



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Universidad de Sevilla

Facultad de Medicina
Departamento de Radiología, Pediatría y Farmacología
Avda. Doctor Fedriani, sn
Sevilla
España



University of London

St. George's Hospital
Cardiac & Vascular Sciences
Cardiovascular Research Group
Cranmer Terrace
London
SW17 0RE
UK

“Disfunción Microvascular Coronaria e Inflamación Crónica”

***“Coronary Microvascular Dysfunction and Chronic
Inflammation”***

Memoria provisional para optar al grado de Doctor en Medicina

(“Doctor Europeus”) por la Universidad de Sevilla

Alejandro Recio Mayoral

Sevilla, 2015







A mi familia



Prof. Dr. D. Juan Sabaté Díaz

Profesor Titular de Radiología
Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Universidad

Prof. Dr. D. José María Cruz Fernández

Profesor Titular de Cardiología
Departamento de Medicina

**Autorización de los Directores de la Tesis Doctoral como
Compendio de Publicaciones para su presentación**

CERTIFICAN

Que bajo su dirección, **Don Alejandro recio Mayoral** ha realizado la Tesis Doctoral:

“Disfunción Microvascular Coronaria e Inflamación Crónica”

, en el Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología, dentro del programa de Doctorado de Pediatría, y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al GRADO DE DOCTOR en MEDICINA.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 185/1985, en Sevilla a 9 de Octubre de dos mil quince.

Fdo.: Dr. Juan Sabaté Díaz

Fdo.: Dr. José María Cruz Fernández



Dr. D. Jose María Cruz Fernández

Profesor Titular de Medicina

Universidad de Sevilla

Dr. D. Juan Sabaté Díaz

Profesor Titular de Radiología

Universidad de Sevilla

***Informe de idoneidad para la presentación de la tesis doctoral como
compendio de publicaciones***

Los Dres. D. Juan Sabaté Díaz y D. Jose María Cruz Fernández, como
Directores de la Tesis Doctoral

Título **Disfunción Microvascular Coronaria e Inflamación Crónica**

Doctorando Alejandro Recio Mayoral

Hacen constar la idoneidad de la presentación de esta tesis doctoral bajo la modalidad de compendio de publicaciones, indicando en el cuadro anexo, las publicaciones incluidas, la contribución del doctorando a las mismas así como la relevancia de la publicación según el factor impacto de la misma.

Publicaciones <small>(Autores/título/revista, año, volumen, páginas)</small>	Contribución del Doctorando	Relevancia de la publicación <small>(Factor Impacto / Quartil (JCR))</small>
Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(6):660-7	Primer firmante. Planificación, obtención y análisis de los datos, interpretación de los resultados y preparación del manuscrito	7.188 / Primer quartil revistas Cardiología
Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. Eur Heart J. 2009;30(15):1837-43	Primer firmante. Planificación, obtención y análisis de los datos, interpretación de los resultados y preparación del manuscrito	15.203 / Primer quartil revistas Cardiología



Este formato favorece el aprendizaje integrado del proceso de investigación y de publicación para el doctorando así como el nacimiento y desarrollo de una línea de investigación. De esta manera, el proceso de tesis doctoral supone una etapa de producción científica compartida y un valor añadido, al dejar de ser considerada literatura gris con difusión y acceso limitado-

Y para que así conste, firmamos el presente documento

En Sevilla a 30 de septiembre de 2015

Director/a 1		Director/a 2	
Nombre y apellidos	Juan Sabaté Díaz	Nombre y apellidos	José María Cruz Fernández
Firma		Firma	

Departamento	Farmacología, Pediatría y Radiología
Director del Departamento	Profesor D. Antonio Fernández Alonso

AUTORIZA la presentación de esta Tesis Doctoral como compendio de publicaciones.

En Sevilla a 13 de Octubre de 2015

Firmado:

Profesor D. Antonio Fernández Alonso

Director del Departamento





Agradecimientos

Una vez finalizado mi tesis doctoral, tengo la obligación de enfrentarme al capítulo más complicado de este trabajo, que no es otro que el de los agradecimientos. He de sintetizar en unas breves líneas mi sentida y sincera gratitud hacia las personas que me han ayudado. Sin ellas, hubiese sido del todo imposible afrontar con éxito la elaboración de este proyecto, en la que tanta ilusión he puesto.

Esta tesis doctoral es el resultado de un intenso trabajo realizado en los hospitales St George's y Hammersmith de Londres durante el periodo comprendido entre los años 2006 y 2008.

De forma muy especial, quiero dejar constancia de mi agradecimiento al Profesor Juan Carlos Kaski, como responsable de mi estancia en Londres, al que nunca podré corresponder como merecería el tiempo conocimiento y sabiduría empleados en mi formación. Me ha permitido realizar esta tesis, colofón de una etapa básica de mi vida profesional. Estos años han sido los más productivos de mi carrera profesional y han contribuido a asentar mi formación médica y humana al lado de personas realmente excepcionales.

Al Profesor José María Cruz Fernández, codirector de esta tesis. Desde mis inicios en la carrera de Medicina y posteriormente durante mi residencia en Cardiología ha sido uno de mis referentes. Con el he aprendido no sólo conceptos básicos en lo científico y académico sino también en lo personal y lo humano. He tenido siempre su apoyo y sin su ayuda



Por último, pero sin duda más importante, es el agradecimiento a mi familia, el motor de mi vida, empezando por Marinela, la mejor amiga, compañera y esposa, y a mis dos hijos, Ángela, nuestro pequeño *milagro* y Alejandro, porque sin su apoyo y comprensión por las horas invertidas en esta tesis, no hubiera sido posible, así como a mis padres por haberme estimulado desde pequeño en el estudio, por su cariño, y por haberme inculcado lo que considero los mejores valores como persona. Muchas gracias de corazón a todos.



Índice

ÍNDICE.....	11
MENCIONES.	14
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	18
ABSTRACT. KEYWORDS	20
INTRODUCCIÓN	23
FISIOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA. MICROCIRCULACIÓN CORONARIA.....	25
DETERMINANTES DEL FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO	29
<i>Presión de perfusión coronaria.....</i>	<i>30</i>
<i>Fuerzas cardíacas extravasculares. Perfusión miocárdica fásica.....</i>	<i>30</i>
<i>Tono Vascular Coronario.....</i>	<i>31</i>
RELACIÓN PRESIÓN-FLUJO. AUTORREGULACIÓN CORONARIA.....	36
<i>En situación basal, la relación entre presión de perfusión y flujo no es lineal.</i>	<i>36</i>
<i>Hiperemia coronaria máxima</i>	<i>38</i>
<i>Reserva de flujo coronario.</i>	<i>38</i>
VALORACIÓN FUNCIONAL DE LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA	41
<i>Agentes estresantes para la medida de DMC.....</i>	<i>42</i>
<i>Métodos invasivos de valoración función coronaria</i>	<i>44</i>
<i>Métodos no invasivos de valoración de la función de la circulación coronaria</i>	<i>50</i>
DISFUNCIÓN MICROVASCULAR CORONARIA: IMPLICACIONES CLÍNICAS	58
<i>Disfunción microvascular sin enfermedad arterial coronaria epicárdica ni</i>	
<i>enfermedades del miocardio.....</i>	<i>60</i>
DISFUNCIÓN MICROVASCULAR CORONARIA E INFLAMACIÓN CRÓNICA.....	63
HIPÓTESIS	65
RESULTADOS	66



Artículo 1. Chronic Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients without Risk Factors for Coronary Artery Disease. Eur Heart J. 2009 Jun 5..... 66

Artículo 2. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome x patients without conventional risk factors for coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2013 Jun;6(6):660-7. 76

DISCUSIÓN 84

RIESGO CARDIOVASCULAR E INFLAMACIÓN 85

RESERVA DE FLUJO CORONARIO COMO MARCADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR..... 86

CONCLUSIONES GENERALES 98

GENERAL CONCLUSIONS 100

ARTÍCULOS PUBLICADOS / PAPERS PUBLISHED..... 101

CHRONIC INFLAMMATION AND CORONARY MICROVASCULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITHOUT RISK FACTORS FOR CORONARY ARTERY DISEASE 101

INFLAMMATION AND MICROVASCULAR DYSFUNCTION IN CARDIAC SYNDROME X PATIENTS WITHOUT CONVENTIONAL RISK FACTORS FOR CORONARY ARTERY DISEASE..... 102

BIBLIOGRAFÍA 103

ANEXO 136

ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON LA TESIS DOCTORAL..... 136

1.- Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. 136

2.-Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris. 137





Menciones.

Esta investigación ha sido presentada en parte en las siguientes sesiones científicas

- **ACC (American College of Cardiology) 2009, Orlando**

Alejandro Recio-Mayoral, Ernesto Trallero, Ornella Rimoldi, Paul B Bhamra-Ariza, Paolo G. Camici, Juan Carlos Kaski. "Inflammation and coronary microvascular dysfunction assessed by positron emission tomography in patients with cardiac syndrome X" J Am Coll Cardiol Volume --, Issue --, Supplement 1, A --

- **Sociedad Española Cardiología, el congreso de las enfermedades cardiovasculares, Bilbao, 2008.**

Alejandro Recio Mayoral, Ernesto Trallero, Ornella Rimoldi, Marinela Chaparro Muñoz, Paul Bhamra-Ariza, Paolo G. Camici, Juan Carlos Kaski "La DMC evaluada con tomografía por emisión de positrones se relaciona con el grado de inflamación en pacientes con síndrome X".. Rev Esp Cardiol 2008

- **ACC (American College of Cardiology) 2008, Chicago**

Alejandro. Recio-Mayoral, Olivier Harari, Justin Mason, Michael Rubens, Juan C. Kaski, Paolo G. Camici "Coronary Microvascular Dysfunction is Related to Systemic Chronic Inflammation Status in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases" J Am Coll Cardiol Volume 51, Issue 10, Supplement 1, A 168



- **Sociedad Española Cardiología, el congreso de las enfermedades cardiovasculares, Madrid, 2007.**

Alejandro Recio-Mayoral, Marinela Chaparro-Muñoz, Juan C Kaski, Olivier Harari, Paolo G. Camici “DMC en enfermedades inflamatorias autoinmunes sin factores de riesgo cardiovascular convencionales” Rev Esp Cardiol 2007;60 Supl 2 / pág. 82.

“Premio a la mejor comunicación en Cardiología Nuclear del congreso de las enfermedades cardiovasculares”

Finalista “Premio a la mejor comunicación del congreso de las enfermedades Cardiovasculares”

- **AHA (American Heart Association) 2007, Orlando**

Alejandro Recio-Mayoral, M B Rubens, J C Kaski, O Harari, P G Camici. “Evidence of Coronary Microvascular Dysfunction in patients with Systemic Inflammatory Diseases” Circulation, 2007; 116:II_658



Este estudio se ha podido realizar gracias a la obtención de las siguientes ayudas a investigación

- Beca de la Sección de Cardiopatía Isquémica para la Formación en Investigación Post-Residencia, Sociedad Española Cardiología 2005-2006
- British Heart Foundation P. Grant “Coronary microvascular dysfunction is the link between cardiovascular risk and rheumatic diseases”. British Heart Foundation (PG/07/134).
- St George's Charitable Foundation, London.



The present research was published in the following peer-review journals

Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome x patients without conventional risk factors for coronary artery disease. **JACC Cardiovasc Imaging** 2013 Jun;6(6):660-7.

Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients without Risk Factors for Coronary Artery Disease. **Eur Heart J**. 2009 Jun 5



Abreviaturas y acrónimos

A lo largo de esta tesis se mantendrán en su forma original aquellos acrónimos derivados de una expresión inglesa cuyo uso se encuentre extendido en la literatura científica

FSM, Flujo Sanguíneo Miocárdico

MBF, Myocardial Blood Flow

RFC, Reserva de Flujo Coronario

CFR, Coronary Flow Reserve

RVFC, reserva de velocidad de flujo coronario

RFF, reserva fraccional de flujo miocárdico

DMC, Disfunción Microvascular Coronaria

CMD, Coronary Microvascular Dysfunction

PET, Positron Emission Tomography

ETTD, Ecocardiografía Trans-Torácica Doppler

VFSC, velocidad del flujo sanguíneo coronario

ECM, Ecocardiografía Contraste Miocárdico

Cardio-RM, Cardio Resonancia Magnética

PCR, Proteína C Reactiva ultrasensible



AR, Artritis Reumatoide

LES, Lupus Eritematoso Sistémico

SX, Síndrome X cardiaco

ECG, electrocardiograma

Pa, presión proximal

Pd, presión distal



Abstract. Keywords

Background. Coronary microvascular dysfunction associated with endothelial dysfunction is often found in many cardiac conditions, including cardiovascular risk factors, and inflammation would be playing a key role in all this epiphenomenon. Actually, atherosclerosis is seen as an active inflammatory and immune-mediated process in which leukocytes and soluble factors (antibodies, activated complement, cytokines) play a role in accelerating vessel pathology. Patients with systemic inflammatory, autoimmune disease, such as rheumatoid arthritis (AR) and systemic lupus erythematosus (SLE), suffer from increased cardiovascular morbidity and mortality owing to accelerated atherosclerosis and premature coronary disease. The excess risk observed in these patients appears to be driven by the damaging effects of systemic inflammation on the vasculature. A low grade of inflammation could also play a role in the pathogenesis of cardiac syndrome X (ie typical angina and transient myocardial ischemia despite normal coronary arteries) in which coronary microvascular dysfunction has been show to lead myocardial ischemia.

Aims. To demonstrate that exposure to chronic inflammation results in coronary microvascular dysfunction (CMD). We speculate that the degree of CMD is directly related to time exposed to inflammation and also hypothesise a potential role of inflammation in the modulation of coronary microvascular responses in some patients.



Methods. We carried out 2 separated studies in which systemic inflammatory (AR and LES) patients and CSX patients were analyzed by using positron emission tomography. Resting and hyperaemic (adenosine, 140 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) myocardial blood flow (MBF) was measured in both groups of patients and in matched healthy volunteers as controls.

Results. Although resting MBF was similar in patients (AR/LES and CSX) and controls, abnormalities of the coronary microvascular function were found in both studies, with reduced coronary flow reserve (CFR). CSX patients with C reactive protein levels higher of 3 mg/L at study entry had more severe impairment of CFR. In AR/SLE patients, CFR was inversely related to disease duration ($r=-0.65$; $p<0.001$). In both groups of patients, we also found that patients showing ischaemic electrocardiographic changes during adenosine induced hyperaemia, had lower CFR and longer disease duration (AR/LES patients) or higher CRP levels (CSX patients) when compared with patients without changes.

Conclusions. Chronic inflammation in the absence of significant coronary disease and traditional cardiovascular risk factors is associated with severe abnormalities of coronary microcirculation, and the degree of this CMD is related with the exposure time to inflammation. We suggest a role for inflammation in the modulation of coronary responses in patients with CSX.

This may represent an early marker of cardiovascular disease which precedes and contributes to accelerated atherogenesis.



Keywords: Coronary circulation. Inflammation. Myocardial blood flow.
Rheumatoid arthritis. Systemic Lupus Erythematosus. Cardiac Syndrome X.
Positron emission tomography



Introducción

Cada año, las enfermedades cardiovasculares se cobran aproximadamente tantas vidas como lo hacen el cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas de forma combinada ¹. A pesar de los considerables avances producidos en el diagnóstico y tratamiento, la cardiopatía isquémica se mantiene como una de las principales causas de morbi-mortalidad, contribuyendo en un 30% a la mortalidad total a nivel mundial ² y con un creciente impacto en el gasto sanitario de los sistemas de salud.

La relación entre isquémica miocárdica y enfermedad aterosclerótica obstructiva de las coronarias epicárdicas está bien fundamentada.

Tras la realización del primer estudio angiográfico coronario en 1962 por Mason Sones ³ y su posterior introducción en la práctica clínica ⁴ la coronariografía invasiva se ha convertido en la principal herramienta diagnóstica de enfermedad coronaria aterosclerótica. Muchos pacientes son sometidos a este procedimiento asumiendo que su clínica de dolor torácico será producida por enfermedad coronaria epicárdica. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presentaran coronarias aparentemente normales. Diferentes publicaciones han comunicado que hasta un 40% de los pacientes están dentro de esta categoría, a pesar de que hasta un 84% de los mismos son sometidos a un test de estrés no invasivo previo a la coronariografía ^{5,6}.



En 1985, Cannon y Epstein introdujeron el término “*angina microvascular*” para estos pacientes, en vista de lo que parecía ser una mayor sensibilidad de la microcirculación coronaria a estímulos vasoconstrictores con una limitada capacidad vasodilatadora de la misma. Estos autores plantearon que la disfunción de las pequeñas prearteriolas intramurales podría constituir la base fisiopatológica de este síndrome ⁷.

Al contrario de la circulación epicárdica coronaria, la microcirculación coronaria ha permanecido oculta a las técnicas de imagen convencionales. Por este motivo, posiblemente, la significación clínica de la DMC no ha recibido tanta atención como la enfermedad coronaria epicárdica. Así, la entidad a menudo referida como “*dolor torácico con coronarias normales*” o “*síndrome X*” ha dejado perplejos a los médicos durante años y aún continua representando para muchos un “misterio” sin resolver más que una realidad de la práctica clínica ^{8,9}.

Sin embargo, en los últimos 20 años, numerosas líneas de investigación utilizando tanto técnicas invasivas como no invasivas para la evaluación de la fisiología coronaria han generado una extensa fuente de datos que han conducido a una mejor comprensión de la disfunción microvascular y la isquemia microvascular, identificando el papel clave de la misma en un amplio espectro de enfermedades cardíacas.



Fisiología de la circulación coronaria. Microcirculación coronaria

De forma práctica, la circulación coronaria se puede dividir en 2 compartimentos, las arterias coronarias epicárdicas y los vasos de resistencia, típicamente vasos de menos de 400 micras de diámetro.

Aunque los vasos de conductancia apenas ejercen resistencia al flujo, esta aumenta progresivamente a medida que disminuye el diámetro de los vasos de resistencia, de las 400 micras de las prearteriolas a menos de 50 micras de las arteriolas más distales^{10,11}. El intercambio de oxígeno y diferentes sustratos entre sangre y tejidos ocurre en el lecho capilar.

Este modelo clásico de 2 compartimentos, ha sido superado por un nuevo modelo basado en 3 compartimentos, tras la apreciación de que existen 2 tipos diferentes de vasos de resistencia. Estos compartimentos, presentan diferentes funciones aunque sus límites anatómicos o histológicos no están claramente definidos¹² (Figura 1)

- Compartimento proximal. Arterias coronarias epicárdicas

Es el compartimento de mayor tamaño, con un rango de 5 a 0.5 mm de diámetro. Visualizadas en la angiografía coronaria, en condiciones normales ofrecen muy poca resistencia al flujo sanguíneo coronario (aproximadamente un 10% del total) sirviendo principalmente como vasos de conductancia. Durante la sístole, las arterias coronarias epicárdicas acumulan energía elástica al incrementar su contenido sanguíneo hasta un 25%. Esta energía elástica se transforma en energía cinética al inicio de la diástole que contribuye



a la rápida reapertura de los vasos intramiocárdicos colapsados durante la sístole.

- Compartimento intermedio. Pre-arteriolas

A lo largo de su recorrido se produce una progresiva caída de la presión, siendo responsables del 25% del total de la resistencia coronaria. Su función es mantener la perfusión miocárdica en un estrecho rango a pesar de los cambios que se puedan producir en la presión de perfusión o en el flujo coronario. Dada su posición extramiocárdica y el grosor de sus paredes, las prearteriolas no están expuestas a los metabolitos miocárdicos. Reaccionan a cambios en el estrés de pared del vaso y a la presión intravascular, con el objetivo de mantener una adecuada presión en el lecho vascular distal ¹³.

Su calibre oscila entre 500 y 200 micras. Las prearteriolas proximales presentan mayor respuesta a cambios en el flujo mientras que las más distales responden a cambios en presión. ¹⁴.

- Compartimento distal. Microcirculación.

Compuesto por arteriolas intramurales (diámetro < 200 micras), precapilares así como una densa red de capilares, de alrededor de 4000 capilares por milímetro cuadrado, que asegura que cada miocito estará adyacente a un capilar.

Este compartimento se caracteriza por una significativa caída en la presión a lo largo de su recorrido y por ser el verdadero componente de regulación intramiocárdica de la circulación coronaria, aportando la mayor proporción del total de la resistencia coronaria (aproximadamente un 55%) ¹⁵. Su papel



principal es la regulación metabólica del flujo sanguíneo coronario, equilibrando el aporte sanguíneo al miocardio con el consumo de oxígeno del mismo

Las arteriolas pueden subdividirse a su vez en 3 categorías en función de su diámetro y del mecanismo por el que su tono es regulado.

- Arteriolas de mayor diámetro (100-200 micras), con vasoreactividad mediada por endotelio, reaccionan a los estímulos relacionados con el flujo transformándolos en respuestas vasomotoras como vasodilatación en respuesta a un incremento en el flujo y viceversa.
- Arteriolas medianas (40-100 micras de diámetro) reaccionan principalmente a cambios de presión intraluminales mediante receptores localizados en células musculares lisas (control miogénico), con vasoconstricción ante incrementos de presión y dilatación ante caídas de la misma.
- Arteriolas pequeñas, con diámetro <40 micras, son modulados por la actividad metabólica del miocardio.

Los capilares y vénulas por el contrario tienen principalmente una función de capacitancia, albergando el 90% del volumen sanguíneo miocárdico total ⁹.

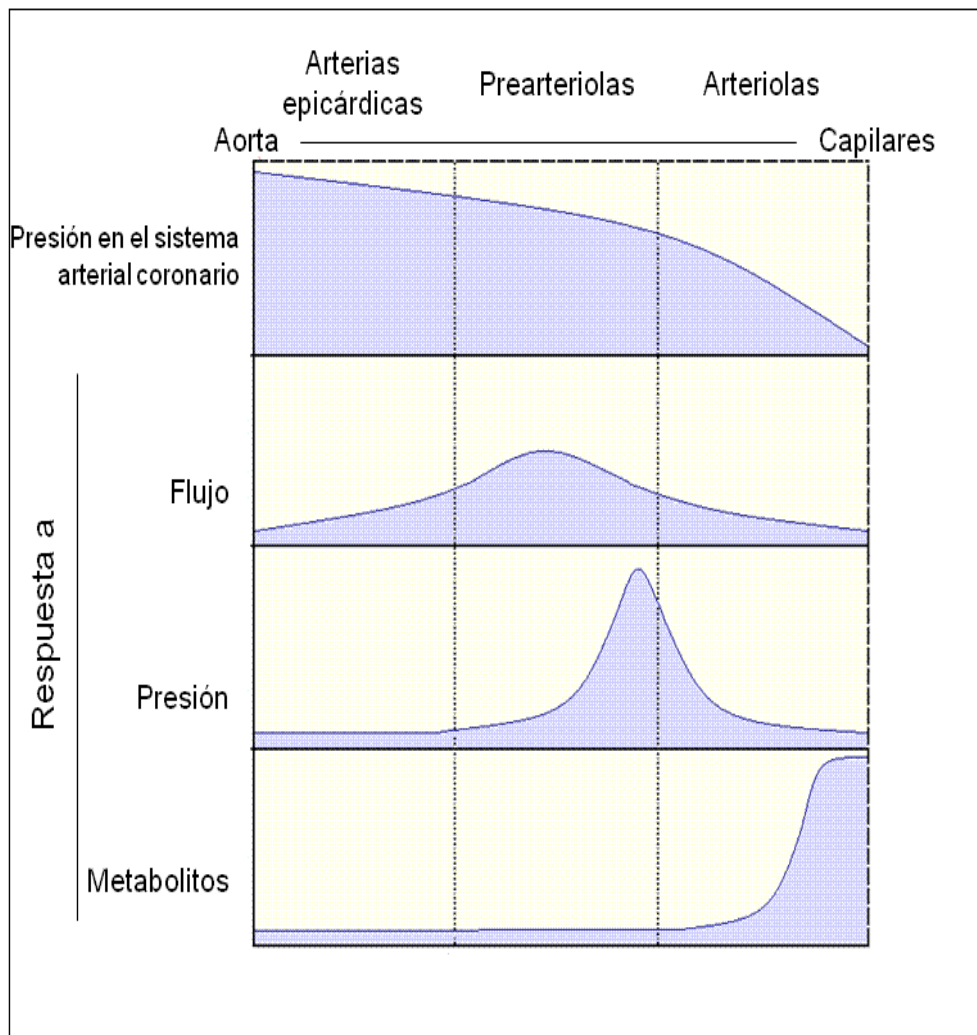


Figura 1: Anatomía funcional del sistema arterial coronario.

