

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ".**

**TITULO: DILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO EN PACIENTES
CON SINDROME X CARDIACO.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA QUE PRESENTA**

DR. JESUS GUSTAVO VAZQUEZ FIGUEROA

**MEXICO DF A 28 DE JULIO DEL
JUAN BADIANO NO 1.
COL TLALPAN
TEL: 55-73-29-11**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ".**

TESISTA

DR. JESUS GUSTAVO VAZQUEZ FIGUEROA

JEFE ENSEÑANZA: JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO.

TUTOR DE TESIS: DRA. NILDA ESPINOLA ZAVALETA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

DE MEXICO



**SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ".**

ASESORES:

1.- DR. DAVID BIALOSTOZKY KRICHEVSKY

2.- DR. GILBERTO VARGAS ALARCON

3.- DRA. EMMA MARGARITA MIRANDA MALPICA



Señor

*Ayúdame a decir la verdad delante de los fuertes
y a no decir mentiras para ganarme el aplauso de los débiles.*

*Si me das fortuna, no me quites la razón,
Si me das el éxito, no me quites la humildad,
Si me das humildad, no me quites la dignidad.*

*Ayúdame siempre a ver la otra cara de la moneda,
No me dejes inculpar de traición a los demás por no pensar igual que yo.*

*Enséñame a querer a la gente como a mi mismo
y a no juzgarme como a los demás. No me dejes caer
en el orgullo si triunfo, ni en la desesperación si fracaso.*

*Más bien recuérdame que el fracaso es la experiencia
que precede al triunfo.*

*Enséñame que perdonar es un signo de grandeza
Y que la venganza es una señal de bajeza.*

*Si me quitas el éxito, déjame fuerzas para aprender del fracaso.
Si yo ofendiera a la gente, dame valor para disculparme y si
la gente me ofende, dame valor para perdonar.*

¡Señor... si yo me olvido de ti, nunca te olvides de mí!

Mahatma Gandhi

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por permitirme llegar a éste momento.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por la formación que me dió...

A Romina Ivette por haber nacido y ser mi motivación.

A mi esposa Romi, por su comprensión y apoyo incondicional...

Gracias Papá por darme tu ejemplo...

Gracias Mamá por levantarme en todas mis caidas...

Javier, Diego son únicos...

Gracias Tía Leti por apoyarnos cuando más lo necesitamos...

Arturo, Omar, Jorge y Kristian...por ser mis grandes amigos...

INDICE

I.- INTRODUCCION.....	1
A.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
B.- MARCO HISTORICO.....	1
C.- ANTECEDENTES.....	2
C.1.- ESPECTRO CLINICO DEL SINDROME X CARDIACO Y SUBTIPOS.	
C.2.- TEORIAS DESCRITAS.....	3
a) Disfunción endotelial, alteración en el sistema de endotelinas y sus polimorfismos.	
b) Alteraciones autonómicas.	
C.3.- ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL SINDROME X CARDIACO.	
C.4.- METABOLITOS SUGERENTES DE ISQUEMIA.	
C.5.- ESTUDIOS SOBRE LA FUNCION VENTRICULAR.	
C.6.- PRUEBA DE ORO PARA DISFUNCION ENDOTELIAL.	
D.- EL ULTRASONIDO DOPPLER BRAQUIAL.....	9
D.1.- FISOLOGIA DE LA DILATACION MEDIADA POR FLUJO.	
D.2.- INDICE DE RESISTENCIA E INDICE DE PULSATIBILIDAD.	
D.3.- TECNICA.....	11
D.4.- CRITERIOS DE POSITIVIDAD.	
D.5.- REPRODUCIBILIDAD, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.	
D.6.- CONTRAINDICACIONES.....	12
D.7.- MEDICION DE LA FUNCION ENDOTELIAL EN CORRELACION CON ARTERIAS CORONARIAS Y PERIFERICAS (BRAQUIALES).	
D.8.- PRONOSTICO.	
E.- JUSTIFICACION.....	13
II.- OBJETIVO	
A) OBJETIVO GENERAL	

III.- MATERIAL Y METODOS.....	16
A) SEDE	
B) DISEÑO	
C) POBLACION DE ESTUDIO	
a. CRITERIOS DE INCLUSION	
b. CRITERIOS DE EXCLUSION.....	17
D) DEFINICIONES OPERACIONALES	
E) VARIABLES.....	19
F) DESCRIPCION DEL ESTUDIO	
G) ANALISIS ESTADISTICO	
IV.- RESULTADOS.....	23
A.- CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES.	
B.- CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME X CARDIACO TIPICO.	
C.- CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME X CARDIACO ATIPICO CON UN FACTOR DE RIESGO PARA DISFUNCION ENDOTELIAL.	
D.- CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME X CARDIACO ATIPICO CON DOS O MAS FACTORES DE RIESGO PARA DISFUNCION ENDOTELIAL	
V.- DISCUSION.....	31
VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35

I.- INTRODUCCION

A) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome X Cardíaco es una entidad en la cual la etiología no se ha demostrado debido a la heterogeneidad en su presentación. Se han descrito numerosas teorías que buscan explicar la fisiopatología de dicho fenómeno, sin llegar a alguna conclusión definitiva hasta el momento.

El ultrasonido vascular es un estudio desarrollado en la última década, observándose que puede valorar en forma indirecta la función endotelial a nivel periférico, el cual se correlaciona a nivel coronario. En nuestro estudio mediremos la Dilatación Mediada por el Flujo (DMF) mediante ultrasonido vascular en pacientes con síndrome X cardíaco típico y atípico comparado con controles sanos.

B) MARCO HISTÓRICO

En 1967, Likoff et al por primera vez informaron 15 casos de mujeres sin enfermedad previa que presentaron angina, con prueba de esfuerzo eléctrica positiva para isquemia y coronariografía normal, sin respuesta a tratamiento anti isquémico.

En 1973, Kemp observó la heterogeneidad en el tipo de pacientes, lo que incrementó la dificultad respecto a su etiología, acuñando el término de Síndrome X Cardíaco.

En 1985, Cannon y Epstein propusieron el término de angina microvascular, ya que observaron una probable correlación con defectos en la microcirculación coronaria, en relación al estímulo vasoconstrictor asociado con una capacidad vasodilatadora limitada, proponiendo que la disfunción de las arterias prearteriolares intramurales era el origen patogénico de éste síndrome (4).

Favaloro L, en 1989 definió al síndrome X Cardíaco como la presencia de dolor torácico, depresión del segmento ST de 0.2 mV en una prueba de esfuerzo en al menos dos derivaciones, y coronariografía normal (sin obstrucciones mayores al 50% de la luz coronaria).

C.- ANTECEDENTES

C.1.- ESPECTRO CLÍNICO DEL SÍNDROME X CARDÍACO Y SUBTIPOS.

El síndrome X cardiaco es una enfermedad multifactorial la cual se ha propuesto como causa un vasoespasmo transitorio a nivel de la microcirculación causante de isquemia sub-endocárdica. 2,18,19 Este síndrome además se ha asociado a la pérdida de la habilidad del endotelio para liberar sustancias vasoactivas principalmente dilatadoras de la microcirculación. La disfunción endotelial ha sido además relacionada al estrés oxidativo que podría resultar un factor de riesgo de aterotrombosis temprana. 2

Los pacientes con Síndrome X Cardiaco se han dividido en dos grupos: los que no tienen factores de riesgo para disfunción endotelial, denominados como Síndrome X cardiaco típico y los que tienen algún factor de riesgo para disfunción endotelial (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperuricemia, tabaquismo ó dislipidemia) denominados síndrome X Cardiaco Atípico. 2,10

C.2.- TEORIAS DESCRITAS

DISFUNCION ENDOTELIAL, ALTERACION EN EL SISTEMA DE ENDOTELINAS Y SUS POLIMORFISMOS.

