia de ambas clasificaciones en 61 pacientes con LES, demostrando que los criterios de la IHS lograron definir el 100% de los fenotipos de cefalea mientras que los criterios de la ACR no lograron clasificar 22% de las cefaleas. De acuerdo a esto se sugiere que dichos criterios deben ser revisados y que son los criterios de la IHS los que deben utilizarse en el estudio de pacientes con LES y cefalea tanto para efectos clínicos como de investigación.³ El principal punto de controversia es que dentro de la clasificación de la IHS no se encuentra contemplada la cefalea en LES (cuando no es aquella de presentación aguda asociada a vasculitis a la cual ya nos referimos) como una cefalea secundaria y en los criterios del ACR sí se considera implícitamente así.

Sin embargo, desde hace varios años se ha aceptado de forma general la asociación de LES y la presencia de lo que hasta este momento se han llamado cefaleas primarias y de las que se ha sospechado que puedan ser un síntoma de la enfermedad de base en este caso.

Hasta este momento al no ser contempladas en la clasificación de la IHS 2005, son clasificadas como cefaleas primarias por la mayoría de los médicos, sin embargo, al ser en ocasiones su evolución distinta de la esperada en las cefaleas primarias del paciente sano, el tratamiento de las mismas no se ha logrado estandarizar.

La importancia de esto radica en la posible asociación de la cefalea como un síntoma temprano de involucro del SNC en el contexto de un padecimiento autoinmune (LES) que pudiera constituir entonces una indicación para realizar estudios de neuroimagen de forma temprana a

estos pacientes como parte de un abordaje diagnóstico integral temprano y más adelante para intentar estandarizar el tratamiento.

Se ha insistido en particular en la necesidad de descartar esta asociación en la población pediátrica, quizá aún en ausencia de otros déficit neurológicos agregados.

En algunos estudios realizados en adultos se ha demostrado hipometabolismo cerebral en estos pacientes por PET (estudio de imagen funcional). Se han demostrado anomalías en relación a la medición de N-acetilaspártato, pero estos estudios no han estado enfocados a pacientes con LES específicamente con cefalea por lo que no pueden extraerse a la luz de la metodología empleada, conclusiones en retrospectiva. Nuevamente, las mayores anomalías se observaron en pacientes con migrañas con aura.^{10,12} Por lo tanto, no se han podido extraer hasta este momento conclusiones seguras a este respecto y menos aún con respecto a las cefaleas o las migrañas en particular debido a las limitaciones dadas por el tamaño de muestra y la heterogeneidad de las manifestaciones en el SNC de estos pacientes en dichos estudios. No es que no se haya sospechado de un involucro demostrable del LES en el SNC de estos pacientes con cefalea sino que no se han podido realizar los estudios con la metodología adecuada que permita demostrarlo o descartarlo con seguridad. Una de las principales limitantes en relación al tamaño de muestra se relaciona con la baja frecuencia de este tipo de padecimientos en la población pediátrica aún en centros de referencia. Y no cabe duda además de que al respecto de LES y cefalea, los niños son notablemente distintos a los adultos pues al buscar estudios en la población pediátrica de pacientes con LES se encuentra una prevalencia de hasta 34% (Steinlen et al, 1995; Quintero del Río y Van Miller, 2000) mientras que en adultos puede encontrarse en varias series en un porcentaje mucho más variable tan bajo como de hasta 8.3% o tan alto como 37% (Rood et al, 1999; Mok et al, 2001)¹⁹.

Se ha observado también la concurrencia del inicio de la cefalea muy cercano al momento del Diagnóstico de LES.

Mitsikostas y col publicaron en la revista Brain en mayo del 2004 un artículo llamado "A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth" en el que se realizó una revisión de la literatura disponible otorgando cinco categorías de evidencia.¹⁷ No se encontró ningún estudio prospectivo pero se identificaron 7 estudios controlados (clase II) y 28 estudios no controlados (clase III). De los 35 estudios analizados, 8 utilizaron los criterios de la IHS del 2005. En base a los estudios clase II no se encontraron diferencias en la prevalencia de los distintos tipos de cefalea en los pacientes con LES con respecto a la población general. Sin embargo se hace mención con respecto a un estudio realizado en Finlandia con buen soporte metodológico en el que sí se demostró una muy elevada prevalencia de todos los tipos de cefalea, en particular migraña, en los pacientes con LES. El hecho de que el grupo control mostrara también un número elevado de pacientes con cefalea impidió asegurar la asociación entre LES y cefalea pero sí se sugirió fuertemente investigar más a este respecto en base a un nuevo diseño de investigación. Acerca de la prevalencia de la migraña como tipo específico de cefalea en LES, solo un estudio demostró esta asociación de forma clara sin haber podido ser respaldados estos resultados en base a otros dos estudios incluidos en el metaanálisis por lo que los autores decidieron no hacer ninguna conclusión o recomendación al respecto. Concluyen que un estudio incluido sugiere una mayor frecuencia de migraña con aura en los pacientes con LES con respecto al grupo control pero la limitación para las recomendaciones en este sentido estaba dada principalmente por la falta de datos relacionados al análisis estadístico de la información otorgados por los investigadores en el artículo original. Uno de los puntos más relevantes de este meta análisis está en relación a la búsqueda de evidencia del soporte del concepto de "cefalea lúpica" acerca de lo cual se concluyó no haber encontrado tal. Es muy importante mencionar, sin embargo, que la definición de "cefalea lúpica" fue "aquel dolor persistente, severo y discapacitante que no cede al manejo analgésico con opioides". Casi ningún paciente presentó este tipo de cefalea, sin embargo es evidente que esta definición es muy restrictiva y que no es congruente con los mecanismos fisiopatológicos que se suponen subyacentes a este fenómeno ni con la presentación

clínica de la cefalea que se supone primaria (migraña, cefalea tensional) que se ha observado en los pacientes con LES y que ha llevado a sospechar un posible involucro del LES en el SNC manifestado en esta forma. Se menciona un estudio en niños con LES y cefalea, donde de los 91 pacientes, 9 reportaron cefalea. Todos estos casos fueron descritos como severos e intratables sin embargo todos también tenían manifestaciones de patologías agregadas del SNC por lo que se infiere fácilmente (e incluso así lo comentan los autores) que no se trataba de cefaleas primarias. Por lo tanto, todo parece indicar que lo que se entendió por “cefalea lúpica” en algunos de estos estudios y aún desde el punto de vista como fue analizado en este meta análisis no concuerda con la definición ni la presentación clínica que nos ocupa. Es trascendental hacer la diferencia entre la cefalea de gran intensidad, progresiva e intratable que se manifiesta como dato de actividad del LES en forma aguda y a la que nos referimos como aquella de una presentación más insidiosa, crónica o aguda recurrente y que si bien no forma parte de esa actividad aguda del LES, sospechamos puede también ser una consecuencia de esta misma enfermedad de base y que requiere por tanto estudio por imagen y quizá tratamiento específico. La recomendación de los autores en el estudio mencionado es realizar el diagnóstico y tratamiento de cefaleas en estos pacientes de acuerdo a lo establecido por la IHS. Se menciona también que con respecto a los estudios en niños, estos fueron escasos, y ninguno superior a clase III por lo que no fue posible en base a estos resultados, hacer una recomendación al respecto. Queda claro que es necesario realizar estudios de mayor fortaleza metodológica en la población pediátrica. En este artículo se hace énfasis en que desde el punto de vista reumatológico se sospecha de estas cefaleas primarias como parte de la misma entidad clínica que compone al LES, razón por la que usan términos no englobados en la clasificación de la IHS utilizada por los neurólogos. Hacen notar una elevada prevalencia de estas cefaleas primarias aún si se excluyen las cefaleas secundarias en estos pacientes insistiendo en la necesidad de estudiarlas a todas por IRM sin haber podido demostrar hasta este momento una asociación franca de la cefalea como manifestación de lesión en el SNC secundaria al LES.¹