Representación esquemática de las subdivisiones del sistema arterial coronario: vasos epicárdicos, prearteriolas y arteriolas. La caída de la presión a lo largo de las arterias epicárdicas es insignificante, sustancial en las prearteriolas y máxima a nivel de las arteriolas. Las arterias epicárdicas e incluso más las prearteriolas proximales tienen mayor respuesta a la dilatación mediada por flujo. Las prearteriolas distales responden a cambios en la presión intravascular y son principalmente responsables de la autoregulación del flujo sanguíneo coronario. Las arteriolas reaccionan a cambios en la concentración de metabolitos (adaptado de ^{3,9}).



Determinantes del flujo sanguíneo coronario

El flujo coronario está directamente relacionado con la demanda de oxígeno del miocardio. Esto es necesario debido a que el corazón, y de manera particular el endocardio, tiene el consumo de oxígeno más alto de todos los órganos del cuerpo. El flujo coronario basal es de aproximadamente 250 ml/min (0.8 ml/min/ g de miocardio), lo que representa un 5% del gasto cardíaco total. Además, el miocardio muestra además una gran capacidad de extracción de oxígeno (70-80%, comparado con el 25% del resto del organismo) que se refleja en la más alta diferencia arterio-venosa de oxígeno del cuerpo (10-13 ml/100ml) ¹⁶. Los principales determinantes del consumo de oxígeno por parte del miocardio son el estrés de la pared de los ventrículos, el inotropismo y la frecuencia cardíaca.

Este hecho implica la necesidad de generar aumentos del flujo proporcionados a incrementos en la actividad metabólica del miocardio, pudiendo ser hasta 5 veces superior durante el ejercicio ¹⁷.

La perfusión coronaria depende tanto del gradiente de presión como de la resistencia del lecho vascular o tono vascular, y está estrechamente regulado por diferentes mecanismos para cubrir la cambiante demanda del trabajo miocárdico.

La resistencia vascular coronaria depende de diferentes mecanismos que incluyen la anatomía vascular coronaria, las fuerzas cardíacas extravasculares y el estado contráctil de las células musculares lisas o tono vascular.



Presión de perfusión coronaria

Como en el resto del organismo, la perfusión miocárdica viene determinada por la diferencia de presión entre el seno aórtico (entrada) y el seno coronario (salida) así como de la resistencia encontrada por el flujo para su circulación ¹⁸. Bajo condiciones normales, la presión del flujo coronario se mantiene a lo largo de los vasos de conductancia, con mínima pérdida en las porciones más distales. Sin embargo esta presión disminuye a lo largo de la microvasculatura, principalmente en los vasos de 400-100 micras, hasta alcanzar una presión de 20-30 mmHg, adecuada para mantener un cierto gradiente a través del lecho capilar ¹⁹.

Fuerzas cardiacas extravasculares. Perfusión miocárdica fásica

Las resistencias extravasculares intermitentemente altas y bajas durante la sístole y la diástole son responsables del patrón fásico de perfusión coronaria. El flujo coronario se ve influido por las variaciones en la compresión extravascular, intramiocárdica e intracavitaria, registradas a lo largo del ciclo cardiaco, que modifican drásticamente la resistencia vascular coronaria. En la sístole, los vasos sanguíneos intramusculares son comprimidos y retorcidos por el miocardio. La fuerza es mayor en las capas subendocárdicas donde se aproxima a la presión intramiocárdica. Resultado de la compresión extravascular resultante de la sístole, el lecho microcirculatorio e intramural se vacía en dos sentidos, retrógradamente hacia las arterias epicárdicas y anterógradamente hacia el seno venoso ²⁰. Durante la protodiástole, parte del flujo anterógrado rellenará la microcirculación *exprimida* durante la sístole ²¹.



En el ventrículo izquierdo la compresión extravascular durante la sístole es tan elevada que normalmente solo el 20-30% del flujo sanguíneo en la coronaria izquierda ocurre durante la sístole. Sin embargo, el flujo sistólico de la representa una mayor proporción del flujo total de la coronaria derecha (hasta un 50% del mismo) resultado de una menor compresión extravascular ejercida por el ventrículo derecho, de paredes más finas, y las aurículas ^{22,23} (Figura. 2)

Estos efectos mecánicos de la contracción miocárdica sobre la pared de los vasos son mayores en las capas internas (endocardio) donde, a su vez, la demanda metabólica es mayor ^{15,16} .

La compresión miocárdica durante la sístole se incrementa con aumentos en la frecuencia cardiaca, precarga, postcarga y contractilidad.

Tono Vascular Coronario

El tono vascular, proporción entre el diámetro basal y máximo del vaso, está determinado por el estado contráctil del músculo liso vascular.

Como se ha descrito previamente, la resistencia al flujo sanguíneo del árbol vascular coronario reside en las prearteriolas y sobre todo en la microcirculación.

La microcirculación está regulada primariamente por factores miogénicos y metabólicos. Por el contrario, debido a su mayor grosor parietal y su recorrido extramiocárdico, el tono vascular de las prearteriolas no se ve afectado por factores metabólicos y es controlado principalmente por mecanismos

dependientes de endotelio así como influencias de la inervación autonómica y de hormonas circulantes ²⁴.

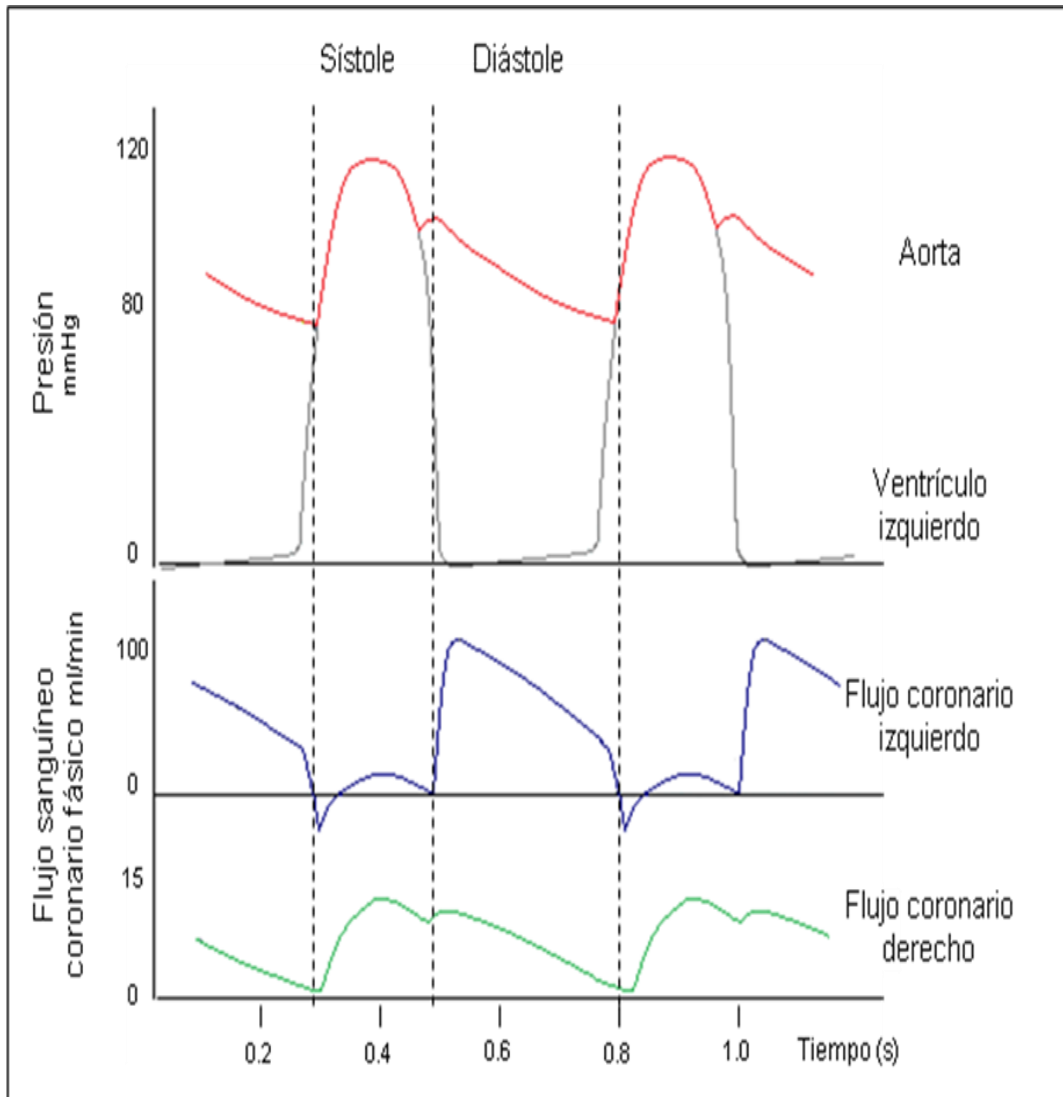


Figura 2 Curvas de presión en aorta y ventrículo izquierdo y su correlación con las curvas de flujo sanguíneo coronario en la coronaria izquierda y derecha.

La compresión extravascular del miocardio en la sístole afecta marcadamente al flujo coronario. En la coronaria izquierda, la mayoría del flujo ocurre durante la diástole, sin embargo en la coronaria derecha, al estar sometida a una menor presión existe también un componente sistólico de su flujo.



Las principales funciones de los vasos de resistencia son equilibrar el flujo sanguíneo miocárdico con las necesidades metabólicas del miocardio y mantener la constante la perfusión del lecho capilar miocárdico ante cambios en la presión y/o flujo coronario.

En la tabla 1 se resumen los principales mecanismos implicados en la regulación del tono vascular.

Respuesta miogénica	Propiedades intrínsecas de las células musculares lisas
Respuesta metabólica	Señales metabólicas del tejido adyacente
Dilatación mediada por flujo	Células endoteliales actuando como transductores de las fuerzas ejercidas por la corriente sanguínea
Mecanismos neuro-hormonales	Hormonas circulantes e inervación autonómica

Tabla 1. Principales mecanismos implicados en la regulación del tono vascular

1.- Respuesta miogénica

El tono vascular es generado en los vasos de resistencia principalmente por la respuesta miogénica a la presión de distensión transmural ^{25,26}

Cuando la presión aortica se incrementa, las prearteriolas distales experimentan una vasoconstricción miogénica cuyo fin es mantener una presión constante en el origen de las arteriolas.

2.- Regulación metabólica

La producción de energía en el corazón normal es dependiente de la fosforilación oxidativa mitocondrial. El continuo latir del miocardio hace que incluso en situación basal consuma considerables cantidades de oxígeno. Así



ante cualquier incremento adicional en la demanda de oxígeno se requieren incrementos paralelos en el flujo miocárdico ¹⁰. Las arteriolas tienen un papel fundamental en la regulación metabólica del flujo sanguíneo coronario ²⁷. El aumento en el consumo de oxígeno por el miocardio genera la liberación de metabolitos, entre ellos la adenosina como metabolito de la adenosina monofosfato, que induce relajación de la musculatura lisa y vasodilatación directa de las *arteriolas más pequeñas*.

3.- Mecanismos endoteliales

El incremento en el flujo resultante se acrecienta por factores dependientes de endotelio. Así las velocidades más elevadas ejercen un mayor estrés por rozamiento sobre el endotelio con estimulación de la sintetasa de óxido nítrico y liberación de óxido nítrico, relajante de la musculatura lisa arteriolar. En este escenario las células endoteliales interactúan de forma estrecha con las células musculares lisas con el objetivo de ajustar el diámetro del vaso a los cambios en la velocidad del flujo ("*dilatación mediada por flujo*"), tanto a nivel de la microvascular como los vasos epicárdicos ^{13,28,29}

4.-Hormonas circulantes e inervación autonómica

La contribución del sistema nervioso autónomo o de las catecolaminas circulantes al tono basal de la circulación coronaria es prácticamente inapreciable ³⁰. Sin embargo se ha sugerido, que la actividad simpática contribuye a la hiperemia secundaria al ejercicio ¹⁰. Su activación causa una vasoconstricción transitoria mediada por α_1 adrenoreceptores. Esta respuesta transitoria es seguida por vasodilatación causada por un incremento de



metabolitos en respuesta a una mayor actividad mecánica y metabólica tras estimulación de receptores β . Así, la activación simpática resulta en una vasodilatación coronaria con incremento del flujo miocárdico por aumento de la actividad metabólica, a pesar de su efecto vasoconstrictor directo, A esto se le conoce como “simpaticolisis funcional”.

Estos mecanismos permiten de forma efectiva y eficiente la regulación de la perfusión miocárdica tanto en reposo como a diferentes niveles de demanda metabólica miocárdica ³¹.

Por lo tanto, el flujo de sangre coronario transcurre por la diferencia de presión entre la aorta y el lecho capilar, con diferentes compartimientos de la microcirculación que están influidos por mecanismos fisiológicos de control de su tono vascular, con el metabolismo cardíaco como el factor determinante final; pero también se encuentran modulados por diferentes “*factores neurales*” como la adrenalina y la noradrenalina que tienen acción sobre las prearteriolas y las arteriolas grandes, y “*factores mecánicos*” que actúan a nivel de las arteriolas medianas intramiocárdicas por compresión extravascular, que son la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho.



Relación Presión-Flujo. Autorregulación Coronaria

En situación basal, la relación entre presión de perfusión y flujo no es lineal.

Si no existen variaciones en la conductancia coronaria y considerando la situación de mesodiástole, donde la compresión vascular es mínima y constante, se puede observar que en un amplio rango de presiones el flujo coronario se mantiene estable gracias a estos mecanismos auto-reguladores que coordinan la interacción entre el gradiente de presión intracoronario y la resistencia microvascular con el fin de mantener un flujo adecuado a través de los capilares para el intercambio de metabolitos. Por este sistema, denominado “*autorregulación coronaria*”, caídas en el gradiente de presión intracoronario son compensados con disminuciones de la resistencia e inversamente, aumentos en el gradiente de presión se compensan con mayores resistencias, de tal forma que el flujo sanguíneo permanece constante para un gasto cardiaco determinado^{20,21} (Figura 3). La autorregulación coronaria es efectiva en un rango de presión fisiológico, pero falla en estados de hipotensión donde el flujo llega a ser fuertemente dependiente del gradiente de presión³².

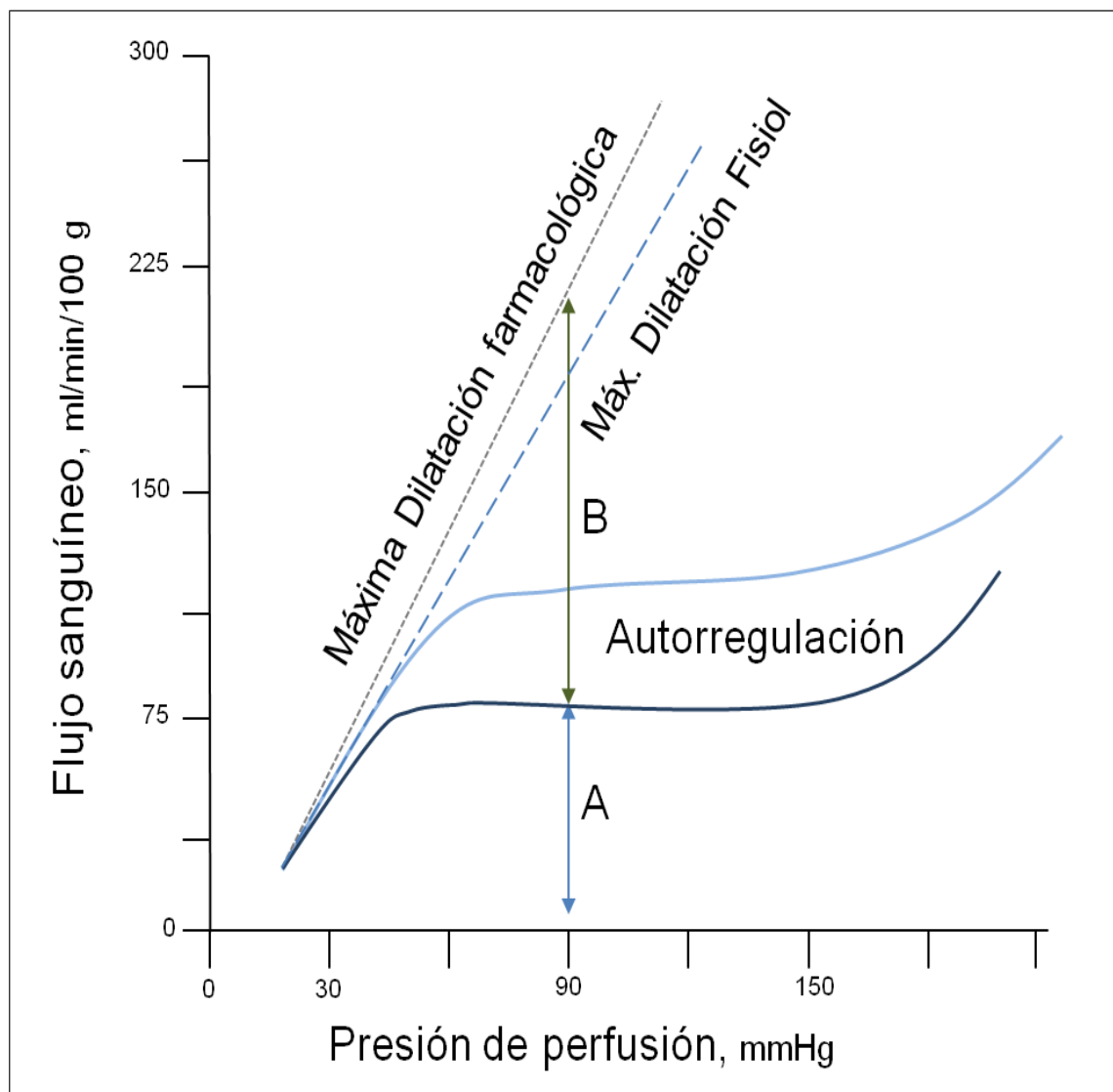


Figura 3. La Autorregulación mantiene el flujo durante un metabolismo constante y adapta el flujo ante una alteración del metabolismo.

En un rango de autorregulación, reflejado por el plateau de la curva, el flujo es prácticamente constante para un rango de presiones. El nivel de plateau está relacionado con el estado metabólico del corazón.

Durante la máxima vasodilatación (líneas discontinuas) bien farmacológica o fisiológica, esta última menor que la alcanzada con fármacos, la relación flujo-presión pasa a ser lineal.

La reserva de flujo coronario viene determinada por la ratio $(B+A)/A$

Modificado de Westerhof y col.²⁰



Hiperemia coronaria máxima

En contraste con la situación anterior, la vasodilatación completa de los vasos de resistencia inducida por un estímulo hiperémico máximo fisiológico (aumento del metabolismo miocárdico) o farmacológico, establece una relación fija entre la presión de perfusión y el flujo coronario. La pendiente de dicha relación está influenciada por la resistencia del sistema. Cuanto menor sea esta pendiente (conductancia), mayor será la resistencia del sistema ^{21,33}. La relación presión-flujo durante la hiperemia máxima constituye el techo de los valores de flujo coronario esperables para las diferentes presiones de perfusión³⁴.

Reserva de flujo coronario.

El concepto de RFC fue introducido por primera vez por Gould y col. en 1974 ³⁴ como un parámetro indirecto para evaluar la función global de la circulación coronaria ^{21,35-37}. Recibe este término el aumento de flujo desde la situación de autorregulación basal a la situación de hiperemia máxima. Es una medida integrada del flujo a través de tanto las arterias coronarias epicárdicas como de la microcirculación ³².

La RFC es un valor relativo, más que absoluto, que depende de cuatro variables principales:

- Flujo sanguíneo basal
- Área de la sección transversal de los vasos de resistencia por unidad de volumen de miocardio



- Compresión coronaria extravascular
- Presión de perfusión arteriolar

El flujo sanguíneo basal y durante hiperemia son heterogéneos tanto intra- como inter- individuos, mostrando un grado similar de heterogenicidad espacial¹⁵. Es importante recordar que en condiciones normales la reserva coronaria presenta una heterogeneidad transmural: en el subendocardio la reserva coronaria es menor debido a que existe un mayor grado basal de vasodilatación arteriolar, resultado de los mayores requerimientos metabólicos del mismo^{38,39}.

Clínicamente sería útil establecer un punto de corte en la RFC (por ejemplo ≤ 2.0) por debajo del cual la función microvascular podría considerarse anormal. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que la RFC varía según la edad y el sexo en los seres humanos sanos^{15,40}, y los valores de RFC de los pacientes deben, por lo tanto, ser comparados con los valores obtenidos en individuos sanos emparejándolos por edad y sexo. Además, el FSM basal tiene una relación lineal con el trabajo cardíaco (figura 4), y la RCF está influenciada por la demanda metabólica del miocardio, la duración de la diástole y la presión de perfusión sanguínea. Cambios en el trabajo cardíaco, y por tanto en la demanda de energía, se acompañan de cambios proporcionales a nivel coronario y por tanto en el FSM.

Por lo tanto, al comparar los distintos pacientes, los valores de FSM deben corregirse para tener en cuenta los principales factores determinantes de la carga de trabajo cardíaco, es decir, la presión arterial sistólica y la frecuencia

cardíaca (doble producto). Podemos calcular la RFC corregida dividiendo el valor del flujo durante hiperemia por el flujo en reposo corregido por el doble producto ^{41,42}.