La relación de otras entidades patológicas asociadas como, las anomalías de la motilidad esofágica, la respuesta bronco constrictora posterior al uso de metacolina inalada sugiere que algunos pacientes con disfunción microvascular coronaria podría tener algún desorden generalizado en la función del músculo liso. Estas consideraciones han hecho creer que el síndrome X es debido a una variedad de entidades fisiopatológicas, incluyendo una disfunción microvascular coronaria, y un desorden nociceptivo visceral que causa que éstos pacientes busquen atención médica. ¹

El endotelio regula el tono vasomotor mediante la estimulación de la secreción de factores vaso-activos. El óxido nítrico es una sustancia vasodilatadora, que se ha relacionado con trastornos de la microcirculación como parte de la disfunción endotelial.²

La disfunción endotelial se asocia con el síndrome X Cardíaco y es ocasionada por estados de inflamación crónica que conllevan a un aumento de vasopresores como la endotelina 1, VCAM y disminución en la producción de vasodilatadores como el Oxido Nítrico.

En busca de la etiología del Síndrome X, se han medido sustancias producidas en el endotelio, como endotelina-1, oxido nítrico y VCAM.

Esta cascada inflamatoria es la base del desarrollo de inflamación, produciendo un estado pro coagulante en la superficie endotelial y de la actividad vascular motora anormal misma que es descrita en estudios de imagen de perfusión miocárdica.

La disfunción endotelial es un fenómeno temprano de aterosclerosis coronaria y en ocasiones precede a los cambios estructurales y a las manifestaciones clínicas mismas que se ha relacionado con síndrome X cardiaco. 2

La disfunción endotelial implica el deterioro de la vasodilatación y de una serie de extensas anormalidades en la integridad y homeostasis del endotelio.

Dentro de los factores que pueden alterar la función endotelial están las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas lipoproteínas estimulan al endotelio vascular para que sintetice óxido nítrico favoreciendo su relajación.

La endotelina es un péptido constituido de 21 aminoácidos, tiene un efecto fisiológico como potente vasoconstrictor, aproximadamente unas 20 veces mayor que la angiotensina II. Cuenta con tres iso-formas: endotelina-1, endotelina-2 y endotelina-3. Existe una enzima convertidora de endotelina (ECE) y sus dos receptores (“a” y “b”) que se ubican en el endotelio “a y b” con efectos antagónicos, es decir el receptor “a” tiene la función de vasoconstricción y estimulación para la producción continua de endotelina y el receptor “b” que tiene función de disminuir la elaboración de endotelina.

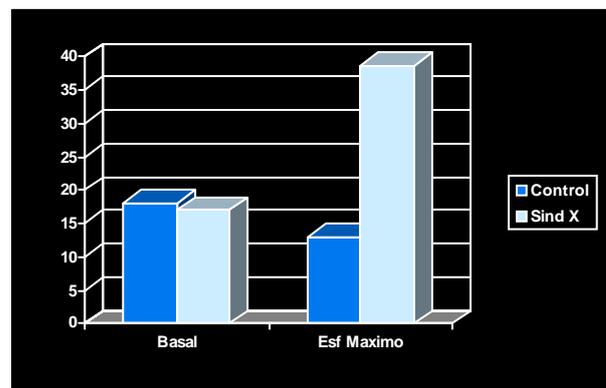
Los estudios de Polimorfismos en el sistema de la endotelina han demostrado estar relacionados con cardiopatías asociadas a vasoespasmo, como la hipertensión

arterial pulmonar primaria, la hipertensión arterial en obesos, angina e infarto al miocardio, así como predicción de supervivencia en pacientes con cardiomiopatía dilatada, y enfermedad cerebral de pequeños vasos. 12,14,15,16

En sujetos sanos en reposo los niveles de endotelina han sido similares en comparación con los pacientes con síndrome X cardiaco. En algunos estudios se ha documentado aumento de la endotelina -1 en pacientes con síndrome X cardiaco, en situaciones de estrés físico, metabólico, mental y farmacológico (Adenosina y Dipiridamol). Michelakakis et al demostró un aumento significativo de la endotelina 1 en pacientes con síndrome X cardiaco sometidos a una prueba de esfuerzo en banda durante la fase de esfuerzo máximo en comparación con controles sanos en los que hubo una marcada disminución de endotelina durante el esfuerzo.

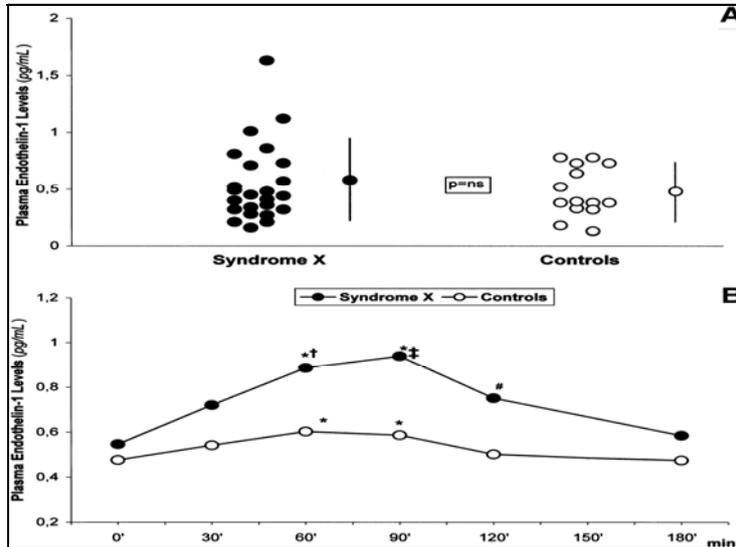
Gráfica 1

Niveles de Endotelina 1 En pacientes Sanos en Comparados Síndrome X Cardiaco.



Giovamvattista et al demostró niveles normales de endotelina en sujetos sanos comparados con pacientes con síndrome X Cardiaco que posteriormente fueron

sometidos a una prueba de intolerancia a la glucosa demostrando un aumento significativo en la endotelina -1. 1,6,7,9,20



Gráfica-2

Niveles plasmáticos de endotelina 1 en pacientes con síndrome X Cardíaco.

Los resultados de Ormezzano et al demostraron que el sistema de endotelinas está relacionado a la regulación baro-refleja, al encontrar principalmente que el polimorfismo EDRNA/C+1222T asociado al receptor en la endotelina “a” de la endotelina-1 tenía relación en pacientes hipertensos con disminución de la sensibilidad baro-refleja. 13,17 Así mismo se ha encontrado fuertemente ligado el polimorfismo de endotelina-1 ET-1 Lys198Asn en insuficiencia cardíaca, reactividad vasoconstrictora al estrés, hipertensión arterial sistémica en relación a obesidad en pacientes Japoneses, por lo que será incluido en el estudio de nuestra muestra. 20,21,22

Ya que estas alteraciones a nivel del sistema de endotelina y su asociación con algunos polimorfismos pueden estar relacionadas con la fisiopatología del síndrome X cardíaco.

ALTERACIONES AUTONOMICAS.

