



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL " DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

*“ Velocidades de flujo sanguíneo cerebral
por medio de Doppler transcraneal
en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG),
correlación con datos de actividad ”*

TESIS

QUE PARA LA OBTENCION DEL DIPLOMA DE

SUBESPECIALIDAD EN REUMATOLOGIA

PRESENTA

DR. VICTOR MANUEL DIMAS PECINA

ASESORES CLINICOS:
DR. CARLOS ABUD MENDOZA
DR. JUAN CARLOS MUÑIZ ALVAREZ

SAN LUIS POTOSI, S.L.P. FEBRERO 2009

Nuevamente termina una etapa en mi vida, recuerdo que hace poco mas de 2 años no sabia que iba a ser de mi vida en el aspecto profesional, el día de hoy me siento orgulloso de haber tomado la decisión correcta y hacer esta hermosa especialidad que tantas satisfacciones me ha dado y en este momento solo tengo en mi mente agradecimientos:

Primero que nada a mi esposa Norma y a mis hijas Andrea y Alejandra por ser mi motivación, lo mejor de mi vida y mi inspiración para ser cada día mejor, pero sobre todo por aguantarme durante estos mas de 7 años, gracias mis tres grandes amores!!!!

A Dios le agradezco infinitamente por tenerme como uno de sus hijos predilectos (cada día me lo demuestra), te prometo platicar contigo mas cada día.

A mis padres (Luis y Yolanda) por su amor y por ser mi ejemplo (ya quisiera tener una parte de sus cualidades) a mis hermanos por su apoyo total e incondicional, ojala todos tuviéramos la dicha de nacer en una familia así, a seguir unidos y echándole ganas como siempre.

A mis maestros de la Unidad de Reumatología (Dr. Enrique Cuevas, Dra. Eva Santillán, Dr. Ricardo Moreno, Dr. Juan Rizo y Dr. Martin Saldaña, Dra. Lourdes Baranda) por enseñarme y guiarme por el camino de la reumatología y por hacerme sentir mas que solo un residente.

Especialmente al Dr. Carlos Abud quien no solo me enseñó Reumatología, si no también me ha enseñado a ser mejor persona, a querer al paciente y a la medicina (no a su grado maestro, pero seguiremos intentando)

A mis amigos y compañeros de residencia por hacer esto mas agradable y llevadero, no por que no lo sea sino que se necesitan los buenos ratos(especialmente al famosísimo Adolfo Tello).

Al Hospital Central por ser mi segundo hogar por mas de 6 años.

I.- ANTECEDENTES.....	2
II.- PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	2
III.- JUSTIFICACION.....	14
IV.- OBJETIVOS.....	15
V.- MATERIAL Y METODOS.....	15
VI.- ANALISIS ESTADISTICO.....	17
VII.- RESULTADOS.....	17
VIII.- DISCUSION	20
IX.- CONSIDERACIONES ETICAS.....	22
X.- BIBLIOGRAFIA.....	24
XI.- ANEXOS.....	27

“VELOCIDADES DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL POR MEDIO DE DOPPLER TRANSCRANEAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG), CORRELACION CON DATOS DE ACTIVIDAD”

AREAS DE INVESTIGACIÓN
REUMATOLOGIA, NEUROLOGIA

SUBAREA DE INVESTIGACIÓN
VELOCIDADES DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL MEDIDAS POR MEDIO DE ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL

LINEA DE INVESTIGACION
ULTRASONIDO DOPPLER CEREBRAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

FECHA DE INICIO
AGOSTO 2008

FECHA DE TERMINACION
FEBRERO 2009

INVESTIGADOR PRINCIPAL

- DR. VICTOR MANUEL DIMAS PECINA
- ADSCRIPCION: Departamento de Reumatología , División Medicina Interna, Hospital Central
- NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: Licenciatura medico-cirujano, especialidad Medicina Interna
- Actualmente residente de 2do. Año de Reumatología

CO-INVESTIGADOR PRINCIPAL

- DR. CARLOS ABUD MENDOZA
 - ADSCRIPCION: División de Medicina Interna, Unidad de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central
 - Jefe de Servicio y profesor titular de Reumatología
 - NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: Licenciatura, Especialidad y subespecialidad Médica
-
- DR. JUAN CARLOS MUÑIZ ALVAREZ
 - ADSCRIPCION: división de medicina interna, departamento de neurología, Hospital Central, Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí
 - NIVEL MAXIMO DE ESTUDIOS: Licenciatura, especialidad y subespecialidad medica

CO-INVESTIGADORES

- DR. ENRIQUE CUEVAS ORTA
- DRA. EVA NINA SANTILLAN GUERRERO
- DR. RICARDO MORENO VALDEZ
- DR. JUAN CRUZ RIZO RODRIGUEZ
- DR. MARTIN SALDAÑA BARNARD
- DR. ADOLFO TELLO ESPARZA

DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES

- DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA, HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO, FACULTAD DE MEDICINA UASLP
- DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA, HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es un desorden del tejido conectivo, multisistémico, autoinmune con una amplia variedad de presentaciones clínicas. Existe un pico de inicio en mujeres jóvenes entre la adolescencia tardía y temprano en los 40's con una relación femenino: masculino de 9:1. Ciertos grupos étnicos, tales como aquellos con ascendencia africana o asiática, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar esta condición, que puede llegar a ser más grave que en la raza blanca. Este desorden es una enfermedad crónica que puede amenazar la vida cuando se afectan órganos mayores, pero más a menudo resulta en enfermedad debilitante crónica. Factores tales como exposición a luz solar y drogas pueden disparar este desorden, pero no se ha identificado alguna causa específica. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}