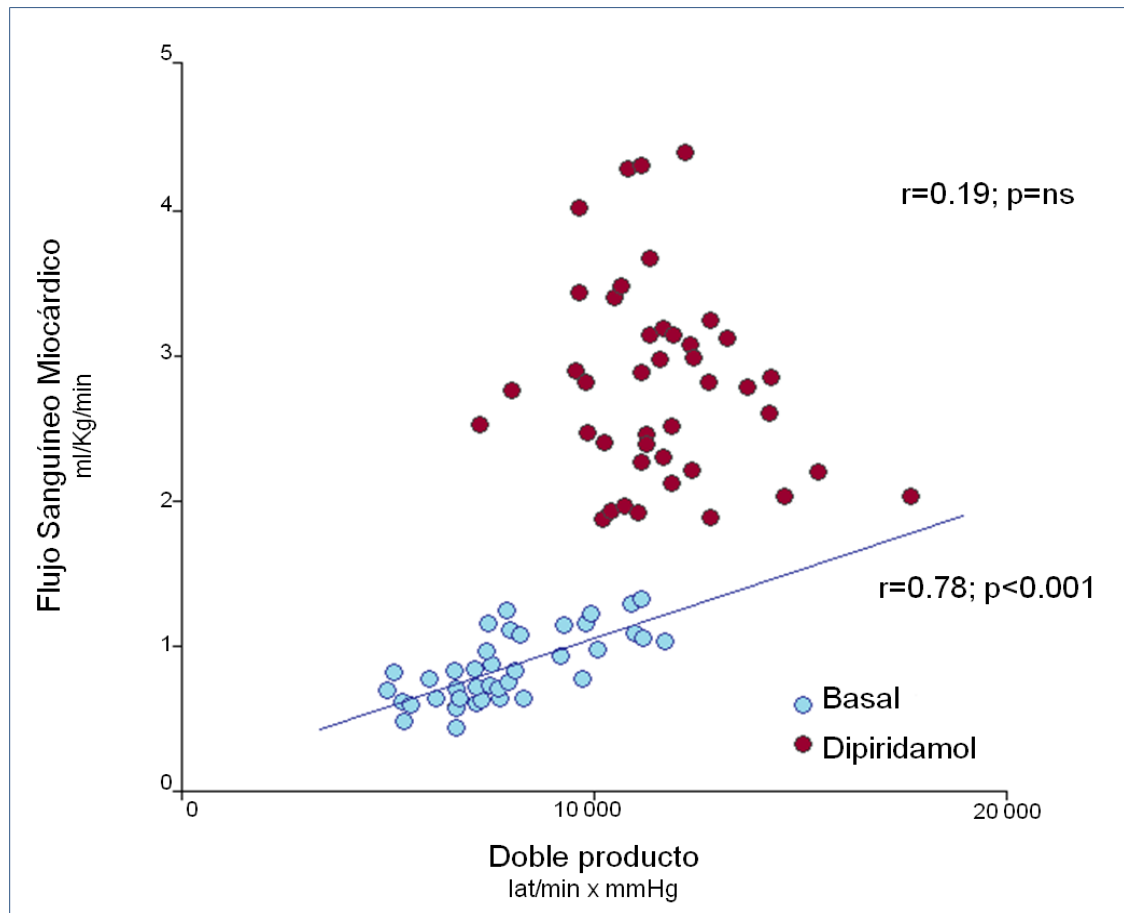


Figura 4. Relación entre flujo sanguíneo miocárdico y el trabajo cardíaco, expresado como doble producto (frecuencia cardíaca x presión sistólica), en situación basal (círculos claros) y en hiperemia inducida por dipiridamol (círculos oscuros), evaluado mediante tomografía por emisión de positrones.

En situación basal se encontró una relación directa significativa entre los valores de flujo sanguíneo miocárdico y el doble producto. Sin embargo, durante hiperemia, esta relación no fue significativa. Modificado de Czernin J y col ⁴².



Valoración funcional de la microcirculación coronaria

A diferencia con las arterias coronarias epicárdicas, actualmente ninguna técnica de imagen permite la visualización directa de la microcirculación coronaria *in vivo* en seres humanos. La función de la microcirculación coronaria puede evaluarse indirectamente usando distintas técnicas invasivas y no invasivas que permiten la medición de parámetros que, en circunstancias normales, son fuertemente dependientes de la integridad funcional de la microcirculación coronaria. En ausencia de estenosis obstructiva de las arterias epicárdicas, una RFC reducida es un marcador de DMC. Sin embargo, y debido a que la enfermedad obstructiva de las arterias epicárdicas y DMC a menudo coexisten, la discriminación entre los efectos de estas dos condiciones sobre la perfusión miocárdica constituye un auténtico reto ⁴³.

Técnicas de perfusión miocárdica

Tomografía por emisión de positrones (trazadores de flujo)

Cardioresonancia magnetica

Ecocardiografía de contraste

“Blush” miocárdico angiográfico

Técnicas de flujo sanguíneo miocárdico

Termodilución seno coronario

Análisis velocidad flujo sanguíneo mediante Doppler intracoronario

Frame count TIMI corregido

Ecocardiografía Doppler

Tabla 2. Técnicas más frecuentemente utilizadas en la evaluación de las alteraciones de la microcirculación coronaria.



Agentes estresantes para la medida de DMC

El cálculo de la RFC asume que se logra la vasodilatación máxima, la cual se alcanza mediante la supresión de tono vasomotor coronario. La administración intravenosa de vasodilatadores independientes del endotelio (por ejemplo adenosina, dipiridamol, o regadenosón) pueden inducir una vasodilatación casi completa e hiperemia; estos agentes son ampliamente utilizados en la práctica clínica, siendo bien conocidos sus efectos tanto en personas sanas como en pacientes ^{44,45}. Aunque los vasodilatadores coronarios se administran generalmente por vía intravenosa cuando se utilizan técnicas no invasivas para el análisis de la RFC, la adenosina también se puede administrar vía intracoronaria en el laboratorio de hemodinámica durante la medición de la velocidad de flujo sanguíneo coronario y la RFC utilizando una guía de flujo Doppler intracoronario. La corta vida media de estos vasodilatadores y la rápida regresión de sus efectos, hacen seguros y viables el uso de estos agentes de estrés, permitiendo si fuese necesario, la repetición de la prueba durante la misma sesión ⁴⁶.

La infusión intravenosa de dobutamina, agonista simpático, genera un aumento en la carga de trabajo cardiaco y se utiliza rutinariamente para el diagnóstico de isquemia miocárdica en pacientes con ECA. Sin embargo, el aumento de flujo obtenido con dobutamina es menor que el alcanzado con otros vasodilatadores. Por lo tanto, la dobutamina no es agente estresante adecuado para la evaluación de la RFC ⁴⁷.



El ejercicio físico (como un medio para aumentar la carga de trabajo cardíaco) se ve afectada por las mismas limitaciones que la dobutamina y, además, implica movimientos del cuerpo que degradan la calidad de los datos obtenidos con PET o cardioresonancia. Además, la vasodilatación obtenida usando adenosina, dipiridamol, o regadenosón puede estandarizarse con mayor facilidad que la que se obtiene utilizando la dobutamina o ejercicio ⁴⁸. Algunos datos sugieren que el FSM máximo obtenido durante el estrés inducido por vasodilatadores podría aportar más información que la CFR bajo ciertas circunstancias. En pacientes con cardiomiopatías primarias, la gravedad del deterioro del FSM medido durante el estrés inducido por dipiridamol es superior a la RFC tanto en la evaluación de la gravedad de la DMC como prediciendo futuros eventos cardíacos ⁴⁹.

Las pruebas de estrés mediante frío también se pueden utilizar en combinación con el PET para evaluar vasodilatación coronaria dependiente de endotelio ^{50,51}. La técnica consiste en la inmersión de una de las manos del paciente en agua con hielo durante 90-120 s; el dolor generado por este estímulo frío conduce a un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, que a su vez induce la dilatación mediada por flujo de las prearteriolas cardíacas. La prueba de estrés con frío se puede utilizar para desenmascarar anomalías de la función endotelial cuando la vasodilatación farmacológica está todavía preservada ⁵⁰.



Métodos invasivos de valoración función coronaria

Dada la naturaleza invasiva de estas técnicas, la valoración fisiológica intracoronaria siempre se realiza conocida la anatomía coronaria y de forma muy selectiva, efectuando estudios por vasos. Al poder compatibilizarse con las intervenciones terapéuticas percutáneas contribuyen a la toma de decisiones durante las mismas, permitiendo valorar el resultado final.

Aunque se han empleado diferentes técnicas invasivas para la valoración fisiológica de la circulación coronaria, en la actualidad las más empleadas son las guías sólidas de muy bajo calibre con sensores de velocidad y presión.

Una primera aproximación en el laboratorio de hemodinámica sería el análisis del flujo sanguíneo tras la inyección de medio de contraste en la arteria coronaria. Utilizando la escala *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) el flujo puede graduarse en : grado 0 (sin perfusión o flujo anterógrado); grado 1 (penetración sin perfusión, fallo de opacificación del lecho distal); grado 2 (perfusión parcial, lenta opacificación, y lavado del lecho coronario distal); y grado 3 (perfusión completa) ⁵². En una proporción variable de pacientes con infarto agudo de miocardio, que varía de un 5-10%, la angioplastia primaria es capaz de restituir el flujo coronario epicárdico pero no la reperfusión miocárdica ⁵³ y podría estar asociado a fenómenos de obstrucción microvascular objetivados con resonancia cardíaca ⁵⁴. Sin embargo, la evidencia de obstrucción microvascular en la cardio-resonancia se puede observar incluso en pacientes con reperfusión del vaso epicárdico y un flujo TIMI grado 3 ⁵⁵ Por



lo tanto, la evaluación de flujo TIMI tiene baja sensibilidad para la detección de obstrucción microvascular ⁵⁶

En el momento de la angioplastia primaria, la obstrucción microvascular puede deducirse de manera eficiente mediante la evaluación del grado de opacificación del miocardio, “myocardial blush”, tras la administración de contraste en la coronario, así como la tasa de lavado del mismo, “wash-out”. El Blush miocárdico puntúa en una escala de 0-3, donde el 3 refleja una perfusión optima; un blush grado 0-1 está presente hasta en el 50% de los pacientes con flujo TIMI 3 ⁵⁷. En resumen, un fenómeno angiográfico de no reflujo se puede definir como un grado flujo TIMI <3 o un flujo TIMI grado 3 con un Blush grado 0-1.

Índices de Reserva Coronaria

Reserva de velocidad de flujo coronario.

Las guías Doppler intracoronarias permiten calcular un índice equivalente a la reserva coronaria clásica o volumétrica, la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC), que es el cociente entre la velocidad media intracoronaria en situación basal y tras la inducción farmacológica de hiperemia máxima. La medición invasiva de la RVFC mediante una sonda con Doppler se utilizó por primera vez durante una cirugía a corazón abierto, aplicando la sonda Doppler directamente a las arterias epicárdicas ⁵⁸.

Las guías de flujo Doppler intracoronarias proporcionan una estimación cuantitativa del tiempo promedio del flujo sanguíneo mediante la medición de la



velocidad media Doppler, asumiendo un perfil de velocidad en vasos con un diámetro conocido ⁵⁹. Es importante destacar que, los cambios en el perfil de velocidad y área del vaso a menudo no se tienen en cuenta, lo cual introduce potenciales inexactitudes en la medición, que por lo general se compensan por la administración de vasodilatadores. Otros errores técnicos que pueden dificultar la adquisición de la señal incluyen la obstrucción del catéter guía, una calibración errónea, la existencia de flujo turbulento y pérdida de señal.

La RVFC no discrimina entre el efecto de estenosis epicárdicas o trastornos de la microcirculación. Su utilidad en la valoración de estenosis epicárdicas ha sido ampliamente estudiada. Aunque no existe un acuerdo en el punto de corte para la detección de la relevancia hemodinámica, en general se acepta que un valor de RVFC <2 indica reserva coronaria anormal. La limitación fundamental del concepto de RVFC es la dependencia de los valores obtenidos respecto a la velocidad de flujo basal, la cual depende de numerosos factores, entre ellos el sexo, la presión arterial y la frecuencia cardíaca ⁶⁰⁻⁶².

El estudio DEBATE ⁶⁰ fue el primer estudio prospectivo y multicéntrico en utilizar la medición RVLC mediante Doppler tras una angioplastia. Una RVLC $>2,5$ tras angioplastia con balón, con una estenosis residual $\leq 35\%$, identificó lesiones con menor incidencia de recurrencia de los síntomas al mes y 6 meses, menor necesidad de reintervención, y menor tasa de reestenosis en comparación con aquellas lesiones que no cumplieron este criterio ⁶⁰



El valor pronóstico de la RVFC a largo plazo, tras una angioplastia primaria, no queda limitado a la coronaria relacionada con el infarto. Así valores $<2,1$ en las coronarias de referencia, no responsables del evento, se asociaron con un riesgo de mortalidad cardiaca cuatro veces mayor a largo plazo. Por el contrario, en la arteria responsable, valores de RVFC <1.5 se asociaron a un aumento a corto plazo (pero no a largo plazo) del riesgo de mortalidad cardiaca. Estos hallazgos sugieren un papel relevante del estado funcional global de la microcirculación que no está motivado por los efectos agudos de la isquemia y la reperfusión ⁶³

Reserva de velocidad de flujo coronario relativa

Como se ha señalado con anterioridad la RVFC no discrimina entre el component epicárdico (estenosis) y la microcirculación del vaso estudiado, lo que puede llevar a problemas en la interpretación de los resultados ⁶¹. La RVFC relativa, cociente entre la RVFC obtenida en un vaso con una estenosis y la RVFC en un vaso de referencia, sin estenosis, intenta proporcionar una solución a este problema. La RVFC relativa puede tener un valor máximo de 1 que indica ausencia de relevancia hemodinámica. Valores menores de 0,6-0,65 identifican lesiones hemodinamicamente significativas, independientemente del grado de disfunción de la microcirculación ⁶⁴. Las limitaciones de esta técnica están en la asunción de que la microcirculación presenta un grado de afectación similar en los dos territorios estudiados y en la necesidad de disponer de un vaso de referencia sin estenosis.



Reserva fraccional de flujo miocárdico

Es posible obtener información relativa a la RFC de acuerdo con mediciones de la presión intracoronaria. El principio del que se deriva esta técnica se basa igualmente en la relación presión/flujo en el territorio coronario. Dado que durante la hiperemia esta relación es lineal, resulta evidente que la proporción existente entre dos presiones intracoronarias es idéntica a la proporción entre los dos flujos coronarios correspondientes a las mismas. Si aplicamos este concepto a las presiones proximal (Pa) y distal (Pd) a una estenosis, es posible calcular la caída porcentual de flujo coronario que ocasiona la estenosis. A modo de ejemplo, un cociente $Pd/Pa = 0,5$ equivale a una reducción del flujo coronario del 50% causada por la estenosis respecto a una situación en la que dicha estenosis no estuviese presente, en la que no habría diferencia entre Pa y Pd ($Pd/Pa = 1$). Este cociente Pd/Pa obtenido durante la hiperemia máxima constituye la reserva fraccional de flujo miocárdico (RFF). Pijls y col encontraron que valores de $RFF < 0,75$ tenían una elevada sensibilidad y especificidad para identificar las estenosis coronarias asociadas a isquemia inducible. Este punto de corte ha sido confirmado por estudios posteriores^{64,65}.

Una modificación de la RFF es la RFF diastólica, caracterizada por utilizar el cociente de presiones obtenidas sólo durante la diástole⁶⁵. Esta técnica ha demostrado una mayor sensibilidad para la detección de isquemia inducible y potencialmente puede evitar la interferencia de fenómenos sistólicos que afectan a los cálculos basados en presiones medias.



La RFF presenta una serie de características a considerar. En primer lugar, es una técnica específica para la valoración hemodinámica de estenosis y no puede aplicarse, por tanto, a coronarias sin estenosis epicárdicas. La información que proporciona la RFF es relativa a una teórica situación hemodinámica en la que la estenosis a estudio no existiera, característica especialmente útil en la valoración de la indicación de revascularización.

La valoración con RFF aporta información conjunta sobre el flujo anterógrado a través de la estenosis y el flujo retrógrado por colaterales que recibe el territorio miocárdico dependiente de la coronaria a estudio. Así en vasos con soporte colateral importante, el efecto relativo de la estenosis sobre la perfusión de dicho territorio es menor, y traduciéndose en valores más altos de RFF.

A diferencia de la RVFC, la RFF proporciona valores muy similares en distintas condiciones hemodinámicas.

Por último, aunque no da información sobre el estado de la microcirculación coronaria, los valores de RFF son dependientes del estado de la microcirculación. Dado que el gradiente de presión a través de la estenosis depende del flujo coronario, una respuesta hiperémica atenuada por afectación microcirculatoria se asociará con valores más altos de RFF que los que se obtendrían en caso de existir una microcirculación normal. Este hecho posiblemente no constituya una limitación de la técnica- Así un valor normal de RFF en una estenosis con importante afectación microcirculatoria subyacente



permitiría anticipar un incremento porcentualmente pequeño del flujo miocárdico en caso de realizarse la revascularización de dicho vaso ⁶¹-

Métodos no invasivos de valoración de la función de la circulación coronaria

Ecocardiografía Doppler transtorácica

La ecocardiografía transtorácica con Doppler (ETTD) permite el análisis de la velocidad del flujo sanguíneo coronario (VFSC), la cual se utiliza como medida indirecta del flujo volumétrico sanguíneo coronario. La función microvascular coronaria suele evaluarse en la arteria descendente anterior, la cual es más fácil de visualizar comparada con otras coronarias. Sin embargo, también es posible el análisis del flujo en las coronarias circunfleja y descendente posterior ^{66,67}.

Las arterias son visualizadas mediante Doppler color, con una velocidad de 12-16 cm/s. Para visualizar el tercio medio-distal de la coronaria descendente anterior, se utiliza un plano paraesternal con frecuencias altas (5-7 MHz) dada su proximidad al tórax ^{66,67}. Una vez localizada, la VFSC se mide mediante Doppler pulsado, utilizando un volumen de muestra 3-4 mm³ colocado en la señal de color en la arteria y ángulo de incidencia mínimo (<40 °).

Dado que el patrón de VFSC es bifásico, con componente diastólico mayor que el sistólico y que el movimiento cardiaco dificulta la detección de la señal Doppler, por lo general sólo el componente diastólico es analizado ⁶⁸.



La reserva de la VFSC se define como la velocidad media del flujo en diástole, o velocidad de flujo pico, durante hiperemia (inducida por la adenosina o dipiridamol) dividido por la velocidad de flujo basal.

Los valores de velocidad de flujo obtenidos mediante ETED han mostrado una aceptable correlación con mediciones invasivas de la velocidad del flujo coronario⁶⁹⁻⁷¹. En operadores con experiencia, el análisis de la DA con ETED es factible en > 90% de los pacientes^{69,72} y en casi 100% de los pacientes si se utilizan agentes de contraste intravenosa.⁷² Sin embargo los resultados la circunfleja y la descendente posterior son menos satisfactorios^{71,73}.

En pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada, se ha sugerido que velocidades de FSC superiores a 2.17 identifican pacientes con un mejor pronóstico⁷⁴.

Entre las ventajas de la ETED figuran su relativamente bajo costo y elevada disponibilidad. Sin embargo su considerable variabilidad intra- e interobservador (~ 10%) se debe tener en cuenta al analizar series de datos que evalúen la eficacia de alguna terapia⁷⁵.

Posiblemente sean necesarios estudios multicéntricos que ayuden a definir con precisión el papel de esta técnica en la práctica clínica.

Ecocardiografía Transtorácica de Contraste Miocárdico.

La ecocardiografía de contraste miocárdico (ECM) se basa en la utilización de agentes de contraste ultrasónicos, las cuales son soluciones de microburbujas con gases de alto peso molecular, como los fluorocarbonos,



similares en tamaño y propiedades reológicas a los eritrocitos. Inyectados vía intravenosa son capaces de un paso transpulmonar ⁷⁶.

La cinética de destrucción/recarga de estos agentes permiten mediciones cuantitativas repetidas de velocidad del flujo microvascular y volumen sanguíneo capilar. En pocas palabras, una solución de microburbujas se administra por vía intravenosa, y después de lograr un estado de equilibrio en el miocardio, son destruidas mediante pulsos de ultrasonido de alta intensidad (índice mecánico > 0.3) analizándose la tasa de reposición de microburbujas en el miocardio. El uso de una infusión continua de contraste reduce los artefactos de atenuación derivados de la intensidad de alto contraste en la cavidad ventricular izquierda ⁷⁷. En las regiones miocárdicas de interés se generan curvas de intensidad acústica en relación con el tiempo ⁷⁸. Con esta método, la velocidad del FSM y el volumen sanguíneo miocárdico pueden ser evaluados.

La ECM ha demostrado ser una herramienta útil para la identificación de pacientes con infarto agudo de miocardio con fenómeno de no reflujo tras un tratamiento intervencionista o trombolítico ^{77,79-81}.

Cardio-resonancia magnética

Los avances en la resonancia magnética cardiaca han permitido la visualización de áreas de obstrucción microvascular (más frecuentemente detectados en pacientes con síndromes coronarios agudos) después de la inyección de medios de contraste paramagnéticos. La evaluación de la perfusión miocárdica mediante cardio-resonancia está indicado actualmente para la detección de la isquemia en pacientes con enfermedad coronaria



conocida o sospechada y para la detección de obstrucción microvascular. Los estudios de circulación coronaria mediante cardio-resonancia se basan en la cinética de primer de los medios de contraste con gadolinio, que en su paso extracelular producen un realce en la secuencia T1. Durante el primer paso, el medio de contraste difunde en el espacio intersticial desde la microvasculatura, resultando en un aumento en la intensidad de la señal que es proporcional a la perfusión y volumen sanguíneo del tejido, el tamaño del compartimento extravascular, y la permeabilidad capilar⁸². En un miocardio normal, la señal se incrementará de forma homogénea durante el primer paso, con un posterior lavado del mismo. Un retraso en el incremento de la señal con regiones persistentemente hipointensas son indicativos de una perfusión reducida^{83,84}.

Los avances en las secuencias de pulsos de perfusión en cardio-resonancia han dado lugar a mejoras continuas en la resolución espacial y temporal, la linealidad entre la intensidad de la señal y las concentraciones de los agentes de contraste así como las ratio señal-ruido⁸⁵. Sin embargo, la aparición de artefactos durante el estrés, especialmente los artefactos tipo *dark rim*, que se producen principalmente en el subendocardio en el margen del pool sanguíneo del ventrículo izquierdo y requieren ser diferenciados de defectos de perfusión verdaderos, podría ser un factor limitante para la cuantificación absoluta de la perfusión miocárdica.

La mayoría de los estudios clínicos de resonancia magnética cardiaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria se han centrado en la detección de las consecuencias hemodinámicas de la estenosis. La interpretación de los datos puede ser visual^{86,87}, semicuantitativa^{88,89} o totalmente cuantitativo^{90,91}.



Esta última aún no está ampliamente disponible y solo se realiza en centros altamente especializados a través de complejos algoritmos matemáticos^{88,92}.

El análisis de la perfusión miocárdica mediante cardioresonancia de estrés con adenosina en pacientes con enfermedad arterial coronaria manifiesta (estenosis > 50%) tiene un alto valor predictivo negativo para eventos cardiacos así como capacidad para identificar pacientes de bajo riesgo con enfermedad coronaria conocida o sospechada^{93,94}.

Tomografía de emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica bien validada que puede proporcionar la cuantificación no invasiva, precisa y reproducible de FMS regional en humanos^{44,95}. La medición del FSM con PET se consigue mediante la monitorización continua de la radiactividad emitida por un trazador administrado por vía intravenosa (Tabla 3), en la circulación y el miocardio. La cinética de la captación del radiotrazador en el miocardio se deriva de curvas de tiempo-actividad en la cavidad ventricular izquierda (función de entrada) y el miocardio (Figura 5); ajustando estas curvas tiempo-actividad mediante modelos matemáticos, proporciona estimaciones precisas de FSM (ml/min g⁻¹ de tejido).