Lanza et al estudió a 12 pacientes con síndrome X en los cuales evaluó la función nerviosa adrenérgica cardíaca mediante ¹²³ metaiodobenzylguanidina, encontró en los pacientes con síndrome X Cardíaco defectos en la captación del trazador, concluyendo que éstos pacientes tienen una disfunción simpática quizá por un aumento de norepinefrina circulante, causando una vasoconstricción a nivel de la microcirculación, produciendo disminución del flujo intra-coronario y finalmente isquemia manifestada por angina. 30

Mediante medición por Pletismografía de sensibilidad barorefleja, Giousse et al encontró una disfunción parasimpática en algunos pacientes con síndrome X cardíaco. 8

C.3.- ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL SINDROME X CARDIACO

Los pacientes con síndrome X cardíaco presentan alteraciones en la perfusión miocárdica con MIBI en alguna localización específica con grados de isquemia variables.

Panting estudió a 20 pacientes con síndrome X cardíaco mediante Resonancia Magnética de corazón, comparándolos con 10 controles, sometidos a reto farmacológico con adenosina. Los resultados en la resonancia magnética en los pacientes con Síndrome X Cardíaco demostraron hipoperfusión subendocárdica. 13

Camici et al midió la perfusión regional miocárdica mediante PET y ¹³N marcado con amonio en 22 pacientes normotensos (19 mujeres) con dolor precordial, respuesta electrocardiográfica positiva para isquemia, y angiografía coronaria normal, comparados con 15 pacientes control. Los resultados fueron

homogéneos en reposo, pero con la administración de dipiridamol, la perfusión miocárdica se incrementó significativamente en pacientes control. 18,19.

Soman P et al encontró una asociación entre disfunción endotelial mediante dilatación mediada por flujo por ultrasonido braquial con estudio de perfusión miocárdica SPECT MIBI tecnecio 99 en 37 pacientes, encontrando asociación significativa. Aproximadamente 25% de la población de pacientes con síndrome X Cardíaco tuvo un flujo de reserva reducido. El estudio con Gated SPECT y Tomografía de emisión de positrones detectó flujos de reserva anormales en 50 a 60% de los pacientes.

C.4.- METABOLITOS SUGERENTES DE ISQUEMIA

Mediante estudios inmunológicos se han medido metabolitos como el lactato miocárdico que han demostrado estar elevados en pacientes con síndrome X cardíaco, manifestando una relación directa con isquemia. 12

C.5.- ESTUDIOS SOBRE LA FUNCION VENTRICULAR

Algunos estudios sobre la función ventricular han demostrado que algunos grupos de pacientes con síndrome X Cardíaco presentaron deterioro en la función ventricular.

Cannon et al. realizó un estudio de cohorte durante 4 años a 61 pacientes con angina microvascular; el 25% demostró deterioro significativo en la función

ventricular izquierda en reposo, concluyendo que el deterioro de la función ventricular podría ser consecuencia de la disfunción microvascular. No existe ningún dato de que medicamentos anti-isquémicos prevengan el desarrollo de deterioro del ventrículo izquierdo.

En estudios de patología, se realizaron biopsias del endocardio del ventrículo izquierdo de pacientes con síndrome X Cardíaco reportando fibrosis en parches con hipertrofia miocelular.

C.6.- ESTANDAR DE ORO PARA DISFUNCION ENDOTELIAL

El estándar de oro para disfunción endotelial es la prueba de acetilcolina intracoronaria. La pérdida de la respuesta vasodilatadora del endotelio a la acetilcolina se ha considerado un signo temprano de daño vascular por aterosclerosis.

D.- EL ULTRASONIDO VASCULAR O DOPPLER BRAQUIAL

La disfunción endotelial es un factor importante en la patogénesis de aterosclerosis, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. En 1990 se iniciaron estudios no invasivos mediante ultrasonido braquial para determinar la vasodilatación mediada por el flujo dependiente del endotelio (DMF).

El ultrasonido Doppler braquial ha demostrado ser eficaz para el estudio de disfunción endotelial en la cual la respuesta dependiente e independiente del

endotelio se ha visto alterada principalmente en la dilatación mediada por el flujo y se ha relacionado ampliamente en el síndrome X cardiaco.

D.1 FISOLOGIA DE LA DILATACION MEDIADA POR FLUJO

La técnica provoca una liberación de óxido nítrico, la cual resulta en una vasodilatación que puede ser cuantificada mediante un índice de función vasomotora. La capacidad de los vasos sanguíneos para responder a un estímulo físico, químico en el lumen vascular confiere la habilidad para autorregular el tono y ajustarse al flujo sanguíneo y a la distribución en respuesta a cambios en el ambiente local. Algunos vasos responden a un incremento en el flujo, mediante la dilatación. Este fenómeno es definido como la dilatación mediada por flujo (DMF). Siendo el principal mediador el óxido nítrico. 25

DILATACION MEDIADA POR EL FLUJO DEPENDIENTE DEL ENDOTELIO.

Para crear el estímulo en el flujo en la arteria braquial, se utiliza un esfigmomanómetro en la fosa antecubital ó en el antebrazo. Con el ultrasonido vascular y Doppler pulsado se mide el diámetro y la velocidad del flujo de la arteria braquial en condiciones basales y después de la hiperemia reactiva. La oclusión arterial se crea mediante insuflación del esfigmomanómetro que es por lo general a 50 mmHg por arriba de la presión sistólica ó a 200 mmHg. Este estímulo provoca isquemia a nivel distal. Posteriormente, se desinfla el esfigmomanómetro lo que genera dilatación por mecanismos auto-regulatorios,

(hiperemia reactiva). El incremento en el estrés de las paredes del vaso causa vasodilatación⁴³.

El ultrasonido Doppler vascular es una prueba no invasiva, que permite evaluar la función endotelial en la arteria braquial. Es un método validado y aceptado para el diagnóstico y seguimiento a largo plazo de los pacientes con disfunción endotelial.

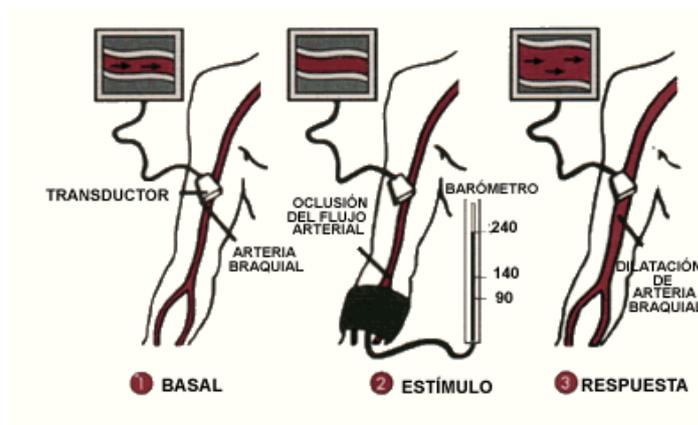


Diagrama 1

Ultrasonido Doppler Vascular

D.2.- TECNICA

Al preparar al sujeto se debe de tomar en cuenta que numerosos factores afectan la dilatación mediada por flujo (DMF), incluyendo temperatura, alimentos, drogas y estímulos simpáticos. Los pacientes estudiados con dicho método deberán estar en ayuno cuando menos 8 a 12 horas antes, deberán estar en un cuarto silencioso, con control de temperatura. Todos los medicamentos vaso-activos deberán ser suspendidos por lo menos 5 vidas medias. No deberán realizar algún tipo de actividad física por lo menos 12 horas antes del estudio, no deberán haber consumido cafeína, vitamina C, ó tabaco en las últimas 4 a 6

horas, además de que los pacientes de sexo femenino no deberán encontrarse en su ciclo menstrual. 25

