

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

DIAGNOSTICO DE ISQUEMIA MIOCARDICA EN PACIENTES CON
SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO MEDIANTE
ADMINISTRACION DE
¹³N-AMONIA Y TECNICA PET

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. AMIR GOMEZ LEON MANDUJANO



ASESOR: DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS

MEXICO, D.F.

FEBRERO

2005

0350813



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

**DIAGNOSTICO DE ISQUEMIA MIOCARDICA EN PACIENTES CON
SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO MEDIANTE
ADMINISTRACION DE
¹³N-AMONIA Y TECNICA PET**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGIA

Autor: Dr. Amir Gómez León Mandujano

Asesor: Dr. Erick Alexanderson Rosas
Médico Adscrito del Departamento de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2006

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"
MEXICO**

**DR. FAUSE ATTIE CURY
DIRECTOR GENERAL**



**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

**DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS
ASESOR DE TESIS**



Indice

• Antecedentes5
• Planteamiento del problema7
• Justificación8
• Hipótesis8
• Objetivos9
• Pacientes y métodos9
• Procedimientos10
• Resultados12
• Discusión15
• Conclusiones18
• Anexos19
• Bibliografía22

ANTECEDENTES

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un síndrome protrombótico que se caracteriza por eventos recurrentes de trombosis arterial o venosa y/o pérdidas fetales en presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos (aPL)^{1,2}. El SAF se considera una enfermedad primaria (SAFP) cuando no existe una enfermedad sistémica subyacente y secundaria (SAF 2°) cuando se asocia con diversas condiciones autoinmunes, especialmente lupus eritematoso generalizado² (LEG).

El SAF se ha reconocido como una endotelopatía acompañada de microangiopatía trombótica que resulta por una gran variedad de mecanismos causales, lo que sugiere que los aPL podrían inducir la expresión de moléculas de adhesión intracelulares en el endotelio vascular y de este modo inducir la activación plaquetaria, lo cual tendría un efecto prolongante³⁻⁵.

La prevalencia de enfermedad arterial coronaria se ha estimado entre 5.5 y 9% de los pacientes con SAF durante la evolución de la enfermedad⁶. El infarto del miocardio es la manifestación inicial de la enfermedad en el 2.8% de los pacientes. Los aPL se han asociado con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de aterosclerosis prematura^{7,8}. Los anticuerpos anti-cardiolipinas pueden causar infarto del miocardio en sujetos jóvenes secundario a trombosis intra-coronaria pero sin evidencia angiográfica del proceso ateroscleroso^{9,10}. Incluso se ha descrito oclusión de los hemoductos en pacientes con SAF después de haberlos sometido a cirugía de revascularización coronaria¹¹.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica novedosa en nuestro país mediante la cual es posible valorar la perfusión miocárdica a través de radiotrazadores como ¹³N-amonía o agua marcada con oxígeno-15 (H₂¹⁵O), lo que permite detectar defectos de perfusión utilizando los mismos criterios que en cardiología nuclear. La presencia de defectos de perfusión se documenta una vez que la enfermedad arterial coronaria se encuentra establecida; sin embargo, mediante PET, es posible valorar desde

