

11244

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

**Disfunción Endotelial en pacientes con Síndrome
de Anticuerpos Antifosfolípidos Primario,
Evaluado con Tomografía por Emisión de
Positrones.**

TESIS

DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ANGÉLICA VARGAS GUERRERO

ASESOR DE TESIS:

DRA. MA. DEL CARMEN AMIGO CASTAÑEDA

MÉXICO, D. F.

OCTUBRE 2004



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.

Instituto Nacional De Cardiología “Ignacio Chávez”



Dra. Ma. del Carmen Amigo Castañeda

Asesor de tesis



Dr. Manuel Martínez-Lavín

**Jefe Del Servicio de Reumatología
Profesor titular del curso de Reumatología**



Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director De Enseñanza



ÍNDICE

Introducción	4
Antecedentes	5
Criterios clínicos	5
Manifestaciones clínicas	7
Manifestaciones cardiacas	8
Disfunción endotelial	9
Medición de la función endotelial	11
Tomografía por emisión de positrones	12
Hipótesis	14
Objetivo	14
Material y métodos	15
Resultados	16
Grafica 1	17
Grafica 2	18
Grafica 3	18
Grafica 4	19
Discusión	20
Conclusiones	22
Coautores	23
Bibliografía	24

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) es un trastorno protrombótico caracterizado por trombosis recurrente arterial o venosa; o pérdidas fetales en presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Se puede considerar como primario cuando no tiene una enfermedad sistémica de base. Existen evidencias que los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) inducen disfunción endotelial. El endotelio responde a señales transportadas en la sangre, incrementando las sustancias vasoactivas. La tomografía por emisión de positrones (PET) en presencia de prueba de estimulación con frío (PEF), constituye una técnica no invasiva que permite evaluar la función endotelial. La PEF induce incremento de norepinefrina (NE) por estimulación simpática, causando vasoconstricción; al mismo tiempo y de manera opuesta se incrementa el óxido nítrico (ON) del endotelio como resultado de estimulación mediada por adrenoreceptores alfa 2, causando vasodilatación mediada por el endotelio. Por todo lo anterior cuando la función endotelial se encuentra alterada, predominan los efectos vasoconstrictores sobre los vasodilatadores del endotelio.

ANTECEDENTES

El SAAF es un trastorno protrombótico caracterizado por trombosis recurrente arterial o venosa; o pérdidas fetales en presencia de anticuerpos aFL. ^{1,2} El SAAF es más frecuente en mujeres sobre todo cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus.

Se divide en dos grupos:

1) Primario (SAAFP), que se caracteriza por no tener una enfermedad sistémica subyacente

2) Secundario.

La edad para el primer episodio de trombosis en pacientes con SAAFP se encuentra entre 35 y 45 años. El momento en que se miden los anticuerpos aFL puede ser importante, habiéndose sugerido que los anticuerpos aFL pueden consumirse durante un episodio trombótico; por otra parte, la activación endotelial con exposición de antígenos crípticos pueden positivar los anticuerpos aFL como “epifenómeno”. Por lo anterior los anticuerpos aFL deben ser medidos entre 6 semanas a 3 meses tras el evento trombótico para confirmar los resultados. El tratamiento con esteroides y el desarrollo de síndrome nefrótico pueden estar asociados a resultados falsos negativos.

Los criterios de clasificación de Sapporo para SAAF son los siguientes³:

Criterios clínicos:

1. Trombosis vascular:

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada mediante estudios de imagen o Doppler o histopatología, con excepción de trombosis venosa superficial. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared vascular.

2. Morbilidad en el embarazo:

- a) Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal en o después de la décima semana de gestación, con normalidad morfológica fetal documentada por ultrasonido o examen directo del feto, o
- b) Uno o más partos prematuros de neonatos morfológicamente normales en o antes de la semana treinta y cuatro de gestación por pre-eclampsia severa o eclampsia, o insuficiencia placentaria severa, o
- c) Tres abortos espontáneos consecutivos a inexplicables antes de la décima semana de gestación; habiendo excluido anomalías anatómicas u hormonales de la madre y causas cromosómicas maternas o paternas.