D.3.- CRITERIOS DE POSITIVIDAD

Se consideró que la DMF es anormal cuando el porcentaje de cambio fue menor al 10%. La hiperemia reactiva fue calculada como la máxima velocidad durante los primeros 15 segundos posterior a la des-insuflación dividida por la velocidad en reposo correspondiente. Se consideró que esta era anormal cuando fue ≤ 2.0 veces. Las velocidades máximas consideradas normales fueron de 50-70 cm./seg. 23

D.4.- REPRODUCIBILIDAD, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

Sotomayor González en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez", evaluó el método de ultrasonido vascular valorando la variabilidad intra e inter-observador para la medición de la función endotelial mediante 2 observadores en 20 pacientes sin evidencia de enfermedad coronaria. Se obtuvieron correlaciones adecuadas para todas las mediciones de la arteria humeral con un coeficiente de correlación de Spearman mayor del 0.9 (p menor de 0.0001). La variabilidad intra-observador fue de 2.1% para el primero y 1.1 % para el segundo. Se concluyó que la evaluación no invasiva de la función endotelial usando ultrasonido de la arterial humeral es reproducible y puede ser llevada a cabo con baja variabilidad intra e inter observador.

D.5.- CONTRAINDICACIONES

Es un estudio de imagen no invasivo en el cual no existen contraindicaciones para el mismo.

D.6.- MEDICION DE LA FUNCION ENDOTELIAL EN CORRELACIÓN CON ARTERIAS CORONARIAS Y PERIFERICAS (BRAQUIALES).

Terawara H et al estudiaron a 41 pacientes con angiografía coronaria normal, y cambios en el diámetro de la arteria braquial en respuesta del flujo de hiperemia y prueba de nitroglicerina sublingual medido por ultrasonografía de alta resolución. Durante la angiografía se utilizó acetilcolina y nitroglicerina al ostium del tronco de la coronaria izquierda. Encontró que la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial se correlacionó positivamente con las mediciones realizadas por angiografía. 30

D.7.- PRONÓSTICO

En el Nacional Heart, Lung, and blood Institute se realizó el estudio Women's Ischemia Síndrome Evaluation (WISE) en el cual se documentó que la mujer sin enfermedad coronaria obstructiva con evidencia de isquemia miocárdica (Prueba de esfuerzo positiva para isquemia ó alteraciones en la perfusión miocárdica) tenían un peor pronóstico comparadas con mujeres sin enfermedad obstructiva coronaria.

Una reciente investigación de 42 mujeres demostró que el 30% de aquellas con dolor torácico, angiografías normales y disfunción endotelial

importante desarrolló enfermedad coronaria durante los 10 años de seguimiento.

Un estudio de 163 pacientes con coronariografía normal y función endotelial anormal tuvieron una tasa de eventos mayores hasta del 14% comparados con sujetos sanos, que incluían muerte súbita, infarto agudo al miocardio, falla cardiaca congestiva, ó accidente vascular cerebral.

E.- JUSTIFICACION

La dilatación mediada por flujo obtenida por ultrasonido braquial ha sido un parámetro importante y se ha definido como un factor de riesgo para aterosclerosis temprana.

En las pasadas décadas se había pensado que el síndrome cardiaco X era una entidad benigna a largo plazo, sin embargo actualmente se ha demostrado que los pacientes tienen una comorbilidad y mortalidad mayor. 8,10,15

En nuestro estudio compararemos los pacientes con disfunción endotelial medida por ultrasonido braquial en los subtipos del síndrome X cardiaco con controles sanos.

II.- OBJETIVOS GENERALES

Comparación entre la dilatación mediada por flujo medido mediante ultrasonido Doppler braquial en pacientes controles y con Síndrome X Cardíaco Típico y Atípico.

III.- MATERIAL Y METODOS.

III.A.- SEDE

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", hospital de tercer nivel de atención en la ciudad de México, D.F.

III.B.- DISEÑO

Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal de tipo prolectivo.

III.C.- CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Historia de dolor precordial típico de angina.
- 2.- Estudio positivo para isquemia, prueba de esfuerzo en banda (infradesnivel de 2 mm en dos ó más derivaciones), ó alteraciones en la perfusión miocárdica medido con Tecnecio 99 MIBI.
- 3.-Angiografía coronaria sin evidencia de lesiones coronarias ó angiotomografía normal.

III.D.- CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Prueba de esfuerzo negativa para isquemia y perfusión miocárdica negativa para isquemia.
- 2.- Angiografía coronaria con lesiones significativas en cualquier segmento coronario.
- 3.- Angiotomografía con lesiones coronarias significativas en cualquiera de sus segmentos.
- 4.- Cardiopatía Valvular Mitral y/ó Aórtica, Tricuspídea de moderada a severa.
- 5.- Hipertensión arterial pulmonar moderada a severa.
- 6.- Miocardiopatías.

III.D.- DEFINICIONES OPERACIONALES.

1.- Se definió como síndrome X cardiaco típico al paciente con una prueba de esfuerzo positiva por isquemia, y/ó prueba de perfusión miocárdica anormal positiva para isquemia en cualquiera de sus segmentos, con coronariografía ó angio-tomografía normal sin factores de riesgo para disfunción endotelial.

2.- Se definió como síndrome X cardiaco atípico al paciente con una prueba de esfuerzo positiva para isquemia, y/ó prueba de perfusión miocárdica anormal positiva para isquemia en cualquiera de sus segmentos, con coronariografía ó angiotomografía normal con uno ó más factores de riesgo para disfunción endotelial.

3.- Se definió perfusión miocárdica anormal a cualquier defecto de perfusión en alguno de sus segmentos.

4.- Se definió prueba de esfuerzo positiva a isquemia, a la depresión del segmento ST rectificadas ó descendentes en dos o más derivaciones la cual fue mayor a 2 mm.

5.- Se definió coronariografía normal al estudio en el que no se identificaron lesiones significativas (menores del 30%) en cualquiera de sus segmentos.

6.- Se definió angiotomografía normal al estudio que no se identificaran lesiones significativas en cualquiera de sus segmentos.

7.- La vasodilatación mediada por flujo (DMF) se definió como el porcentaje de cambio en el diámetro interno de la arteria braquial durante hiperemia reactiva medida en el primer minuto, en relación al diámetro basal.

8.- Se definió disfunción endotelial a la dilatación mediada por flujo menor o igual a 10%.

III.E- VARIABLES

a).- Velocidad Máxima basal.- Se midió con Doppler la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria braquial.

b).- Velocidad Máxima 15 segundos post-insuflación del manguito, se midió con Doppler pulsado en la porción media de la arterial en el plano longitudinal.

b).- Diámetro basal.- Se midió el diámetro longitudinal de las paredes de íntima a íntima de la arteria braquial al final de la onda T.

d).- Diámetro Post-Insuflación del manguito.- A 200mmHg por 5 minutos. Parámetro para calcular la vaso-dilatación dependiente del endotelio.

III.F.- DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se identificaron los pacientes con criterios de inclusión además de a sus respectivos controles, se les clasificó de acuerdo al tipo de síndrome x cardiaco típico o atípico. A todos los pacientes se les realizó historia clínica y examen físico. Se tomaron muestras de sangre en ayuno estricto de 12 horas para determinación de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y ácido úrico.