Epidemiología, se ha demostrado la producción de auto anticuerpos años antes del desarrollo de características clínicas de LEG y síndrome antifosfolipidos. La frecuencia de lupus se ha incrementado debido al reconocimiento de formas leves de la enfermedad, se ha examinado la incidencia de este desorden en Rochester, MN, USA, y se observó que más que triplicado de 1.51 por 100,000 en 1950-79 a 5.56 por 100,000 entre 1980-1992. Una revisión de 32 estudios ha resumido la incidencia y prevalencia de LEG, a pesar de una amplia variación en la prevalencia de LEG a nivel mundial, la prevalencia mas alta se ha informado en Italia, España, Martinica, y población afro-caribeña de Reino Unido. ^{4, 5,6,}

La enfermedad es mas común en mujeres con ascendencia africana pero se piensa es rara en África occidental, esto sugiere que los factores ambientales pueden contribuir al desarrollo de lupus en mujeres cuyos ancestros migraron de esa región.

	Incidencia por 100,000 por año	Prevalencia por 100,000
USA todas las razas	5.1	52.2
Blancos	1.4	7.4
Negros	4.5	19.5
España todas las razas	ND	91
Blancos	2.2	34.1
Reino Unido todas las razas	3.8	26.2
Blancos	3.0	20.5
Asiáticos	10.0	47.8
Afro-caribeños	21.9	159.4

La patogénesis de LEG permanece sin esclarecer, sin embargo existe la noción de que apoptosis pudiera explicar como el sistema inmune puede reconocer predominantemente antígenos intracelulares. Auto antígenos son liberados por células tanto apoptóticas como necróticas. Una depuración defectuosa de células apoptóticas ha sido descrita en esta enfermedad y estos defectos pueden llevar a una absorción aberrante por macrófagos, que entonces presentan los antígenos intracelulares previos a linfocitos T y B, estos a su vez manejando el proceso inmune. Se han examinado posibles defectos en la depuración de cuerpos apoptóticos, incluyendo deficiencias de complemento, defectos en dirección macrofágica, y presentación de estos antígenos al sistema inmune.^{16, 19,20,}

El patrón de citocinas también puede ser importante en la patogénesis de LEG. Se ha prestado atención a la sobre-expresión de la vía de interferon tipo I en pacientes. Se ha encontrado asociación entre un haplotipo del factor común regulador 5 de interferon (IRF5), llevando a una expresión incrementada de múltiples isoformas únicas de IRF5 como un factor de riesgo genético importante para la enfermedad. Señales de traducción anormales también pudieran ser importantes en su patogénesis, hay expresión disminuida del receptor de células T cadena ξ y proteína cinasa C, disminución en fosforilación de proteínas dependiente de proteína cinasa C, traslocación alterada de FN κ B p65, y producción disminuida de IL-2.¹⁹

La susceptibilidad genética se ha informado y varios genes pudieran estar implicados. En particular, un intervalo en el brazo largo del cromosoma 1, 1q23-24 se ha relacionado con LEG en varias poblaciones. Proteína C reactiva (PCR), complemento y proteína sérica amiloide son importantes en la depuración de restos celulares, el gen para PCR se ha mapeado en el cromosoma 1. Se han examinado polimorfismos del locus de pentraxinas y se ha informado un fuerte desequilibrio entre genes de proteína sérica amiloide P y PCR, se informó que un alelo de PCR4 se asocia con el desarrollo de enfermedad y se asocia con producción de anticuerpos antinucleares.^{4,5}

Factores genéticos en lupus eritematoso generalizado

<i>Factor riesgo</i>	<i>OR</i>	<i>Población</i>
Riesgo femenino	3-10	Global
Raza	~4	Afro-americana sobre europea
C4AQ0-DR3-DQ2	~3	Europea
DR3	~3	Europea
DR2	1.5-4	Europea, Asia, afro-americano
DQA1*0501	3-6	Europea
C4AQ0/C4AQ0**	1.5- 5	Europea, Asia, afro-americano
C2Q0/C2Q0**	~4.5	Europea
FcyRIIA,R131/R131**	~4	Afro-americano, europeo
FcyRIIA,F176/F176**	2- 2.5	Europeo, coreanos
IFN-5	1.6	Nórdicos
PDCD-1	2.6	Europea
PTPN22	1.5- 4	Europea
TYK2	1.6	Nórdico

Factores ambientales, de ellos la luz solar es la mas importante que puede exacerbar la enfermedad. Otros factores considerados son silica cristalina, así como la exposición a mercurio.

El virus de Epstein-Barr también se ha identificado como un factor etiológico posible en LEG, este virus puede residir e interactuar en linfocitos B, se ha informado una alta frecuencia de linfocitos B infectados con VEB en pacientes con lupus comparado con controles, estas células infectadas fueron predominantemente linfocitos B de memoria, la paradoja permanece debido a que a pesar que 90% de la población adulta ha sido infectada por VEB, la prevalencia de LEG permanece baja, lo que enfatiza la naturaleza multifactorial en la patogénesis de esta enfermedad.