Radionúclido	Método de generación (reacción con protones o deuterons)	Vida media
^{11}C	$^{14}\text{N} (p, \alpha) ^{11}\text{C}$	20.4 min
^{15}O	$^{14}\text{N} (d, n) ^{15}\text{O}$	2.04 min
^{18}F	$^{18}\text{O} (p, n) ^{18}\text{F}$	109.7 min
^{13}N	$^{13}\text{C} (p, n) ^{13}\text{N}$	10.0 min

Tabla 3. Comparación trazadores PET utilizados para la evaluación del flujo sanguíneo miocárdico.

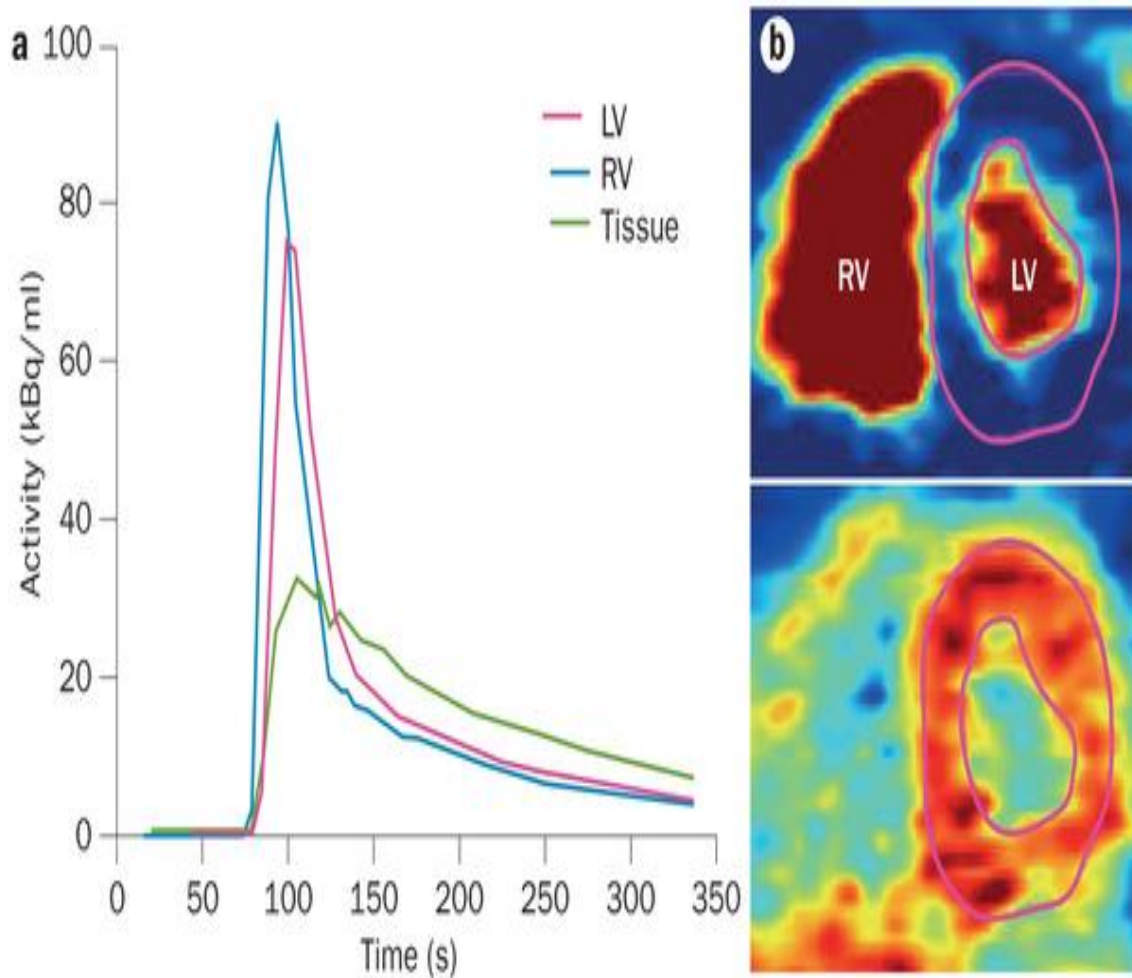


Figura 5: Funciones de entrada en sangre y miocardio para el cálculo del flujo sanguíneo miocárdico mediante PET and cardiac MRI.

A. Curvas PET tiempo-actividad tras inyección de H215O (en el tiempo 0) derivado de las regiones de interés en la cavidad VD, la cavidad VI, y el tejido miocárdico. La actividad en estos tres componentes se descompone muy rápidamente debido a que la vida media de H215O es 2 min. B. Imágenes de eje corto obtenidas de un estudio representativo que muestran la VD y el pool de sangre del VI y la distribución de H215O en tejido miocárdico.

VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo

Modificado de Camici y col ⁴³



Actualmente está disponible una nueva generación de tomógrafos 3D cuya principal ventaja es su alta sensibilidad, con una mayor resolución espacial intrínseca y menores una dosis de radiación ^{96,97} En la actualidad, la discriminación entre las alteraciones estructurales y funcionales como las causas predominantes de una disminución del FSM en hiperemia todavía no es posible. Estos dos factores son a menudo entrelazados, y las intervenciones solamente selectivas destinadas a revertir el deterioro del flujo y la RCF puede aclarar qué mecanismo es predominantemente responsable de la disfunción microvascular ⁹⁸⁻¹⁰² Un buen número de estudios de PET han contribuido a ampliar nuestra comprensión de DMC en diversos entornos clínicos. Por ejemplo, una RFC deteriorada (debido tanto a un FSM elevado en situación basal como disminuido en hiperemia) se ha encontrado en pacientes con hipertensión sistémica, ^{100,103,104}. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ^{103,105,106} o inhibidores de los receptores de angiotensina, mejoran el FSM tanto en reposo y como en hiperemia en estos pacientes

Disfunción Microvascular Coronaria: Implicaciones clínicas

La DMC puede estar causada por diferentes mecanismos, como se resume en la Figura 6. Incluso aunque muchos de estos factores pueden ser observados en la misma condición clínica, su importancia relativa parece variar según el escenario. Desde el punto de vista fisiopatológico, e independientemente del mecanismo subyacente, la DMC resulta en diferentes grados de alteración de la fisiología normal coronaria. Estas alteraciones finalmente empeoran la capacidad del FSM para adaptarse a los cambios en la demanda de oxígeno del miocardio.

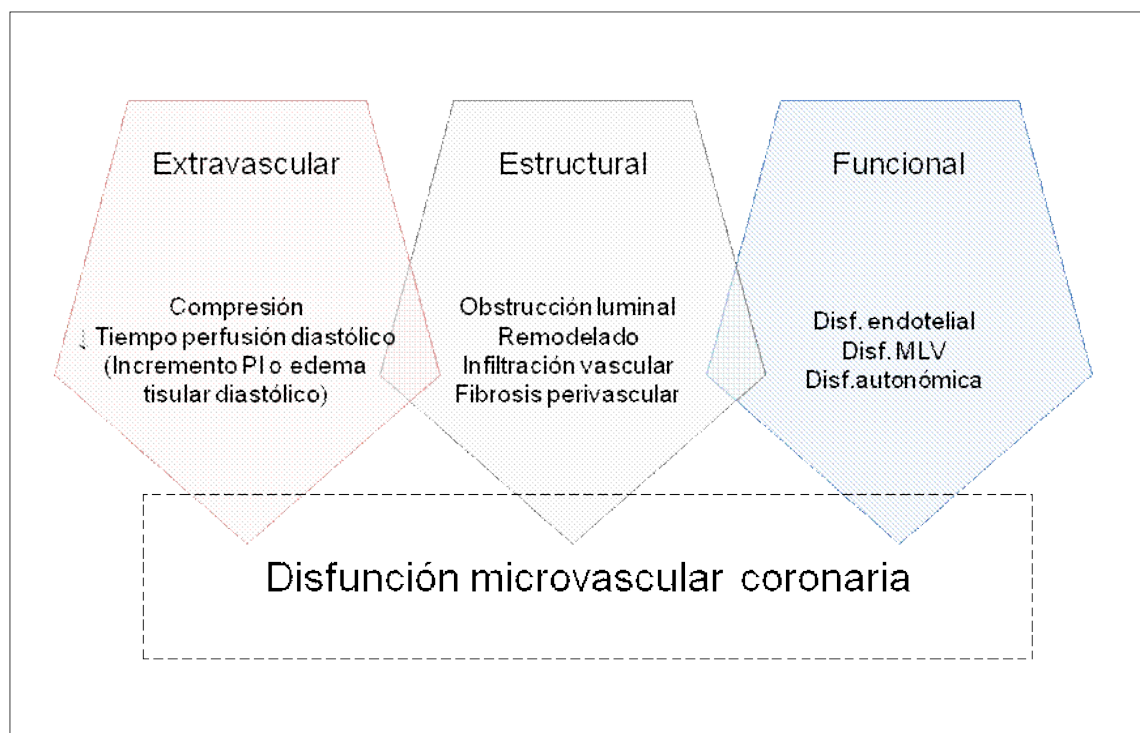


Figura6. Mecanismos de disfunción microvascular coronaria

PI presión intramiocárdica



En función del escenario clínico en el que se presente, la DMC, puede clasificarse en cuatro tipos: disfunción microvascular en ausencia tanto de enfermedad arterial coronaria como de enfermedades del miocardio, disfunción asociada a enfermedad miocárdica, disfunción en presencia de enfermedad arterial obstructiva epicárdica y causas iatrogénicas (**Tabla 4**)¹⁰⁷.

Tipo 1	Ausencia EAC obstructiva o enfermedad miocárdica
	Equivalente funcional de los factores de riesgo tradicionales
	Disfunción endotelial
	Disfunción musculo liso vascular
	Remodelado microvascular
Tipo 2	Enfermedad miocárdica sin EAC obstructiva
	Secundario a remodelado anormal de las arteriolas intramurales
	Compresión extramural
	Tiempo presión diastólico reducido
	Remodelado microvascular
	Disfunción musculo liso vascular
	Infiltración pared vascular
	Fibrosis perivascular
Tipo 3	En EAC obstructiva
	En el contexto tanto de EC estable como de SCA
	Disfunción endotelial
	Disfunción musculo liso vascular
	Obstrucción luminal (microembolización)
Tipo 4	Iatrogénica
	Tras revascularización coronaria, secundario a embolización distal o vasoconstricción
	Obstrucción luminal (microembolización)
	Disfunción autonómica

Tabla 4. Disfunción microvascular coronaria. Clasificación clínica y mecanismos patogénicos

EAC, enfermedad arterial coronaria; SCA, síndrome coronario agudo

Adaptado de Camici PG.¹⁰⁷



A continuación se describen los aspectos más relevantes del primer tipo de DMC. Las otras entidades exceden el objetivo de este trabajo.

Disfunción microvascular sin enfermedad arterial coronaria epicárdica ni enfermedades del miocardio

En este escenario la DMC podría considerarse como el equivalente funcional de los factores de riesgo coronario tradicionales. Diferentes estudios clínicos han demostrado reducciones en la reserva de flujo coronario en pacientes asintomáticos con factores de riesgo de aterosclerosis coronaria principalmente, el consumo de cigarrillos ^{99,108}, hiperlipidemia ^{98,109–111}, la diabetes ^{112–115} y la hipertensión leve (en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda) ¹¹⁶.

La DMC puede ser secundaria a una combinación de mecanismos funcionales que llevan tanto a una deficiente vasodilatación como a un incremento en la vasoconstricción de los microvasos coronarios (Figura 7). Una vasodilatación disminuida puede ser resultado de alteraciones en los mecanismos dependientes de endotelio, asociados con diabetes mellitus, obesidad, tabaco y otros factores de riesgo cardiovascular, como también por mecanismos independientes de endotelio como el desarrollo de resistencia a los nitratos debido a una reducción en la producción de GMP cíclico ⁴³. En diferentes estudios, se ha podido comprobar isquemia miocárdica secundaria secundaria a vasoconstricción microvascular tras la inyección intracoronaria de altas dosis de acetilcolina ^{117,118}.

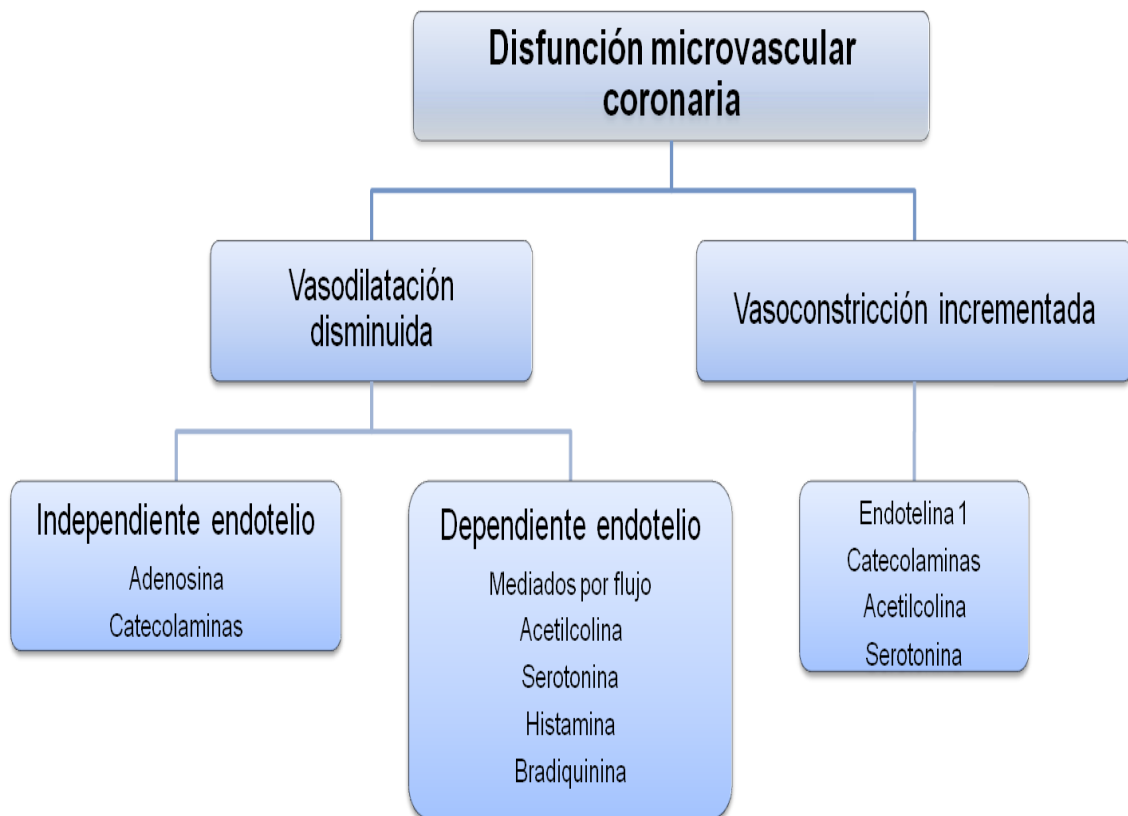


Figura 7. La disfunción microvascular coronaria puede ser resultado de una combinación variable de una vasodilatación deficiente y una vasoconstricción incrementada, causada por diferentes estímulos.

El grado de respuesta funcional de la microcirculación puede estar influenciado por numerosos factores, como el incremento de la frecuencia cardíaca, un tiempo acortado diastólico, un descenso en la presión de perfusión sanguínea y por un incremento en el inotropismo ventricular. Estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de valorar la función microvascular ⁴⁴.

Se sabe que la DMC, frecuentemente asociada con la disfunción endotelial, juega un papel importante en pacientes sin evidencia angiográfica de enfermedad coronaria y enfermedad miocárdica presentando dolor torácico de



tipo anginoso ^{107,119,120}. Esta condición abarca un grupo de pacientes que se caracterizan por presentar depresión del segmento ST bien coincidiendo con el desarrollo de un episodio anginoso espontáneo o bien inducido por estrés, situación conocida como síndrome X cardíaco ^{8,121,122}. En estos pacientes se han objetivado anomalías microvasculares coronarias mediante la detección de defectos de perfusión miocárdica reversible en estudios de perfusión miocárdica de estrés mediante tomografía computarizada por emisión de emisión de fotón único de estrés ^{123,124}, y también por una respuesta alterada de la vasodilatación coronaria tanto dependiente como independiente de endotelio ¹²⁵⁻¹²⁹. Recientemente, Lanza y col. han demostrado la correlación entre disfunción microvascular evaluada por estudio Doppler transtorácico de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y defectos de perfusión miocárdica inducida por el estrés evaluados por resonancia magnética cardíaca en pacientes con síndrome X cardíaco ¹²⁰. Sin embargo, algunos estudios no han logrado confirmar una respuesta alterada a estímulos vasodilatadores, un flujo sanguíneo miocárdico anormal o evidencia de isquemia, metabólica o funcional, durante el estrés ¹³⁰⁻¹³⁴. Las alteraciones en la microcirculación coronaria han sido propuestas como plausible mecanismo patogénico de isquemia miocárdica y el desarrollo de episodios de angina encontrados en un subgrupo de pacientes con síndrome X caracterizados por disminución de la reserva de flujo coronario y la evidencia metabólica de isquemia miocárdica ¹¹⁹. Sobre la base de estos hallazgos, el diagnóstico apropiado es el de angina microvascular ¹⁰⁷.



En este contexto, se ha planteado el papel patogénico de la inflamación en la disfunción endotelial y las anomalías microvasculares encontradas en pacientes con síndrome X cardíaco, incluso en ausencia de factores de riesgo convencionales ¹²⁴. En estos mismos pacientes podemos encontrar niveles elevados de proteína C-reactiva ultrasensible, marcador de inflamación y predictor de eventos cardiovasculares, los cuales se correlacionan con la actividad de la enfermedad y el deterioro de la función endotelial que pueden presentar ^{135,136}. Por otra parte, nuevos datos también han puesto de manifiesto que la proteína C reactiva no sólo puede ser un marcador de la inflamación, sino también una causa potencial de activación endotelial en CSX. Elevaciones de PCR se han relacionado con mayores niveles de las moléculas de adhesión celular, expresión de endotelina 1 aumentada y disminución en la biodisponibilidad de óxido nítrico ¹³⁷⁻¹⁴⁰.

Disfunción microvascular Coronaria e inflamación crónica

En la patogénesis de la aterosclerosis se ha puesto de manifiesto, tanto a nivel experimental como clínico, el complejo papel que juega la inflamación. La aterosclerosis ha pasado de considerarse un problema por mero depósito de grasa a nivel vascular a considerarse actualmente como un proceso inflamatorio activo e inmuno-mediado en el que los leucocitos y factores solubles (anticuerpos, complemento activado, citoquinas) contribuyen acelerar la patología vascular ^{141,142}. Por otra lado, cada vez es mayor la evidencia que muestra como la aterosclerosis comparte numerosas similitudes con otras enfermedades inflamatorias / autoinmunes.



Un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular por aterosclerosis acelerada y enfermedad arterial coronaria prematura se ha confirmado en pacientes con enfermedades autoinmunes inflamatorias sistémicas, tales como la artritis reumatoide (RA) y el lupus eritematoso sistémico (SLE) ^{143,144}. Los estudios realizados por ultrasonido de la arteria carótida han mostrado una mayor incidencia de las placas ateroscleróticas carotídeas en pacientes con AR ¹⁴⁵ y SLE ¹⁴⁶. Por otra parte, el grosor de la íntima-media de la arteria carótida ha mostrado ser un marcador precoz de riesgo aterosclerótico en estos pacientes ^{147,148}. Este exceso de riesgo parece estar mediado por los efectos dañinos de la inflamación sistémica crónica sobre la vasculatura ¹⁴⁹ y por tanto se ha extendido el concepto de inflamación como factor de riesgo cardiovascular ¹⁵⁰.

La disminución de la dilatación mediada por flujo en la circulación periférica de los En pacientes con inflamación crónica incluyendo la AR y LES, es posible encontrar una reducción en la dilatación mediada por flujo en circulación periférica ^{148,151,152}. Así mismo, mediante ecocardiografía transtorácica, se han objetivado alteraciones regionales en las velocidades del flujo sanguíneo coronario en pacientes con AR y LES ^{153,154}. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta técnica no permite una cuantificación absoluta del flujo sanguíneo miocárdico así como el hecho de que en estos estudios no se descartó la presencia de enfermedad coronaria epicárdica y por lo tanto los cambios en la velocidad de flujo coronario no puede atribuirse necesariamente a la función microcirculatoria anormal.

HIPÓTESIS

1.- Un estado inflamatorio crónico se correlaciona con la presencia de DMC, aún en ausencia de factores de riesgo cardiovascular y sin enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas establecida.

2.- La inflamación sistémica crónica, característica común de las enfermedades autoinmunes sistémicas como la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, resultará en una DMC cuya intensidad se correlacionará con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Para contestar esta hipótesis hemos desarrollado el primer trabajo de esta tesis en el que se analizará la función microvascular coronaria de pacientes con AR y LES, sin factores de riesgo cardiovascular y sin lesiones ateroscleróticas de las coronarias epicárdicas.

3.- Un estado proinflamatorio de bajo grado, como el que caracteriza a los pacientes con síndrome X, definido por la presencia de clínica anginosa típica e isquemia miocárdica transitoria con coronarias angiográficamente normales, se correlacionará con DMC.

Para testar esta hipótesis, llevamos a cabo el segundo estudio que se presenta en este trabajo. Nos planteamos que aquellos pacientes con niveles más elevados de proteína C reactiva ultrasensible, marcador de inflamación sistémica, presentarán mayor DMC la cual podría modular la aparición de los cambios isquémicos electrocardiográficos que pueden presentar estos pacientes.



RESULTADOS

Artículo 1. Chronic Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients without Risk Factors for Coronary Artery Disease. Eur Heart J. 2009 Jun 5

No hubo diferencias entre los pacientes y los controles con respecto a la edad, sexo, índice de masa corporal y perfil lipídico. Los pacientes con AR y LES tuvieron un tiempo de duración de la enfermedad similar con regímenes de corticoides similares.

Durante el tiempo del estudio, solo seis pacientes con AR estaban bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos tradicionales y/o inhibidores de la ciclooxigenasa 2. Los niveles de proteína C reactiva fueron mayores en los pacientes con AR comparado con los pacientes con LES, aunque la diferencia no llegó a la significación estadística. La puntuación media de las escalas de actividad de ambas enfermedades indicaban un bajo nivel de actividad de la enfermedad tanto en pacientes con AR como en aquellos con LES (Tabla 5).

La angiografía coronaria no invasiva, mediante tomografía computerizada con multidetector (64 cortes, Siemens Somaton, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) reveló enfermedad coronaria ligera (grado de estenosis luminal inferior al 20%) en 7 de los 25 pacientes, siendo completamente normal en el resto de pacientes.

Tabla 5. Características de de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea y Lupus eritematoso sistémico*

	RA (n=12)	SLE (n=13)	p values
Age at diagnosis (years)	33±8	30±8	0.37
Duration of disease (years)	16±11	11±7	0.16
Range (years)	2-36	1-22	
Serum creatinine (mg/dL)†	0.84±0.18	0.85±0.17	0.86
Glomerular Filtration Rate (mL/min)‡	94.4±17.8	104.3±22.7	0.24
Prednisone current use, n (%)§	8 (61.5)	5 (41.7)	0.43
Prednisone total cumulative dose (g)			0.56
Median	2.6	7.0	
Interquartile range	0-22.6	2.1-15.9	
Prednisone mean daily dosage (mg/day)			0.32
Median	3.5	5.5	
Interquartile range	0-6.6	2.6-7.4	
NSAID current use, n (%)§	6 (50)	0 (0)	0.005
C-Reactive Protein (mg/L)			0.11
Median	4.0	2.0	
Interquartile range	2.5-16.3	1.2-5.9	
SLEDAI Index			
Median	—	0	
Interquartile range	—	0-2.0	
DAS-28 Index			
Median	2.0	—	
Interquartile range	1.7-2.5	—	

*Plus-minus values indicate means ± SD, unless otherwise indicated. SLEDAI index denotes Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, DAS-28 Disease Activity Score 28 joints index and NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs.