etapas más tempranas la enfermedad a través del estudio del flujo coronario. El PET permite la cuantificación absoluta del flujo coronario (FC) en ml/gr/min, éste puede ser cuantificado de manera basal y tras la estimulación farmacológica con adenosina o dipiridamol. Ante el estímulo con estos fármacos se observa una respuesta vasodilatadora, la cual es mediada tanto por la relajación del músculo liso como por vasodilatación mediada por el óxido nítrico liberado por las células endoteliales. A su vez, existe una prueba de estimulación con frío denominada CPT de las siglas en inglés "Cold Pressor Test" durante la cual es posible medir el FC y por lo tanto valorar de manera no invasiva la función endotelial. La prueba con CPT genera estimulación simpática, la cual induce liberación de norepinefrina. La norepinefrina actúa sobre receptores α_1 , α_2 y β_1 de las células del músculo liso generando vasoconstricción. A su vez, a nivel endotelial se origina liberación de óxido nítrico, la cual genera estimulación de los receptores endoteliales α_1 que contrarrestan la vasoconstricción mediada por el músculo liso. Además de la valoración de la función endotelial, mediante la cuantificación del flujo coronario, es posible calcular la reserva del flujo coronario (RFC) mediante la división del flujo coronario en esfuerzo (FCE) entre el flujo coronario basal (FCB). Se ha observado mediante varios estudios que la RFC está disminuida de manera precoz en pacientes con enfermedad arterial coronaria aún en ausencia de defectos de perfusión. En la actualidad se considera al PET como la técnica no invasiva más precisa que permite la cuantificación del flujo miocárdico regional. Es posible detectar la enfermedad arterial coronaria en sus etapas más tempranas mediante el estudio del flujo coronario. Para la determinación del flujo coronario, de la reserva del flujo coronario y del índice de vasodilatación dependiente de endotelio (IVED), mediante PET, se utilizan 3 mediciones en 3 fases distintas: reposo, estimulación con frío (CPT) y esfuerzo farmacológico, con la utilización del radiotrazador amonio (^{13}N -amonio).

Se ha demostrado una correlación significativa entre la CPT (un método no invasivo) y la infusión intracoronaria de acetilcolina (considerado como el estímulo clásico para evaluar la vasoreactividad endotelial)¹² en lo que respecta a su efecto sobre la vasculatura coronaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diversos estudios se ha implicado un factor causal entre los anticuerpos antifosfolípido y anti B2 glicoproteína 1 y el proceso de aterosclerosis. Vlachoyiannopoulos et al compararon el grosor de la intima-media y la presencia de placas de ateroma mediante el uso de ultrasonografía Doppler carotídea y femoral entre mujeres premenopáusicas portadoras de SAF y mujeres con LEG pareadas por edad, positivas para la presencia de anticuerpos anti cardiolipina, mujeres con LEG sin la presencia de aCL, mujeres con artritis reumatoide y controles sanos. Sus resultados demuestran que las mujeres premenopáusicas con SAF tienen una prevalencia aumentada de placas de ateroma a nivel carotídeo y femoral, que no se explica por la presencia de otros predictores de aterosclerosis, incluyendo la edad, el perfil de lípidos y la dosis acumulada de esteroides¹³.

En otro estudio también fue demostrada la elevada prevalencia del incremento en el grosor intima-media (sin la presencia de placas de ateroma) mediante el estudio Doppler color de alta resolución en modo B y el análisis espectral de flujo entre pacientes con SAF comparados contra individuos sanos.

La obesidad, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la hipertensión arterial sistémica no se asociaron con el incremento en el grosor intima-media¹⁴.

El proceso de aterosclerosis en pacientes con SAFP parece ser más evidente en pacientes mayores de 40 años que en aquellos menores de 30 años¹⁵.

En contraste, un estudio reciente sugiere que la prevalencia de placas de ateroma carotídeo en pacientes con SAFP es similar a la de los controles e inferior a la de pacientes con LEG y SAF 2°. El grosor intima-media fue similar entre los pacientes con SAFP y los controles, pero los pacientes con LEG tuvieron una mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea temprana asociada con un mayor daño acumulativo de la

enfermedad y con un mayor índice de actividad de la misma. La explicación a esta contradicción aparente podría ser que los pacientes con LEG mostraron una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, uso de esteroides y un proceso inflamatorio más marcado en comparación con los pacientes con SAFP¹⁶. Este estudio documentó que el daño endotelial, un marcador temprano del proceso de aterosclerosis, es asintomático en los pacientes con SAFP. De esta forma los estudios sugieren que los pacientes con SAFP sufren de un proceso de aterosclerosis acelerada que puede ser subclínico en sus etapas iniciales.

JUSTIFICACION

Diversas condiciones patológicas que causan disfunción endotelial han sido estudiadas previamente con el PET, incluyendo diabetes mellitus e hipertensión arterial, así como el efecto que produce la presencia de factores de riesgo tales como el tabaquismo y la dislipidemia¹⁷⁻²⁷. Sin embargo el estudio de la función endotelial, y la relación que guarda con la presencia de isquemia miocárdica, mediante el uso de PET en pacientes con SAFP, no se ha llevado a cabo.