Factores hormonales, LEG es una enfermedad que afecta mujeres en edad reproductiva y han existido informes anecdóticos de lupus exacerbado por estrógenos exógenos o incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. La terapia de remplazo hormonal se asociado con incremento en el riesgo de desarrollo de LEG.^{4,5}

Factores asociados con el desarrollo de lupus eritematoso generalizado:

- Luz solar
- Drogas: se han asociado >100 con lupus inducido por drogas
- Virus Epstein Barr
- Anormalidades en apoptosis
- Señales de transducción anormal: receptores tipo toll (TLR)
- Patrones de citocinas: firma de interferon, disminución de Il-2 de linfocitos T
- Genes PCR y proteínas sérica amiloide P, receptores FcγR, muerte celular programada
- Exposición ocupacional: sílice, pesticidas y mercurio^{4,5}

Características clínicas de lupus eritematoso generalizado pueden ser constitucionales o resultar de inflamación en varios sistemas orgánicos, incluyendo piel y membranas mucosas, articulaciones, riñones, cerebro, membranas serosas, pulmones, corazón y ocasionalmente tracto gastrointestinal, estos pueden estar afectados de manera solitaria o en combinación. La afección de órganos vitales particularmente riñones y sistema nervioso central, lleva a una significativa morbi-mortalidad.

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
8. Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
9. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/mm^3$) o linfopenia ($< 1.500/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/mm^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolípidos (AFL).
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).^{32,33}

Las aberraciones inmunológicas llevan a incremento en la producción de cantidades excesivas de anticuerpos, algunos de los cuales causan daño citotóxico, otros participan en la formación de complejos inmunes, llevando a inflamación inmune.^{1, 2, 3,4}

Frecuencia de manifestaciones de lupus en series grandes (%)				
	Europa		GLADEL	
Manifestación	Inicio	En el tiempo	Inicio	En el tiempo
No. Pacientes	1000	1000	1214	1214
Constitucional	36	52	27	57
Artritis	69	84	67	93
Cutáneo	40	58	25	61
Ulceras orales	11	24	11	42
Pleuresía	17	36	4	22
Pulmón	3	7	0.2	2
Pericarditis	?	?	3	17
Miocarditis	?	?	0.3	3
Raynaud	18	34	10	28
Tromboflebitis	4	14	1	6
Vasculitis	?	?	?	?
Renal	16	39	5	52
Sd. Nefrotico	?	?	1	7
Hiperazoemia	?	?	1	5
SNC	12	27	4	26
Cuerpos citoides	?	?	?	?
Gastrointestinal	?	?	0.1	1.3
Pancreatitis	?	?	?	?
Linfadenopatía	7	12	5	15
Miositis	4	9	8	18

Auto anticuerpos en LEG primariamente tienen el objetivo de ácidos nucleicos, proteínas y complejos nucleoproteicos y a menudo son referidos como anticuerpos antinucleares (AAN). Auto anticuerpos en LEG también se unen a antígenos de superficie celular que son expresados en ciertos tipos celulares, así como varios componentes del plasma y extracelulares.

Presencia de auto anticuerpos en lupus eritematoso generalizado

Anticuerpo	Sensibilidad	Especificidad	Asociación
DNAbs	50-90%	++	Nefritis Lupica (NL)
Cromatina	50-70	+	NL, gravedad
Nucleosomas	80>	+	Drogas
Ro(SS-A)	20-60	+	Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo
La (SS-B)	15-40	+	BCC
Sm	3-30	++	
RNP	10-30	+	
UIRNP	10	+	EMTC
P-ribosomal	10-20	++	Lupus Neuropsiquiátrico
Ku	10-40	+	Sobre posición
PCNA	1-10	++	
Cardiolipina	10-30	-	trombosis

Riesgo cardiovascular en los 5 años pasados ha habido un incremento en trabajos publicados evaluando la prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis acelerada en pacientes con LEG. 3 estudios de casos y controles informaron que aterosclerosis se desarrolla prematuramente. LEG por si mismo parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, una teoría razonable sugiere que la actividad inflamatoria de la enfermedad en periodos prolongados de tiempo resulta en daño vascular y endotelial, que pone el escenario para el desarrollo de aterosclerosis.

La contribución de sd. Antifosfolipidos permanece no esclarecida, también el papel de glucocorticoides parece ser relevante y a la vez controversial.

Se ha demostrado que pacientes con LEG con un evento cardiovascular previo tienen un patrón distinto de factores de riesgo, incluyendo incremento en engrosamiento intimo-carotideo, incremento en concentraciones de LDL oxidado, triglicéridos y lipoproteína (a), incremento en α 1-antitripsina y concentraciones de homocisteina así como HDL disminuido. 4, 9, 21, 23, 25,26

Funcion endotelial en lupus

N	Técnica	Distrito vascular	EDV	EIDV	Comentarios
62	FMD	macro circulación	Alterada	Alterada	Incremento intima-media relacionado con EDV
69	FMD	macro circulación	Alterada	Alterada	EIDV reducido con AcL
61	FMD	macro circulación	Alterada	Normal	EDV correlación edad y TA
36	FMD	macro circulación	Alterada	normal	No correlación con ECV a 5 años

EDV: vasodilatación dependiente de endotelio, EIDV: vasodilatación independiente de endotelio

FMD: Vasodilatación mediada por flujo. 35,36,37,38

El endotelio vascular es un elemento clave en la regulación de homeostasis vascular y su alteración es un precursor de enfermedad vascular.

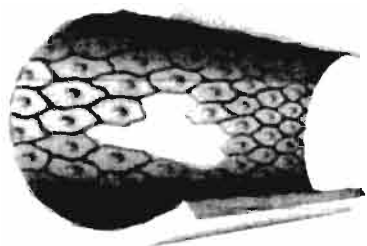
Recientemente se estudiaron 26 pacientes con LEG y 21 controles pareados para edad y genero, se les realizo historia clínica, antropomorfometria, índice de actividad de LEG y se evaluó disfunción endotelial por medio de dilatación mediada por flujo (DMF) de arteria braquial, la presencia de aterosclerosis subclínica se evaluó por promedio de engrosamiento intima-media (IMT) en ultrasonido carotideo.