Criterios de laboratorio:

1. Anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG y/o IgM, presentes en títulos medianos o altos en dos o más ocasiones, por lo menos con 6 semanas de separación, medidas por estudio inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2-glicoproteína 1.

2. Anticoagulante lúptico presente en plasma en dos o más ocasiones por lo menos con 6 semanas de separación, detectados de acuerdo con las pautas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

Se considera SAAF definitivo si por lo menos tiene uno de los criterios clínicos y uno de laboratorio.

Las manifestaciones clínicas asociadas al SAAF se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1.

Enfermedad vascular	
Aterosclerosis	Disfunción diastólica
Valvulopatía cardíaca	Trombosis intracardiaca
Infarto al miocardio	Cardiomiopatía
Angioplastía fallida	Enfermedad de Buerguer
Sistema Nervioso Central	
Corea	Mielopatía transversa
Migraña	Disfunción cognitiva
Psicosis	Pseudotumor cerebro
Epilepsia	Trombosis cerebral arterial o venosa
Enfermedad Vascular cerebral	Trombosis venosa retiniana
Hipoacusia sensorineural	Síndrome similar a Esclerosis Múltiple
Gastrointestinal	
Necrosis hepática	Enfermedad de Budd-Chiari
Colecistitis acalculosa	Isquemia Intestinal
Piel	
Livedo reticularis	Tromboflebitis superficial

Úlceras cutáneas Hemorragias en astilla	Isquemia cutánea distal
Hueso Necrosis avascular	Necrosis de médula ósea
Obstétricos Pérdidas fetales recurrentes Pre-eclampsia	Retraso en el crecimiento Síndrome de HELLP
Renal Trombosis glomerular Estenosis de la arteria renal Insuficiencia renal	Trombosis de arteria renal Trombosis de vena renal
Pulmonar Embolismo pulmonar Hipertensión pulmonar	Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
Endócrino Insuficiencia adrenal	Hipopituitarismo
Hematológico Trombocitopenia	Anemia hemolítica autoinmune

Dentro de las manifestaciones cardíacas, la valvulopatía es la más frecuente.

- Las lesiones valvulares se caracterizan por engrosamiento con nódulos irregulares, estenosis y regurgitación, siendo generalmente asintomáticas. La válvula mitral es la más frecuentemente afectada. Se ha reportado que entre un tercio a la mitad de los pacientes con SAAFP tienen enfermedad valvular.⁴ Espínola-Zavaleta y colaboradores evaluaron por medio de ecocardiograma transesofágico 29 pacientes con

SAAFP en búsqueda de enfermedad valvular, siendo que se demostró una prevalencia de 75.9%; siendo que el tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario no disminuyó las lesiones valvulares tras un año de tratamiento.⁵ La válvula aórtica es la segunda en frecuencia en ser afectada, siendo que las válvulas del corazón derecho no se afectan frecuentemente y probablemente reflejan la hipertensión pulmonar secundaria a valvulopatía mitral o aórtica. Los estudios histopatológicos de material valvular, se caracterizan por proliferación vascular, infiltrado de fibroblastos, necrosis y calcificación, sin infiltrado inflamatorio importante.⁴

- La enfermedad arterial coronaria es otra de las manifestaciones de importancia. La angina inestable se ha reportado ocasionalmente. La presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) a niveles elevados se ha encontrado como factor de riesgo independiente para infarto agudo al miocardio (IAM), con un riesgo de hasta 2.0 en comparación con la población general, a pesar de lo cual la prevalencia de IAM en pacientes con SAAFP es de entre 0-7% en las mayores series. La arteria coronaria descendente anterior es la más frecuentemente afectada y generalmente en ausencia de aterosclerosis en el vaso afectado.⁴

- La superficie endocárdica es un importante sitio para formación de trombos en estos pacientes.

- La miocardiopatía aguda puede presentarse por microvasculopatía cardíaca (microtrombos) o miocardiopatía crónica.