Se consideró hipercolesterolemia cuando el colesterol total fue mayor a 200 mg/dl. HDL baja cuando su valor fue menor a 40 mg/dl. Hipertrigliceridemia cuando tenían un valor mayor a 150mg/dl. Hiperuricemia cuando el ácido úrico fue mayor de 8 mg/dL. Talla y peso fueron medidos durante el estudio y el índice de masa corporal fue calculado. La hipertensión arterial se definió

como una presión sistólica mayor igual a 140 mmHg ó una presión diastólica mayor igual a 90 mmHg.

A todos los pacientes se les realizó ultrasonido Doppler braquial, y se midió la dilatación mediada por flujo y se compararon resultados. Un consentimiento informado fue solicitado a todos los pacientes.

Para la prueba de ultrasonido braquial se siguieron los siguientes lineamientos:

- a. El paciente debía contar con un ayuno mínimo de 8 horas y máximo de 12.
- b. Se realizó en una habitación con luz tenue y poco ruido entre las 9 y 11 de la mañana.
- c. Se suspendieron todos los medicamentos vaso-activos por lo menos 5 vidas medias.
- d. Ningún tipo de actividad física por lo menos 12 hrs antes del estudio.
- e. Los pacientes no consumieron cafeína, vitamina C, ó tabaco en las últimas 4 a 6 hrs.
- f. Los pacientes de sexo femenino no se encontraban en su ciclo menstrual.

Se utilizó un equipo de ultrasonido Sonos 5500 con software vascular para imágenes bidimensionales y Doppler color y pulsado con transductor lineal de 3-11-MHz. El diámetro de la arteria braquial se midió con modo M con los pacientes en reposo de por lo menos 30 minutos y después de la hiperemia reactiva.

La arteria braquial fue evaluada en el plano longitudinal 5 cm por arriba del pliegue y el centro de la arteria se identificó en el sitio donde se observó mejor la intima anterior y posterior.

Cuando se obtuvo una adecuada posición del transductor se procedió a marcar la piel y el brazo se mantuvo en la misma posición durante todo el estudio. La velocidad máxima del flujo en la arteria braquial se obtuvo con Doppler pulsado, colocando la muestra de volumen en el centro de la arteria con corrección del ángulo a 60°. La hiperemia reactiva se indujo con el manguito en el antebrazo e inflando el baumanómetro a una presión arterial de 200 mmHg por 5 minutos. El diámetro de la arteria braquial se midió tres veces y se tomaron promedios al primer y al quinto minuto después de desinflar el baumanómetro. La velocidad máxima se midió en los primeros 15 segundos de la hiperemia reactiva y a los 5 minutos, tomando en cuenta los promedios de tres valores.

CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA:

En la literatura mundial, no se conoce la prevalencia del Síndrome X Cardíaco por lo que se consideró un estudio piloto.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se presentaron como media \pm DS y las variables categóricas como números absolutos (porcentaje). Se realizó prueba de ANOVA para las variables continuas y prueba de X² para las variables categóricas. Todas las pruebas estadísticas se procesaron mediante SPSS-Win 13 (statistical

package for social science, SPSS Inc). Valores de P menor 0.05 fue considerada como significativa.

RESULTADOS

Se estudiaron a 27 pacientes con Síndrome X cardiaco, quince del sexo femenino y doce del sexo masculino con una media de edad entre los 54 ± 18 años. Nueve de los cuales con criterios para síndrome X cardiaco típico y 18 para síndrome X cardiaco atípico. Se tomaron 30 controles sanos, entre una edad media de 35 ± 10 . Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Síndrome X cardiaco y el grupo control.

VARIABLES CLÍNICAS	CONTROLES	SÍNDROME X CARDÍACO	VALOR DE P
	(n= 30)	(n=27)	
Edad (años)	35 ± 10	52 ± 14	0.05
Sexo (femenino)	30	15	
(masculino)	0	12	
Peso (kgrs)	64 ± 11.6	73 ± 11	0.12
Talla (cms)	155 ± 7	161 ± 11	0.23
Presión Sistólica (mmHg)	113 ± 13	131 ± 14	0.03
Presión Diastólica (mmHg)	68 ± 10	78 ± 12	0.07
*Hipertensión Arterial	0	15	
Diabetes Mellitus	0	2	
Hiperuricemia	0	3	
Tabaquismo	0	1	
Dislipidemia	0	7	
Menopausia	0	9	
Colesterol total (mg/dl)	128 ± 71	165 ± 57	0.03
HDL	41 ± 17	45 ± 14	
Colesterol (mg/dl)			

Valores medidos como Mediana \pm DE

Valor de p mediante T de Student

* Estos factores de riesgo cardiovascular con diferencia estadística significativa, se obvió por definición.

Posteriormente, al grupo con síndrome X cardíaco atípico se le dividió en dos, los que presentaron un factor de riesgo para disfunción endotelial y los que tuvieron dos factores de riesgo ó más para disfunción endotelial respectivamente. Fueron comparados entre sí y con el grupo control como se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Características basales de los diferentes subtipos de Síndrome X cardíaco y la comparación con el grupo control.

Variables Clínicas	Controles	Síndrome X Cardíaco		
		Típico	Atípico	
			1 FR DE	2 FR o más DE
	(n= 30) 52.6%	(n=9) 15.8%	(n=9) 15.8%	(n=9) 15.8%
Edad (años)	35 ± 10	55 ± 18	52 ± 10	51 ± 15
Sexo (femenino)	30	5	4	6
(masculino)	0	4	5	3
Peso (kgrs)	64 ± 11.6	75 ± 13	73 ± 9	71 ± 12
Talla (cms)	155 ± 7	160 ± 13	162 ± 11	162 ± 9
Presión Sistólica (mmHg)	113 ± 13	110 ± 10	140 ± 16	143 ± 17
Presión Diastólica (mmHg)	68 ± 10	70 ± 10	80 ± 12	84 ± 16
Hipertensión Arterial	0	0	6	9
Diabetes Mellitus	0	0	0	2
Hiperuricemia	0	0	0	3
Tabaquismo	0	0	1	0
Dislipidemia	0	0	2	5
Menopausia	0	0	4	5
Colesterol total (mg/dl)	128 ± 71	158 ± 40	168 ± 41	169 ± 92
HDL	41 ± 17	47 ± 10	44 ± 16	44 ± 18
Colesterol (mg/dl)				

Valores medidos como Mediana ± DS

A todos los pacientes se les realizó ultrasonido vascular mediante la técnica descrita, donde se midió el diámetro basal, diámetro post-insuflación, velocidad basal, velocidad post-insuflación, hiperemia reactiva y dilatación mediada por el flujo (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros ultrasonográficos de la arteria braquial en respuesta a hiperemia.

	CONTROLES	SINDROME X CARDIACO	p
	(n=30)	(n=27)	
Diámetro basal (mm)	4.07 ± 0.63	3.83 ± 0.95	0.6
Diámetro post-Insuflación	4.76± 0.77	4.23 ± 0.91	0.06
Velocidad Media en reposo	0.58 ± 0.21	0.79 ± 0.21	0.03
Velocidad Media 1 min (cm/seg)	1.28 ± 0.55	1.02 ± 0.29	0.005
Hiperemia Reactiva	4.24 ± 1.26	2.34 ± 0.09	0.001
Dilatación Mediada Flujo (%)	17.0	9.6	0.001

Valores presentados como Medianas ± SD

Posteriormente se compararon dichos parámetros en todos los pacientes de acuerdo a los subtipos de síndrome X cardiaco, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4 Parámetros ultrasonográficos de la arteria braquial en respuesta a hiperemia en todos los subtipos de Síndrome X cardiaco.