Los pacientes y controles tuvieron mismo grado de IMT y prevalencia similar de placa carotidea, sin embargo los pacientes con lupus tuvieron peor función endotelial que los controles. Esta diferencia permaneció después de ajustes para edad, tabaquismo, IMC, circunferencia cadera, colesterol total, triglicéridos, HDL, apolipoproteina A1 y B100. Se encontró correlación significativa entre dilatación mediada por flujo e índice de actividad.⁸

Inmunopatología vascular, en LEG varios tipos de lesiones vasculares pueden ocurrir. La lesión mas común es por depósito de inmuno-complejos en las paredes de arterias pequeñas y arteriolas, en algunos casos, los depósitos vasculares inmunes ocurren sin respuesta inflamatoria asociada y solo pueden ser demostrados por inmunofluorescencia o microscopia electrónica

La afección de SNC es una manifestación clínica bien conocida de pacientes con lupus y convulsiones y/o psicosis son criterios de clasificación para LEG, la prevalencia de afección de SNC por LEG va del 20-60%, las variadas manifestaciones clínicas sugieren que diferentes, y no necesariamente mecanismos patogénicos alternativos pueden estar activos. Al respecto, se ha puesto atención a eventos inflamatorios y no inflamatorios que afectan la integridad de la pared vascular y favorecen la aparición de Vasculitis y/o vasculopatía en vasos cerebrales.^{14,15,17,18}

La respuesta autoinmune en LEG puede afectar las células endoteliales (CE) a través de varios mecanismos y diferentes mediadores 1) activación/daño endotelial puede ser mediado por inmuno-complejos que fijan C1q a través de la afección del receptor de C1q expresado en membrana endotelial, mas aun C5a pueden inducir liberación de heparan-sulfato de membranas de CE promoviendo un estado de actividad pro-coagulante; y el complejo ataque de membrana (MAC) puede mediar secreción de vWF y expresión de factor tisular.



2) anticuerpos circulantes contra moléculas constitutivas o adheridas a células endoteliales han sido detectados en suero de pacientes con LEG y han mostrado ser capaces de inducir activación endotelial, 3) la interacción incrementada de CD40 y su ligando CD40L informados en lupus pueden estar implicados. Citocinas pro-inflamatorias y factores de crecimiento secretados por células adyacentes o por CE activadas pueden actuar en el endotelio por si mismas de una manera paracrina o autocrina incrementando la activación celular.

Las células endoteliales micro vasculares cerebrales humanas (HBCE) tienen características funcionales y morfológicas distintas comparadas con CE de otros distritos anatómicos.¹³

La mortalidad en LEG muestra una distribución bimodal, mientras enfermedad inflamatoria activa, infección y falla renal son por mucho la mortalidad temprana, el segundo pico de mortalidad ocurre como resultado de infarto agudo de miocardio y eventos cerebro vasculares. Los pacientes con LEG con edades entre 35 y 44 años tienen un incremento de 50 veces en la tasa de infarto de miocardio comparado con población control pareada. Los factores de riesgo tradicionales no pueden explicar la prevalencia incrementada de enfermedad aterosclerótica en pacientes con LEG.

La lesión vascular endotelial ampliamente relacionada como un importante y evento temprano en aterosclerosis. La función endotelial puede ser evaluada con una técnica bien validada no invasiva usando ultrasonido para estudiar la reactividad de arteria braquial para stress, se ha demostrado que pacientes con LEG tienen disfunción endotelial, además la actividad endotelial ha correlacionado de manera negativa con engrosamiento intima-media carotidea.⁹



Trombomodulina (TM), un receptor endotelial para trombina de alta afinidad, activa el sistema de proteína C y ejerce su efecto anticoagulante. TM soluble puede ser medido en la circulación donde se relaciona como marcador de lesión endotelial. Molécula de adhesión vascular celular (VCAM-1) es otro receptor endotelial expresado en endotelio activado. Su tarea primaria es reclutar monocitos y linfocitos, jugadores clave en todas las fases de aterogenesis.

Cuando el endotelio está activado, sVCAM-1 se libera a la circulación. Esto y la dilatación mediada por flujo, una medida no invasiva de función endotelial, este método se valida en la habilidad del endotelio sano de generar y liberar óxido nítrico (ON), un potente vasodilatador, en respuesta a hiperemia reactiva, se ha sugerido que no solo precede a las manifestaciones clínicas de afección cardiovascular sino también aterosclerosis.¹¹

Más allá de sus propiedades vasodilatadoras ON mantiene la pared vascular en un estado quiescente inhibiendo la inflamación, proliferación celular, aterosclerosis y trombosis. En condiciones patológicas, la disponibilidad de ON está reducida, el endotelio produce como mecanismo compensatorio EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor), cuyo efecto vasodilatador es mediado por hiperpolarización de células de músculo liso vascular. La reducción en ON interfiere con la movilización de células progenitoras endoteliales circulantes, un mecanismo alternativo para mantenimiento y reparación del endotelio.

JUSTIFICACION

Se han descrito cambios en dilatación mediada por flujo después de tratamiento (omega 3, estatinas, IECAS), sin embargo no existe una clara correlación con variables clínicas y serológicas.^{23, 24, 25,26}

Recientemente se ha descrito la utilización por Doppler transcraneal de señales microembolicas (MES) de frecuencia y evaluar su asociación con infarto cerebral, disfunción neurológica y bioquímica, en un grupo no seleccionado de pacientes con LEG.