Hasta el momento los estudios realizados a este respecto han mostrado tanto un incremento significativo de cefalea en los pacientes con LES con respecto a la población general como en la dirección opuesta. Con respecto a la cefalea tensional, que constituye la forma más común de cefalea en general, no se ha demostrado una diferencia en cuanto a la prevalencia de la misma en pacientes con LES con respecto a controles sanos. Por otro lado esto también tiene sentido debido a que los mecanismos fisiopatológicos que se suponen detrás de la cefalea tensional serían comunes en la mayoría de las enfermedades crónicas e incluso bajo los mismos supuestos teóricos, es también el tipo de cefalea primaria más común en la población general, secundario al estilo de vida. Se han encontrado resultados muy similares en relación a la presencia de migraña sin aura. Sin embargo, sí se ha demostrado claramente una mayor prevalencia de pacientes con migraña con aura en pacientes con LES con respecto a las demás formas de cefalea.

Se ha reportado una mejor respuesta de las migrañas con aura al tratamiento con esteroides que al tratamiento con fármacos convencionales en pacientes con LES sugiriendo un posible mecanismo vascular autoinmune asociado sin que necesariamente sea considerado exacerbación de la enfermedad.

Ha quedado claro también que en ocasiones la presencia de cefalea puede estar asociada a la elevación de anticuerpos antifosfolípidos que pueden ocasionar trastornos de coagulación responsables de distintas manifestaciones neurológicas. De acuerdo a esto, en el caso de la migraña con aura puede ser adecuado realizar una búsqueda intencionada de los mismos que pueda estar relacionada a la sintomatología, en particular cuando se trate de "auras atípicas".^{6,22}

Se cree de hecho que los fenómenos visuales tan similares al aura de la migraña o que incluso puedan considerarse así en los pacientes con LES pueden ser el resultado de una disfunción vascular asociada a la misma enfermedad autoinmune de base.

Acerca de los avances relacionados al conocimiento de la fisiopatología de la Migraña.

Por otro lado, en relación a la fisiopatología de la migraña también se han realizado diversos avances.

Se considera que tanto la migraña como sus síntomas asociados pueden estar causados por una hiperexcitabilidad neuronal. Los estudios electrofisiológicos sugieren que los pacientes con migraña con aura tienen una corteza occipital hiperexcitable que puede ser la responsable del aura migrañosa. Los estudios de imagen funcionales indican que los síntomas del aura visual surgen de eventos eléctricos y metabólicos anormales similares a los denominados dentro de la “depresión cortical propagada” (CSD, cortical spreading depression). Asimismo los estudios de imagen muestran que la hiperexcitabilidad cortical causa susceptibilidad al CSD. Los mecanismos que se considera pueden ser responsables de esta hiperexcitabilidad neuronal conocidos y estudiados hasta el momento en pacientes sanos incluyen disfunción mitocondrial, canalopatías y disminución de los niveles de magnesio.⁹

En 1969, Welch y col sugirieron que la migraña se debía a un estado de hiperexcitabilidad cerebral que determinaba una susceptibilidad a los ataques de migraña. Al día de hoy se retoma de alguna manera este concepto intentando analizar los mecanismos que incrementan o disminuyen el umbral de esta excitabilidad y que por consiguiente pueden disparar los ataques de migraña.²⁴

El argumento más convincente en relación a esto se basa en que el ataque inicia una despolarización eléctrica y metabólica similar al CSD. Este evento, que ahora se considera el mecanismo subyacente del aura, activa entonces la cefalea y la sintomatología asociada por otros mecanismos que también se encuentran descritos. Esta sería de hecho la base del uso de los fármacos antiepilépticos como el ácido valpróico o el topiramato para el tratamiento de la migraña.²⁴

Los estudios de imagen funcional han aportado la evidencia más consistente en relación a la hiperexcitabilidad cerebral. Cuando se ha estudiado a sujetos con historia de ataques de migraña inducidos por

estímulos visuales se ha encontrado una alta correlación con los ataques inducidos por estimulación visual por tablero de ajedrez. La monitorización por MEG y BOLD (IRMf dependiente de nivel de O₂ sanguíneo) ha confirmado la excitabilidad anormal de amplias regiones de la corteza occipital, occipito temporal y occipito parietal con el subsiguiente disparo de los síntomas del aura migrañosa. En el estudio de IRMf-BOLD de los pacientes con migraña, la estimulación visual designada a activar la corteza occipital, inicia de manera multifocal iniciando a su vez una supresión diseminada de la activación inicial a frecuencias compatibles con la respuesta de CSD (cortical spreading depression). Estas respuestas han sido confirmadas por distintos grupos de investigación.

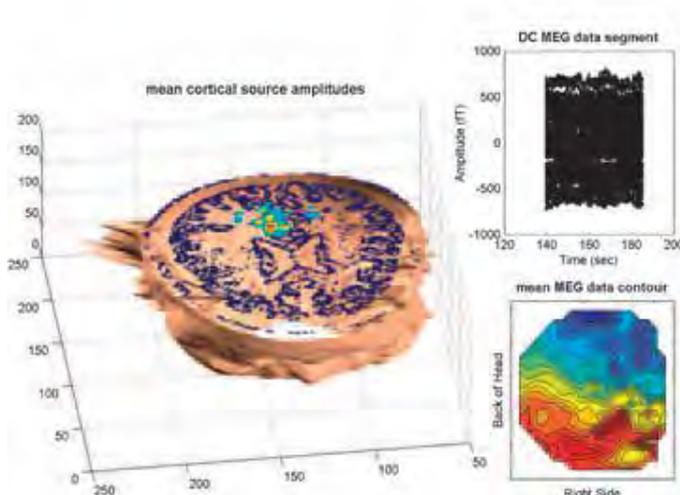
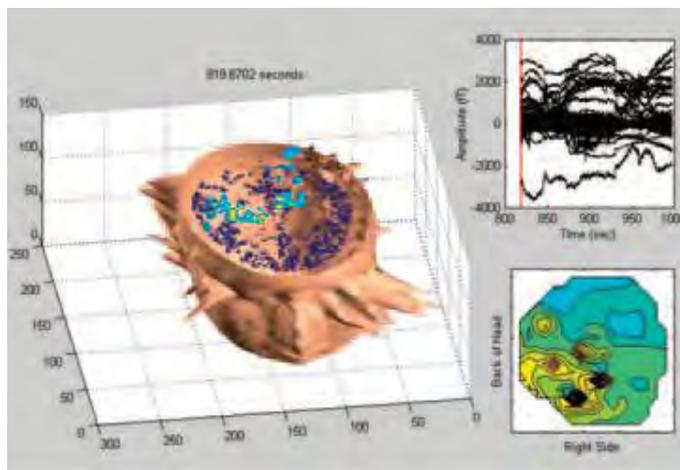


Fig1.—Arriba (control normal) y abajo (migraña con aura) muestran imagen inversa por localización magnética bidimensional durante la estimulación visual en blanco y negro a 8 mHz con malla con proyección a iamegn por resonancia magnética funcional.