El SAAF se caracteriza por endoteliopatía con microangiopatía trombótica que resulta en interacción entre anticuerpos aFL, células endoteliales (CE) y plaquetas. El endotelio tiene un papel activo en la homeostasis incluyendo las funciones antitrombóticas, sin embargo en el SAAF los anticuerpos aFL activan el endotelio induciendo un efecto pro-inflamatorio y pro-trombótico.⁶

La incubación de CE con anticuerpos aFL se ha demostrado es capaz de suprarregular la síntesis de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas, modular la expresión del factor tisular (FT) en la membrana celular, interferir con la activación de proteína C y S, desplazar la unión de la anexina V a la membrana celular, inducir la síntesis de pro-endothelina-1, favorecer el proceso apoptótico e interactuar con endosomas tardíos⁶.

Se ha demostrado que la beta₂-glycoproteína I (β_2 GPI) es un cofactor involucrado en la unión de los anticuerpos aFL a las CE. Alteraciones en la membrana de CE puede llevar a señalización intracelular mediada por factor nuclear κ B (NF κ B), con activación de genes específicos de citocinas proinflamatorias, FT, endothelina-1 (ET-1) y moléculas de adhesión², siendo que en el SAAF existe un estado procoagulante persistente con elevación persistente de moléculas de adhesión.⁷

Atsumi y colaboradores reportaron que los niveles plasmáticos de ET-1 (potente vasoconstrictor), correlacionan significativamente con la historia de trombosis arterial en pacientes con SAAF, sugiriendo dichos hallazgos a su vez, que la alteración endotelial inducida por anticuerpos aFL puede relacionarse con alteración en la regulación del tono vascular.²

Existe evidencia de que los anticuerpos aFL inducen producción de tromboxano B₂ (TXB₂), principalmente mediante activación de p38MAPK y fosforilación subsecuente de fosfolipasa A₂ citosólica (cFLA₂).⁸

El FT es el principal iniciador del sistema extrínseco de coagulación, funcionando como cofactor para la activación de factor VII mediante las proteasas plasmáticas de serina, desencadenando la cascada de coagulación mediante activación de factores IX y X; siendo que en el SAAF el FT se encuentra elevado.^{1,8}

La anexina V es una proteína de unión a fosfolípidos (FL) con actividad anticoagulante, esta cubre las estructuras de las CE cargadas negativamente, actuando como un anticoagulante natural. Se ha demostrado que los anticuerpos aFL IgG in vitro son capaces de afectar la unión de la anexina V al trofoblasto cultivado y a las CE de vena umbilical humana (HUVECs). La anexina V puede tener funciones trombomoduladoras en la vasculatura sistémica; la reducción de esta anexina a través de los anticuerpos aFL, han demostrado acelerar la coagulación plasmática. Por otra parte anticuerpos contra anexina V también se han demostrado en pacientes con trombosis.⁹

Como resultado de los eventos antes mencionados el endotelio se transforma en una superficie protrombótica, con las consiguientes manifestaciones de la enfermedad.

El endotelio la superficie interna de los vasos sanguíneos es un órgano funcional que responde a señales acarreadas en la sangre, incrementando las sustancias vasoactivas.^{10,11} Desde 1980, Furchgott y Zaeaddzki demostraron que algunas sustancias vasoactivas como la acetilcolina producen efectos sobre el músculo liso vascular, siendo la respuesta dependiente de la integridad endotelial.^{12,13} La vasodilatación como respuesta al estímulo con adenosina o dipiridamol, es debido a relajación de las células musculares y por el incremento de la producción endotelial de ON, resultado del incremento en el estrés de las CE durante la fase de respuesta hiperémica.^{14,15}

La disfunción endotelial precede en años a la enfermedad vascular manifiesta y puede potencialmente ser un factor de riesgo cardiovascular modificable. No existe un

estándar de oro para la medición de la función endotelial, sin embargo se han utilizado los siguientes métodos para su evaluación:¹⁶

- Marcadores serológicos: ET-1, factor de Von Willebrand, activador e inhibidor de plasminogeno, moléculas de adhesión intercelular, moléculas de adhesión a las células vasculares, E-selectina, P-selectina y dimetilarginina asimétrica.