Se incluyeron 55 pacientes, se detectó MES en 5 (9%) e infartos cerebrales en 9 (18%). Se encontró una asociación significativa entre MES e infartos cerebrales y considerablemente mas déficits neurológicos en pacientes MES +.¹⁰

Posterior a este estudio aparece uno del grupo de neurología del INN CMSZ donde determinan prevalencia de MES y velocidades de flujo por Doppler transcraneal en 15 pacientes con afección neuropsiquiátrica por LEG y 30 pacientes con lupus sin afección neuropsiquiátrica, no se encontró diferencia en MES en ambos grupos (13%), sin embargo en el grupo con actividad neuropsiquiátrica un promedio mayor de velocidades de flujo promedio en 67 vs 17% y concluyen que esto pudiera traducirse en un marcador de vasculopatía cerebral difusa aguda.¹²

Salvo este estudio previamente mencionado no se tiene mayor conocimiento sobre la utilidad de medición de velocidades de flujo por Doppler transcraneal en pacientes con LEG tanto en México como en el extranjero.

Ultrasonografía por Doppler transcraneal es la única modalidad de neuroimagen en tiempo real, evalúa características de flujo sanguíneo en vasos intracerebrales, adiciona información fisiológica a la imagen estructural, con las ventajas de ser un método no invasivo y de fácil disponibilidad y sin ningún evento adverso relacionado.

OBJETIVOS:

- 1) Determinar velocidades de flujo sanguíneo cerebral medidas por ultrasonido Doppler en pacientes con LEG y comparar estas mediciones con personas sanas, Así como determinar la utilidad de estas mediciones en pacientes con LEG
- 2) Correlacionar las velocidades de flujo medidas por Doppler con datos de actividad de enfermedad (LEG)

MATERIALES Y MÉTODOS

1) Tipo de Estudio: Prospectivo, longitudinal, comparativo.

2) Lugar de Realización

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Departamento de Reumatología y Medicina Interna del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí.

3) Universo de Estudio

Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo a criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y que estén bajo seguimiento en consulta externa de Reumatología

4) Criterios de Selección de la Muestra**Criterios de inclusión.**

- Adultos mayores de 18 años
- Diagnóstico de LEG

Criterios de exclusión.

- No aceptar participar en el estudio
- Pacientes con historia de y/o tabaquismo activo
- Cumplir criterios de clasificación para otra enfermedad del tejido conectivo
- Procesos infecciosos graves
- Anemia moderada-grave
- Hipertensión arterial sistémica descontrolada
- Pacientes con desequilibrio ácido-base y/o electrolítico
- Afección neurológica atribuible a causa diferente de su enfermedad de base

5) Criterios de eliminación.

Ninguno

6) Variables a Medir.

Velocidad pico sistólica

Velocidad pico diastólica

Velocidad media

Índice de pulsatilidad

Índice de resistencia

MEX- SLEDAI

METODOLOGIA

Los participantes serán aquellos que cuenten con el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo a criterios de clasificación del colegio americano de reumatología ACR (1997) y con seguimiento por nuestra unidad.

A cada paciente se le realizara evaluación como se lleva a cabo de manera rutinaria y que incluye: datos clínicos relacionados con actividad de enfermedad medido por escala MEX-SLEDAI, además de evaluación de exámenes de laboratorio rutinarios que incluyen: biometría hemática (BH), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina.

De acuerdo a evaluación se hará la respectiva modificación de tratamiento a criterio del medico Reumatólogo a cargo del paciente.

A todos estos pacientes se les realizara ultrasonido Doppler transcraneal por medio de ventana transtemporal en arteria cerebral media de manera bilateral, en el departamento de Reumatología dentro del espacio específicamente diseñado para realizar estudios de ultrasonido, por medio de equipo portátil con sonda de 2 MHz, el estudio se realiza manteniendo al paciente en posición adecuada (cama a 30⁰ y cabeza en posición central) con el fin de mantener estabilidad hemodinámica cerebral y facilitar el acceso del transductor a la ventana ósea en la que se realiza el estudio.

El acceso a las estructuras vasculares del polígono de Willis realiza a través de las denominadas ventanas acústicas, que son las zonas del cráneo donde el grosor del hueso es menor y por tanto dejan penetrar con mayor claridad a las ondas sónicas, la ventana preferida para a. cerebral media es la transtemporal.

La cual será realizada e interpretada por el neurólogo endovascular certificado haciendo énfasis en los siguientes parámetros:

- a) Velocidad pico sistólica
- b) Velocidad pico diastólica
- c) Velocidad media (normal 60 ± 12 cm/seg)
- d) Índice de pulsatilidad (VS-VD/VM)
- e) Índice de resistencia (VS-VD/VS)

Estas mismas mediciones se realizaron a 20 personas sanas pareadas para edad y genero con los pacientes y sin presencia de comorbilidades.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se realizó:

Medidas de tendencia central

Prueba de significación por U de Mann – Whitney

Correlación por rangos de Spearman

RESULTADOS

Al finalizar incluimos 20 pacientes con diagnóstico de LEG de acuerdo a criterios del colegio americano de Reumatología (ACR) , con promedio de edad 31.4 años (19 a 48), 18 pacientes del género femenino (94.4%), tiempo de evolución de enfermedad promedio de 51.3 meses, datos de afección neuropsiquiátrica presentes en 8 pacientes (42%) , 4 de ellos al momento del estudio y 4 de ellos por historia clínica pero sin afección aparente actual, promedio MEX- SLEDAI 6 puntos (2-14)