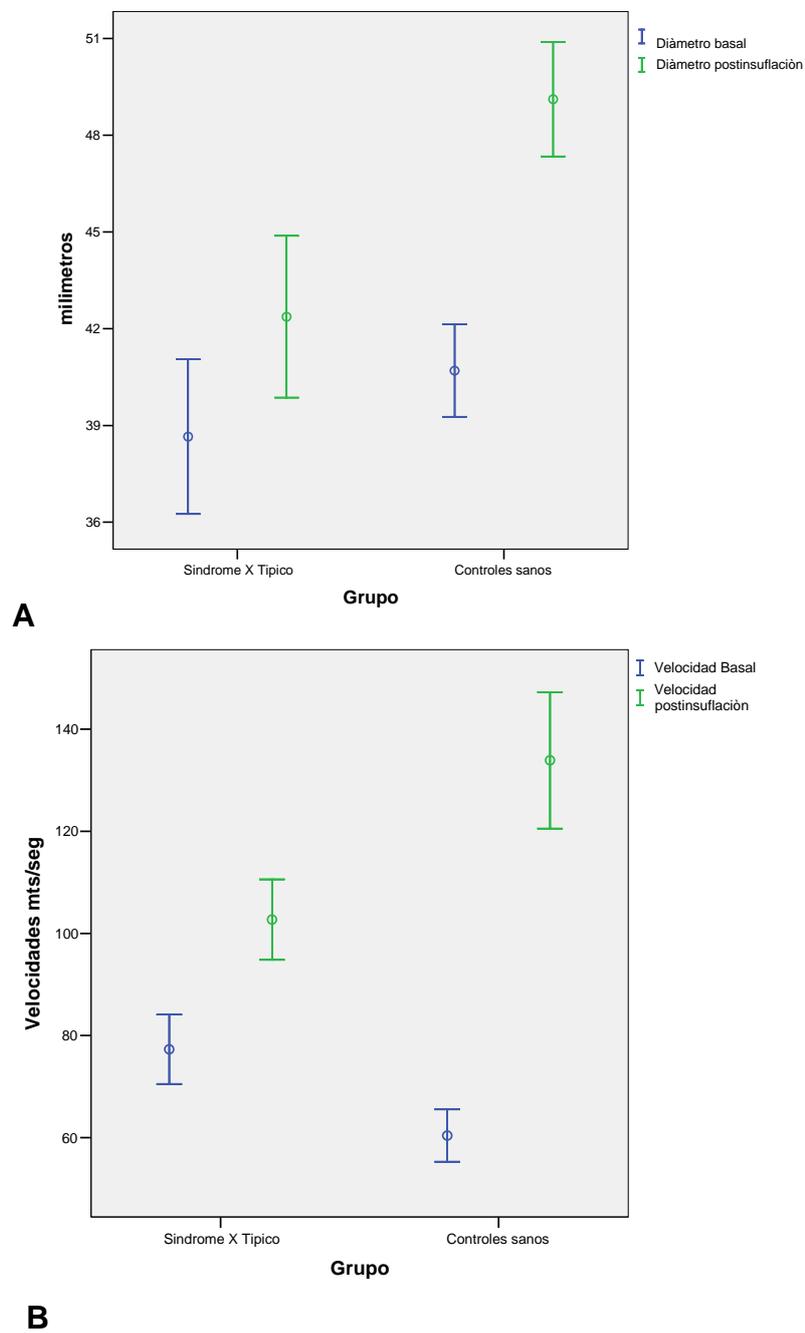
	CONTROLES		SINDROME X CARDIACO	
		Típico	Atípico	
	(n=30)	(n=9)	1 FR DE (n=9)	2 FR e DE (n=9)
Diámetro basal (mm)	4.07 ± 0.63	3.8 ± 0.81	3.84 ± 0.83	3.86 ± 1.22
Diámetro post-Insuflación	4.76 ± 0.77	4.26 ± 1.26	4.25 ± 0.61	4.19 ± 0.86
Velocidad Media en reposo	0.58 ± 0.21	0.67 ± 0.19	0.88 ± 0.17	0.82 ± 0.28
Velocidad Media 1 min (cm/seg)	1.28 ± 0.55	0.95 ± 0.30	1.13 ± 0.27	1.00 ± 0.31
Hiperemia Reactiva	4.3 ± 1.12	2.1 ± 0.76	2.22 ± 0.59	2.09 ± 0.71
Dilatación Mediada por Flujo*	17.0	9.0	10.5	9.3

Valores presentados como Medianas ± SD

* Porcentaje de dilatación mediada por el flujo respecto al diámetro basal.

La representación gráfica del diámetro y velocidades basales y post-insuflación de los pacientes sanos comparados con los de Síndrome X se muestran en la figura 1 y 2.

Figura 1. A Diámetro de la arteria braquial en el estado basal y post insuflación en pacientes sanos comparados con el grupo de Síndrome X. **B** Presentación de la velocidad basal y post-insuflación en los mismos grupos.



Los valores de la dilatación mediada por flujo, que es el parámetro de disfunción endotelial en este estudio, fueron comparados en todos los subgrupos, como

lo muestran la tabla 5 y su representación gráfica en la figura 2, siendo evidente la diferencia estadística entre los sanos y el grupo en estudio.

Tabla 5. Análisis de la dilatación mediada por flujo entre grupos con Síndrome X Cardíaco Típico, Subtipos de Síndrome X Cardíaco Atípico y Sanos.*

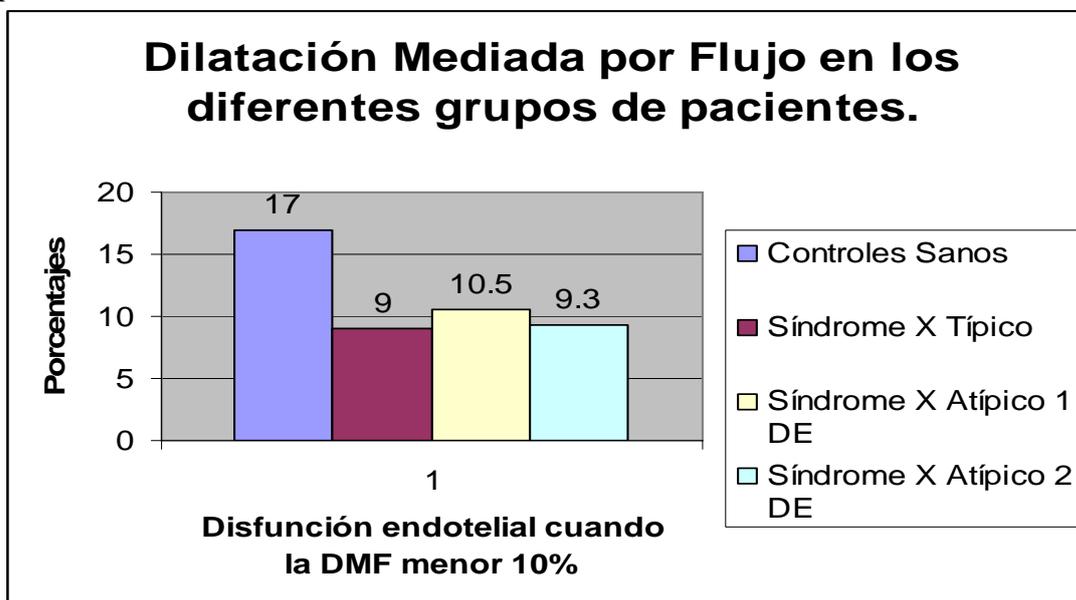
máximo	Media**	DE (IC 95%)*	Dilatación mediada por flujo	
			Valor mínimo	Valor
Grupo Control	16.9	4.80 (15.13-18.7)	7.0	25.0
Síndrome X típico	9.0	4.58 (5.47-12.52)	3.0	19.0
Síndrome X atípico				
Un factor	10.55	9.42 (3.31-17.79)	0.0	30.0
Dos factores o mas	9.33	9.48 (2.04-16.62)	0.0	28.0

*Mediante ANOVA se encontró diferencia significativa en todos los grupos comparados con el control, con $p=0.001$.