La actividad normal evocada se localiza en la corteza visual primaria a diferencia de las regiones extensas de la corteza occipital hiperexcitable en el paciente de migraña con aura

Welch, Michael, et al. Brain Hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*, 2005, 45 (suppl 1, s25-s32)

La excitabilidad de las membranas celulares, especialmente de las de la corteza occipital parecen fundamentales en la susceptibilidad del cerebro migrañoso para presentar los ataques de migraña. Los mecanismos que pueden subyacer a este incremento de la excitabilidad neuronal en la migraña parecen ser muy distintos. Se han propuesto desordenes mitocondriales primarios (p ej., MELAS) en el entendido de que un desajuste del metabolismo energético puede repercutir en la homeostasis iónica y por consiguiente en la estabilidad de la membrana y a su vez facilitar la despolarización de las células que puedan culminar en un CSD. Por otro lado, ya es bien conocida la asociación entre algunas formas paroxísticas de migraña (p ej. Migraña hemipléjica) y canalopatías determinadas (canales de calcio P/Q). Se ha documentado asimismo mediciones de magnesio por espectroscopia que han revelado profundos y consistentes cambios en las regiones cerebrales posteriores con compromiso severo en la migraña hemipléjica. Naturalmente, en un padecimiento tan frecuente como la migraña y de etiología multifactorial, estas asociaciones tan sólo apuntan a la existencia de un sustrato fisiopatológico que en otros casos pudiera corresponder a otras etiologías que aún no están claramente descritas como desórdenes vasculares, de neurotransmisores, etc.

Por otro lado, la asociación de Migraña y Epilepsia también ha llamado poderosamente la atención en relación a múltiples investigaciones. Existe incluso una epilepsia inducida por migraña (en ocasiones llamada migralepsia) que puede ocurrir inmediatamente después del aura migrañosa, particularmente en pacientes con migraña con aura prolongada o con migraña basilar. No esta clara la fisiopatología de esta asociación.

Todos estos conceptos apoyan la idea de que la migraña se compone de mecanismos fisiopatológicos que aun son muy pobremente comprendidos y cuya etiología es aún muy oscura. Queda claro que los mecanismos etiológicos conocidos no son los únicos responsables y que la migraña corresponde a una entidad multifactorial que debe ser estudiada más a fondo. En relación a la migraña con aura en particular se han evidenciado mecanismos fisiopatológicos relevantes con respecto a los

otros tipos de cefalea y llama la atención que sea a su vez el tipo de cefalea que se ha reportado consistentemente con más frecuencia en los pacientes con LES en la mayoría de las series tanto en adultos como en niños.

Hallazgos por Resonancia Magnética en los pacientes con Migraña.

La Imagen por Resonancia Magnética (IRM) es utilizada de forma amplia en el diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades. La técnica se basa a grandes rasgos en las diferencias de la cantidad de hidrógeno libre en los diferentes tejidos. La mayoría del hidrógeno se encuentra en las moléculas de agua y por tanto se puede pensar en la IRM como una imagen de la densidad del agua en los tejidos del cuerpo, en este caso, del SNC.

Además de las evidentes ventajas que tiene en la observación de lesiones de tipo vascular (como hemorragias o infartos), infecciosas (abscesos por ejemplo), el grado de definición que maneja permite observar de forma confiable las estructuras de la sustancia gris y blanca del sistema nervioso central y los principios físicos en los que se sustenta la hacen particularmente valiosa en la observación de lesiones de tipo desmielinizante asociadas al LES. Esto es aún más fácil de observar e interpretar con la administración de medio de contraste.

Cuenta también con una secuencia que permite la visualización del sistema arterial y venoso cerebral, tomando en cuenta su anatomía y el calibre del mismo permitiendo el diagnóstico de vasoespasmo o vasculitis de forma confiable.

Se ha reportado que hasta el 70% de los pacientes con LES tienen lesiones en la sustancia blanca observables por IRM. 67% de los adultos con LES muestran atrofia cortical en los estudios por imagen. Sin embargo, la realidad es que las lesiones pueden ser muy variadas, se han encontrado lesiones difusas en la sustancia gris y blanca y se desconoce hasta el momento la correlación clínica de estas imágenes.¹⁰

Goske y col. Realizaron un estudio reportado en la revista Headache en septiembre del 2004 acerca de los hallazgos por resonancia magnética en pacientes con migraña. ²⁵ El hallazgo anormal reportado con más frecuencia fueron anomalías focales de la sustancia blanca. Esto es consistente con lo reportado en otros estudios, en particular en relación a la migraña con aura. Esto sin embargo se ha reportado principalmente en pacientes adultos y aparentemente se encuentra relacionado a la edad, incluso encontrándose una relación positiva entre la presencia de estos hallazgos y el tiempo de evolución de la migraña con aura. Esto ha sugerido una inestabilidad vascular en la fisiopatología de la migraña. En otro grupo estudiado de niños y adolescentes, estos focos han sido detectados en un 26% de los casos vs 6% en el grupo control. Se cree que esto puede estar relacionado a una arteriopatía con infartos subcorticales y leucoencefalopatía. ¹²

En un estudio retrospectivo publicado por Cooney y col., en 1996 se detectaron lesiones de la sustancia blanca en un 6% de 185 pacientes estudiados con migraña. ⁵ Otra serie publicada por Soges y col., en un estudio de 24 pacientes con migraña se reportó un índice más alto, de hasta 46% de pacientes con lesiones de la sustancia blanca, en las que se destacaban lesiones periventriculares que característicamente se asociaban a migrañas de más difícil control. ²⁵

Cabe destacar que si bien varias series mencionan la presencia de estas lesiones focales en la sustancia blanca hiperintensas en la secuencia T2 de la Resonancia Magnética, aún no queda clara la naturaleza de estas lesiones. Se ha postulado que pueda tratarse de gliosis, edema intersticial, pequeños infartos lacunares secundarios a microembolos o áreas de desmielinización. Lo que sin embargo sí llama la atención es la mayor correlación de estas lesiones y la migraña con aura. Es la opinión de los expertos que no existe hasta el momento una imagen típica asociada a migraña y que estas pueden ser tan variadas como variada sea la fisiopatología que subyace a ella.

Objetivo General

1. Determinar la frecuencia de migraña en pacientes pediátricos con LES

Justificación

EL LES es una enfermedad autoinmune de presentación devastadora. Se ha reportado una frecuencia de cefalea asociada que va de 15% a 25% en algunas series en niños. Desconocemos la frecuencia de cefaleas primarias, particularmente migraña, en niños con diagnóstico de LES y cefalea. Esta información pudiera orientar nuevos estudios en relación a la posible asociación de la cefalea como un síntoma temprano de involucro del SNC en el contexto de un padecimiento autoinmune (LES) que oriente a nuevos abordajes diagnósticos y tratamientos.

Planteamiento del Problema

No existen estudios que reporten la frecuencia de migraña en pacientes pediátricos con LES, así como la frecuencia de hallazgos anormales en los estudios de IRM practicados en ese grupo de pacientes.

Material y Métodos

Criterios de Inclusión

Pacientes de 6 a 16 años con Dx de LES cuyo expediente permita recabar la información en relación a las variables de estudio

Criterios de Exclusión

Pacientes de 6 a 16 años con Dx de LES cuyo expediente no cuente con la información completa necesaria para la obtención de los datos en relación a las variables de estudio o de acuerdo a la cual no sea posible hacer la distinción entre cefalea primaria y cefalea secundaria.