Cuatro pacientes hospitalizados al momento del estudio

	LEG	Controles	P
Femenino/Masculino	18/2	18/2	
Promedio Edad	31.4	31.4	
Promedio Tiempo de evolución	51.3 meses	-----	
Afección neuropsiquiatrica	4	-----	
Afección neuropsiqtrica por HC	4	-----	
Promedio MEX-SLEDAI	6 (2-14)	-----	
Promedio VPS	96.57 cm/seg	83.57	0.0166
Promedio VPD	47.05	39.8	0.0308
Promedio VM	63.46	54.35	0.0207
Promedio IP	0.79	0.81	0.8765
Promedio IR	0.51	0.51	0.9348
Sd. Antifosfolipidos sec.	3	-----	
Fumadores	0	0	
HTA descontrol	0	-----	
Sd. Anémico	0	-----	
Infecciones graves	0	-----	
Tratamiento:			
CLQ	18	-----	
Estatinas	16	-----	
AAS	13	-----	
MTX	14	-----	
GC	17	-----	
MMF	3	-----	
IECA	16	-----	
Omega 3	0	-----	

Tabla 1 características de pacientes con LEG y controles

Hallazgos por Doppler transcraneal

	VPS	VPD	VM	IP	IR
Pacientes	96.57	47.05	63.46	0.79	0.51
Controles	83.57	39.8	54.35	0.81	0.51
P	0.0166	0.0308	0.0207	0.8765	0.9348

VPS VELOCIDAD PICO SISTOLICA
 VD VELOCIDAD DIASTOLICA
 VM VELOCIDAD MEDIA
 IP INDICE DE PULSATILIDAD (VS-VD/VM)
 IR INDICE DE RESISTENCIA (VS-VD/VS)

Coeficiente de correlación entre SLEDAI y velocidades de flujo

MEX-SLEDAI	r= (IC 95%)	P=
VPS	0.4977 (IC 95%, 0.2022- 0.7101)	P=0.0015
VPD	0.6239 (IC 95% , 0.3716- 0.7904)	P<0.0001
VM	0.5895 (IC 95% , 0.3237- 0.7691)	P<0.0001

DISCUSION Y CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos en este estudio es evidente la diferencia de velocidades de flujo sanguíneo cerebral entre pacientes con lupus y personas sanas, esto nos habla de la presencia de vasculopatía y mas allá encontramos correlación lineal con datos de actividad, estos hallazgos fueron aun mas pronunciados en pacientes con afección neuropsiquiatrica aguda, es muy probable que la afección encontrada en este estudio sea de utilidad a futuro tanto tener implicaciones terapéuticas, como pronosticas debido al seguimiento que se pudiera proporcionar con este estudio, además se podría evaluar por este medio la respuesta de activación endotelial como por ejemplo con el uso de estatinas, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, omega 3, entre otros fármacos.

Los resultados de este estudio indican claramente que los pacientes con LEG tienen anormalidades en función endotelial, de acuerdo esto con estudios previos realizados pero ninguno por medio de Doppler transcraneal, la causa o causas aun permanecen desconocidas, una teoría es la de proceso inflamatorio crónico que lleva a esta disfunción y esta a su vez a aterosclerosis.

Esta bien reconocido que el riesgo de enfermedad cardiovascular se encuentra significativamente incrementado en pacientes con lupus eritematoso generalizado y que esto no puede ser explicado por factores de riesgo tradicionales. En paralelo, la hipótesis que aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que es iniciada por cambios endoteliales ha ganado apoyo.

La activación/daño de CE cerebrales pudiera estar relacionado con tanto a isquemia secundaria al fenotipo trombofilico consecuente a activación o a la liberacion de factores solubles (ej citocinas pro-inflamatorias) que pueden mediar daño neuronal.

La unión de auto anticuerpos a antígenos de células endoteliales cerebrales diferentes a los reconocidos por antifosfolipidos, pueden terminar en alteración endotelial que eventualmente es responsable de un proceso vasculitico y eventos trombofilicos no relacionados a antifosfolipidos.

Nuestro resultados apoyan la existencia de disfunción endotelial en pacientes con LEG, se encontró una fuerte correlación estadísticamente significativa entre disfunción endotelial y actividad de enfermedad

Una vez encontrada la utilidad en este estudio, es deseable planificar mas estudios en base a este como pudiera ser incrementar la muestra, el disecar pacientes con afección neuropsiquiatrica vs no afección, respuesta a tratamiento, seguimiento de actividad tanto sistémica como de sistema nervioso central, medición de marcadores séricos de activación endotelial.

Se refuerza la idea de que los pacientes con lupus eritematoso generalizado cursan con alteración en las velocidades de flujo cerebral, existe correlación con la potencial disfunción vascular y actividad de enfermedad. El ultrasonido Doppler transcraneal resulta en una herramienta muy útil, accesible tanto por disponibilidad, no invasividad, consistencia y bajo costo.

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio tiene como objetivo hacer evidente la afección vascular cerebral que se encuentra de manera frecuente en pacientes con LEG que inclusive puede ser asintomática y a la larga incluir esta evaluación por medio de ultrasonido Doppler en todos los pacientes con LEG y de acuerdo a hallazgos realizar un abordaje más intenso y/o modificar la conducta terapéutica esto a su vez modificar comorbilidad, complicaciones y mortalidad.