- Oxido nítrico

- Pruebas funcionales:

a) Pruebas invasivas de provocación con pletismografía en antebrazo o con angiografía coronaria

b) Tomografía por emisión de positrones

- Dilatación mediada por flujo con pletismografía en antebrazo o ultrasonografía de la arteria braquial.

La medición por ultrasonido Doppler de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) tras oclusión vascular transitoria en la arteria braquial es hasta el método más estudiado con este fin, siendo un estudio bien tolerado, no invasivo y de bajo riesgo; sin embargo no existen hasta el momento consensos o normas en cuanto al procedimiento ni análisis de las imágenes.¹⁶

En el PET usando la amonio (¹³N-amonio) como radiotrazador, es posible cuantificar el flujo sanguíneo coronario en ml/gr/min. La PEF con PET constituye una técnica no invasiva que permite evaluar la función endotelial. Resultados obtenidos mediante PEF e infusión de acetilcolina intracoronaria (estímulo clásico para evaluar la vasoreactividad dependiente de endotelio) tienen una correlación significativa¹⁷. La PEF induce incremento de NE mediante estimulación simpática, siendo que ésta causa vasoconstricción de las células del músculo liso, mientras tanto y como respuesta a

estimulación de adrenoreceptores alfa 2 incrementa el ON del endotelio que se opone a la acción de la NE, causando vasodilatación mediada por endotelio¹⁸. De cualquier forma cuando la función endotelial se encuentra alterada, predomina el efecto vasoconstrictor sobre las células del músculo liso.

Múltiples enfermedades han sido estudiadas como factores causales o predisponentes de disfunción endotelial como son la diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia y lupus eritematoso generalizado entre otros.¹⁹⁻³⁰

HIPÓTESIS

Los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) tienen disfunción endotelial que puede ser reconocida mediante PET utilizando la PEF.

OBJETIVO

Confirmar la presencia de disfunción endotelial en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario (SAAFP).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diez y siete pacientes de ambos sexos con diagnóstico de SAAFP fueron incluidos. Todos los pacientes cumplían los criterios de clasificación de Sapporo para SAAF³. Los criterios de exclusión fueron: infarto al miocardio previo, enfermedad sistémica autoinmune subyacente, hipertensión, diabetes mellitus, embarazo o lactancia, antecedente de abuso de drogas en los seis meses previos e hipersensibilidad a las sustancias utilizadas durante el estudio. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con acenocumarina. Se realizó una PET a cada paciente, durante el estudio todos ellos fueron sometidos a un protocolo de PET en tres fases (reposo-PEF-estrés), utilizando un total de 60mCi de $^{13}\text{NH}_3$ (amonio) como radiotrazador, 20mCi en cada fase. PEF fue realizada sumergiendo una mano en agua a 5°C por 2 minutos y aplicando el radiotrazador al final del primer minuto. La prueba con estrés fue realizada utilizando adenosina (140mcg/kg/min por 6 minutos). El flujo sanguíneo coronario (FSC) se midió utilizando el programa UCLA en cada fase. Se determinaron el flujo de reserva coronaria (FSC en estrés/FSC en reposo) y el índice de vasodilatación endotelial dependiente de endotelio (IVDE), éste último determinado a partir de la relación entre FSC durante PEF/FSC en reposo). Los resultados obtenidos se correlacionaron con voluntarios sanos de la misma edad y sexo. Se consideró disfunción endotelial cuando los valores del índice de vasodilatación dependiente de endotelio (IVDE) fueron menores que los controles sanos pareados por edad y sexo.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante prueba de t , considerando diferencia significativa un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 17 pacientes con SAAFP, 4 hombres (23.5%) y 13 mujeres (76.5%). La edad promedio en el grupo de pacientes fue de 41.52 ± 13.51 y en los controles de 42.43 ± 13.74 .

El flujo coronario basal (FCB) promedio en reposo fue de 0.523 ml/kg/min para el grupo de SAAFP y 0.377 ml/kg/minuto para los controles sanos *gráfica 1*, observando una diferencia significativa ($p=0.011$), en la cual existe un mayor FCB en los pacientes que en los controles.