Muestra

Se revisaron los expedientes clínicos de 146 pacientes pediátricos con Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de las fechas comprendidas entre el 01 de enero del 2004 y el 01 de marzo del 2009, de los cuales 30 expedientes no cumplieron los criterios de inclusión por lo que contamos con los datos de 116 pacientes pediátricos con Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de cuyos expedientes se obtuvieron los datos demográficos, la presencia o no de cefalea, el tipo de la misma clasificada como primaria o secundaria, los medicamentos empleados para la enfermedad de base o para la cefalea, los padecimientos agregados al diagnóstico de base y la presencia o ausencia de estudio de imagen (IRM) así como el reporte de la misma en relación a la presencia o ausencia de vasoespasmo o vasculitis.

El diagnóstico de cefalea primaria y/o secundaria fue realizado de acuerdo a la información recabada en los expedientes por el médico de Reumatología y/o Neurología que valoró al paciente en ese momento de acuerdo a los criterios de la revisión anterior de la IHS (1989) y del ACR (1999) por lo que únicamente se obtuvieron 3 grupos: sin cefalea, con cefalea secundaria, con cefalea primaria pues de acuerdo a la información obtenida no es posible hacer la distinción entre los distintos tipos de migraña dentro de las cefaleas primarias ni de los distintos subtipos de cefaleas secundarias dentro de dicho grupo.

Se documentaron las características clínicas básicas relacionadas a su padecimiento de base en las que se incluyeron:

1. Tiempo de evolución de LES
2. Antecedente de neurolupus
2. Medicamentos actuales
6. Otras enfermedades asociadas.

Con respecto a la cefalea se incluyeron:

1. Tipo de cefalea
2. Fármacos recibidos para el tratamiento de la misma

Con respecto a los estudios de imagen se incluyeron:

1. Presencia o ausencia de estudio de IRM
2. Presencia o ausencia de vasculitis
3. Presencia o ausencia de vasoespasmo

Clasificación del estudio

Retrolectivo, transversal, descriptivo

Definición y Clasificación de las variables

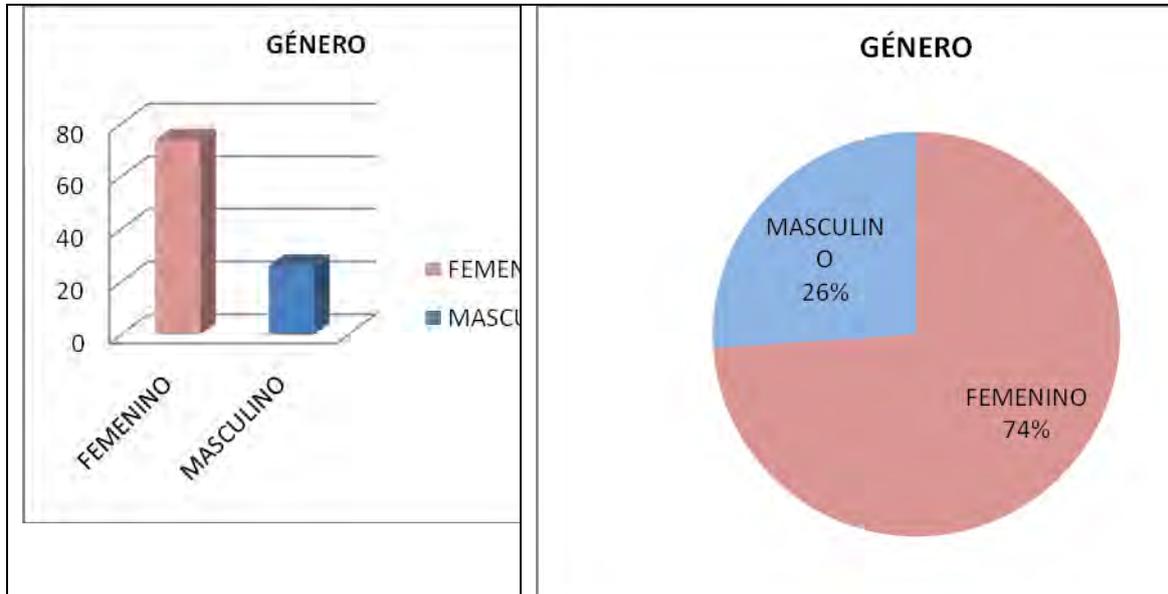
Variable	Clasificación	
Tipo de Cefalea	Catagórica nominal	1.cefalea primaria 2.cefalea secundaria
Profilaxis para migraña	Catagórica nominal	0. ninguna 1.AVP 2.TPM

Abortivo para migraña	Categoría nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0. ninguna 1. Ibuprofeno 2. Paracetamol 3. Antigram
Antecedente de Neurolupus	Categoría nominal	<ul style="list-style-type: none"> 0. Sin Neurolupus 1. Meningitis Aséptica 2. Enfermedad Cerebrovascular 3. Síndrome Desmielinizante 4. Corea 5. Mielopatía 6. Trastorno Convulsivo 7. Estado confusional agudo 8. Desórdenes de Ansiedad 9. Disfunción Cognitiva 10. Psicosis 11. Trastorno del ánimo 12. PDCI 13. Guillain Barre 14. Desórdenes autonómicos 15. Mononeuropatía

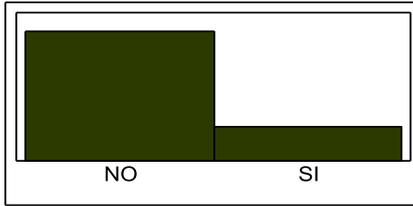
		<p>16. Miastenia Gravis</p> <p>17. Neuropatía Craneal</p> <p>18. Plexopatía</p>
Medicamentos actuales	Categórica nominal	<p>1. AZA</p> <p>2. hidroxiclороquina</p> <p>3. esteroide</p> <p>4. metotrexate</p> <p>5. warfarina</p> <p>6. micofenolato</p> <p>7. rituximab</p> <p>8. ciclofosfamida</p> <p>9. inmunoglobina</p>
Tiempo de evolución de LES	Numérica continua	En meses
Vasoespasm o	Categórica nominal	<p>0. no</p> <p>1. si</p>
vasculitis	Categórica nominal	<p>0. no</p> <p>1. si</p>
Lesión de la sustancia blanca inespecífica	Categórica nominal	<p>0. no</p> <p>1. subcortical</p> <p>2. periventricular</p> <p>3. única</p> <p>4. múltiples</p>

Lesión tipo absceso	Categórica nominal	0. no 1. si
Lesión tipo evento isquémico	Categórica nominal	0. no 1. si
Lesión tipo hemorrágica	Categórica nominal	0. no 1. si
Atrofia cerebral	Categórica nominal	0. no 1. si
Gliosis	Categórica nominal	0. no 1. si
Edad	Numérica continua	En años
Genero	Categórica	1. femenino 2. masculino

RESULTADOS



Distributions GÉNERO=MASC MUERTE

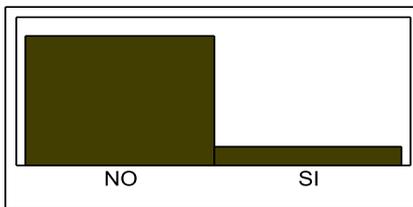


Frecuencias

Level	Count	Prob
NO	24	0,80000
SI	6	0,20000
Total	30	1,00000

El 20% de los niños murieron (6) y el 80% no.