† To convert values for serum creatinine to mmol/l, multiply by 88.4.

‡ Glomerular filtration rate estimated by applying the Crockcroft-Gault formula¹⁵⁵.

§ “Current use” indicates use of medication at time of the study or in the previous month.



Flujo sanguíneo miocárdico

En el momento de la realización del PET cardiaco, la presión arterial, la frecuencia cardíaca así como el doble producto (frecuencia cardíaca x presión arterial sistólica) fueron similares en pacientes y controles (Tabla 6). Como se muestra en la Figura 8, no hubo diferencias en el análisis global del ventrículo izquierdo referente a los valores de flujo sanguíneo miocárdico en reposo entre los pacientes y los sujetos del grupo control ($1.25 + 0.27$ vs. $1.13 + 0.27$ mL / min / g, $P = 0,10$). Por el contrario, durante la hiperemia inducida por adenosina tanto el flujo sanguíneo miocárdico ($2,94 + 0,83$ vs $4,24 + 0,95$ ml / min / g, $P, 0,001$) como la reserva de flujo coronario ($2,44 + 0,78$ vs $3,87 + 0,92$; $P, 0,001$) estuvieron severamente disminuidos en los pacientes con AR y LES en comparación con los controles. Cabe destacar que tanto en pacientes como en sujetos control, no se encontraron alteraciones regionales del flujo sanguíneo miocárdico ni de la reserva del flujo coronaria.

Tras corregir el flujo sanguíneo miocárdico en reposo por el producto frecuencia x presión, los valores resultantes de reserva de flujo coronario fueron $2,55 + 0,85$ y $3,60 + 1,04$ ($p = 0,001$) para los pacientes y los sujetos control, respectivamente. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la reserva de flujo coronario corregida entre los pacientes con AR y aquellos con LES ($2,54 + 0,92$ vs $2,55 + 0,81$; $p = 0,89$) (Figura 9).

**Tabla 6: Principales características clínicas y parámetros hemodinámicos durante la realización del PET, en pacientes y controles***

	Patients (n=25)		Controls (n=25)	P values
	SLE (n=13)	RA (n=12)		
Age (years)	40±12	47±7	44±9	0.13
Female, n (%)	13 (100)	10 (83)	20 (80)	0.24
Body-mass index	26.4±4.6	24.6±2.7	23.9±4.3	0.26
Total Cholesterol (mg/dL)†	173.3±36.1	195.6±26.9	173.0±21.3	0.10
LDL Cholesterol (mg/dL) †	93.9±35.6	115.2±32.6	113.4±33.0	0.24
HDL Cholesterol (mg/dL) †	59.1±24.3	60.8±15.1	55.7±14.3	0.72
Basal				
SBP (mmHg)	118±17	119±15	117±11	0.96
DBP (mmHg)	72±10	71±7	70±8	0.83
PAM (mmHg)	87±12	87±8	86±9	0.95
HR (bpm)	74±9	72±9	65±8	0.009
RPP (mmHg*bpm)‡	8 832±2 007	8 531±1 464	7 693±1 690	0.13
CR (mmHg/mL/min/g)§	67.9±10.1	76.1±18.6	79.1±17.0	0.13
Adenosine stress				
SBP (mmHg)	120±13	125±13	118±15	0.37
DBP (mmHg)	72±8	70±9	69±8	0.63
PAM (mmHg)	88±9	88±10	86±9	0.76
HR (bpm)	109±8	108±10	97±13	0.003
RPP (mmHg*bpm)‡	13 137±1 936	13 582±2 413	11 604±2 474	0.04
CR (mmHg/ml/min/g)§	31.1±10.2	36.5±10.8	21.1±4.4	0.001

*Plus-minus values indicate means \pm SD. The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. HDL denotes high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HR heart rate, bpm beats/min, RPP Rate-pressure product, and CR coronary resistance

† To convert values for total cholesterol, LDL and HDL to mmol/l, multiply by 0.02586.

‡ Rate-pressure product is systolic blood pressure multiply by heart rate.

§ Coronary resistance is the median blood pressure divided by myocardial blood flow.

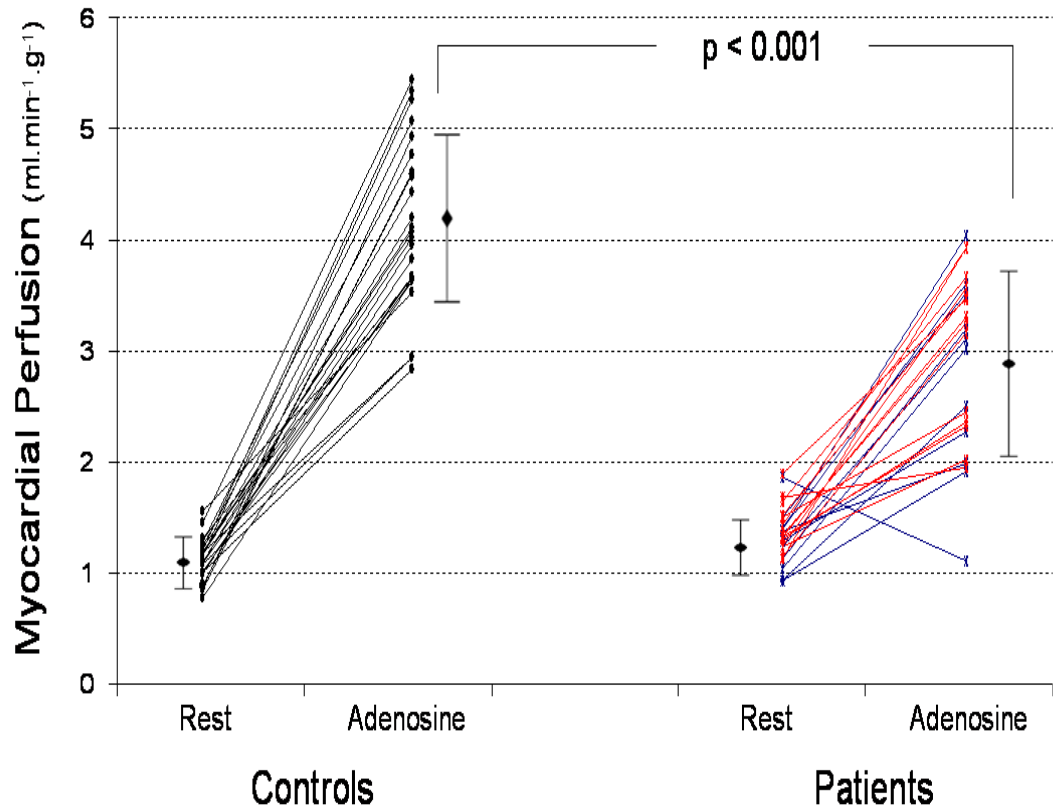


Figure 8: Flujo sanguíneo miocárdico en pacientes y controles

Individual values (SLE and RA patients and controls) of myocardial blood flow at rest and during hyperemia induced by adenosine. Light blue lines represent SLE patients. Dark blue lines represent RA patients. Error bars represent mean \pm standard deviation.

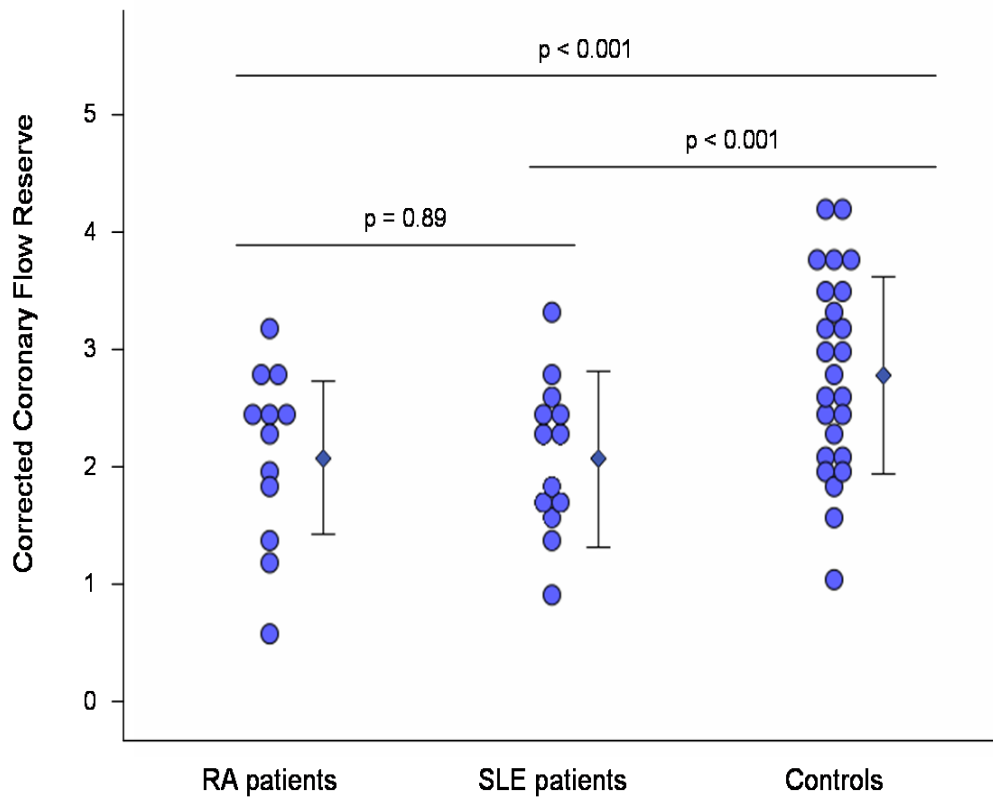


Figura 9: Reserva de flujo coronario corregido por el doble producto en pacientes LES y AR y controles

Error bars represent mean±standard deviation



La reserva de flujo sanguíneo coronario corregida, fue comparable entre los pacientes con AR en tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos y/o inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y aquellos sin este tipo de fármacos ($2,61 \pm 1,26$ vs. $2,48 \pm 0,52$; $P = 0,83$).

Ninguno de los pacientes en los que se encontró mínima enfermedad coronaria (estenosis luminal $<20\%$) mostró diferencias en MBF o CFR en las regiones sustentadas por las arterias enfermas en comparación con regiones cuyas arterias epicárdicas no mostraban enfermedad. Sin embargo, estos pacientes con mínima afectación coronaria tuvieron una CFR aún más disminuida en comparación con el resto de pacientes ($1,95 \pm 0,85$ vs. $2,59 \pm 0,71$, $p = 0,08$), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística .

Cambios electrocardiográficos y el flujo sanguíneo miocárdico

Siete de los 25 pacientes desarrollaron cambios isquémicos (es decir, $> 0,1$ mV depresión del segmento ST horizontal o descendente a 80 ms después del punto J en dos o más derivaciones contiguas) en el electrocardiograma durante el estrés inducido por adenosina. Ningún sujeto del grupo control desarrolló estas alteraciones. Los pacientes con cambios electrocardiográficos tuvieron una duración de la enfermedad más prolongada comparado con los que no tuvieron alteraciones (19 ± 7 frente a 11 ± 9 años ; $p = 0,03$) así como una reducción más severa en CFR ($1,76 \pm 0,81$ vs. $2,70 \pm 0,59$, $p = 0,004$; Figura 10). No hubo relación entre la existencia de enfermedad en la angiografía y la aparición de cambios electrocardiográficos durante el estrés por adenosina ($p = 0,30$).

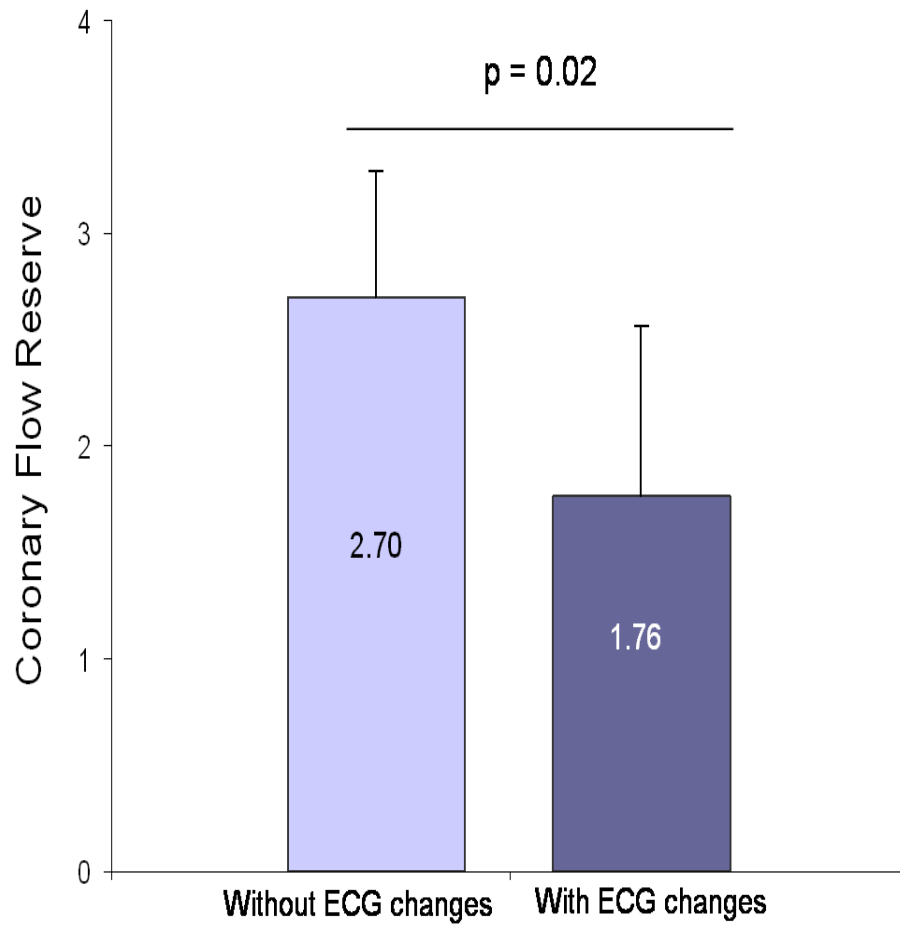


Figure 10: Reserva de flujo coronario en pacientes con/sin cambios eléctricos isquémicos durante la infusión de adenosina.

Dark blue bar represents patients with ischemic ECG changes. Light blue bar represents patients without ischemic ECG changes. Error bars indicate standard deviation



Actividad y duración de la enfermedad , y la disfunción microvascular

La CFR se correlacionó de forma inversa con la actividad del LES , medida por el índice de SELENA - SLEDAI (ρ de Spearman = -0,69 ; $p = 0,01$). En la AR se observó una tendencia hacia una correlación negativa entre la CFR y actividad de la enfermedad evaluada por el índice DAS- 28 (ρ de Spearman = -0,55 ; $p = 0,06$). Cuando se combinaron los datos de los pacientes, se hizo patente una correlación inversa significativa entre la duración de la enfermedad y la CFR (ρ de Spearman = -0,67 , $p < 0,001$; Figura 11) y entre la CFR y los niveles de proteína C - reactiva ultrasensible (ρ de Spearman = -0,48 , $P = 0,02$). No se encontraron asociaciones significativas entre la CFR y los siguientes parámetros: edad (ρ de Spearman = -0,37 ; $p = 0,12$) , dosis total acumulada prednisona (ρ de Spearman = -0,28 ; $p = 0,18$) y dosis diaria media de prednisona (ρ de Spearman = -0,19 , $P = 0.36$)

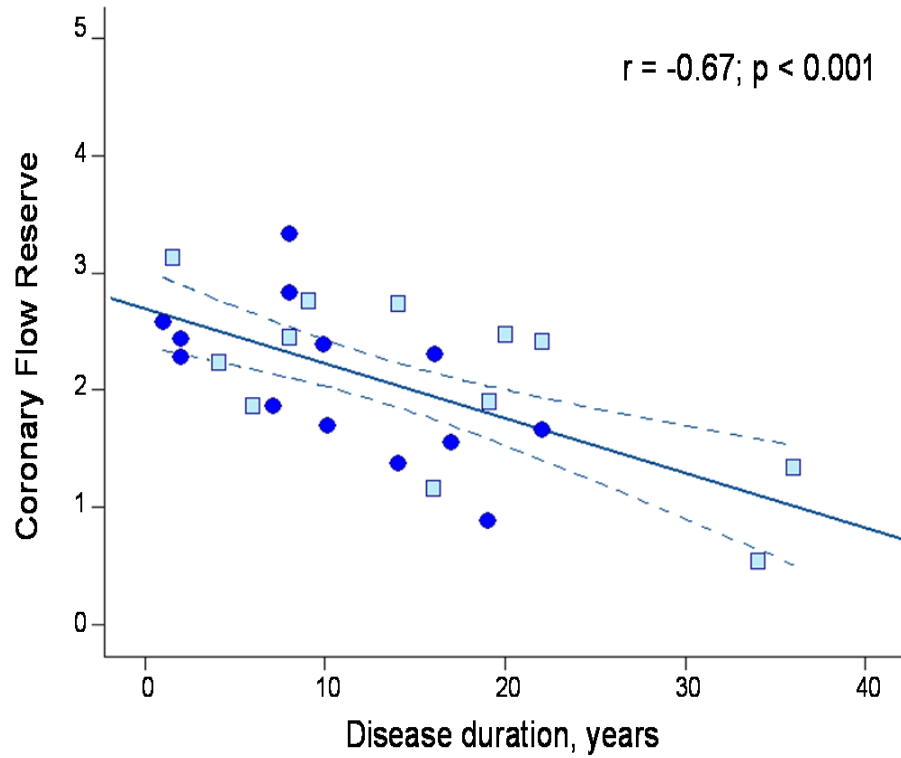


Figure 11: Relation between coronary flow reserve and disease duration.

Scatter plot showing linear regression between coronary flow reserve and disease duration (years) in patients. Dark blue circles represent SLE patients. Light blue squares represent RA patients. The solid lines represents the point estimated and the upper and lower lines the 95% confidence intervals. Coronary flow reserve = $3.16 - 0.06 \times \text{years of disease}$.



Artículo 2. *Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome x patients without conventional risk factors for coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2013 Jun;6(6):660-7.*

Las características demográficas y clínicas de los pacientes con SX y del grupo control se muestran en la Tabla 7. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la edad, los niveles de presión arterial, y las concentraciones de colesterol.

Flujo sanguíneo miocárdico.

Ninguno de los pacientes ni sujetos del grupo control presentó anomalías regionales en MBF tanto en reposo como durante la infusión de adenosina. No se encontraron diferencias en MBF global basal ($1,20 \pm 0,23$ ml / min / g vs $1,14 \pm 0,20$ ml / min / g; $p = 0,32$) ni durante la máxima hiperemia inducida por la adenosina ($3,28 \pm 1,02$ ml / min / g vs. $3.68 \pm 0,89$ ml / min / g; $p = 0,18$) entre pacientes SX y sujetos del grupo control (Fig. 12). Sin embargo, aunque no significativas, la tendencia encontrada a un mayor flujo sanguíneo en reposo así como un menor flujo de sangre durante la hiperemia, se tradujo en una disminución significativa de la Reserva de Flujo Coronario (flujo de sangre durante hiperémica / flujo sanguíneo en reposo) en los pacientes con SX respecto a los controles. (2.77 ± 0.80 vs 3.38 ± 0.80 ; $p = 0,02$). Tras corregir la reserva de flujo coronario por el doble producto (frecuencia cardiaca x presión sistólica), la reserva de Flujo coronario se mantuvo significativamente reducida comparado con los controles ($2,71 \pm 0,68$ vs. $3.30 \pm 0,81$; $p = 0,01$).

Tabla 7. Datos clínicos y hemodinámicos basales en pacientes con syndrome X cardiac con valores de proteína C reactiva ≤ 3 mg/L y >3 mg/L. *

	≤ 3 mg/L (n = 13)	>3 mg/L (n = 8)	Controls (n=21)	p value
Age (years)	52 \pm 12	51 \pm 8	51 \pm 10	0.97
Female, n (%)	10 (76.9%)	7 (87.5%)	14 (66.7%)	0.66
Body-mass index*	25 \pm 3	26 \pm 2	25 \pm 3	0.63
Basal SBP (mmHg)	124 \pm 10	124 \pm 12	120 \pm 11	0.50
Basal DBP (mmHg)	70 \pm 7	71 \pm 6	69 \pm 6	0.83
Basal heart rate (bpm)	68 \pm 10	73 \pm 6	66 \pm 9	0.23
Fasting blood glucose (mmol/L)	5.0 \pm 0.6	5.0 \pm 0.5	5.0 \pm 0.4	0.97
Total serum cholesterol (mmol/L)	4.3 \pm 0.6	4.2 \pm 0.7	4.1 \pm 0.8	0.76
Serum triglycerides (mmol/L)	1.3 \pm 0.6	1.4 \pm 0.7	1.1 \pm 0.4	0.40
CRP (mg/L)†	0.5 [0.4-1.5]	4.6 [3.4-8.4]	0.5 [0.4-1.3]	<0.001‡

Plus-minus values are mean \pm SD. SBP = Systolic blood pressure; DBP = Diastolic blood pressure; bpm = beats per minute; CRP = high sensitivity C-reactive protein. To convert the values for blood glucose to mg/dL, divide by 0.05551. To convert the values for cholesterol to mg/dL, divide by 0.02586. To convert the values for triglycerides to mg/dL, divide by 0.01129.

*Body-mass index was calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in meters. † Median and interquartile ranges; ‡by non-parametric Kruskal-Wallis test.