El flujo coronario durante la PEF fue de 0.601 ml/kg/minuto y 0.533 ml/kg/minuto para los grupos de SAAFP y de controles sanos respectivamente *gráfica 2*.

El flujo coronario en esfuerzo (FCE) fue de 1.349 ml/kg/minuto en el grupo de SAAFP y 1.256 ml/kg/min para los controles sanos *gráfica 3*.

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en el flujo de reserva coronaria (FRC) entre ambos grupos (2.763 ml/kg el grupo de SAAFP y 3.506 ml/kg en los controles sanos), con una $p=0.06$ *gráfica 4*.

Se demostró una diferencia estadísticamente significativa en el IVDE con $p=0.002$ (1.154 en el grupo de SAAFP y 1.541 en el de controles sanos).

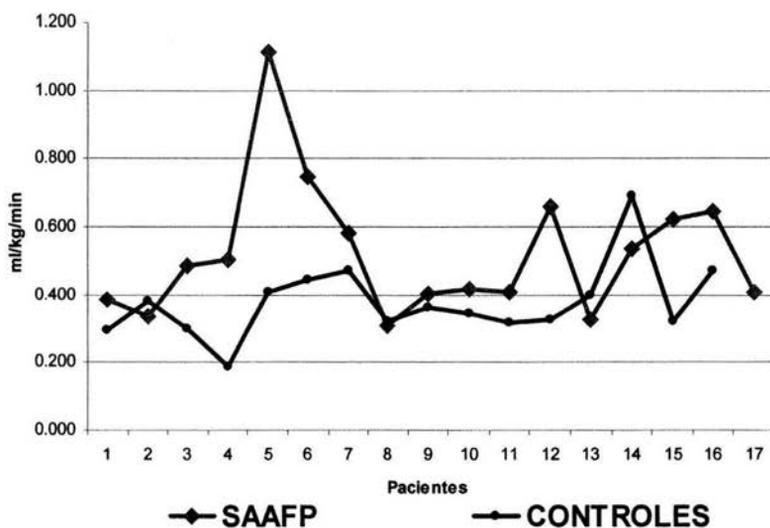
En la tabla 2 se muestran las diferencias entre los grupos.

Tabla 2

FACTOR	SAAFP	SANOS
Edad (DE)	41.52 ± 13.51	42.43 ± 13.74
FCB	0.523	0.377
FSC durante PEF	0.601	0.533
FSC ante estrés	1.349	1.256
FRC	2.763	3.506
IVDE	1.154	1.541

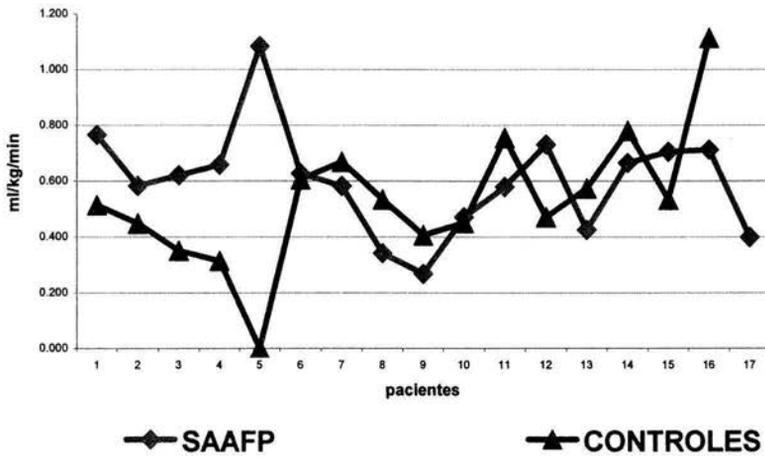
SAAFP síndrome antifosfolípidos primario, DE desviación estándar, FSC flujo sanguíneo coronario, PEF prueba de estimulación con frío, FRC flujo de reserva coronaria