HIPOTESIS

Los pacientes portadores de síndrome antifosfolípido primario (SAFP) manifiestan disfunción endotelial en grado variable desde una etapa temprana de la enfermedad. Su presencia se asocia con isquemia miocárdica subclínica. La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método no invasivo que detecta de manera confiable dichos defectos de perfusión y que además nos permite evaluar la presencia de disfunción endotelial en pacientes con SAFP.

OBJETIVO

Evaluar la presencia de isquemia miocárdica, asociada o no a disfunción endotelial, en pacientes con SAFP, mediante el uso de tomografía por emisión de positrones (PET), ya que existe suficiente evidencia en la literatura para pensar que se encuentra presente desde las etapas más tempranas de la enfermedad, y en el entendido de que su identificación temprana podría brindarnos una oportunidad para la instalación de medidas preventivas en la etapa subclínica de la enfermedad.

PACIENTES Y METODOS

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, casos y controles, que fue desarrollado durante 2003 y 2004. 18 pacientes con un diagnóstico de SAFP (del departamento de reumatología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y el hospital de especialidades del Centro Médico "La Raza") y 18 voluntarios sanos fueron estudiados.

Los pacientes con SAFP cumplieron con los criterios de la clasificación de Sapporo²⁸. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron ausencia de diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia o enfermedades inmunológicas, así como tampoco debía estar presente el tabaquismo o el uso de drogas ilícitas. Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron infarto del miocardio previo (documentado mediante electrocardiograma), niveles de glucosa en ayuno por arriba de 100 mg/dl, hipersensibilidad conocida a cualquiera de las sustancias utilizadas durante el estudio, embarazo o lactancia al momento del estudio, así como fallas técnicas en el protocolo de adquisición de las imágenes del PET.

PROCEDIMIENTOS

PET CON LA PRUEBA DE CPT

Todos los sujetos fueron instruidos para que no consumieran bebidas con cafeína durante las 12 horas previas al estudio. Posterior a un ayuno mínimo de 6 horas, se documentó el nivel de glucosa capilar. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar y conocían la naturaleza del estudio, sus riesgos y beneficios.

En estado de ayuno, se canalizó una vía venosa periférica con 500 ml de solución fisiológica para mantener la vena permeable. Se colocó al sujeto dentro de la cámara PET y se realizó el posicionamiento mediante la inyección de 2 mci de amonia y la toma de imágenes lineares durante tres minutos. Una vez posicionado, se inició el protocolo como a continuación se describe: a todos los pacientes se les realizó un estudio con un protocolo PET de 3 fases (reposo-CPT-estrés) utilizando un total de 60 mci del radiotrazador amonia ($^{13}\text{NH}_3$) [20 mci para cada fase], el cual fue sintetizado previamente en el ciclotrón de la unidad PET-ciclotrón de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Con la intención de provocar una estimulación simpática se realizó la prueba de estimulación con frío (CPT), la cual se llevó a cabo mediante la inmersión de una mano del paciente en un recipiente con agua helada por espacio de 2 minutos; al finalizar el 1^{er} minuto, se inyectaron 20 mci del radiotrazador (amonía) en el brazo contralateral. La fase de esfuerzo se realizó mediante la infusión de adenosina a 140 mcg/kg/min durante 6 minutos, con la inyección del radiotrazador (20 mci de amonia) al finalizar el 3^{er} minuto. La adquisición de las imágenes se llevó a cabo inmediatamente después de la inyección del radiotrazador mediante bolo intravenoso. Una vez terminada la adquisición de imágenes, se les retiró la canalización. Durante toda la prueba se tomó registro electrocardiográfico y de la presión arterial (ver anexo 1).