** Media del valor de dilatación mediada por flujo (DMF) en cada grupo

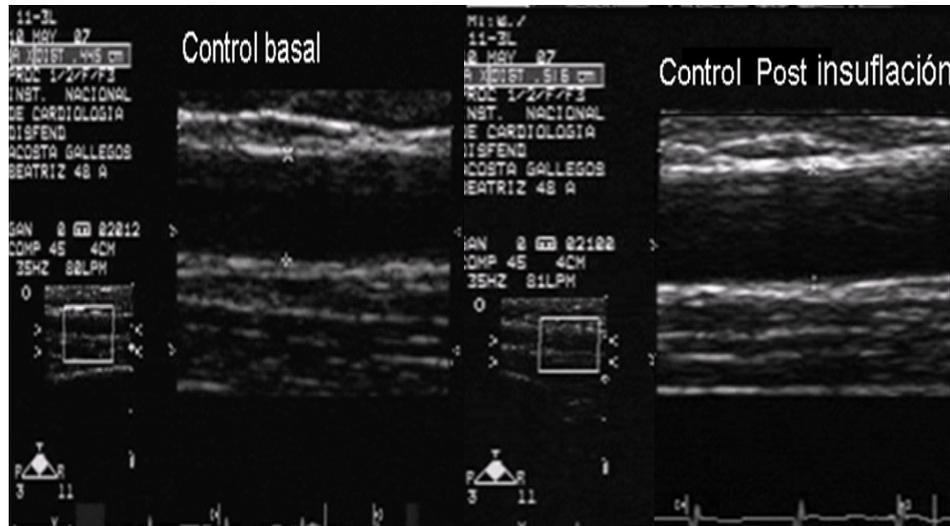
*** Desviación estándar con el respectivo intervalo de confianza de 95%.

Figura 2. Diferencia del porcentaje de dilatación mediada por flujo entre los grupos de pacientes en estudio.

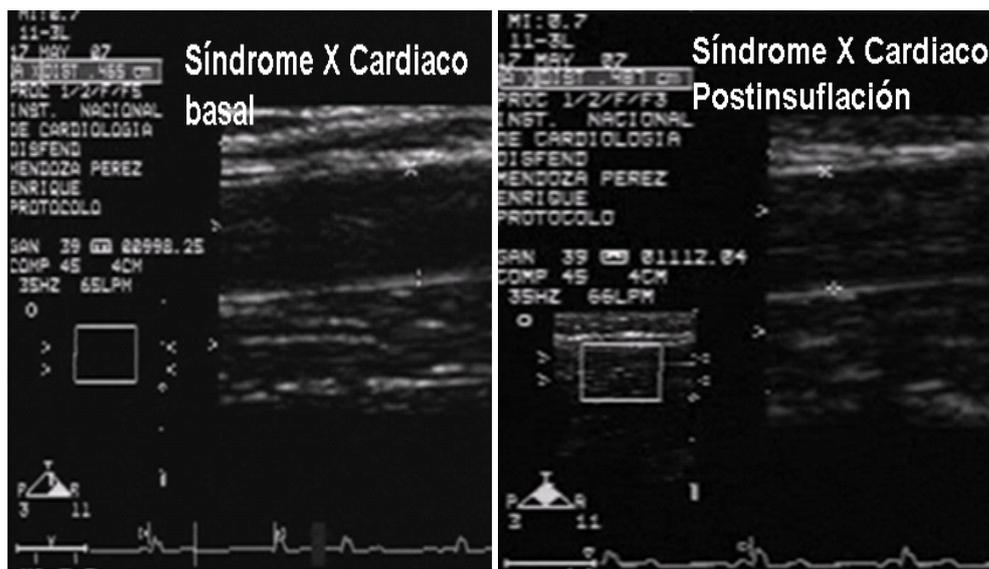


En la figura 3 A y 3 B se muestra un ejemplo de los trazos de ultrasonido vascular y la medición de todos sus parámetros en un paciente sano y en uno con Síndrome X cardíaco.

Figura 3.- A Estudio vascular basal y post-insuflación en un paciente Sano. El diámetro basal de 4.45 mm. Diámetro Post-insuflación de 5.16 mm. Dilatación Mediada por Flujo de 15%, sin evidencia de disfunción endotelial. **B.-** Paciente con Síndrome X Cardíaco Típico. Diámetro Basal de 4.65 mm. Diámetro Post-insuflación de 4.87 mm. Dilatación Mediada por Flujo 4% lo que sugiere Disfunción Endotelial.



A



B

Los pacientes con disfunción endotelial (dilatación mediada por el flujo menor al 10%) tanto del grupo control como los de Síndrome X en conjunto y separados por subtipos se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Pacientes con Síndrome X en sus diferentes modalidades y la comparación con el grupo control.

	Disfunción Endotelial		p*
	No	Si	
Grupo Control	27	3	
Síndrome X Cardíaco	8	19	0.0001
Típico	1	8	0.0001
Atípico	7	11	0.001
1 Factor	3	6	0.002
2 Factores	4	5	0.012

*El valor de p se calculó mediante Chi cuadrada y se obtuvo al comparar cada uno de los subgrupos con el control.

V.- DISCUSION

Este es un estudio de casos y controles, con una muestra importante y significativa, donde se comprobó la presencia de disfunción endotelial en los pacientes con síndrome X cardiaco por medio de ultrasonido vascular, sugiriendo dicha disfunción sea parte de la fisiopatología de este Síndrome.

Los resultados más importantes de este análisis fueron los siguientes:

Características de la muestra.

Los pacientes del grupo control y los de síndrome X cardiaco presentaron diferencias en la edad, presión arterial sistólica, los niveles de colesterol y en forma obvia, en los factores de riesgo cardiovascular por cuestiones de definición. Siendo la edad una pequeña limitante para el análisis, ya que evidentemente los pacientes con Síndrome X cardiaco son de mayor edad a los controles sanos, sin embargo, el resto de factores permiten que los grupos sean comparables, dándole valor a los resultados. Al evaluar las mismas características en los diferentes subtipos de Síndrome X cardiaco, se observó no existió diferencia entre estos, encontrada únicamente en los factores de riesgo cardiovascular, atribuyéndose correctamente a la definición de cada subtipo de Síndrome X cardiaco, haciendo esto totalmente válida la distribución de pacientes. El tamaño de la muestra aparenta ser una limitante, sin embargo en la literatura, los estudios con mayor número de muestra incluyen hasta 50 pacientes, dando validez a nuestro estudio. ^{6, 7, 8, 13, 28, 30}

Ultrasonido Vascular y Disfunción Endotelial

No se encontró diferencia en los parámetros basales medidos mediante ultrasonido vascular de pacientes sanos y con Síndrome X cardiaco. Sin embargo, el hallazgo más importante del estudio fue la diferencia estadísticamente significativa de la dilatación mediada por flujo y parámetros afines en los pacientes con Síndrome X cardiaco, infiriendo la participación de la disfunción endotelial en la fisiopatología del Síndrome X cardiaco, ya sugerida por Fabaloro ², que sugirió que la disfunción endotelial se asocia con este síndrome, ocasionada por estados de inflamación crónica, aumentando los niveles de vasopresores como la endotelina 1 y disminución de vasodilatadores como el óxido nítrico.