Flujo Coronario Basal



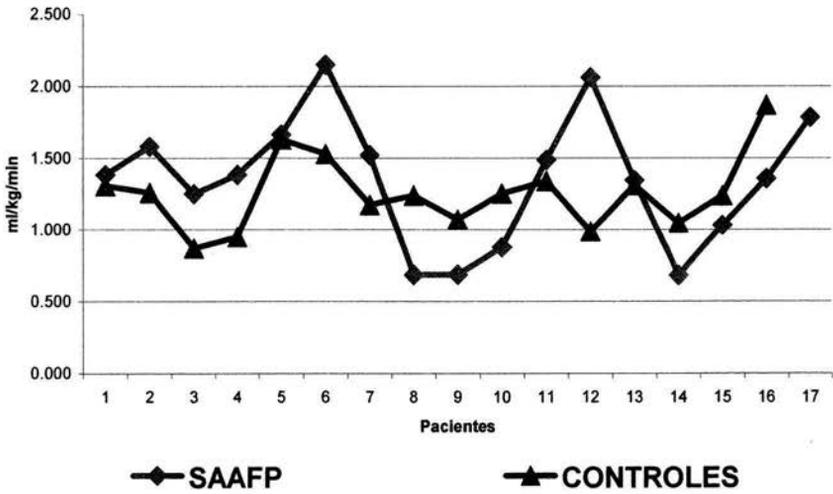
Gráfica 1

Flujo coronario durante la prueba de estimulación con frío

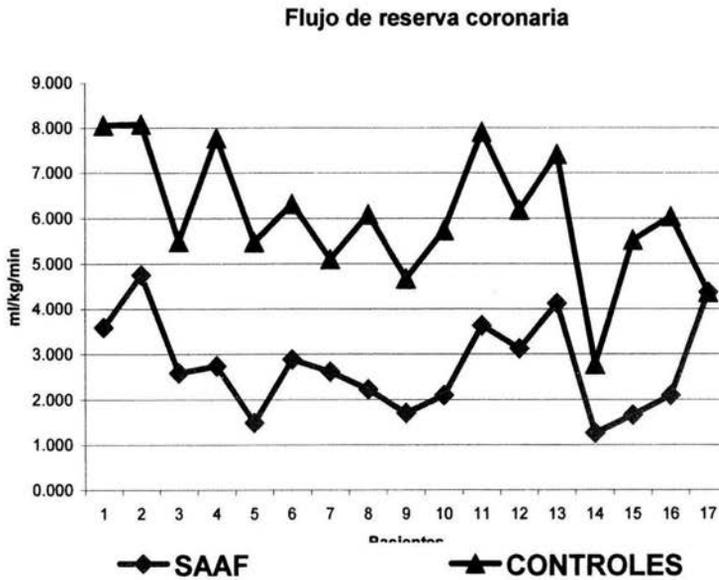


Gráfica 2

Flujo coronario en esfuerzo



Gráfica 3



Gráfica 4

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que los pacientes con SAAFP sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria desarrollan disfunción endotelial la cual puede ser asintomática, pudiendo detectarse de manera temprana mediante la PET con amonio y PEF. Múltiples autores han demostrado que pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG), pueden tener disfunción endotelial incluso encontrándose asintomáticos, lo cual predispone evidentemente a aterosclerosis. Valdivielso y colaboradores evaluaron la función endotelial en la arteria braquial y el engrosamiento de la media e íntima en las carótidas, la disfunción endotelial fue medida como porcentaje de dilatación mediada por flujo antes y después de isquemia y nitroglicerina administrada vía sublingual, se evidenció que incluso pacientes asintomáticos pueden tener disfunción endotelial, a pesar de no existir diferencias significativas con los controles en cuanto a aterosclerosis carotídea.³¹ La vasodilatación mediada por flujo y el gammagrama cardiaco se han llegado a utilizar asociados para determinar datos de disfunción endotelial en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG), esto tiene importancia ya que en estos pacientes, la combinación de dichos estudios identifica alrededor de un 47.4% de pacientes que pueden estar en riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria.³²

Hasta el momento no se cuenta con un estándar de oro para la medición de la disfunción endotelial, sin embargo en nuestra época uno de los principales objetivos debe ser no solo tratar las complicaciones de las enfermedades sin por el contrario, detección temprana que lleve a una posible reducción de riesgos mediante tratamiento y medidas generales. La importancia de este estudio radica en que el PET constituye un método novedoso para detectar disfunción endotelial en pacientes con SAAFP,

resaltando nuevamente la importancia de la detección temprana de disfunción endotelial, para poder incidir directamente en este factor de riesgo cardiovascular y por lo tanto poder disminuir la morbi-mortalidad secundaria.