Se obtuvo una imagen de transmisión para corregir la "atenuación fotónica" de las imágenes de emisión. La adquisición de las imágenes se llevó a cabo en un sistema de

anillo y cuerpo completo ECAT EXACT MRT (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA). La reconstrucción de las imágenes fue de manera automática. Las imágenes de perfusión se obtuvieron en tres ejes: eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal (ver anexo 2). El flujo sanguíneo coronario se midió en cada fase, de manera automática, mediante el programa de flujo polar de la UCLA. Se obtuvo el flujo coronario total y de la arteria descendente anterior, de la arteria circunfleja y de la arteria coronaria derecha de manera automática e independiente durante las tres fases del estudio. La reserva del flujo coronario (flujo sanguíneo coronario durante estrés/flujo sanguíneo coronario en reposo) y el índice de vasodilatación dependiente del endotelio (flujo sanguíneo coronario durante la prueba CPT/flujo sanguíneo coronario en reposo) fueron calculados.

Las imágenes obtenidas en cada estudio de perfusión miocárdica fueron analizadas e interpretadas por un mismo observador y se calificó la presencia y el grado de isquemia miocárdica, así como su localización, de acuerdo con los lineamientos convencionales empleados en la interpretación de imágenes de perfusión miocárdica. Los resultados obtenidos en los pacientes con SAFP fueron comparados contra los resultados del grupo control. Se consideró la presencia de disfunción endotelial en los pacientes con SAFP si los niveles del índice de vasodilatación dependiente del endotelio (EVDI) fueron menores a la media de los valores obtenidos en los voluntarios sanos. El análisis estadístico se llevó a cabo en el programa informativo SPSS v.13. Los valores fueron expresados como media \pm desviación estándar (SD). La correlación de los factores de riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial se realizó con la prueba de Pearson. Fue utilizado un análisis de varianza (ANOVA) para las comparaciones entre los grupos. Un valor de probabilidad (p) menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Fueron estudiados un total de 18 pacientes con SAFP y 18 controles sanos. El grupo de pacientes con SAFP se encontraba constituido por 14 mujeres (77.8%) y 4 hombres (22.2%) con una edad promedio (SD) de 41 años. El grupo control estaba formado por 11 hombres (61.1%) y 7 mujeres (38.9%) con una edad promedio de 34 años.

La tabla 1 muestra los factores de riesgo cardiovasculares clásicos presentes en el grupo de pacientes con SAFP. Ningún paciente padecía diabetes mellitus. El esquema de tratamiento para dicho grupo se presenta en la tabla 2. Todos los pacientes con SAFP se encontraban bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

Factores de riesgo	Número de pacientes (%)
Hipertensión arterial sistémica	4 (24 %)
Obesidad	3 (18 %)
Dislipidemia	2 (12 %)
Tabaquismo	1 (6 %)
Diabetes mellitus	0

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en la población de pacientes con SAFP

Tratamiento	Número de pacientes (%)
Anticoagulantes orales	18 (100%)
Antihipertensivos	4 (24 %)
Aspirina	7 (39 %)
Esteroides	4 (24 %)
Antimaláricos	4 (22 %)
Anti-inflamatorios no esteroideos	1 (6 %)

Tabla 2. Tratamiento en el grupo de pacientes con SAFP.

Los resultados del estudio PET para el grupo de pacientes con SAFP y el grupo de pacientes control se muestra en las figuras 1 y 2. Los resultados para el grupo de pacientes con SAFP en lo que respecta a la presencia de isquemia miocárdica y su asociación con la disfunción endotelial se demuestra en las figuras 3 y 4.