Subtipos de Síndrome X cardiaco.

Los resultados obtenidos en éste estudio demuestran que el síndrome X Cardiaco Típico y Atípico comparten similitudes respecto a la vasodilatación mediada por el flujo, asociándose ambos a una disfunción del endotelio. ^{2, 16,18, 6,7}

La importancia de dividir a los pacientes con síndrome X cardiaco en típico y atípico fue el demostrar que la dilatación mediada por flujo, y por lo tanto la disfunción endotelial, se encuentra alterada independientemente de los factores de riesgo cardiovascular que pudieran causar confusión, ya que estos por si solos pueden provocar dicha disfunción en el endotelio.

Disfunción endotelial y métodos de estudio.

No existe en la literatura mundial otro estudio como el presentado en esta tesis que evalúe la disfunción endotelial de los pacientes con Síndrome X

cardiaco mediante el ultrasonido vascular, específicamente mediante la dilatación mediada por flujo. Existen varios métodos para medir la función del endotelio, en los que se incluyen la determinación de marcadores de inflamación. (Proteína C Reactiva, Oxido Nítrico, Endotelina-1), sin embargo dicho método es costoso y con poca disponibilidad en la mayoría de los centros hospitalarios, incrementando la utilidad del ultrasonido vascular para la estratificación de riesgo cardiovascular.^{23,25}

La angiografía con Doppler coronario es el método más importante, considerado el estándar de oro, para la evaluación de la función endotelial, el cual provee mayor información de la capacidad funcional del endotelio y evalúa su respuesta mediante la estimulación directa. Sin embargo, es un método costoso, y al ser invasivo, implica una mayor incidencia de complicaciones.^{26, 27, 29, 30} Teragawa y colaboradores²⁹, encontraron una correlación estadísticamente significativa para la medición de función endotelial entre el Doppler coronario con reto de acetilcolina y la dilatación mediada por el flujo mediante el ultrasonido braquial.

Por todo lo anterior se propone este método, el ultrasonido vascular de alta resolución, para la medición de la función endotelial, ya que además de ser un método no invasivo, tiene un costo bajo, alta disponibilidad y reproducibilidad demostrada, además de su alta correlación con el estándar de oro.⁵

Hasta el día de hoy, no se ha determinado totalmente la causa de la disfunción endotelial y su relación en la fisiopatología de los pacientes con

síndrome X Cardíaco. 17 No obstante, se han realizado importantes avances en cuanto a métodos diagnósticos invasivos, y no invasivos, demostrado en este estudio, para detectar la disfunción del endotelio. 6,9,11,14 .

VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

Bibliografía:

- 1.- Likoff W, Segal BL, Kasparian H: *Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease.* N Eng J Med 1967;276:1063-66.
- 2.- Favararo L, Masimi F, Maffei M. *Syndrome X recenti.* Prog Med 1989;80:281-5
- 3.- Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kubler W. *Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms.* Circulation 1981;63:817-25.
- 4.- Cannon RO, Epstein SE: *Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries.* Am J Cardiol 1988;61:1338-43.
- 5.- Sotomayor A, Kostine A, Gómez J, Márquez M, Hermosillo AG. Arch Cardiol Mex 2006; 76(4): 397-400 *Non-Invasive assessment of endothelial function. Intra and inter-observer variability.*
- 6.- Michelakakis NA *Comparison of endothelin I levels at rest during exercise between patients with cardiac syndrome X and healthy people.* Acta Cardiol 1998; 53.3
- 7.- Giovambattista D, Achille G, Marco G *Endothelial Activation in Patients With Cardiac Syndrome X.* 2000 American Heart Association, Inc.
- 8.- Giouse G, Roberto C, Paolo P. *Evidence of parasympathetic impairment in some patients with cardiac syndrome X.* Cardiocascular Research 52(2001) 208-216

- 9.- Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, *Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms.* J Am Coll Cardiol. 1999 Aug;34(2):455-60.
- 10.- Berrazueta JR. Evaluación no invasiva de la función endotelial. Archivos de Cardiología de México. 74:2:2004;
- 11.- Newby DE, Flint L, Fox KAA, et al. *Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X.* J Am Coll Cardiol. 1998;7:1585-1590.
- 12.- Steven D, Ph D, Jan A. *Abnormal myocardial phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms.* N Engl J Med 2000;342:829-35.
- 13.- Panting JR, Gatehouse P. *Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging.* N Engl J Med 2002;346:1948-53.
- 14.- Rabineau KM, Treiber FA, Poole J. *Intravascular effects of anger expression and ET-1 Lys 198Asn polymorphism on vasoconstriction reactivity to behavioral stress.* Ann Behav Med 2005 Aug;85-9
- 15.-Schiffrin EL. *A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension.* J Cardiovasc Pharmacol 2001;38(Suppl 2):S3-S6
- 16.-Kinlay S, Libby P, Ganz P. *Endothelial function and coronary artery disease.* Curr Opin Lipidol. 2001;12:383-389
- 17.-Drexler H. *Factors involved in the maintenance of endothelial function* Am J Cardiol 1998;82:3S-4S.

- 18.-Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL: *Correlation of endothelial function in large and small arteries in human with essential hypertension* J Hypertens 2001; 19: 415-420.
- 19.- Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Biancchi R, Sleiman I, Rosei EA: *Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus* Circulation 2001;103: 1238-1244.
- 20.-Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A: *Vascular structural and functional changes in Type 2 diabetes mellitus. Evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia* Circulation 2002;106: 3037-3043.
- 21.-Endermann D, Pu Q, De Ciuceis C, Savoia C, Virdis A, Neves MF, Touyz RM, Schiffrin EL: *Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment.* Hypertension 2004;43:399-404.
- 22.- Monnink SH , van Haelst PL, Van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, Smit AJ, Veeger NJ, Crijs HJ, van Gilst WH: *Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: A comparison of three frequently reported tests.* J Invest Med 2002;50: 19-24.
- 23.- Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genhcallac H, Akkaya V, Ikizler TA, Sever MS: *Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients.* Am J Kidney Dis 2003; 41:616-623.

- 24.-Lamarche B, Tchernof A, Moorjani, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. *Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study*. *Circulation* 1997; 95:69–75.
- 25.-Quyyumi AA. *Prognostic value of endothelial function*. *Am J Cardiol* 2003;91 (Suppl):19H-24H.
- 26.-Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. *Guidelines for the Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-Mediated Vasodilation of the brachial artery*. *JACC* 2002;39:257-265.
- 27.-Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. *Clinical applications of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: A report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology*. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:943-954.
- 28.- Soman P, Dave DM, Udelson JE, Han H, Ouda HZ *Molecular endothelial dysfunction is associated with reversible myocardial perfusion defects in the absence of obstructive coronary artery disease*. *Nuclear Cardiology*.
- 29.- Terawa H, Ueda K, Matsuda K, Kimura M. *Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries*. Department of Medicine and Molecular Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Japan.
- 30.- Lanza GA, Giordano A, Pristipino C. *Relationship between myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphic uptake and heart rate variability in patients with syndrome X*.