Distributions GÉNERO=FEM MUERTE



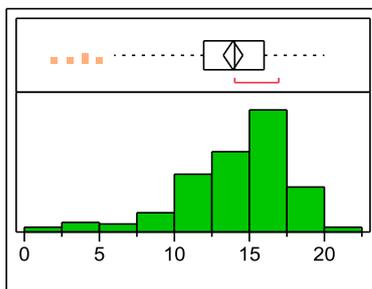
Frecuencias

Level	Count	Prob
NO	75	0,88235
SI	10	0,11765
Total	85	1,00000

El 11.76% de las niñas murieron y el 88.23% no.

Distributions

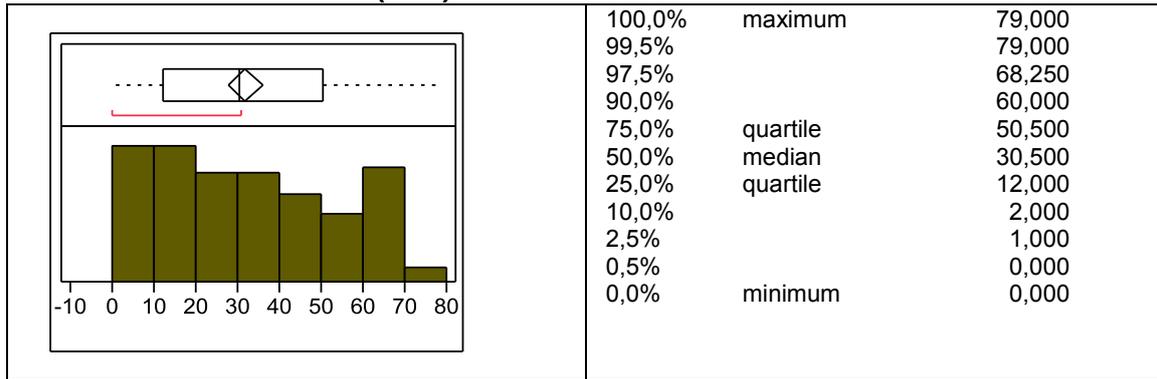
EDAD



100,0%	maximum	20,000
99,5%		20,000
97,5%		19,000
90,0%		18,000
75,0%	quartile	16,000
50,0%	median	14,000
25,0%	quartile	12,000
10,0%		9,000
2,5%		3,900
0,5%		2,000
0,0%	minimum	2,000

El 25% de los pacientes tienen hasta 12 años y el 50% hasta 14. La edad promedio de los niños es de 13.93 ± 3.55 DE.

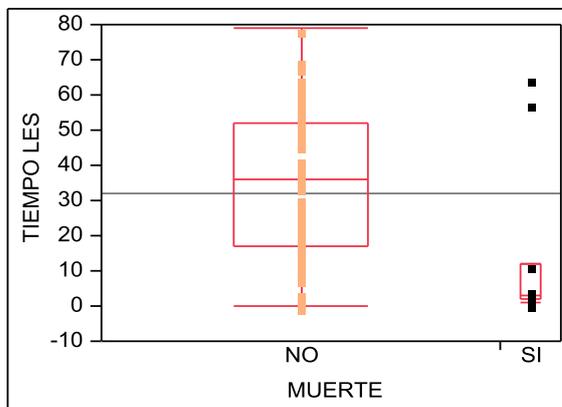
TIEMPO DE EVOLUCIÓN (LES)



El 25% de los pacientes tiene un año de evolución; el 50% tiene hasta 2.5 años de evolución y el 25% superior tiene más de 4.2 años. El tiempo medio de evolución es de 31.89 ± 21.52 meses de evolución.

La siguiente grafica compara el tiempo de evolución entre los sujetos que sobrevivieron y no sobrevivieron. En general, el tiempo medio de evolución de los sujetos que sobrevivieron (Muerte=No) fue igual a 34.4 meses y significativamente mayor comparado con el tiempo medio de evolución de los sujetos que no sobrevivieron (Muerte=si) de 15.7 meses ($p < 0.01$). El intervalo de confianza del 95% de la diferencia de tiempos medios de evolución entre los que sobrevivieron y los que no fue de (7.3, 30) meses.

Análisis de varianza de TIEMPO LES y MUERTE



Oneway Anova Summary of Fit

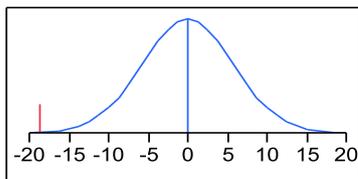
Rsquare	0,086877
Adj Rsquare	0,078724
Root Mean Square Error	20,66094
Mean of Response	31,89474
Observations (or Sum Wgts)	114

t Test

SI-NO

Assuming equal variances

Difference	-18,687	t Ratio	-3,26435
Std Err Dif	5,725	DF	112
Upper CL Dif	-7,344	Prob > t	0,0015*
Lower CL Dif	-30,029	Prob > t	0,9993
Confidence	0,95	Prob < t	0,0007*



Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
MUERTE	1	4548,777	4548,78	10,6560	0,0015*
Error	112	47809,960	426,87		
C. Total	113	52358,737			

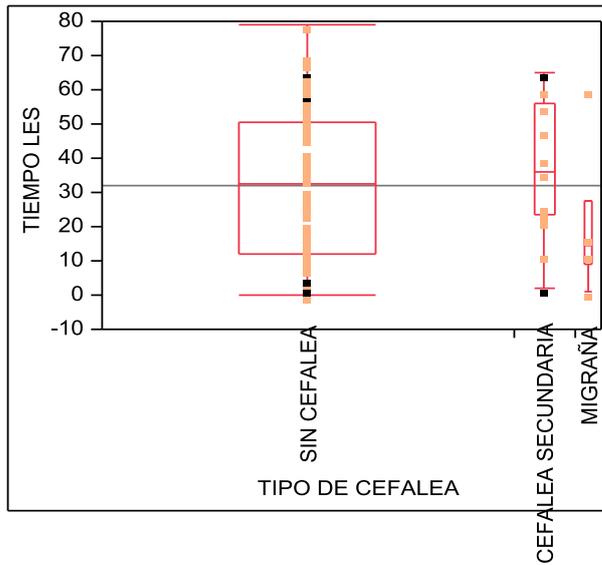
Means for Oneway Anova

<u>Level</u>	Number	Mean	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
NO	99	34,3535	2,0765	30,239	38,468
SI	15	15,6667	5,3346	5,097	26,237

Std Error uses a pooled estimate of error variance

La siguiente comparación es del tiempo de evolución medio entre cada tipo de cefalea. No se observaron diferencias significativas del tiempo medio de evolución entre la ausencia de cefalea (de 32 meses), cefalea secundaria (de 36.6 meses) y migraña (de 19.8 meses); el valor de p fue igual a 0.28.