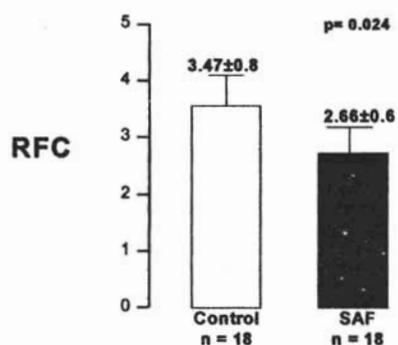


Figura 1. Reserva de flujo coronario en pacientes con SAFP y controles sanos

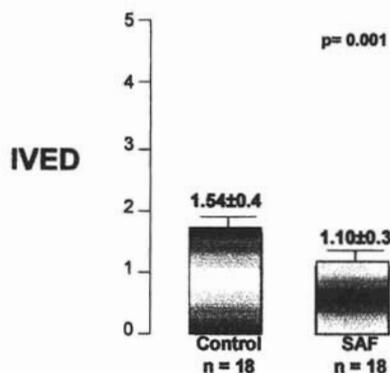


Figura 2. Vasodilatación dependiente de endotelio



Figura 3. Isquemia miocárdica en el grupo de pacientes con SAFP

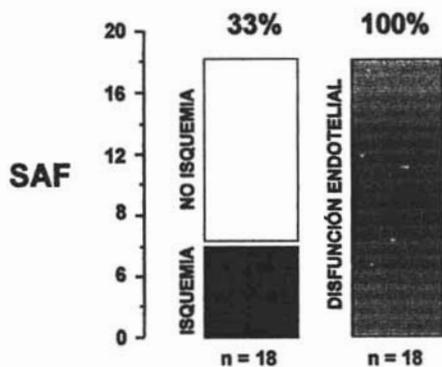


Figura 4. Disfunción endotelial e isquemia miocárdica en los pacientes con SAFP

Los pacientes con SAFP mostraron un incremento significativo en el CBF durante el reposo ($p=0.008$); así como un decremento significativo en el flujo de reserva coronaria ($p=0.024$) y en el EVDI ($p=0.001$).

Tanto los factores de riesgo cardiovasculares clásicos y el uso de esteroides, demostraron una correlación con la presencia de disfunción endotelial, al ser evaluados mediante la EDVI. No se encontró ninguna asociación significativa entre los factores de riesgo cardiovasculares clásicos (hipertensión [p=0.404], obesidad [p=0.486], dislipidemia [p=0.074], tabaquismo [p=0.707]) así como el uso de esteroides (p=0.404) con la presencia de disfunción endotelial en SAFP. La presencia de isquemia miocárdica se encontró en la tercera parte de los pacientes con SAFP. Las imágenes obtenidas documentaron un grado de isquemia ligero (ver anexo 3, 4 y 5). En el 100% de los pacientes con SAFP se documentó la presencia de disfunción endotelial, a pesar de que solamente en el 33% se diagnosticó isquemia miocárdica mediante el análisis convencional de las imágenes obtenidas.

DISCUSIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) se constituye como una técnica no invasiva que permite, de manera confiable, la cuantificación del flujo sanguíneo coronario²⁹ y la búsqueda de defectos de perfusión. A pesar de que solamente se documentó isquemia miocárdica en una tercera parte de la población estudiada; es interesante observar que la presencia de disfunción endotelial, se manifestó en la totalidad de los pacientes con SAFP. Esto confirma la hipótesis de que la disfunción endotelial es un marcador temprano de enfermedad aterosclerótica en este grupo de pacientes. Lo anterior, demostrado mediante el uso de la prueba CPT y las imágenes obtenidas con PET. En el presente estudio fue demostrado que los pacientes con SAFP presentan niveles de EDVI significativamente menores que los voluntarios sanos y es por esta razón que se podría identificar la presencia de disfunción endotelial en los pacientes con SAFP de manera temprana con el uso de PET. Es interesante remarcar que dicha disfunción endotelial fue observada en pacientes asintomáticos con SAFP y que no se encontró una correlación con la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, aunque sí con el uso de esteroides. Estos hallazgos apoyan la

hipótesis que sugiere que la presencia de SAF, *per se*, es la principal causa de daño endotelial en los pacientes con síndrome antifosfolípido primario. riesgo cardiovascular potencialmente modificable.

La disfunción endotelial representa un fenómeno con distribución ubicua que ocurre en una etapa temprana del proceso aterogénico y podría constituirse como un factor de riesgo cardiovascular potencialmente modificable.