Dentro de la evaluación de actividad de enfermedad de base se incluyen escalas de actividad de enfermedad como MEX-SLEDAI, además de prevención de complicaciones asociadas a tratamiento y esto incluye exámenes de laboratorio rutinarios, sin necesidad por parte de este estudio de incluir algún otro “estudio especial”.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Klippel JH. Primer on the Rheumatic Diseases. 13 Th edition. Edit. Springer
- 2.- Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. Et al. Rheumatology textbook. Fourth edition. Edit Mosby Elsevier
- 3.- Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Et al. Kelley's Textbok Rheumatology. Seventh edition. Edit. Marban
- 4.- D'Cruz DP, Khamshita MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007; 369: 587-96
- 5.- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2008; 358: 929-39
- 6.- Boumpas DT, Austin HA, Fessler BA. Et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts: part I: renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med 1995; 122: 940-50
- 7.- Huizinga TJW, Diamond B. Lupus and central nervous system. Lupus 2008; 17, 376-9
- 8.- Valdivieso P, Gómez-Doblas JJ, Macías M. et al. Lupus associated endothelial dysfunction, disease activity and arteriosclerosis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 827-33
- 9.- Piper MK, Raza K, Nuttalli SL. Et al. Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. Lupus 2007; 16: 84-8
- 10.- Dahl A, Omdal R, Waterloo K. et al. Detection of cerebral embolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 774-9
- 11.- Svenungsson E, Cederholm A, Jensen-Urstad K, et al. Endothelial function and markers of endothelial activation in relation to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 2008; 37: 352-9
- 12.- Baizabal Carvallo JF, Cantu-Brito C, Garcia Ramos G. acute neurolupus manifested by seizures is associated with high frequency of abnormal cerebral blood flow velocities. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 348- 54
- 13.- Meroni PL, Tincani A, Sepp N. et al. Endothelium and the brain in CNS lupus. Lupus 2003; 12: 919-28
- 14.- Cuadrado MJ, Sanna G. Headache and systemic lupus erythematosus. Lupus 2003; 12: 943- 6
- 15.- Katsav A, Chapman J, Shoenfeld Y. CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. Lupus 2003; 12: 903- 7

- 16.- Muñoz LE, Van Bavel C, Franz s. et al. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 371- 5
- 17.- Mok CC, Hung To C, Mak A. Neuropsychiatric damage in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006; 85: 221- 8
- 18.- Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 273- 98
- 19.- Takeuchi T, Tsuzaka K, Kameda H. et al. Molecular abnormalities of T Cells in systemic lupus erythematosus. *APLAR Jornal of Rheumatology* 2006; 9: 365-71
- 20.- Tsubata T. B cell abnormalities and systemic lupus erythematosus. *APLAR journal of Rheumatology* 2006; 9: 372- 6
- 21.- Westerweel PE, Remeo KM, Luyten AC. Et al. premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1384-96
- 22.- King JK, Hahn BH. Systemic lupus erythematosus: modern strategies for management- a moving target. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 971-87
- 23.- Toloza S, Urowitz MB, Gladman DD. Should all patients with systemic lupus erythematosus receive cardio protection with statins? . *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3 : 536-7
- 24.- Wrigth SA, O'Prey FM, McHenry MT. et al. a randomized interventional trial of ω -3 polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus . *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 841-8
- 25.- Frostegard J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus* 2008; 17: 364-7
- 26.- Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 823-38
- 27.- Ghiadoini L, Mosca M, Tani C. et al. Clinical and methodological aspects of endothelial function in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 680-7
- 28.- *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 2008 Dec;48(4):249-57
- 29.- *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009 Jan;9(1):46-54
- 30.- Lazzerini PE, Capecchi PL, Selvi E. et al. Hyperhomocysteinemia: a cardiovascular risk factor in autoimmune diseases?. *Lupus* 2007; 16: 852-62
- 31.- Daha MR. Pathogenic role of auto-antibodies against complement components in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 385- 88

- 32.- Tokunaga M, Saito K, Kawabata D. et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 470-5
- 33.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7
- 34.- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725
- 35.- Lima DS, Lima VC, Miranda F. et al. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 26: 304-8
- 36.- Magadmi E, Bodill H, Ahmad Y. systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women . *Circulation* 2004; 110: 399-404
- 37.- Kiss E, Soltesz P, Der P. et al. Reduced flow mediated vasodilatation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun* 2006; 27: 211-7

ANEXOS**CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO**

12. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
13. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
14. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
15. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
16. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
17. Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
18. Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
19. Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
20. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/mm^3$) o linfopenia ($< 1.500/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/mm^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
21. Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL).
22. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725

Mex-SLEDAI.

Peso	Descripción	Definición
8	Alteraciones neurológicas	<p>Psicosis: Habilidad alterada para funcionar en actividades normales debido a alteraciones severas en la percepción de la realidad. Incluir: alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones débiles, contenido de pensamiento empobrecido, marcado pensamiento ilógico, comportamiento raro, desorganizado o catatónico. Excluir la presencia de uremia o fármacos que puedan causar lo anterior.</p> <p>EVC: Síndrome nuevo, excluir aterosclerosis.</p> <p>Convulsiones: de reciente inicio, excluir causas metabólicas infecciosas o por fármacos.</p> <p>Síndrome orgánico cerebral: Función mental alterada con problemas en la orientación, la memoria u otra función intelectual. Síndrome funcional de inicio abrupto, características clínicas cambiantes como las siguientes: a) Incapacidad para concentrarse o para mantener atención al medio ambiente. (Además de por lo menos dos de los siguientes), b) Alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora (excluir causas metabólicas, infecciosas o por drogas).</p> <p>Mononeuritis: Neuropatía motora o sensorial de reciente inicio que involucre nervios craneales.</p> <p>Mielitis: Paraplejía y/o desorden en el control vesical o intestinal, excluir otras causas.</p>
6	Alteraciones renales	<p>Cilindros: hemáticos, granulares o eritrocitarios.</p> <p>Hematuria: mayor de 5 eritrocitos por campo, excluir otras causas como litiasis o infección.</p> <p>Proteinuria: de nuevo inicio, mayor de 5 gr/litro en muestra al azar. Incremento de creatinina mayor de 5 mg/dl.</p>
4	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos en dedos dolorosos, infección periungueal, hemorragias en astilla, vasculitis comprobada por biopsia o angiograma.
3	Hemólisis	Hemoglobina menor de 12.0 gr/dl y reticulocitos corregidos mayor de 3%.
	Trombocitopenia	Menos de 100,000 plaquetas, no debido a fármacos.
3	Miositis	Dolor y/o debilidad de músculos proximales, asociados con elevación de CPK
2	Artritis	Más de 2 articulaciones dolorosas con inflamación o derrame.
2	Alteraciones mucocutáneas	<p>Rash malar: establecimiento o recurrencia de eritema malar de tipo inflamatorio.</p> <p>Úlceras en mucosas: úlceras orales o nasofaríngeas nuevas o recurrentes.</p> <p>Alopecia: áreas definidas de alopecia, pérdida difusa de pelo o caída fácil de cabello.</p>
2	Serositis	<p>Pleuritis: historia convincente de dolor pleural con frote o derrame en la exploración física.</p> <p>Pericarditis: historia convincente de dolor pericárdico con frote audible.</p> <p>Peritonitis: dolor abdominal difuso, con rebote (excluir enfermedad intra-abdominal).</p>
1	Fiebre	Mayor de 38 °C después de excluir infección.
	Fatiga	Inexplicable fatiga
1	Leucopenia	Leucocitos menores de 4000/mm ³ no debido a fármacos.
	Linfopenia	Linfocitos menores de 1200/mm ³ no debido a fármacos