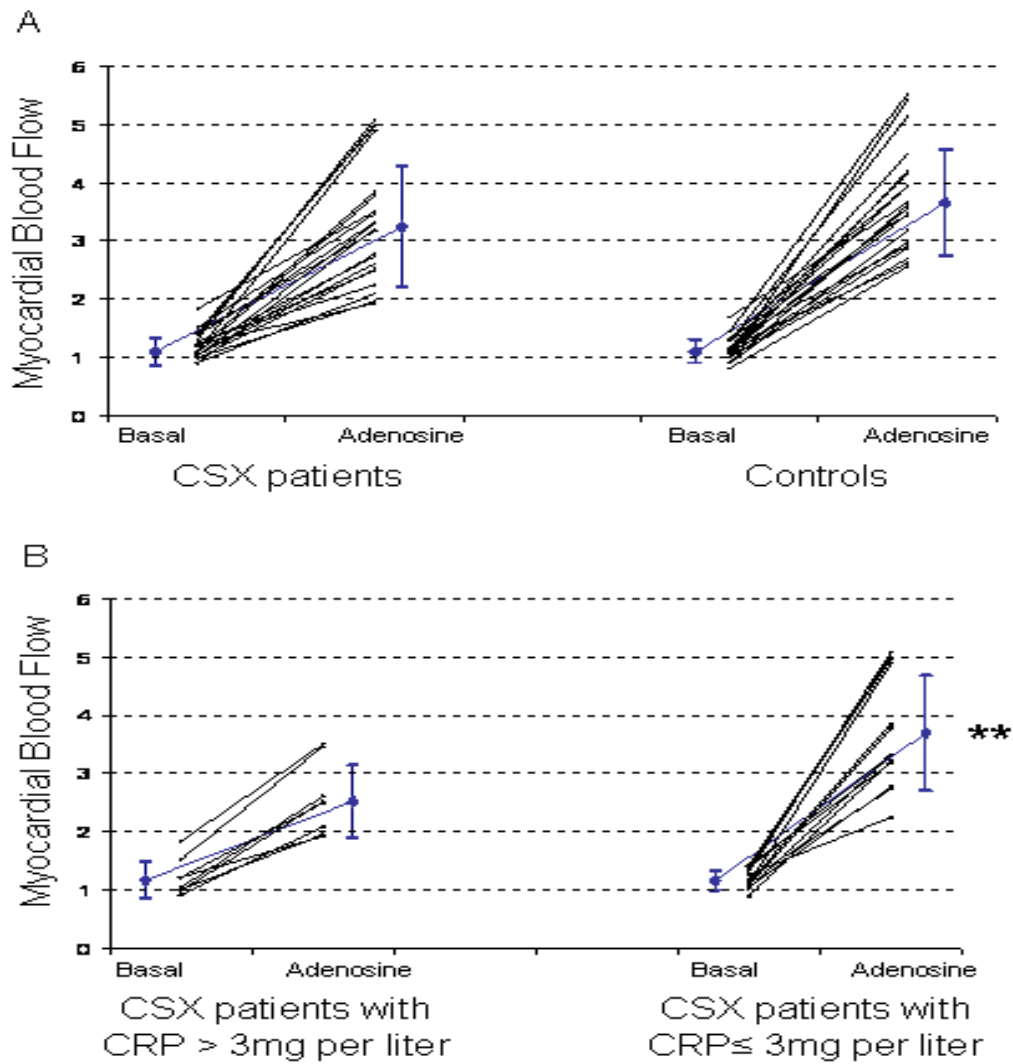


Figura 12: Flujo miocárdico sanguíneo en sujetos control y pacientes con SX cardiaco.

Panel A shows individual baseline and submaximal myocardial blood flow values in cardiac syndrome X patients as a group and controls.

Panel B shows individual baseline and submaximal myocardial blood flow values in CSX patients with CRP concentrations ≤ 3 mg/L and patients with CRP levels > 3 mg/L.

Data are shown as mean \pm standard deviation. ** = $p < 0.001$.



Flujo sanguíneo del miocardio y hsCRP.

Ocho pacientes con SX mostraron concentraciones de PCR ≥ 3 mg / l (mediana 4,6; rango intercuartílico: 3,4 a 8,4; rango 3,3 a 9,0 mg / l), mientras que 13 pacientes presentaron concentraciones de PCR <3 mg / l (mediana 0,5 mg / l; rango intercuartílico: 0,4 a 1,5 mg / l; rango 0,2 a 2,5 mg / l).

Aunque el MBF en reposo no difirió entre ambos subgrupos de pacientes (Tabla 8, Fig. 12), los pacientes con mayores niveles de PCR mostraron un mayor deterioro del flujo sanguíneo tras la administración de adenosina en comparación con pacientes con concentraciones de PCR inferiores ($p = 0,008$). Resultado de este hallazgo fue que los pacientes con niveles de PCR ≥ 3 mg / l. tuvieron una reducción significativa de la RFC ($p = 0.001$). Así mismo, presentaron valores de RFC corregidos significativamente menores que los encontrados por los pacientes con niveles de PCR <3 mg / l, cuyos valores fueron superponibles a los del grupo control (Figura 13).



Tabla 8. Eventos isquémicos y medidas con PET en ambos grupos de Síndrome X cardíac de acuerdo a los valores de protein C reactiva ultrasensible, ≤ 3 mg/L or >3 mg/L.

	≤ 3 mg/L (n = 13)	>3 mg/L (n = 8)	p value
Ischemic events, n (%)	3 (21%)	5 (71.4%)	0.06*
MBF rest (ml/min/g)	1.20 \pm 0.17	1.22 \pm 0.32	0.87
MBF peak (ml/min/g)	3.72 \pm 0.98	2.56 \pm 0.62	0.008
CFR	3.16 \pm 0.76	2.14 \pm 0.33	0.001
RPP (mmHg x bpm)	8415 \pm 1155	8885 \pm 1324	0.40
Corrected MBF rest (ml/min/g)	1.23 \pm 0.15	1.17 \pm 0.22	0.49
Corrected CFR	3.01 \pm 0.64	2.21 \pm 0.40	0.005

Plus-minus values are mean \pm SD. Ischemic event was defined as >0.1 mV horizontal or downsloping ST-segment depression, measured 80 milliseconds after the J point, in two or more contiguous leads during adenosine infusion. MBF = myocardial blood flow; CFR = coronary flow reserve; RPP = rate-pressure product; bpm = beats per minute.

* by Fisher's Exact test.

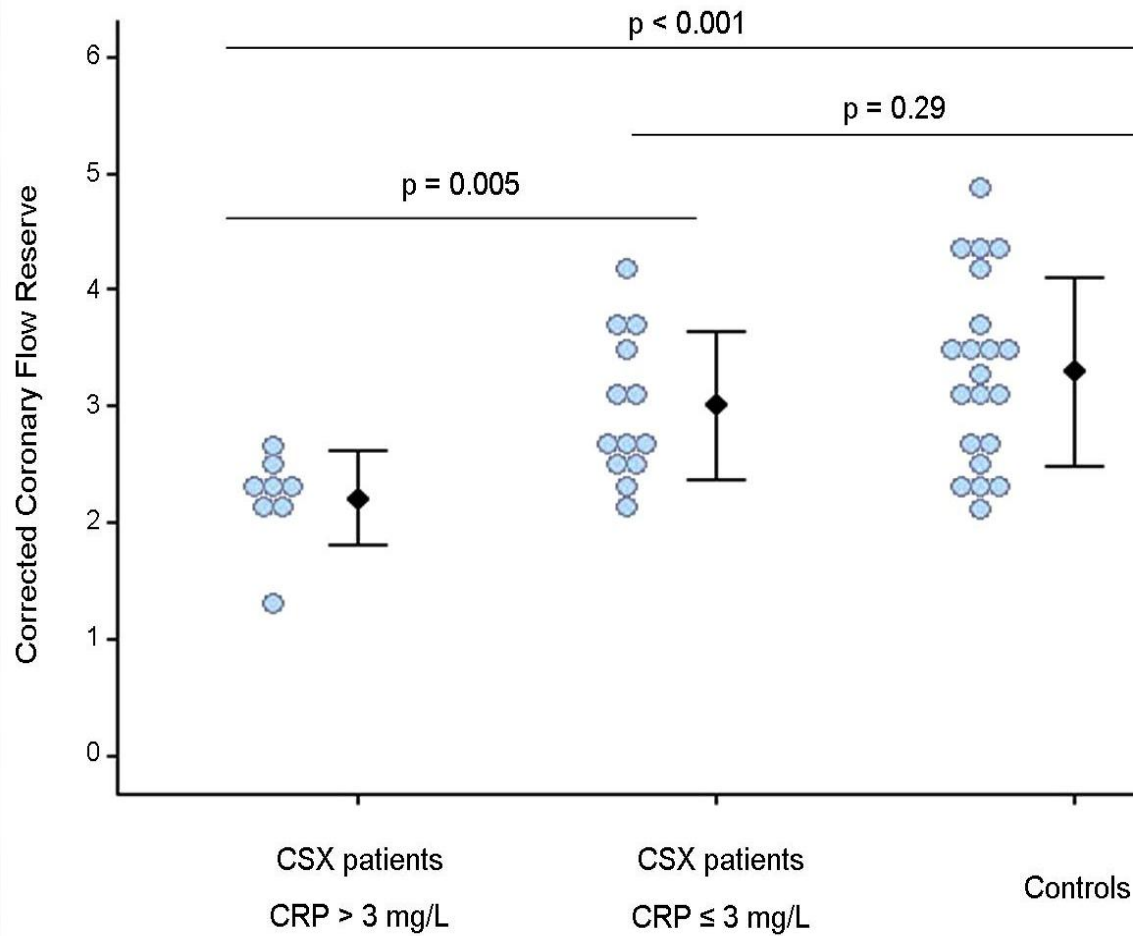


Figure 13: Reserva de flujo coronario corregido, en pacientes con syndrome X con valores de PCR ≤ 3 mg/L, pacientes con valores de PCR > 3 mg/L y sujetos control.

The scatterplot shows individual corrected coronary flow reserve values in the two CSX subgroups i.e. patients with C-reactive protein values ≤ 3 mg/L and those with > 3 mg/L, and control subjects.

Reserva de flujo coronario corregido, ratio de flujo sanguíneo en hiperemia dividido por el flujo sanguíneo basal corregido. Las error-bars representan la media \pm desviación estándar.



Los pacientes con una concentración de PCR > 3 mg / l tuvieron más eventos isquémicos durante el estrés inducido por adenosina así como RFC corregida más severamente reducida ($2,21 \pm 0,40$) en comparación con los pacientes con PCR ≤ 3 mg / l ($3,01 \pm 0,64$, $p = 0,005$) (Tabla 8). En los pacientes con SX encontramos una correlación negativa significativa entre los niveles de CRP y CFR ($r = -0,49$; $p = 0,02$) (Fig. 14).

Aunque ninguno de los voluntarios sanos experimentó dolor en el pecho o cambios isquémicos en el ECG durante la administración de adenosina, 6 pacientes CSX tenían síntomas y cambios en el ECG sugestivos de isquemia miocárdica durante la administración de este agente. Estos pacientes mostraron una reducción significativa en CFR y CFR corregido en comparación tanto con el grupo de control como en los pacientes con SX sin cambios sugestivos de isquemia en el ECG ($2,29 \pm 0,31$ vs. $2,97 \pm 0,86$; $p = 0,02$ y $2,36 \pm 0,29$ vs. $2,85 \pm 0,76$; $p = 0,03$, respectivamente).

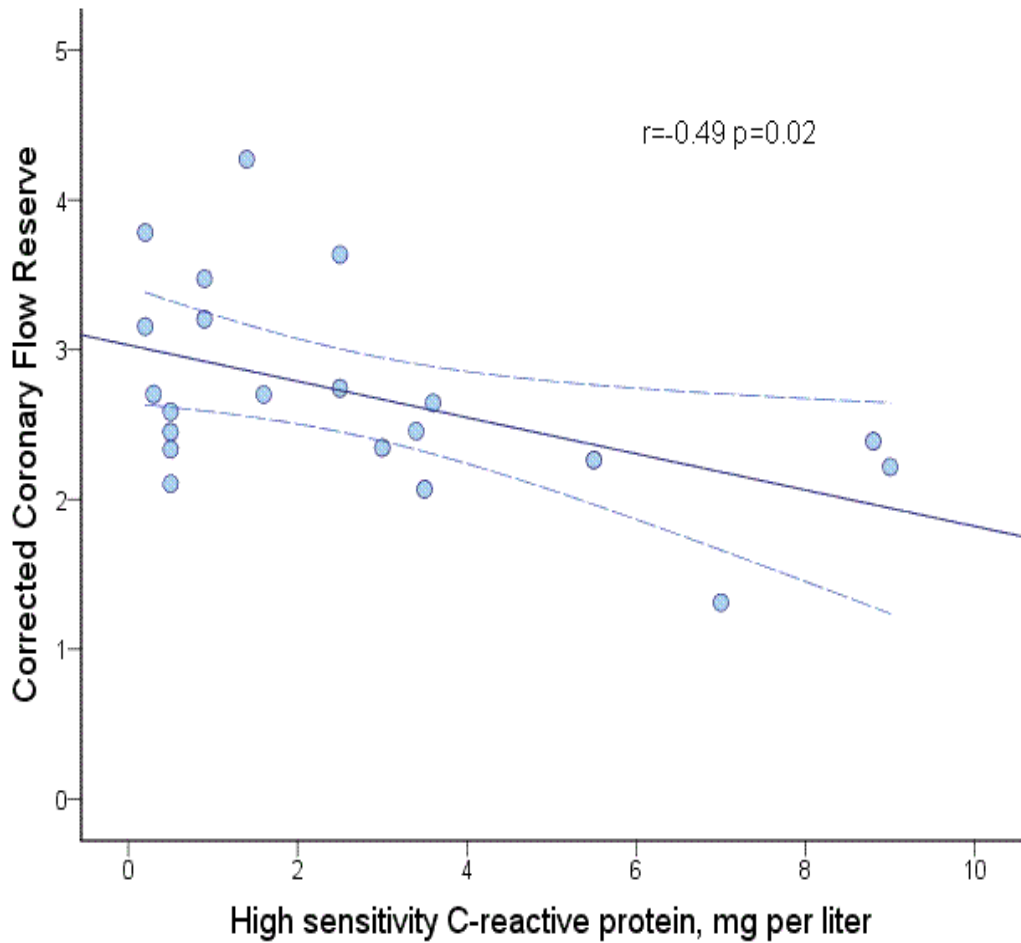


Figure 14: Niveles de Proteína C reactiva ultrasensible y reserve de flujo coronario corregido en pacientes con síndrome X cardiaco.

Scatterplot shows the correlation (linear regression) between high sensitivity C-reactive protein (CRP) and corrected coronary flow reserve in cardiac syndrome X patients. Corrected coronary flow reserve, ratio of hyperaemic blood flow divided by corrected baseline blood flow. Spearman's rho = -0.49, $p=0.02$. The solid lines represent the point estimated, and the upper and the lower lines the 95% confidence intervals



Discusión

Los artículos que integran la presente tesis proporcionan, por primera vez, la evidencia objetiva de una relación directa entre DMC e inflamación crónica sistémica en diferentes escenarios clínicos.

Por un lado, en el primer estudio de este trabajo, se muestra como la inflamación crónica que caracteriza las enfermedades autoinmunes sistémicas se relaciona con anomalías tanto del FSM como de la reserva de flujo coronario, hallazgos indicativos de DMC ¹⁰⁷. Dada la ausencia de enfermedad coronaria significativa y factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes estudiados, la disfunción microvascular observada podría representar un marcador precoz de aterosclerosis coronaria acelerada, contribuyendo al aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular observada en ambas enfermedades, AR y LES. Resulta relevante como en 7 de los pacientes estudiados (28% del total) la disfunción microvascular fue lo suficientemente intensa como para inducir cambios isquémicos eléctricos durante la hiperemia máxima producida por adenosina.

Posteriormente, en el segundo artículo del que consta esta tesis, se evidencia como un estado pro-inflamatorio de bajo grado también se relaciona con disfunción microvascular. En pacientes con SX, bien caracterizados y también sin factores de riesgo cardiovascular asociados, hallamos una relación directa entre niveles elevados de PCR ultra-sensible y el grado de disfunción microvascular estimada con PET. Así un mayor status pro-inflamatorio,



determinado por niveles más elevados de PCR, se asoció con una menor RFM, la cual podría modular la presencia de los cambios isquémicos dinámicos del segmento ST encontrados en estos pacientes.

Riesgo cardiovascular e inflamación

La aproximación convencional en la evaluación del riesgo cardiovascular de pacientes con enfermedad arterial coronaria, que incluye la valoración de la función sistólica de ventrículo izquierdo, la existencia de defectos inducibles de perfusión miocárdica y la presencia de estenosis angiográficas de arterias coronarias epicárdicas, no ha sido suficiente para explicar completamente el riesgo de futuros eventos cardiovasculares ¹⁵⁶ Parte de este riesgo no aclarado podría atribuirse a un bajo grado de inflamación sistémica que contribuye al desarrollo de disfunción vascular, progresión de la lesión aterosclerótica y ruptura de la placa .¹⁵⁷

En la práctica clínica, biomarcadores de inflamación como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad así como diferentes citoquinas pro-inflamatorias, entre otras las interleuquinas 6 y 18 o el factor de necrosis tumoral α , identifican individuos de mayor riesgo, incluso con ausencia aparente de factores de riesgo convencionales ^{158,159}. En un meta-análisis de 54 estudios de cohortes prospectivas, la magnitud de riesgo independiente asociado con un cambio en PCR de una desviación estándar fue igual o mayor que la correspondiente a un cambio de una desviación estándar en la presión sanguínea o en los niveles de colesterol ¹⁶⁰.

Sin embargo, la compleja biología que relaciona inflamación y riesgo aterotrombótico no ha sido completamente dilucidada.



Reserva de Flujo Coronario como marcador de riesgo cardiovascular

La RFC se ha implantado como un marcador de imagen adicional, cuantitativo y no invasivo, para estimación de la edad vascular y evaluación clínica de riesgo cardiovascular ^{161–163}.

Estas asociaciones son especialmente evidentes entre cohortes heterogéneas de alto riesgo, incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes, en los que la disfunción vascular coronaria difusa precede a la aterosclerosis establecida.

Existe una evidencia creciente que asocia la disfunción microvascular con un aumento de la inflamación sistémica, y que dicha disfunción podría preceder o coexistir con un elevado riesgo de aterosclerosis coronaria.

Deterioro de la función endotelial en la enfermedad reumática

Estudios previos han demostrado disfunción endotelial, valorada mediante dilatación mediada por flujo en arteria braquial observada por ultrasonografía, de pacientes con inflamación crónica incluyendo RA y SLE ^{148,151,152}. Sin embargo, los datos de función endotelial a nivel periférico no son extrapolables necesariamente con la funcionalidad de la circulación coronaria ¹⁶⁴.

Otros marcadores subrogados de aterosclerosis coronaria se han puesto de manifiesto en pacientes con enfermedades autoinmunes. El aumento de la rigidez de la pared aórtica, medido mediante el análisis de la velocidad de la onda de pulso a su través utilizando la técnica Doppler se ha asociado con un mayor riesgo de la aterosclerosis coronaria en pacientes con AR ¹⁶⁵ y SLE ¹⁶⁶. También mediante el análisis por ultrasonido, se ha sugerido que el espesor de



la capa íntima-media de la arteria carótida podría ser un indicador precoz de riesgo aterosclerótico en estos pacientes ^{148,167}. Estos últimos datos son apoyados por una mayor prevalencia de placas ateroscleróticas encontradas en las arterias carótidas de pacientes con AR y LES ^{145,146} así como en un estudio longitudinal reciente que demuestra una progresión significativa de la enfermedad en mujeres con SLE ¹⁶⁸.

Disfunción microvascular en las enfermedades reumáticas (AR y LES)

El reconocimiento del papel destacado que juega la inflamación en todas las etapas del desarrollo de la placa aterosclerótica ha puesto de relieve la posible relación entre la inflamación sistémica y la aterogénesis, promoviendo una intensa investigación científica, básica y clínica, en este campo ¹⁶⁹

La aterosclerosis coronaria precoz y rápidamente progresiva es una complicación bien documentada de pacientes con LES y AR, aumentando el riesgo de muerte cardiovascular prematura ^{143,170-172}. De hecho, una amplia variedad de enfermedades sistémicas inflamatorias también se asocian a un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, incluyendo espondilitis anquilosante, gota, artritis psoriásica, vasculitis como la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes, esclerosis sistémica y la miositis inflamatoria ¹⁷³.

Este riesgo aumentado de enfermedad coronaria precoz, documentado como angina, infarto de miocardio y necesidad de revascularización coronaria quirúrgica o endovascular, se asocia con el grado de inflamación que presentan los pacientes con enfermedades reumáticas ¹⁷⁴ Pero no solo pueden presentar una aterosclerosis acentuada, evidenciada por angiografía, sino que las



enfermedades autoinmunes podrían agravar el proceso inflamatorio a nivel de la placa aterosclerótica aumentando su vulnerabilidad a fenómenos de ruptura y trombosis ¹⁷⁵.

Este exceso de riesgo sin embargo no es posible explicarlo solo por la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que pueden presentar estos pacientes.

Si bien se reconoce este hecho, la interacción entre la inflamación debida a enfermedades reumáticas, tanto a nivel vascular como sistémico, y los factores de riesgo cardiovascular clásicos permanecen sin resolver.

Nuestro estudio muestra un nuevo hallazgo, esto es, la existencia de anomalías en el flujo sanguíneo miocárdico absoluto indicativos de disfunción microvascular en pacientes con AR y LES pero sin factores de riesgo cardiovascular.

Previo a nuestro trabajo, diferentes estudios transversales en pacientes con AR y LES revelaron alteraciones en la función microvascular coronaria en estos pacientes. Sin embargo estos estudios presentaban una serie de limitaciones. En primer lugar, se emplearon técnicas como la ecografía Doppler y la ecocardiografía transtorácica, que solo permiten evaluar cambios de velocidad en el flujo coronario de un territorio arterial concreto y no la cuantificación global del flujo sanguíneo miocárdico que se consigue con el PET ^{153,154}. Por otro lado, al no realizarse estudios angiográficos coronarios, los cambios hallados en el flujo coronario no pueden atribuirse necesariamente a una función microcirculatoria anormal.



Por primera vez, mostramos la utilidad del PET en la identificación de DMC global en pacientes con AR y LES sin factores de riesgo cardiovascular convencionales y sin enfermedad arterial coronaria epicárdica significativa, excluida mediante angiografía no invasiva realizada con TC multidetector de 64 cortes, técnica que ha demostrado tener un elevado valor predictivo negativo (REF). Debido a su naturaleza cuantitativa, el PET permite tanto mediciones globales como regionales de la reserva del flujo coronario en los territorios de las tres principales arterias coronarias. Cabe resaltar que en nuestro estudio ningún paciente o control, mostró cambios regionales en el FSM durante hiperemia o en la RSC. Del mismo modo, ningún control tuvo valores $RFC < 2$, lo que excluye la existencia de enfermedad de la arteria coronaria epicárdica significativa en estos sujetos.

Así mismo, estudios posteriores a los presentados en esta Tesis han venido a corroborar nuestros resultados. Ishimori y col, analizaron la presencia de isquemia miocárdica evaluada mediante cardio-resonancia de estrés con adenosina en 20 mujeres con LES y dolor torácico, sin enfermedad coronaria obstructiva, observando una prevalencia de hasta un 44% de alteraciones en la perfusión miocárdica durante hiperemia. Ningún paciente mostró realce tardío sugerente de fibrosis miocárdica ¹⁷⁶. Sin embargo, cabe desatacar que fue un estudio donde la sintomatología no fue claramente definida, mezclándose pacientes con angina típica y atípica, lo cual podría explicar por qué solo un 44% de los pacientes mostraron alteraciones en la perfusión, la mitad de lo previamente reportado en pacientes con SX utilizando la misma técnica diagnóstica ¹⁷⁷. En pacientes con AR sin enfermedad coronaria conocida, Ntusi



y col, también mediante cardio-RMN, objetivaron cómo un 46% de estos pacientes presentan fibrosis difusa y focal así como datos de inflamación activa ¹⁷⁸. Estos datos tienen el potencial de identificar correctamente la afectación cardíaca precoz en pacientes con AR asintomáticos desde el punto de vista cardiológico, permitiendo la estratificación en pacientes de bajo y alto riesgo cardiovascular.

Para explorar los mecanismos subyacentes a estos resultados consideramos la relación entre los trastornos del flujo sanguíneo miocárdico y la actividad de la enfermedad. Con vistas a evitar potenciales confusores, al tiempo de inclusión en el estudio, todos los pacientes tuvieron una función renal normal y un bajo grado de actividad de su enfermedad, evaluado mediante la escala DAS-28 (Disease Activity Score 28 index) para la AR ¹⁷⁹ y la escala SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) para el LES ¹⁸⁰¹⁴¹. A pesar del bajo grado de actividad de la enfermedad que presentaban, se encontró una correlación inversa entre el grado de actividad de la enfermedad expresado en la escalas y la reserva de flujo coronario, la cual fue estadísticamente significativa para la escala SLEDAI presentando solo una tendencia en la relación DAS-28 y CFR.