La función endotelial ha sido estudiada utilizando diversos métodos, tanto invasivos como no invasivos²⁹. La infusión intracoronaria de acetilcolina durante la angiografía coronaria en un método cuantitativo discreto, pero es invasivo y conlleva los riesgos inherentes a la cateterización arterial.

La pletismografía del antebrazo es otra de las estrategias utilizadas, pero las determinaciones muestran variaciones considerables de un día a otro, lo cual limita su uso en estudios a largo plazo. El ultrasonido de la arteria braquial con medición de la dilatación mediada por el flujo (FMD) y los índices tobillo o brazo son los métodos más empleados. Es bien tolerado, no invasivo y se constituye como un procedimiento de bajo riesgo^{30,31}.

Las limitaciones del FMD de la arteria braquial incluyen la dificultad en la medición del diámetro arterial con una variabilidad inter-observador demasiado amplia y por consiguiente una ausencia en la estandarización de la técnica³². Un estudio reciente encontró que en pacientes con SAF 2° es más frecuente encontrar índices tobillo-brazo anormales que en sujetos controles, probablemente debido a un proceso de aterosclerosis subclínica en estos pacientes³³. Otro estudio encontró que la disfunción endotelial determinada mediante ultrasonografía de la arteria braquial en pacientes con SAF, es más prominente en el subgrupo con involucro arterial, a diferencia de los pacientes con SAF que han presentado un compromiso venoso³⁴. La tomografía por emisión de positrones (PET) se ha constituido recientemente en el método no invasivo más confiable para la determinación cuantitativa del flujo coronario en ml/gr/min de

masa miocárdica. El estudio PET mediante el uso de la técnica CPT ha permitido la evaluación no invasiva de la función endotelial³⁵. Una disminución de la EDVI representa disfunción endotelial¹¹.

La determinación del flujo coronario se basa en el modelo de doble compartimento, validado tanto en animales como humanos³⁶. La medición del flujo coronario con PET guarda una excelente correlación con los valores obtenidos mediante microesferas y hemodinámica³⁷. La mayor ventaja del estudio del flujo coronario mediante PET es la alta reproducibilidad y su facilidad para la repetición del estudio cuando se requiere dar seguimiento a un paciente. A través de la cuantificación del flujo coronario es posible determinar tanto la reserva de flujo como el índice de vasodilatación endotelio dependiente, datos fundamentales para la detección en forma temprana de enfermedad arterial coronaria, aún en ausencia de estenosis coronaria, de defectos de perfusión e inclusive de sintomatología. Se ha observado que en pacientes jóvenes asintomáticos con presencia de algunos factores de riesgo coronario la reserva de flujo y el IVED pueden estar ya disminuidos aún sin ninguna otra alteración. Lo anterior debido principalmente a la presencia de disfunción endotelial (marcador muy temprano de daño miocárdico incipiente), claramente reconocida por el PET.

Las diferencias observadas en el flujo sanguíneo coronario en reposo entre los pacientes con SAFP y los controles pueden ser debidas a diferencias en las características físicas entre ambos grupos, más que a diferencias generadas debido a la presencia de SAF. Aunque el flujo de reserva coronaria también se ha encontrado disminuido en pacientes con SAFP, esto puede deberse al proceso de disfunción endotelial presente en el grupo de pacientes con SAFP. La detección de la disfunción endotelial mediante PET con el uso de amonía (¹³NH₃) podría ser utilizada en la evaluación de la respuesta terapéutica a diversos agentes farmacológicos en los pacientes con SAFP.

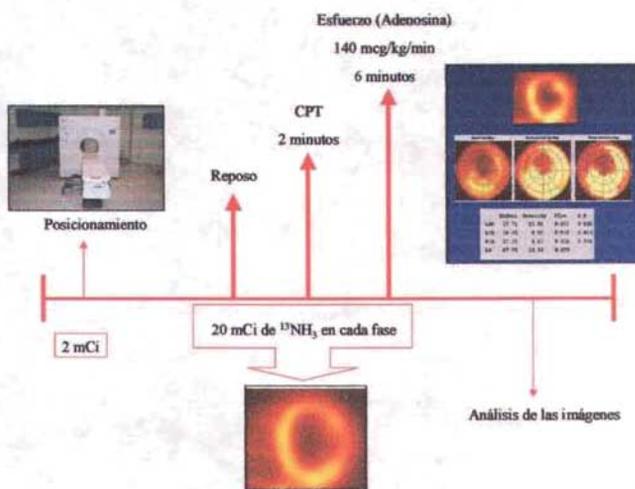
Este estudio demuestra que es posible documentar el proceso de aterosclerosis en pacientes con SAFP desde etapas subclínicas de la enfermedad y que la presencia de