CONCLUSIONES

Los pacientes con SAAFP desarrollan disfunción endotelial la cual puede ser evidenciada tempranamente por PET con amonio y PEF. Estas anomalías pueden estar asociadas a aterosclerosis en SAAFP y cuya detección temprana puede influir directamente sobre la morbi-mortalidad.

Coautores:

Dra. Ma. Del Carmen Amigo Castañeda

Médico adscrito al departamento de Reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Erick Alexanderson Rosas

Responsable de la unidad PET CICLOTRON

Facultad de Medicina de la UNAM

Dr. Alejandro Ricalde Alcocer

Unidad PET CICLOTRON

Referencias

1. Amengual O, Atsumi T, Khamashta A. Tissue factor in antiphospholipid syndrome: shifting the focus from coagulation to endothelium. *Rheumatology* 2003; 42: 1029-1031.
2. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, et al. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. Antiphospholipid antibodies and the endothelium. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27 (3): 587-602.
3. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et.al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
4. Cervera R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thrombosis Research* 2004; article in press.
5. Espínola-Zavaleta N, Vargas Barron J, Colmenares Galvis T, et.al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137 (5): 973-9.
6. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et.al. Inflammatory response and the endothelium. *Thrombosis Research* 2004; article in press.
7. Del Río García E, Rodríguez C, Rodríguez-Martorell J, et al. Platelet and endothelial activation are requisites for the development of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 600-1.
8. Pierangeli S, Vega-Ostertag M, Nigel Harris E. Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Thrombosis Research* 2004; article in press.

9. Rand J, Xiao-Xuan Wu. Antibody-mediated interference with annexins in the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research* 2004; article in press.
10. Luescher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; (Suppl. II):3-10.
11. González Chávez A., Rosas Carrasco O., Alexánder Rosas G., et al. Disfunción endotelial y síndrome metabólico, en Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Editorial Intersistemas. México D.F. 2004. Pag. 87-129.
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
13. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saubier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1181-90.
14. Verma S, Anderson T. Fundamentals of Endothelial Function for Clinical Cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546-549.
15. Campisi Roxana., Di Carli Marcelo. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: A clinical perspective. *J Nucl Cardiol* 2004; 11:3-11.
16. Faulx M, Wright A, Hoit B. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145 (6): 943-51.
17. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92.
18. Kichuk MR, Seyedi N, Zhang X, et al. Regulation of nitric oxide production in human coronary microvessels and the contribution of local kinin formation. *Circulation* 1996;94:44-51.

19. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77:43-52.
20. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-93.
21. Di Carli MF, Dorbala S, Hassan A, et al. Relation of coronary vasodilator reserve to features of the metabolic syndrome in patients with documented or at risk for coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(Suppl):IV-404.
22. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, et al, Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1654-60
23. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
24. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993;87:86-93.
25. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:43-51.
26. Akinoboboye OO, Chou RL, Bergmann SR, Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists: a comparison of lisinopril and losartan. *J J Am Coll Cardiol* 2002;40:702-9.

27. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:147-53.
28. Czernin J, Sun K, Brunken R, et al. Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow reserve. *Circulation* 1995;91:2891-7.
29. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, di Terlizzi M, et al. Coronary heart disease in smokers : vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000;102:1233-8.
30. Campisi R, Czemin J, Schoder H, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998;119-25.
31. Valdivielso P, Haro M, Gómez-Doblas JJ, et.al. Endothelial dysfunction appears earlier than subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE). *J of Nuclear Cardiology* 2004, S-745.
32. Nikpour M, Urowitz M, Gladman D, et.al. Relationship between myocardial perfusion scintigraphy and brachial artery endothelial function in systemic lupus erythematosus (SLE). *J of Nuclear Cardiology* 2004; 11 (4): S-21-38.