Oneway Analysis of TIEMPO LES By TIPO DE CEFALEA



Missing Rows

1

Oneway Anova

Summary of Fit

Rsquare	0,022529
Adj Rsquare	0,004917
Root Mean Square Error	21,47262
Mean of Response	31,89474
Observations (or Sum Wgts)	114

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
TIPO DE CEFALEA	2	1179,571	589,785	1,2792	0,2823
Error	111	51179,166	461,074		
C. Total	113	52358,737			

Means for Oneway Anova

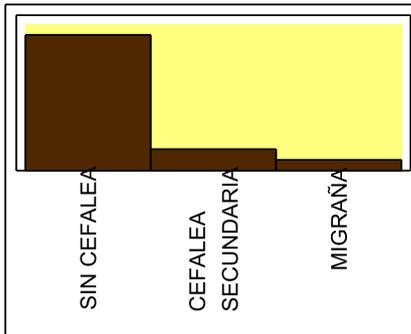
Level	Number	Mean	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
SIN CEFALEA	94	31,9681	2,2147	27,579	36,357
CEFALEA SECUNDARIA	14	36,5714	5,7388	25,200	47,943
MIGRAÑA	6	19,8333	8,7662	2,463	37,204

Std Error uses a pooled estimate of error variance

TIPO DE CEFALEA

Distributions

TIPO DE CEFALEA



Frecuencias

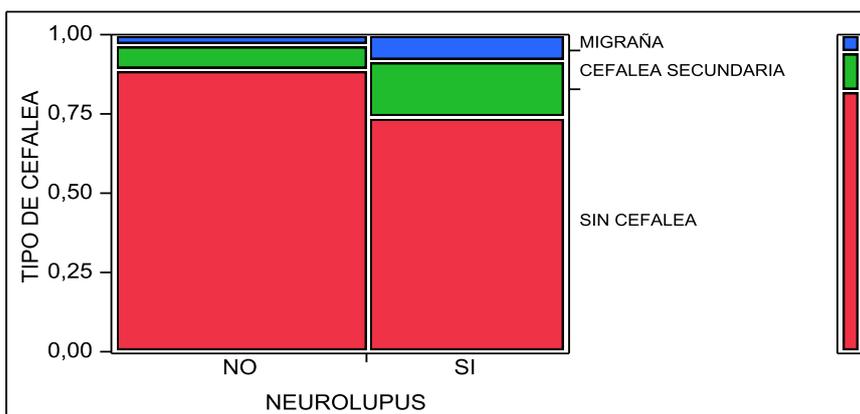
Level	Count	Prob
SIN CEFALEA	95	0,82609
CEFALEA SECUNDARIA	14	0,12174
MIGRAÑA	6	0,05217
Total	115	1,00000

El 82.61% de los pacientes no padecen cefalea. El 12.17% presentan cefalea secundaria y el 5.21% (6 pacientes) presentan migraña. Es decir, 17.38% de los pacientes con diagnóstico de LES presentan algún tipo de cefalea.

La siguiente tabla de contingencia establece la clasificación de los pacientes de acuerdo al tipo de cefalea y al diagnóstico de neurolupus. La tabla de contingencia muestra un total de 115 casos, de los cuales 58 niños no tienen cefalea ni neurolupus. Estos niños son el 50.4 % del total de casos. Se observan dos niños con migraña sin neurolupus y 4 niños con migraña y neurolupus.

Contingency Analysis of TIPO DE CEFALEA By NEUROLUPUS

Mosaic Plot



Contingency Table

NEUROLUPUS By TIPO DE CEFALEA

Count Total %	SIN CEFALEA	CEFALEA SECUNDARIA	MIGRAÑA	
NO	58 50,43	5 4,35	2 1,74	65 56,52
SI	37 32,17	9 7,83	4 3,48	50 43,48
	95 82,61	14 12,17	6 5,22	115

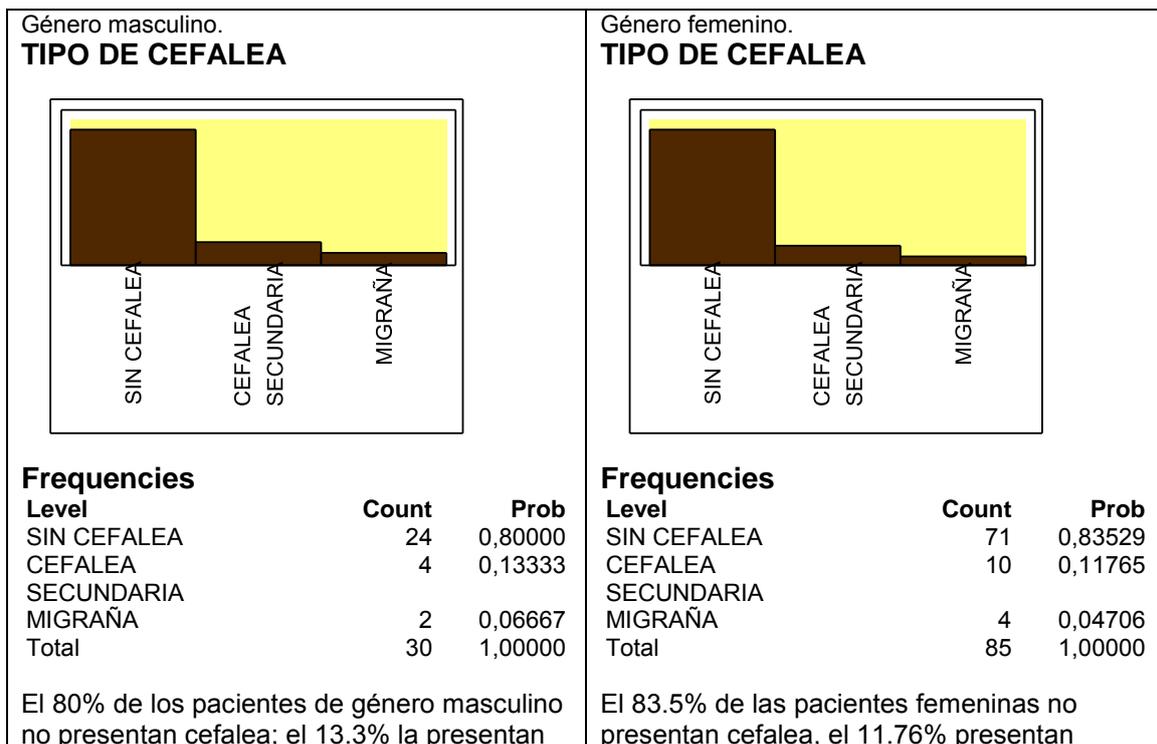
Tests

N	DF	-LogLike	RSquare (U)
115	2	2,2785478	0,0349

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	4,557	0,1024
Pearson	4,573	0,1016

Warning: 20% of cells have expected count less than 5, ChiSquare suspect.

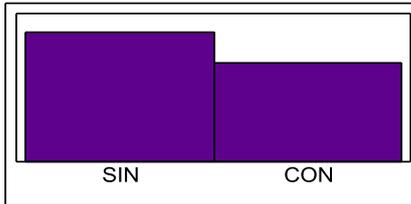
En relación al análisis por sexo, se obtuvieron los siguientes histogramas. El comportamiento de la enfermedad parece semejante en ambos sexos.



cefalea secundaria y el 6.7% padecen migraña.

cefalea secundaria y el 4.7% migraña

Distributions NEUROLUPUS

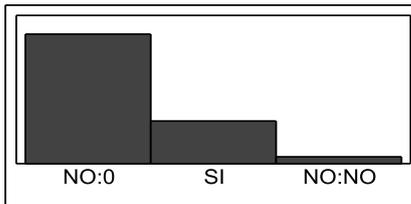


Frecuencias

Level	Count	Prob
SIN	65	0,56522
CON	50	0,43478
Total	115	1,00000

El 56.52% de los pacientes no cuenta con antecedente de neurolupus y el 43.48% sí cuenta con el antecedente de tal diagnóstico.