disfunción endotelial podría constituirse como un factor de riesgo adicional en estos enfermos. A pesar de encontrarse asintomáticos, fue posible documentar isquemia ligera en la tercera parte de la población estudiada. Lo anterior abre nuevos horizontes en el ámbito terapéutico y sobre todo nos permite la posibilidad de explorar medidas preventivas para frenar y sobre todo para evitar por completo la génesis del proceso aterosclerótico.

CONCLUSIONES

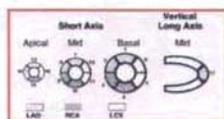
Podemos concluir que los pacientes con SAFP, aún sin una manifestación florida de enfermedad cardiovascular, presentan isquemia miocárdica secundaria a la presencia de disfunción endotelial que puede ser identificada de manera temprana con el uso de PET. Esta técnica puede ser útil para evaluar la respuesta terapéutica a diversos agentes, ya que por su carácter no invasivo y su perfil de reproducibilidad puede ser repetida a lo largo del tiempo. Es necesaria la realización de un estudio prospectivo para determinar la importancia que tiene la disfunción endotelial, demostrada de forma temprana con el uso de PET, en el desarrollo ulterior de complicaciones vasculares, dentro del amplio espectro de la enfermedad arterial coronaria.

ANEXOS



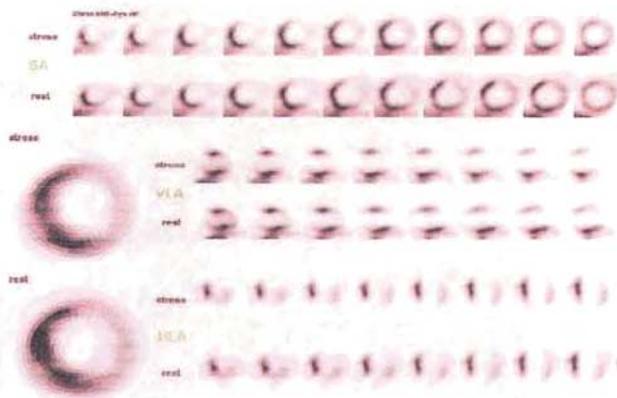
Anexo 1. Protocolo para la adquisición de las imágenes

Categoría	Puntuación
Normal	0
Disminución leve	1
Disminución moderada	2
Disminución severa	3
Ausente	4