Nuestros resultados también son consistentes con el concepto de inflamación como factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria ¹⁴¹. Nuestra hipótesis es que la inflamación crónica altera la función microvascular coronaria, que a su vez es responsable de las anomalías en el FSM y la RFC. Es de destacar que hemos demostrado una correlación entre la RFC y la



duración de la enfermedad de los pacientes. En este contexto, ha sido publicado como elementos específicos de ambas enfermedades contribuyen en el aumento del riesgo cardiovascular asociado con SLE y RA ^{170,181}, aunque la naturaleza exacta de esta asociación queda por determinar. Factores solubles que incluyen niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias $TNF\alpha$ e interleucina-6 podrían ser relevantes ¹⁴⁹. La lesión endotelial asociada a complejos inmunes, activación del completo y anticuerpos antifosfolípido y anti-endoteliales son particularmente relevantes en SLE ¹⁸². En la AR, una elevación en el número de células CD4 + CD28- T capaces de secretar citoquinas Th1 que resulta en la activación de macrófagos y de lesión endotelial, han sido asociados con aterosclerosis acelerada ^{183,184}. Es probable que al menos alguno de estos factores pueda desempeñar un papel causal en CMD.

Aproximación terapéutica a la disfunción microvascular en las enfermedades inflamatorias sistémicas

Los evidencia actual disponible sugiere que el manejo intensivo de la inflamación combinado con la modificación y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales son necesarios para minimizar el riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con LES y AR ¹⁸⁵. El tratamiento mediante antagonistas del factor α de necrosis tumoral ($TNF-\alpha$) podría mejorar la dilatación mediada por flujo ^{186,187}, aunque este beneficio podría ser transitorio ¹⁵¹. No obstante, el riesgo de sufrir un infarto de miocardio en pacientes con AR que responde al tratamiento con agentes anti- $TNF-\alpha$ se



reduce considerablemente en comparación con los no respondedores, lo cual soporta la idea de que la inflamación juega un papel fundamental en la enfermedad aterosclerótica ¹⁸⁸.

Del mismo modo, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina podrían mostrar similares efectos beneficiosos tanto sobre la dilatación mediada por flujo ^{189,190} como reduciendo la rigidez de la pared aórtica ¹⁹¹. Estudios de mortalidad cardiovascular y de progresión de la enfermedad aterosclerótica también han revelado resultados alentadores con metotrexate ¹⁹² y micofenolato mofetil ¹⁹³, agentes comúnmente utilizados en el tratamiento de la AR y LES. En particular, el metotrexato ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular en un 70% en pacientes con AR ¹⁹².

Inflamación y disfunción microvascular en pacientes con SX

En pacientes con SX y sin factores de riesgo cardiovascular asociados, mostramos por vez primera una relación directa entre niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible y DMC en estos pacientes.

Estos hallazgos respaldan resultados de estudios clínicos previos, entre otros del grupo de Kaski y col., que reflejan como un estado pro-inflamatorio de bajo grado se asocia con disfunción vascular ¹³⁶ e isquemia miocárdica, incluso en ausencia de enfermedad de la arteria coronaria obstructiva ¹⁰⁷.

Como se ha comentado previamente, alteraciones en la reserva del flujo coronario miocárdico se han documentado en sujetos asintomáticos con factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como la hiperlipidemia ¹⁰⁹⁻¹¹¹, la



diabetes mellitus ¹¹²⁻¹¹⁵ y la hipertensión arterial ^{195,196}. Así mismo, Rubinstein y col. demostraron que una puntuación elevada en la escala de riesgo cardiovascular de Framingham fue un predictor independiente de reducción de la reserva de flujo coronario en pacientes sin enfermedad epicárdica obstructiva, proporcionando así información adicional en la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la reserva de flujo coronario ¹⁹⁷. Nuestros pacientes no presentaban sin embargo factores de riesgo cardiovascular dado que en nuestro estudio pretendíamos evaluar si la inflamación de bajo grado podría desencadenar angina microvascular en sujetos con SX.

La isquemia miocárdica resultante de las anomalías microvasculares coronarias se ha sugerido como un mecanismo patogénico plausible en el CSX ^{119,198}. Las causas de la DMC en estos pacientes no han sido completamente aclaradas, pero es probable que sean múltiples, como previamente fue expuesto por Kaski ¹¹⁹ y, más recientemente, por Camici y Crea ¹⁰⁷. Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular así como la resistencia a la insulina ¹⁹⁹ y la presencia de una deficiencia estrogénica (en las mujeres) ²⁰⁰⁻²⁰² han mostrado ser altamente prevalente en subgrupos de pacientes con CSX, contribuyendo probablemente a la disfunción de la microcirculación en estos sujetos. El deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio y la liberación de sustancias vasoconstrictoras endógenos tales como endotelina-1 han sido también propuestos como mecanismos patogénicos ^{198,203}. La inflamación sistémica ^{135,194,204}, también podría tener un papel patogénico en el SX, resultando en disfunción microvascular, la causa más frecuente de angina microvascular en pacientes con SX ²⁰³.



Numerosos estudios realizados por diferentes autores ^{117,125,127,205–207} han proporcionado pruebas de la reducción en la vasodilatación coronaria tanto independiente como dependiente del endotelio, así como el aumento de la respuesta vasoconstrictora ¹¹⁷ en pacientes con SX, lo que podría contribuir a las alteraciones microvasculares encontradas en nuestros pacientes. En pacientes con dolor torácico y arterias coronarias normales, es posible encontrar una reserva de flujo coronario abolida evaluado mediante PET y el uso de ¹³NH₃ como trazador, como ya publicaron con anterioridad Camici y col. ²⁰⁸.

Es interesante señalar que en el presente estudio se encontró que el subgrupo de pacientes con SX y niveles más elevados PCR, en comparación con aquellos con menores concentraciones plasmáticas, presentaron mayor disfunción microvascular. Este hallazgo indicaría como la inflamación puede modular la respuesta microvascular coronaria en pacientes con SX, como previamente fue sugerido por distintos autores ^{136,209} incluso en ausencia de factores de riesgo convencionales.

Los resultados del presente estudio van también en la línea de recientes observaciones (29) que han mostrado disfunción micorvascular en pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva, incluso en aquellos con una baja a intermedia puntuación de riesgo de Framingham.

La razón que justificaría elevaciones de los niveles de PCR en un punto de corte por encima del 3 mg / L en algunos de nuestros pacientes con CSX no era un objetivo específico del presente estudio, pero requerirá de investigación en estudios futuros.



Limitaciones de los estudios y direcciones futuras

Los trabajos presentados en esta tesis son estudios demostrativos preliminares y sus principales limitaciones son un diseño transversal y la falta de seguimiento de los pacientes, que no permiten demostrar que la severidad de CMD predice eventos adversos cardiovasculares mayores y precede a la enfermedad aterosclerótica epicárdica establecida.

Aunque se evaluó un número relativamente pequeño de pacientes, estos fueron exhaustivamente investigados y emparejados con sujetos control, lo que da fuerza a nuestras conclusiones

En los pacientes con SX no se evaluaron sistemáticamente la reproducibilidad de las mediciones de CRP y por lo tanto no podemos concluir de forma categórica si el estado inflamatorio de estos individuos se mantuvo sin cambios en el tiempo. Sin embargo, en 13 de los 21 pacientes se repitieron las mediciones de CRP, con una diferencia de 6 meses entre primera y segunda determinación, sin encontrarse diferencias significativas (coeficiente de correlación de 0,79; $p = 0,001$). Estos resultados están en la línea de los datos encontrados en la literatura, que muestra como las concentraciones de PCR permanecen estables en el mismo individuo durante largos períodos de tiempo, sobre todo en ausencia de fenómenos intercurrentes inflamatorios y / o infecciones agudas ^{160,210}. Además, ninguno de los 21 pacientes estudiados desarrollaron afecciones inflamatorias agudas (o crónicas) que podrían haber afectado sus niveles de PCR.



En ambos estudios no se investigaron los mecanismos responsables de la asociación entre la inflamación y la disfunción vascular observada, por lo que no podemos proponer la existencia de una relación causal.

Cuando se compararon los pacientes individualmente, encontramos alguna superposición en los valores de reserva de flujo coronario entre los pacientes SX con concentraciones elevadas de PCR respecto a los que tenían valores más bajos. Esto puede ser debido al hecho de que aunque la inflamación tiene una influencia moduladora sobre la respuesta vasomotora coronaria, no es la única posible causa / mecanismo de disfunción microvascular. Como se ha comentado previamente, los pacientes con SX tienen una tendencia a desarrollar espasmos microvasculares así como vasoconstricción coronaria epicárdica exagerada, como mostró el grupo de Ong y col.²¹¹. Por otro lado se han documentado concentraciones elevadas de endotelina en estos pacientes^{119,198} y deficiencias estrogénicas en numerosas mujeres con SX^{200–202,205}. Ambas situaciones pueden ejercer marcadas influencias moduladoras sobre la función microvascular y han mostrado ser importantes mecanismos patogénicos en este síndrome. Por lo tanto, múltiples mecanismos adicionales a la inflamación pueden ser importantes en CSX. Las diferencias observadas entre los subgrupos CSX eran pequeñas y significativas en la RFC más que en los valores del flujo miocárdico durante la hiperemia. Esto sugiere que la magnitud de la disfunción vascular es pequeña. Una RFC disminuida también se observó en algunos sujetos normales y la razón de esto, aunque especulativa, podría implicar por ejemplo, el consumo de bebidas con cafeína antes de la realización de la prueba



El reto actual es identificar precozmente en el curso de la enfermedad aquellos pacientes de mayor riesgo, como aquellos con evidencia de cambios isquémicos en el electrocardiograma durante el estrés. Además, se hacen necesarios estudios longitudinales para establecer la relación entre DMC y el desarrollo de aterosclerosis clínica, así como el efecto de intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar el FSM y la RFC.



Conclusiones Generales

1.- Los resultados de esta tesis son nuevos y de relevancia, ya que proporcionan por primera vez, la evidencia objetiva de una relación directa entre un estado inflamatorio crónico y disfunción microvascular, aún en ausencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y de enfermedad coronaria epicárdica significativa.

2.- En pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico sin enfermedad coronaria significativa establecida y sin factores de riesgo asociados, es frecuente encontrar anomalías en el flujo sanguíneo miocárdico global y en la reserva de flujo coronario. La intensidad de las alteraciones encontradas se relacionó con la duración de la enfermedad. Estos hallazgos son sugestivos de disfunción microvascular, la cual es la consecuencia de una inflamación sistémica prolongada, pudiendo representar un marcador precoz de enfermedad cardiovascular precediendo y contribuyendo en el rápido desarrollo de la aterosclerosis de estos pacientes.

3.- En pacientes con síndrome X existe una relación directa entre niveles elevados de proteína C reactiva ultrasensible y alteraciones en el flujo sanguíneo miocárdico durante hiperemia así como en la reserva de flujo coronario, ambos indicativos de disfunción microvascular.

4.- Un mayor grado de disfunción microvascular, puede modular el desarrollo de angina y de alteraciones del ST sugerentes de isquemia durante la máxima hiperemia inducida por adenosina. Este hallazgo fue común tanto en



pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas como en paciente con síndrome X.



General Conclusions

1. - The results of this thesis are new and relevant because they provide for the first time, objective evidence of a direct link between chronic inflammation and microvascular dysfunction, even in the absence of traditional cardiovascular risk factors and significant epicardial coronary disease.

2. - In RA and SLE patients without established significant coronary artery disease and without associated risk factors, abnormalities in global MBF and CFR are frequent. The intensity of the alterations found was related to the duration of illness. These findings are suggestive of microvascular dysfunction, which could be the result of prolonged systemic inflammation and may represent an early marker of cardiovascular disease that precedes and contributes to the rapid development of atherosclerosis in these patients,

3. - Patients with X syndrome have a direct relationship between high sensitivity C-reactive protein levels and impaired MBF during hyperemia and the CFR, both indicative of microvascular dysfunction.

4.- We observed both in patients systemic inflammatory diseases and in patients with SX a higher degree of microvascular dysfunction, which may modulate the development of angina and ST abnormalities suggestive of ischemia during maximum hyperemia induced by adenosine.

Artículos publicados / Papers Published

Title	Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease
Reference	Eur Heart J. 2009 Aug;30(15):1837-43.
Authors	Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG
Journal	European Heart Journal
DOI	http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp205
PubMed	19502228
Publication Date	Received February 9, 2009. Revision received April 6, 2009. Accepted May 1, 2009. Publication 1 August 2009
Abstract	<p>Aims. To demonstrate that exposure to chronic inflammation results in coronary microvascular dysfunction (CMD).</p> <p>Methods and results. Using positron emission tomography, resting and hyperaemic (adenosine, 140 µg/kg/min) myocardial blood flow (MBF) was measured in 25 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) or rheumatoid arthritis (RA). Coronary flow reserve (CFR) was calculated as adenosine/resting MBF. Patients had normal or minimally diseased (i.e. ≤20% luminal diameter) coronary arteries at angiography and no cardiovascular risk factors. Twenty five age- and gender-matched healthy volunteers served as controls. Resting MBF was similar in patients and controls (1.25 ± 0.27 vs. 1.15 ± 0.24 mL/min/g; $p = 0.15$) while patients had lower hyperaemic MBF (2.94 ± 0.83 vs. 4.11 ± 0.84 mL/min/g; $p < 0.001$) and CFR (2.44 ± 0.78 vs. 3.81 ± 1.07; $p < 0.001$). CFR was inversely related to disease duration ($r = -0.65$; $P < 0.001$) and SLE disease activity ($r = -0.69$; $P = 0.01$). Seven patients showed ischaemic electrocardiographic changes during adenosine. They had longer disease duration (21 ± 7 vs. 14 ± 5 years; $p = 0.03$) and lower CFR (1.76 ± 0.81 vs. 2.49 ± 0.54; $p = 0.006$) when compared with patients without changes.</p> <p>Conclusion. A reduced CFR in the absence of significant coronary disease is suggestive of CMD. We speculate that this is the consequence of prolonged systemic inflammation, which may precede and contribute to premature coronary artery disease in these patients.</p>
Keywords	Coronary circulation; Myocardial blood flow; Inflammation; Rheumatoid arthritis; Systemic lupus erythematosu; Positron emission tomography
Institution	Medical Research Council Clinical Sciences Centre and National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, London W12 0NN, UK.
Language	English

Title	Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease
Reference	JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Jun;6(6):660-7
Authors	Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC
Journal	JACC: Cardiovascular Imaging
DOI	http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.12.011
PubMed	23643286
Publication Date	Received November 20, 2012. Accepted December 5, 2012. Publication June 1 2013
Abstract	<p>Objectives. The aim of this study was to ascertain whether coronary microvascular dysfunction (CMD) and inflammation are related in cardiac syndrome X (CSX).</p> <p>Background. CMD can lead to CSX, defined as typical angina and transient myocardial ischemia despite normal coronary arteriograms. Inflammation has been suggested to play a role in the pathogenesis of myocardial ischemia in CSX.</p> <p>Methods. We assessed 21 CSX patients (age 52±10 years; 17 women) without traditional cardiovascular risk factors and 21 matched apparently healthy control subjects. Positron emission tomography was used to measure myocardial blood flow (MBF) and coronary flow reserve (CFR) in response to intravenous adenosine, whereas high-sensitivity C-reactive protein (CRP) was measured to assess inflammation. Patients were subdivided a priori into 2 groups according to CRP concentrations at study entry (i.e., ≤3 or >3 mg/l).</p> <p>Results. There were no differences in resting (1.20 ± 0.23 ml/min/g vs. 1.14 ± 0.20 ml/min/g; p = 0.32) or hyperemic MBF (3.28 ± 1.02 ml/min/g vs. 3.68 ± 0.89 ml/min/g; p = 0.18) between CSX patients and the control group, whereas CFR was mildly reduced in CSX patients compared with the control group (2.77±0.80 vs. 3.38±0.80; p=0.02). Patients with CRP >3 mg/l had more severe impairment of CFR (2.14 ± 0.33 vs. 3.16±0.76; p=0.001) and more ischemic electrocardiographic changes during adenosine administration than patients with lower CRP, and a negative correlation between CRP levels and CFR (r=-0.49, p=0.02) was found in CSX patients.</p> <p>Conclusions. CSX patients with elevated CRP levels had a significantly reduced CFR compared with the control group, which is indicative of CMD. Our study thus suggests a role for inflammation in the modulation of coronary microvascular responses in patients with CSX..</p>
Keywords	Angina; cardiac syndrome X; coronary microvascular dysfunction; inflammation; positron emission tomography
Institution	Medical Research Council Clinical Sciences Centre and National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, London W12 0NN, UK. Cardiovascular Sciences Research Centre, St George's University of London, London, United Kingdom
Language	English



Bibliografía

1. Mozaffarian, D. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **131**, e29–322 (2014).
2. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **385**, 117–71 (2014).
3. SONES, F. M. & SHIREY, E. K. Cine coronary arteriography. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* **31**, 735–8 (1962).
4. Proudfit, W. L., Shirey, E. K. & Sones, F. M. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* **33**, 901–10 (1966).
5. Patel, M. R. *et al.* Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice. *Am. Heart J.* **167**, 846–852.e2 (2014).
6. Patel, M. R. *et al.* Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N. Engl. J. Med.* **362**, 886–95 (2010).
7. Cannon, R. O. & Epstein, S. E. ‘Microvascular angina’ as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* **61**, 1338–43 (1988).
8. Kemp, H. G., Vokonas, P. S., Cohn, P. F. & Gorlin, R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am. J. Med.* **54**, 735–42 (1973).
9. Herrmann, J., Kaski, J. C. & Lerman, A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: From mystery to reality. *Eur. Heart J.* **33**, 2771–2781 (2012).
10. Duncker, D. J., Bache, R. J. & Merkus, D. Regulation of coronary resistance vessel tone in response to exercise. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **52**, 802–813 (2012).
11. Muller, J. M., Davis, M. J. & Chilian, W. M. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc. Res.* **32**, 668–78 (1996).
12. Beltrame, J. F., Crea, F. & Camici, P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart. Lung Circ.* **18**, 19–27 (2009).



13. Lanza, G. A. & Crea, F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* **121**, 2317–25 (2010).
14. Toyota, E., Koshida, R., Hattan, N. & Chilian, W. M. Regulation of the coronary vasomotor tone: What we know and where we need to go. *J. Nucl. Cardiol.* **8**, 599–605
15. Chareonthaitawee, P., Kaufmann, P. A., Rimoldi, O. & Camici, P. G. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc. Res.* **50**, 151–61 (2001).
16. Ramanathan, T. Coronary blood flow. *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain* **5**, 61–64 (2005).
17. Barry, W. H. Heart Physiology From Cell to Circulation, 4th ed. *Circulation* **110**, e313–e313 (2004).
18. Klocke, F. J. Coronary blood flow in man. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **19**, 117–66
19. Schelbert, H. R. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J. Nucl. Cardiol.* (2010). doi:10.1007/s12350-010-9255-x
20. Westerhof, N., Boer, C., Lamberts, R. R. & Sipkema, P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol. Rev.* **86**, 1263–308 (2006).
21. Hoffman, J. I. & Spaan, J. A. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol. Rev.* **70**, 331–90 (1990).
22. Kinch, J. W. & Ryan, T. J. Right ventricular infarction. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1211–7 (1994).
23. Akasaka, T. *et al.* Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* **78**, 240–4 (1996).
24. Jones, C. J., Kuo, L., Davis, M. J. & Chilian, W. M. Regulation of coronary blood flow: coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc. Res.* **29**, 585–96 (1995).
25. Davis, M. J. & Hill, M. A. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol. Rev.* **79**, 387–423 (1999).
26. Kuo, L., Davis, M. J. & Chilian, W. M. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am. J. Physiol.* **255**, H1558–62 (1988).

27. Kuo, L., Chilian, W. M. & Davis, M. J. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ. Res.* **66**, 860–6 (1990).
28. Prior, J. O. *et al.* Determinants of myocardial blood flow response to cold pressor testing and pharmacologic vasodilation in healthy humans. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **34**, 20–7 (2007).
29. Lupi, A. *et al.* Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation. *Eur. Heart J.* **18**, 614–617 (1997).
30. Griggs, D. M., Chilian, W. M., Boatwright, R. B., Shoji, T. & Williams, D. O. Evidence against significant resting alpha-adrenergic coronary vasoconstrictor tone. *Fed. Proc.* **43**, 2873–7 (1984).
31. Patel, B. & Fisher, M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: unravelling the enigma. *Pharmacol. Ther.* **127**, 131–47 (2010).
32. Hoffman, J. I. Autoregulation and heart rate. *Circulation* **82**, 1880–1 (1990).
33. Mancini, G. B., McGillem, M. J., DeBoe, S. F. & Gallagher, K. P. The diastolic hyperemic flow versus pressure relation. A new index of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation* **80**, 941–50 (1989).
34. Gould, K. L., Lipscomb, K. & Hamilton, G. W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* **33**, 87–94 (1974).
35. Klues, H. G. *et al.* Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging: early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* **96**, 2905–13 (1997).
36. Iwakura, K. *et al.* Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* **94**, 1269–75 (1996).
37. Klocke, F. J. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis: current clinical implications and continuing uncertainties. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1**, 31–41 (1983).
38. Chilian, W. M. Microvascular pressures and resistances in the left ventricular subepicardium and subendocardium. *Circ. Res.* **69**, 561–70 (1991).
39. Chilian, W. M., Eastham, C. L., Layne, S. M. & Marcus, M. L. Small vessel phenomena in the coronary microcirculation: phasic intramyocardial

- perfusion and coronary microvascular dynamics. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **31**, 17–38
40. Cortigiani, L. *et al.* Prognostic effect of coronary flow reserve in women versus men with chest pain syndrome and normal dipyridamole stress echocardiography. *Am. J. Cardiol.* **106**, 1703–8 (2010).
 41. Krivokapich, J., Czernin, J. & Schelbert, H. R. Dobutamine positron emission tomography: absolute quantitation of rest and dobutamine myocardial blood flow and correlation with cardiac work and percent diameter stenosis in patients with and without coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **28**, 565–72 (1996).
 42. Czernin, J. *et al.* Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* **88**, 62–69 (1993).
 43. Camici, P. G., d'Amati, G. & Rimoldi, O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat. Rev. Cardiol.* **12**, 48–62 (2015).
 44. Gould, K. L. *et al.* Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *Journal of the American College of Cardiology* (2013). doi:10.1016/j.jacc.2013.07.076
 45. Renaud, J. M., DaSilva, J. N., Beanlands, R. S. B. & DeKemp, R. A. Characterizing the normal range of myocardial blood flow with ⁸²rubidium and ¹³N-ammonia PET imaging. *J. Nucl. Cardiol.* **20**, 578–91 (2013).
 46. Layland, J., Carrick, D., Lee, M., Oldroyd, K. & Berry, C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC. Cardiovasc. Interv.* **7**, 581–91 (2014).
 47. Jagathesan, R., Barnes, E., Rosen, S. D., Foale, R. A. & Camici, P. G. Comparison of myocardial blood flow and coronary flow reserve during dobutamine and adenosine stress: Implications for pharmacologic stress testing in coronary artery disease. *J. Nucl. Cardiol.* **13**, 324–32
 48. Heusch, G. Adenosine and maximum coronary vasodilation in humans: myth and misconceptions in the assessment of coronary reserve. *Basic Res. Cardiol.* **105**, 1–5 (2009).
 49. Camici, P. G. Absolute Figures Are Better Than Percentages □□ Editorials published in JACC: Cardiovascular Imaging reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC: Cardiovascular Imaging or the American College of Cardiology. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2**, 759–760 (2009).