Distributions CRÍISIS

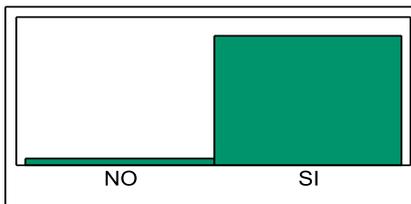


Frecuencias

Level	Count	Prob
NO:0	85	0,73913
SI	27	0,23478
NO:NO	3	0,02609
Total	115	1,00000

El 23.48% presentan crisis y 76.52% no las presentan.

Distributions AZA



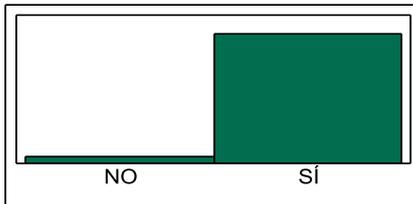
Frecuencias

Level	Count	Prob
NO	5	0,04386
SI	109	0,95614

Level	Count	Prob
Total	114	1,00000

El 95.61% consumen AZA y el 4.386% no.

HCLQ

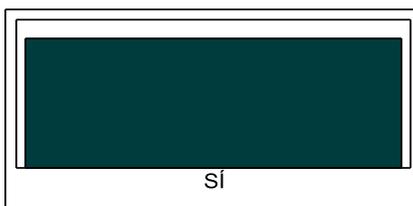


Frecuencias

Level	Count	Prob
NO	5	0,04348
SÍ	110	0,95652
Total	115	1,00000

El 95.65% consumen HCLQ y el 4.35% no

ESTEROIDE

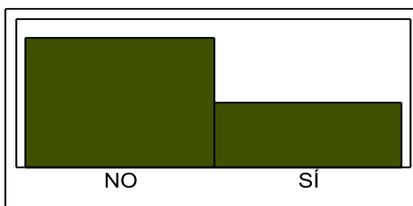


Frecuencias

Level	Count	Prob
SÍ	115	1,00000
Total	115	1,00000

Todos los pacientes (115) tienen indicado el uso de esteroides.

RAYNAUD

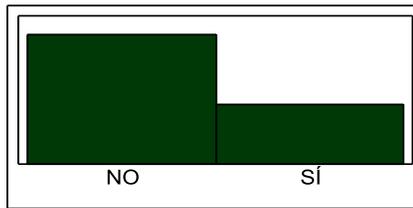


Frecuencias

Level	Count	Prob
NO	77	0,66957
SÍ	38	0,33043
Total	115	1,00000

Únicamente 3 pacientes que presentaron fenómeno de Raynaud, presentaban también migraña. Es decir, el 50% de los pacientes con migraña presentaron fenómeno de Raynaud y 50% de los pacientes con migraña no lo presentaba.

IRM

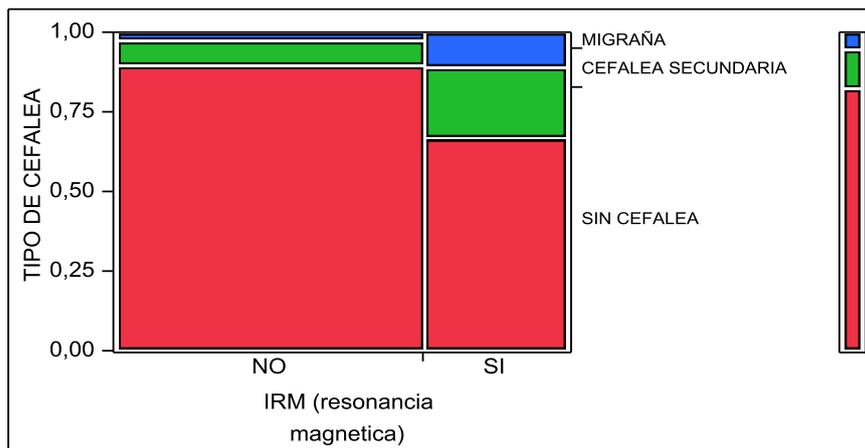


Frecuencias

Level	Count	Prob
NO	79	0,68696
Sí	36	0,31304
Total	115	1,00000

La siguiente tabla muestra cuantos niños tienen resonancia magnética en cada tipo de cefalea. 4 niños con migraña, 8 con cefalea secundaria y 24 sin cefalea del total de 36 niños a los cuales se les realizó resonancia magnética de cráneo.

Contingency Analysis of TIPO DE CEFALEA By IRM (resonancia magnética) Mosaic Plot



Contingency Table

IRM (resonancia magnética) By TIPO DE CEFALEA

Count	SIN CEFALEA	CEFALEA SECUNDARIA	MIGRAÑA	
Total %				
Col %				
Row %				
NO	71 61,74 74,74 89,87	6 5,22 42,86 7,59	2 1,74 33,33 2,53	79 68,70
SI	24 20,87 25,26 66,67	8 6,96 57,14 22,22	4 3,48 66,67 11,11	36 31,30
	95 82,61	14 12,17	6 5,22	115

La siguiente tabla muestra el total de niños en cada subcategoría de tipo de cefalea y neurolupus que tuvieron resonancia magnética o que no tuvieron resonancia magnética.

Contingency Analysis of TIPO DE CEFALEA By NEUROLUPUS IRM (resonancia magnetica)=NO

Contingency Table

NEUROLUPUS By TIPO DE CEFALEA

Count	SIN CEFALEA	CEFALEA SECUNDARIA	MIGRAÑA	
NO	57	5	1	63
SI	14	1	1	16
	71	6	2	79

Esta tabla muestra todos los casos que no tienen neurolupus, clasificados en pacientes que no presentaron cefalea, aquellos que presentaron algún tipo de cefalea secundaria y aquellos que presentaron migraña donde se muestra que a excepción de un caso, en los 5 casos restantes en los que los pacientes presentaron algún tipo de cefalea secundaria, no se consideró necesaria la realización de una resonancia magnética. Del mismo modo, Asimismo 14 de los pacientes en los que se realizó IRM no presentaban ningún tipo de cefalea, constituyendo otro el motivo de indicación de la misma.

Contingency Analysis of TIPO DE CEFALEA By NEUROLUPUS IRM (resonancia magnetica)=SI

Contingency Table

NEUROLUPUS By TIPO DE CEFALEA

Count	SIN CEFALEA	CEFALEA SECUNDARIA	MIGRAÑA	
NO	1	0	1	2
SI	23	8	3	34
	24	8	4	36

En esta tabla se muestran todos los casos que presentaron neurolupus divididos en las 3 categorías: sin cefalea, con cefalea secundaria y con migraña en la que se muestra que al 100% de los pacientes con cefalea secundaria y antecedente de neurolupus, se les realizó IRM, de éstos 5 fueron considerados clínicamente como cefalea por actividad lúpica, lo que constituyó la indicación de la IRM, los otros 3 presentaron cefalea hipertensiva. 3 pacientes con migraña y antecedente de neurolupus requirieron IRM. A diferencia de esto, a los pacientes con diagnóstico de migraña pero que no presentan antecedente de neurolupus, no se les suele pedir estudio de IRM. De los 115 pacientes en total, solo a un paciente con migraña se le solicitó IRM en ausencia de otros datos neurológicos de relevancia. La presencia de migraña en pacientes con LES no parece constituir indicación per se para la realización de IRM. En el caso con migraña con antecedente de neurolupus al que no se le realizó IRM se confirmó la presencia de una imagen sugestiva de un hemangioma por TAC de cráneo. En todos los demás casos en los que el paciente cuenta con diagnóstico de migraña y se realizó IRM, el resultado de la misma fue anormal.