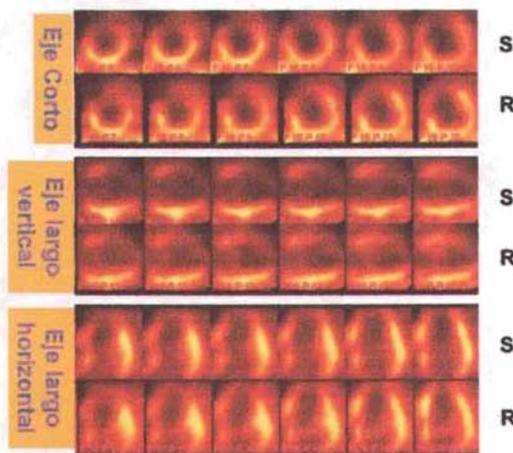


Anexo 2. Análisis de la perfusión miocárdica con PET

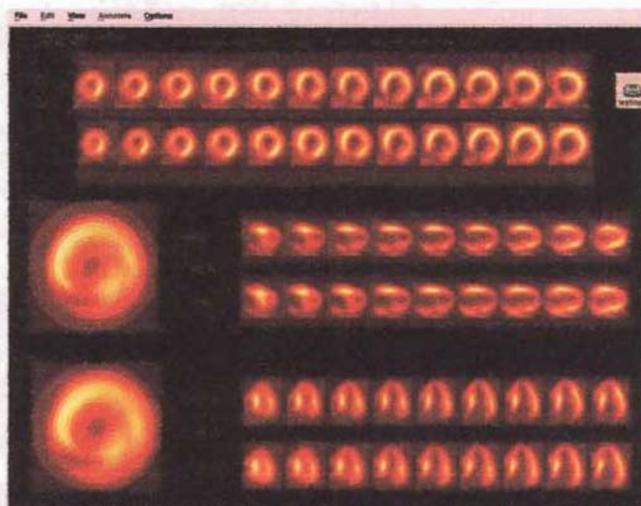
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA



Anexo 3. Perfusión miocárdica en esfuerzo (línea superior) y en reposo (línea inferior) en un paciente con SAFP



Anexo 4. Perfusión miocárdica con ^{13}N -amonia en un paciente con SAFP que demuestra isquemia ligera anteroseptal



Anexo 5. Perfusión miocárdica en un paciente con SAFP que demuestra isquemia ligera inferoseptal

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

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. Khamashta M. Anticardiolipine test (Hughes) syndrome: 20 years and counting! (editorial). *J Rheumatol* 2004; 31 : 2099-101.
4. 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.
5. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. *Clin Exp Immunol*. 2004; 136: 393-401.
6. Cervera, R. Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res*. 2004; 114: 501-507.
7. Nicolo D, Monestier M. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2004; 112: 183-89.
8. Beynon HLC, Walport MJ. Antiphospholipid antibodies and cardiovascular disease. *Br Heart J*. 1992; 67:281-84.
9. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction. *Lupus*. 1998; 7 (suppl 2): S132-34.
10. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J*. 2002; 78:27-30.
11. Gavaghan TP, Krillis SA, Daggard GE, Baron DW, Hickie JB, Chesterman CN. Anticardiolipin antibodies and occlusion of coronary artery bypass grafts. *Lancet* 1987;2: 977-78.

-
12. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager 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.
 13. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos PG and Ioannidis JP, et. al. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology* 2003; 42(5): 645-51.
 14. Medina G, Casaos D, Jara LJ, et.al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 607-10.
 15. Ames PR, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (2): 315-7.
 16. Jimenez S, Garcia-Criado A, Tässies D, et.al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2005; advance access published in march 9, 2005.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
-

-
22. 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.
 23. Akinboboye OO, Chou RL, Bergmann SR, Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists: a comparison of lisinopril and losartan. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:702-9.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Kaufmann PA, Gnecci-Ruscone T, di Terlizzi M, et al. Coronary heart disease in smokers : vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000;102:1233-8.
 27. Campisi R, Czernin J, Schoder H, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998;119-25.
 28. 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.
 29. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Manger TJ, Nguyen N, Schwaiger M. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. *J Nucl Med* 1993;34:83-91.
 30. Cervera R, Piette JC, Font J, et alius. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-27.
 31. Widlansky M, Gokce N, Keaney J, Vita J. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-60.
 32. Faulx M, Wright A and Hoit B. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003; 145: 943-51.
-

-
33. Baron MA, Khamashta MA, Hughes GRV, D'Cruz DP. Prevalence of an abnormal ankle-brachial index in patients with primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 144-6.
 34. Mercanoglu F, Erdogan D, Oflaz H, et.al. Impaired brachial endothelial function in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1003-7.
 35. 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.
 36. Schelbert HR: Positron Emission Tomography of the Heart: Methodology, findings in the normal and the disease heart and clinical applications. En: Phelps ME. *PET Molecular Imaging and its Biological Applications*. Ed. Springer. New York, 2004: 389-508.
 37. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kim JY, Kim BT, Hoh CK: Quantification of myocardial blood flow using ¹³N-ammonia and PET: comparison of tracer models. *J Nucl Med* 1999;40: 104-55.