TOTAL: _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Edad _____

Teléfono _____ Genero: M F Registro Hospitalario _____

Fecha de diagnostico: _____

Tratamiento establecido:

Mex-SLEDAI.

Peso	Descripción	Definición
8	Alteraciones neurológicas	Psicosis: Habilidad alterada para funcionar en actividades normales debido a alteraciones severas en la percepción de la realidad. Incluir: alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones débiles, contenido de pensamiento empobrecido, marcado pensamiento ilógico, comportamiento raro, desorganizado o catatónico. Excluir la presencia de uremia o fármacos que puedan causar lo anterior. EVC: Síndrome nuevo, excluir aterosclerosis. Convulsiones: de reciente inicio, excluir causas metabólicas infecciosas o por fármacos. Síndrome orgánico cerebral: Función mental alterada con problemas en la orientación, la memoria u otra función intelectual. Síndrome funcional de inicio abrupto, características clínicas cambiantes como las siguientes: a) Incapacidad para concentrarse o para mantener atención al medio ambiente. (Además de por lo menos dos de los siguientes), b) Alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora (excluir causas metabólicas, infecciosas o por drogas). Mononeuritis: Neuropatía motora o sensorial de reciente inicio que involucre nervios craneales. Mielitis: Paraplejía y/o desorden en el control vesical o intestinal, excluir otras causas.
6	Alteraciones renales	Cilindros: hemáticos, granulares o eritrocitarios. Hematuria: mayor de 5 eritrocitos por campo, excluir otras causas como litiasis o infección. Proteinuria: de nuevo inicio, mayor de 5 gr/litro en muestra al azar. Incremento de creatinina mayor de 5 mg/dl.
4	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos en dedos dolorosos, infección periungueal, hemorragias en astilla, vasculitis comprobada por biopsia o angiograma.
3	Hemólisis	Hemoglobina menor de 12.0 gr/dl y reticulocitos corregidos mayor de 3%.
	Trombocitopenia	Menos de 100,000 plaquetas, no debido a fármacos.
3	Miositis	Dolor y/o debilidad de músculos proximales, asociados con elevación de CPK
2	Artritis	Más de 2 articulaciones dolorosas con inflamación o derrame.
2	Alteraciones mucocutáneas	Rash malar: establecimiento o recurrencia de eritema malar de tipo inflamatorio. Úlceras en mucosas: úlceras orales o nasofaríngeas nuevas o recurrentes. Alopecia: áreas definidas de alopecia, pérdida difusa de pelo o caída fácil de cabello.
2	Serositis	Pleuritis: historia convincente de dolor pleural con frote o derrame en la exploración física. Pericarditis: historia convincente de dolor pericárdico con frote audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso, con rebote (excluir enfermedad intra-abdominal).
1	Fiebre	Mayor de 38 °C después de excluir infección.
	Fatiga	Inexplicable fatiga
1	Leucopenia	Leucocitos menores de 4000/mm ³ no debido a fármacos.
	Linfopenia	Linfocitos menores de 1200/mm ³ no debido a fármacos

TOTAL: _____

Hallazgos por US Doppler:

Nombre María Nueva Edad 38 Sexo M
 Día de la semana D L M M J V S
 Fecha de Nacimiento _____ (d/m/a) Hora (24 hrs): _____
 Diagnóstico _____ Fecha del Accidente _____ (d/m/a)

ACM 122
 ACM der

Día 1	VFs <u>14.5</u> cm/seg VFd <u>5.1</u> cm/seg VFm <u>7.2</u> cm/seg IP <u>0.88</u> <u>18.55</u> Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 2	VFs <u>12.3</u> cm/seg VFd <u>4.1</u> cm/seg VFm <u>7.3</u> cm/seg IP <u>1.23</u> <u>18.61</u> Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 3	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 4	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 5	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 6	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 7	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 8	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 9	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no
Día 10	VFs _____ cm/seg VFd _____ cm/seg VFm _____ cm/seg IP _____ Vasospasmo: >1.2 m/s con LR (VFacm/Vfaci) >3: si no Severo: >2.0 m/s con RL >3 si no Estado autorregulatorio: Porcentaje de decremento < 30% si no TA estable si no