DISCUSION Y CONCLUSION:

De los paciente con Lupus Eritematosos Sistemico estudiados en esta serie, 25% tenían un año de evolución, 50% 2.5 años y el 25% restante más de 4.2 años. El tiempo medio de evolución es de 31.89 ± 21.52 meses. Todos ellos con protocolos de estudio completos y bien clasificados

En general, el tiempo medio de evolución fue igual a 34.4 meses, significativamente mayor comparado con el tiempo medio de evolución de los pacientes que no sobrevivieron de 15.7 meses ($p < 0.01$). El intervalo de confianza del 95% de la diferencia de tiempos medios de evolución entre los que sobrevivieron y los que no fue de (7.3, 30) meses.

La cefalea en el paciente lupico como está consignado en el marco teorico, forma uno de los 19 síndromes neuropsiquiatricos en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico. La frecuencia de cefalea en niños con LES se estima en aproximadamente 60%.

En esta serie de 115 casos 58 niños no tuvieron cefalea ni neurolupus (50.4%), solo el 17.38% de los pacientes presentaron algún tipo de cefalea, distribuidos de la siguiente manera: 12.17% cefalea secundaria y 5.21% cefalea primaria, manifestada como migraña, dos niños con migraña sin neurolupus y 4 niños con migraña y neurolupus. El menor número de pacientes con cefalea en nuestra serie es significativamente menor a lo reportado en el marco teórico probablemente por un subregistro y por problemas en la clasificación adecuada de la cefalea.

El 80% de los pacientes de género masculino no presentan cefalea; el 13.3% la presentan secundaria y el 6.7% padecen migraña. El mayor porcentaje de las cefaleas son secundarias, la mayoría de ellas asociadas a fenómenos vasculares tipo vasculitis como está descrito.

El 83.5% de las pacientes femeninas no presentan cefalea, el 11.76% presentan cefalea secundaria y el 4.7% migraña

El 56.52% de los pacientes no cuenta con antecedente de neurolupus y el 43.48% sí cuenta con el antecedente de tal diagnóstico.

No se observaron diferencias significativas del tiempo medio de evolución entre la ausencia de cefalea (de 32 meses), cefalea secundaria (de 36.6 meses) y migraña (de 19.8 meses); el valor de p fue igual a 0.28.

El analgésico más comúnmente utilizado son los antiinflamatorios no esteroideos como está prescrito en las normas de manejo, y en la misma proporción se consumió HCLQ y todos los pacientes (115) tienen indicado el uso de esteroides.

Únicamente 3 pacientes que presentaron fenómeno de Raynaud, presentaban también migraña. Es decir, el 50% de los pacientes con migraña presentaron fenómeno de Raynaud y 50% de los pacientes con migraña no lo presentó. El número de pacientes reportados es bajo para poder sacar conclusiones, sin embargo no deja de ser interesante que el 50% de ellos presenten migraña como manifestación de fenómeno vasculítico con el que cursan estos pacientes.

El 23.48% presentan crisis y 76.52% no las presentan.

El comportamiento de la enfermedad es semejante en ambos sexos

Se efectuó resonancia magnética de cráneo a 36 niños, 4 niños con migraña, 8 con cefalea secundaria y 24 sin cefalea.

Todos los casos que presentaron neurolupus divididos en las 3 categorías: sin cefalea, con cefalea secundaria y con migraña, en la que se muestra que al 100% de los pacientes con cefalea secundaria y antecedente de neurolupus, se les realizó IRM. De éstos 5 fueron considerados clínicamente como cefalea por actividad lúpica, lo que constituyó la indicación de la IRM, los otros 3 presentaron cefalea hipertensiva. 3 pacientes con migraña y antecedente de neurolupus requirieron IRM.

A los pacientes con diagnóstico de migraña sin antecedente de neurolupus, no se les realizó estudio de IRM.

De los 115 pacientes, solo a un paciente con migraña se le solicitó IRM en ausencia de otros datos neurológicos de relevancia.

La presencia de migraña en pacientes con LES no constituye una indicación per se para la realización de IRM.

En el caso del paciente con migraña y neurolupus al que no se le realizó IRM se confirmó la presencia de una imagen sugestiva de un hemangioma por tomografía axial de cráneo.

En todos los demás casos en los que el paciente cuenta con diagnóstico de migraña se realizó IRM y el resultado de la misma fue anormal.

Bibliografia

1. Abbott NJ, Mendonca LLF and Dolman DEM. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12, 908-915
2. Appenzeller, S., et al., Clinical implications of migraine in systemic lupus erythematosus: relation to cumulative organ damage. *Cephalalgia*, 2004; 24 (12)
3. Bamford J, Davey, R et al. The ACR classification criteria for headache disorders in SLE fail to classify certain prevalent headache types. *Cephalalgia* 2008 (3) 296-299
4. Boonie et al. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus, *Headache*, 2001 (41) 285-289
5. Cooney, BS., et al., Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache*, 1996; 36 (616-621)
6. Denburg SD and Denburg JA, Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12, 883-890
7. Editorial, Lupus and the nervous system. *Lupus* 2003; 12, 871
8. Glanz, Bonnie I. et al., Prevalence of migraine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Headache. The Journal of Head and Face Pain*, 2001. 41 (3)
9. Goadsby, Peter. et al., Migraine Pathophysiology. *Headache*, 2005 (suppl 1, S14-S24)
10. Graham JW and Jan W. MRI and the brain in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12,891-896
11. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. International Headache Society 2003-2005. *Cephalalgia* 2004; 24 supl 1: 1-160
12. Igarashi, H., et al., Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia*. 1991
13. Lessa, Bruno., et al. Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 2006; (138) 26-29

14. Markus, H. S., et al. Migraine and headache in systemic lupus erythematosus and their relationship with antibodies against phospholipids. *Journal of Neurology*, 1992; (239)39-42
15. Meroni PL, Tincani A, Sepp N, Raschi E, Testoni C, Corsini E, Cavazzana I, Pellegrini S and Salmaggi A. Endothelium and the brain in CNS lupus. *Lupus* 2003; 12, 919-928
16. Mitsikostas, DD. Is migraine really comorbid with systemic lupus erythematosus?. *Cephalalgia*, 2004; 24 (12)
17. Mitsikostas, DD. A meta analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*, 2004; (5) 1200-1209
18. Peterson PL, Howe FA, Clark CA and Axford JS. Quantitative magnetic resonance imaging in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12,897-902
19. Quintero del Rio, AI, Van Millar. Neurologic Symptoms in children with systemic lupus erythematosus. *Journal of Chil Neurology*, 2000; vol 15(12) 803-7
20. Rozzell CL, Sibbitt WL and Brooks WM. Structural and neurochemical markers of brain injury in the migraine diathesis of systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia* 1998, (3) 26-32
21. The American College of Rheumatology. Nomenclature and case definitions for Neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism*, 1999. 42 (4) 599-608
22. Verotti, A. et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*; 30 (2) lupus erythematosus. *Cephalalgia* 1998; 18-209
23. Weder-Cisneros, ND. Prevalence and Factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia*; 2004, 24 (12)
24. Welch, Michael, et al. Brain Hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache*, 2005, 45 (suppl 1, s25-s32)
25. Zeynep U, Gozke E. Cranial Magnetic Resonance Imaging findings in patients with migraine. *Headache*, 2004 (44) 166-169

26. Soges et al. Migraine: evaluation by MR. American Journal of
Neuroradiology, 1988 vol 9 (3) 425-429