50. Quiñones, M. J. *et al.* Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann. Intern. Med.* **140**, 700–8 (2004).
51. Schindler, T. H. *et al.* PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J. Nucl. Med.* **45**, 419–28 (2004).
52. Chesebro, J. H. *et al.* Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* **76**, 142–54 (1987).
53. Niccoli, G., Burzotta, F., Galiuto, L. & Crea, F. Myocardial No-Reflow in Humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 281–292 (2009).
54. Taylor, A. J. Detection of Acutely Impaired Microvascular Reperfusion After Infarct Angioplasty With Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* **109**, 2080–2085 (2004).
55. Nijveldt, R. *et al.* Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 181–189 (2008).
56. Abaci, A., Oguzhan, A., Eryol, N. K. & Ergin, A. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation* **100**, 2219–23 (1999).
57. Van 't Hof, A. W. *et al.* Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* **97**, 2302–6 (1998).
58. Marcus, M. L., Doty, D. B., Hiratzka, L. F., Wright, C. B. & Eastham, C. L. Decreased Coronary Reserve. *N. Engl. J. Med.* **307**, 1362–1366 (1982).
59. Doucette, J. W. *et al.* Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* **85**, 1899–911 (1992).
60. Serruys, P. W. *et al.* Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* **96**, 3369–77 (1997).
61. Kern, M. J. Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* **101**, 1344–51 (2000).
62. Pepine, C. J. *et al.* Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia

- results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 2825–32 (2010).
63. Van de Hoef, T. P. *et al.* Impact of Coronary Microvascular Function on Long-term Cardiac Mortality in Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **6**, 207–215 (2013).
 64. Chamuleau, S. A. *et al.* Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **37**, 1316–22 (2001).
 65. Abe, M., Tomiyama, H., Yoshida, H. & Doba, N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* **102**, 2365–70 (2000).
 66. Kiviniemi, T. Assessment of coronary blood flow and the reactivity of the microcirculation non-invasively with transthoracic echocardiography. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **28**, 145–55 (2008).
 67. Meimoun, P. & Tribouilloy, C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur. J. Echocardiogr.* **9**, 449–57 (2008).
 68. Meimoun, P. *et al.* Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **19**, 1220–8 (2006).
 69. Caiati, C. *et al.* Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J. Am. Coll. Cardiol.* **34**, 1193–200 (1999).
 70. Hozumi, T. *et al.* Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J. Am. Coll. Cardiol.* **32**, 1251–1259 (1998).
 71. Lethen, H., Pries, H., Kersting, S. & Lambertz, H. Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery. A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements. *Eur. Heart J.* **24**, 1567–75 (2003).

72. Caiati, C., Zedda, N., Montaldo, C., Montisci, R. & Iliceto, S. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine: a noninvasive, rapid and effective method for coronary flow reserve assessment. *J. Am. Coll. Cardiol.* **34**, 122–30 (1999).
73. Takeuchi, M. *et al.* Measurement of coronary flow velocity reserve in the posterior descending coronary artery by contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **17**, 21–7 (2004).
74. Cortigiani, L. *et al.* Implication of the continuous prognostic spectrum of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve on left anterior descending artery. *Am. J. Cardiol.* **105**, 158–62 (2010).
75. Rigo, F. *et al.* Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am. J. Cardiol.* **91**, 269–73 (2003).
76. Kaul, S. Myocardial contrast echocardiography: a 25-year retrospective. *Circulation* **118**, 291–308 (2008).
77. Porter, T. R. & Xie, F. Myocardial perfusion imaging with contrast ultrasound. *JACC. Cardiovasc. Imaging* **3**, 176–87 (2010).
78. Wei, K. *et al.* Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* **97**, 473–83 (1998).
79. Lepper, W. *et al.* Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty [correction of angiography] in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **101**, 2368–74 (2000).
80. Dwivedi, G., Janardhanan, R., Hayat, S. A., Swinburn, J. M. & Senior, R. Prognostic value of myocardial viability detected by myocardial contrast echocardiography early after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 327–34 (2007).
81. Galiuto, L. *et al.* The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 552–9 (2008).
82. Tong, C. Y. *et al.* Measurement of the extraction efficiency and distribution volume for Gd-DTPA in normal and diseased canine myocardium. *Magn. Reson. Med.* **30**, 337–46 (1993).

83. Klem, I. *et al.* Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 1630–8 (2006).
84. Ingkanisorn, W. P. *et al.* Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J. Am. Coll. Cardiol.* **47**, 1427–32 (2006).
85. Motwani, M., Jogiya, R., Kozerke, S., Greenwood, J. P. & Plein, S. Advanced cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion imaging: high-spatial resolution versus 3-dimensional whole-heart coverage. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **6**, 339–48 (2013).
86. Greenwood, J. P. *et al.* Comparison of Cardiovascular Magnetic Resonance and Single-Photon Emission Computed Tomography in Women With Suspected Coronary Artery Disease From the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation* **129**, 1129–1138 (2013).
87. Schwitter, J. *et al.* MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative . *Eur. Heart J.* **34**, 775–81 (2013).
88. Schwitter, J. *et al.* Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* **103**, 2230–5 (2001).
89. Al-Saadi, N. *et al.* Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* **101**, 1379–83 (2000).
90. Hsu, L.-Y. *et al.* Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J. Magn. Reson. Imaging* **23**, 315–22 (2006).
91. Motwani, M. *et al.* Quantitative three-dimensional cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion imaging in systole and diastole. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **16**, 19 (2014).
92. Lee, D. C. *et al.* Magnetic resonance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow-limiting stenoses of varying severity. *Circulation* **110**, 58–65 (2004).
93. Gargiulo, P. *et al.* The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **6**, 574–82 (2013).

94. Lipinski, M. J., McVey, C. M., Berger, J. S., Kramer, C. M. & Salerno, M. Prognostic Value of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 826–838 (2013).
95. Camici, P. G. & Rimoldi, O. E. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J. Nucl. Med.* **50**, 1076–1087 (2009).
96. Schepis, T. *et al.* Absolute Quantification of Myocardial Blood Flow with ¹³N-Ammonia and 3-Dimensional PET. *J. Nucl. Med.* **48**, 1783–1789 (2007).
97. Schäfers, K. P. *et al.* Absolute quantification of myocardial blood flow with H(2)(15)O and 3-dimensional PET: an experimental validation. *J. Nucl. Med.* **43**, 1031–40 (2002).
98. Kaufmann, P. A. *et al.* Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* **36**, 103–109 (2000).
99. Kaufmann, P. A. *et al.* Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* **102**, (2000).
100. Di Carli, M. F. *et al.* Coronary Circulatory Function in Patients with the Metabolic Syndrome. *J. Nucl. Med.* **52**, 1369–1377 (2011).
101. Danad, I. *et al.* Coronary risk factors and myocardial blood flow in patients evaluated for coronary artery disease: a quantitative [¹⁵O]H₂O PET/CT study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **39**, 102–112 (2011).
102. Schindler, T. H. *et al.* Improvement in coronary vascular dysfunction produced with euglycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Heart* **93**, 345–9 (2007).
103. Neglia, D. *et al.* Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J. Hypertens.* **29**, 364–372 (2011).
104. Prior, J. O. *et al.* Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **111**, 2291–8 (2005).
105. Buus, N. H. *et al.* Myocardial Perfusion During Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition or -Blockade in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* **44**, 465–470 (2004).
106. Akinboboye, O. O., Chou, R.-L. & Bergmann, S. R. Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin

- antagonists: a comparison of lisinopril and losartan. *J. Am. Coll. Cardiol.* **40**, 703–9 (2002).
107. Camici, P. G. & Crea, F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* **356**, 830–840 (2007).
 108. Czernin, J. *et al.* Effect of Acute and Long-term Smoking on Myocardial Blood Flow and Flow Reserve. *Circulation* **91**, 2891–2897 (1995).
 109. Dayanikli, F. *et al.* Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* **90**, 808–817 (1994).
 110. Gould, K. L. *et al.* Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. *Circulation* **89**, 1530–8 (1994).
 111. Czernin, J. *et al.* Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* **92**, 197–204 (1995).
 112. Nitenberg, A. *et al.* Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* **42**, 1017–1025 (1993).
 113. Yokoyama, I. *et al.* Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30**, 1472–1477 (1997).
 114. Pitkänen, O. P. *et al.* Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* **47**, 248–254 (1998).
 115. Di Carli, M. F., Janisse, J., Grunberger, G. & Ager, J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 1387–1393 (2003).
 116. Laine, H. *et al.* Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **32**, 147–153 (1998).
 117. Ong, P. *et al.* Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin. Res. Cardiol.* **101**, 673–681 (2012).
 118. Matsuda, K. *et al.* Response of the left anterior descending coronary artery to acetylcholine in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* **92**, 1394–8 (2003).



119. Kaski, J. C. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* **109**, 568–72 (2004).
120. Lanza, G. a. *et al.* Relation Between Stress-Induced Myocardial Perfusion Defects on Cardiovascular Magnetic Resonance and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Cardiac Syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 466–472 (2008).
121. Lanza, G. A. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* **93**, 159–166 (2007).
122. Kaski, J. C., Crea, F., Nihoyannopoulos, P., Hackett, D. & Maseri, A. Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am. J. Cardiol.* **58**, 1242–1247 (1986).
123. Kaul, S. *et al.* Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am. J. Cardiol.* **57**, 509–512 (1986).
124. Masci, P. G., Laclaustra, M., Lara, J. G. & Kaski, J. C. Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and Myocardial Perfusion in Patients With Cardiac Syndrome X. *Am. J. Cardiol.* **95**, 1478–1480 (2005).
125. Egashira, K. *et al.* Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N. Engl. J. Med.* **328**, 1659–1664 (1993).
126. Erbel, R. *et al.* Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur. Heart J.* **17**, 880–9 (1996).
127. Chauhan, A., Mullins, P. A., Taylor, G., Petch, M. C. & Schofield, P. M. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur. Heart J.* **18**, 60–68 (1997).
128. Chen, J.-W., Hsu, N.-W., Wu, T.-C., Lin, S.-J. & Chang, M.-S. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am. J. Cardiol.* **90**, 974–82 (2002).
129. Bøttcher, M., Botker, H. E., Sonne, H., Nielsen, T. T. & Czernin, J. *Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X.* *Circulation* **99**, (1999).



130. Camici, P. *et al.* Coronary hemodynamics and myocardial metabolism during and after pacing stress in normal humans. *Am. J. Physiol.* **257**, E309–E317 (1989).
131. Nihoyannopoulos, P., Kaski, J. C., Crake, T. & Maseri, A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J. Am. Coll. Cardiol.* **18**, 1463–1470 (1991).
132. Cannon, R. O., Camici, P. G. & Epstein, S. E. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* **85**, 883–92 (1992).
133. Holdright, D. R. *et al.* Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br. Heart J.* **70**, 513–519 (1993).
134. Rosen, S. D. *et al.* Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* **90**, 50–60 (1994).
135. Arroyo-Espliguero, R. *et al.* Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur. Heart J.* **24**, 2006–2011 (2003).
136. Cosin-Sales, J. *et al.* C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41**, 1468–1474 (2003).
137. Hoffmann, E., Assennato, P., Donatelli, M., Colletti, I. & Valenti, T. M. Plasma endothelin-1 levels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am. Heart J.* **135**, 684–688 (1998).
138. Desideri, G. *et al.* Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* **102**, 2359–64 (2000).
139. Kolasińska-Kloch, W., Leśniak, W., Kieć-Wilk, B. & Malczewska-Malec, M. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **62**, 7–13 (2002).
140. Lin, C.-P., Lin, W.-T., Leu, H.-B., Wu, T.-C. & Chen, J.-W. Differential mononuclear cell activity and endothelial inflammation in coronary artery disease and cardiac syndrome X. *Int. J. Cardiol.* **89**, 53–62 (2003).
141. Ross, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* **340**, 115–26 (1999).
142. Libby, P. & Pasterkamp, G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur. Heart J.* (2015). doi:10.1093/eurheartj/ehv349

143. Manzi, S. *et al.* Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 408–15 (1997).
144. Abou-Raya, S., Abou-Raya, A., Naim, A. & Abuelkheir, H. Chronic inflammatory autoimmune disorders and atherosclerosis. in *Annals of the New York Academy of Sciences* **1107**, 56–67 (2007).
145. Gonzalez-Juanatey, C. *et al.* Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)*. **82**, 407–413 (2003).
146. Selzer, F. *et al.* Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **50**, 151–9 (2004).
147. Kumeda, Y. *et al.* Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **46**, 1489–1497 (2002).
148. El-Magadmi, M. *et al.* Systemic lupus erythematosus: An independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* **110**, 399–404 (2004).
149. Sattar, N., McCarey, D. W., Capell, H. & McInnes, I. B. Explaining How ‘High-Grade’ Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation* **108**, 2957–2963 (2003).
150. Willerson, J. T. & Ridker, P. M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* **109**, 112–10 (2004).
151. Gonzalez-Juanatey, C. *et al.* Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis and rheumatism* **51**, (2004).
152. Wright, S. A. *et al.* Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **26**, 2281–7 (2006).
153. Hirata, K. *et al.* Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **56**, 1904–9 (2007).
154. Ciftci, O. *et al.* Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* **198**, 332–337 (2008).



155. Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31–41 (1976).
156. Gould, K. L. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC. Cardiovasc. Imaging* **2**, 1009–1023 (2009).
157. Libby, P., Ridker, P. M. & Hansson, G. K. Inflammation in Atherosclerosis. From Pathophysiology to Practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 2129–38 (2009).
158. Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E. & Cook, N. R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1557–65 (2002).
159. Kaptoge, S. *et al.* Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* **35**, 578–89 (2014).
160. Kaptoge, S. *et al.* C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet (London, England)* **375**, 132–40 (2010).
161. Ziadi, M. C. *et al.* Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, 740–8 (2011).
162. Murthy, V. L. *et al.* Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* **124**, 2215–24 (2011).
163. Fukushima, K. *et al.* Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical ⁸²Rb PET perfusion imaging. *J. Nucl. Med.* **52**, 726–32 (2011).
164. Bøttcher, M. *et al.* Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation* **103**, 1109–14 (2001).
165. Wong, M. *et al.* Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.* **48**, 81–9 (2003).
166. Selzer, F. *et al.* Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* **37**, 1075–1082 (2001).



167. Carotti, M. *et al.* [Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness]. *Reumatismo* **59**, 38–49
168. Thompson, T. *et al.* Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **58**, 835–42 (2008).
169. Libby, P., Ridker, P. M. & Hansson, G. K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* **473**, 317–25 (2011).
170. Del Rincón, I. D., Williams, K., Stern, M. P., Freeman, G. L. & Escalante, A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* **44**, 2737–45 (2001).
171. Asanuma, Y. *et al.* Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **349**, 2407–15 (2003).
172. Roman, M. J. *et al.* Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **349**, 2399–406 (2003).
173. Mason, J. C. & Libby, P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. doi:10.1093/eurheartj/ehu403
174. Dregan, A., Charlton, J., Chowienczyk, P. & Gulliford, M. C. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* **130**, 837–44 (2014).
175. Kitas, G. D. & Gabriel, S. E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 8–14 (2011).
176. Ishimori, M. L. *et al.* Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc. Imaging* (2011). doi:10.1016/j.jcmg.2010.09.019
177. Pennell, D. J. & Keenan, N. G. Coronary microvascular dysfunction in systemic lupus erythematosus identified by CMR imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* (2011). doi:10.1016/j.jcmg.2010.11.007
178. Ntusi, N. A. B. *et al.* Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc. Imaging* **8**, 526–536 (2015).



179. Inoue, E., Yamanaka, H., Hara, M., Tomatsu, T. & Kamatani, N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 407–409 (2007).
180. Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D. & Chang, C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* **35**, 630–40 (1992).
181. Esdaile, J. M. *et al.* Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **44**, 2331–2337 (2001).
182. Svenungsson, E. *et al.* Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* **104**, 1887–93 (2001).
183. Schmidt, D., Goronzy, J. J. & Weyand, C. M. CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J. Clin. Invest.* **97**, 2027–2037 (1996).
184. Gerli, R. CD4+CD28- T Lymphocytes Contribute to Early Atherosclerotic Damage in Rheumatoid Arthritis Patients. *Circulation* **109**, 2744–2748 (2004).
185. Hall, F. C. & Dalbeth, N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)*. **44**, 1473–82 (2005).
186. Raza, K. *et al.* Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation* **102**, 1470–2 (2000).
187. Hürlimann, D. *et al.* Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* **106**, 2184–7 (2002).
188. Dixon, W. G. *et al.* Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* **56**, 2905–2912 (2007).
189. Hermann, F. *et al.* Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **45**, 461–4 (2005).
190. Flammer, A. J. *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation* **117**, 2262–9 (2008).



191. Mäki-Petäjä, K. M. *et al.* Ezetimibe and Simvastatin Reduce Inflammation, Disease Activity, and Aortic Stiffness and Improve Endothelial Function in Rheumatoid Arthritis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 852–858 (2007).
192. Choi, H. K., Hernán, M. A., Seeger, J. D., Robins, J. M. & Wolfe, F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet (London, England)* **359**, 1173–7 (2002).
193. Romero, F. *et al.* Mycophenolate mofetil treatment reduces cholesterol-induced atherosclerosis in the rabbit. *Atherosclerosis* **152**, 127–33 (2000).
194. Recio-Mayoral, A. *et al.* Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur. Heart J.* **30**, 1837–1843 (2009).
195. Brush, J. E. *et al.* Angina Due to Coronary Microvascular Disease in Hypertensive Patients without Left Ventricular Hypertrophy. *N. Engl. J. Med.* **319**, 1302–1307 (1988).
196. Gimelli, A. *et al.* Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **31**, 366–73 (1998).
197. Rubinshtein, R. *et al.* Coronary microcirculatory vasodilator function in relation to risk factors among patients without obstructive coronary disease and low to intermediate Framingham score. *Eur. Heart J.* **31**, 936–42 (2010).
198. Cox, I. D. *et al.* Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J. Am. Coll. Cardiol.* **34**, 455–60 (1999).
199. Bøtker, H. E. *et al.* Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet (London, England)* **342**, 136–40 (1993).
200. Kaski, J. C. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovascular Research* **53**, 620–626 (2002).
201. Kaski, J. C. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* **92 Suppl 3**, iii5–i9 (2006).
202. Rosano, G. M. *et al.* Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur. Heart J.* **16**, 610–4 (1995).
203. Zouridakis, E., Avanzas, P., Arroyo-Espliguero, R., Fredericks, S. & Kaski, J. C. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease



- progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* **110**, 1747–1753 (2004).
204. Arroyo-Espliguero, R. *et al.* C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Hear. J* **25**, 401–408 (2004).
 205. Cannon, R. O., Watson, R. M., Rosing, D. R. & Epstein, S. E. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1**, 1359–73 (1983).
 206. Crea, F. & Lanza, G. A. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* **90**, 457–63 (2004).
 207. Motz, W. *et al.* Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am. J. Cardiol.* **68**, 996–1003 (1991).
 208. Camici, P. G. *et al.* Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* **86**, 179–186 (1992).
 209. Teragawa, H. *et al.* Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart* **90**, 750–4 (2004).
 210. Glynn, R. J., MacFadyen, J. G. & Ridker, P. M. Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study. *Clin. Chem.* **55**, 305–12 (2009).
 211. Ong, P. *et al.* High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* **59**, 655–662 (2012).



Anexo

Artículos publicados relacionados con la Tesis Doctoral

1.- Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients.

Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC.

Atherosclerosis. 2011 Jun;216(2):446-51.

Abstratc:

Background: Cardiovascular morbidity and mortality are high in chronic kidney disease (CKD) patients compared to the general population. Systemic inflammation may contribute to endothelial dysfunction and accelerated atherosclerosis in CKD patients. We assessed the relationship among, endothelial dysfunction, early atherosclerosis and inflammation in predialysis, dialysis and post kidney-transplantation CKD patients.

Methods and results: We studied 76 consecutive CKD patients; 38 predialysis, 18 haemodialysis and 22 kidney-transplant patients. A group of 65 age and gender matched controls were also studied. In both patients and controls, high-sensitivity C-reactive protein (CRP) levels, systemic endothelial function (brachial artery flow mediated dilation, FMD,%) and carotid artery intima-media thickness (IMT, mm) were measured. CKD patients had increased CRP levels (3.7 [1.0-6.0]mg/L vs 1.0 [0.5-2.1]mg/L; $p<0.001$), reduced FMD (2.2 [1.0-4.0] vs 5.6 [4.4-7.1]; $p<0.001$) and increased IMT (0.82 ± 0.21 vs 0.67 ± 0.16 ; $p<0.001$) values compared to controls. In CKD patients, a significant negative correlation was found between CRP levels and FMD responses ($r=-0.51$; $p<0.001$) while a significant positive correlation was found between CRP and IMT values ($r=0.50$; $p<0.001$). Increased CRP levels were an independent predictor of both abnormal FMD and IMT after adjusting for age, systolic and diastolic BP and total cholesterol. Compared with predialysis and kidney-transplant patients, haemodialysis subjects had significantly lower FMD and higher CRP and IMT values.

Conclusions: CKD patients taken together have a higher inflammatory status compared to controls. Abnormal FMD responses and IMT values are more commonly found in dialysis patients. Our findings suggest that endothelial dysfunction and atherosclerotic changes correlate with inflammation.



2.-Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris.

Estévez-Loureiro R, **Recio-Mayoral** A, Sieira-Rodríguez-Moret JA, Trallero-Araguás E, Kaski JC.

Atherosclerosis. 2009 Dec;207(2):514-8.

Abstract

Background: Left ventricular ejection fraction (LVEF) is the strongest predictor of survival in patients with chronic stable angina (CSA). Inflammation plays a key role in the pathogenesis of atherosclerosis and an enhanced inflammatory status has a negative impact on patient outcome. It is not known whether a relationship exists between inflammation and LV function in patients with CSA. We therefore sought to investigate whether C reactive protein (CRP) and neopterin correlate with LV dysfunction in patients with CSA.

Methods: We assessed 181 patients with CSA who underwent diagnostic coronary angiography in our institution. High-sensitivity CRP and neopterin serum concentrations were measured immediately before angiography.

Results: Baseline neopterin levels - but not CRP - showed a significant inverse correlation with LVEF ($r=-0.222$; $p=0.003$ and $r=-0.097$; $p=0.194$, respectively). After adjustment for relevant confounders which included, among others, the extent and severity of coronary disease, neopterin was found to be independently associated with LVEF (B -2.36, CI 95% -4.560 to -0.176, $p=0.034$). Moreover, high neopterin levels were an independent predictor of LV dysfunction (LVEF <45%) (OR, 8.52, CI 95% 1.10-65.64; $p=0.040$). Receiver operating characteristic analysis for neopterin showed an area under the curve of 0.736 (CI 95% 0.59-0.87, $p<0.009$) for prediction of LV dysfunction.

Conclusions: Increased serum neopterin concentrations inversely correlate with LVEF values and high neopterin levels are a predictor of LV dysfunction in patients with CSA, irrespective of the extent and severity of coronary artery disease. Neopterin may thus be clinically useful for patient risk stratification.

