

# RELACIÓN ENTRE REACTIVIDAD FLUJO DE ARTERIA BRAQUIAL Y SCORE DE RIESGO DE FRAMINGHAM COMO MARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Dr. Víctor Herrera Tanaka\*; Dr. Carlos Chavez Ayala\*\*

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Determinar la relación entre el score de Framingham (SF) y disfunción endotelial (DE) medida por reactividad de flujo braquial (RFB). Objetivos específicos: determinar la prevalencia de DE y el SF, determinar la RFB mediante ultrasonografía no invasiva.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio prospectivo, analítico. Los sujetos de estudio fueron pacientes que acudieron al Servicio de Cardiología del Hospital Carrión durante febrero a mayo de 2006. Criterios de inclusión: edad 25-80 años, cumplir con requerimientos para test de Framingham, consentimiento informado. Criterios de exclusión: no suspensión medicación vasodilatadora 72 horas, no estar en ayunas, haber ingerido cafeína, consumido cigarrillos menos de 4 horas antes del estudio o inestabilidad hemodinámica. Las variables de entrada: SF, edad, sexo, HDL, LDL, tabaquismo, diabetes mellitus, presión arterial, peso y talla. Las variables de salida: variación de diámetro de arteria braquial (VDB). Con ultrasonografía en modo B se midió la VDB al aplicar estrés mecánico. Se definió DE a un test con VDB  $\leq 5\%$ . Se utilizaron las pruebas t de Student, chi-cuadrado y análisis de correlación bivariado.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 72 pacientes, 68% fueron mujeres, edad promedio 64.9 años (DS  $\pm 11.4$ ), el promedio de IMC fue de 27.82 Kg/m<sup>2</sup> (DS 4.49). La prevalencia de DE fue 45.8%. El SF fue de 27.7%, 37.5% y 34.7%, alto, moderadamente alto y moderado riesgo, respectivamente. Se encontró correlación entre la VDB, medida por el test de RFB, y el SF con un  $r = -0.495$ , significación de 0.01. A mayor score de riesgo menor

VDB, por lo tanto, mayor DE. La DE en sujetos con alto riesgo ( $>20\%$  riesgo a 10 años), moderadamente alto riesgo (10-20%) y riesgo moderado ( $<10\%$ ) fue de 75%, 55.6% y 12%, respectivamente,  $p < 0.001$ .

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de DE medida por RFB en la población de estudio fue de 45,8%. El 56% de sujetos se encuentra en riesgo alto o moderadamente alto. Existe correlación entre la VDB y el SF.

**Palabras clave.** Disfunción endotelial, Reactividad de flujo en arteria braquial, Factores de riesgo Cardiovascular, Score de Framingham, Ultrasonografía Vascular.

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** Determine the relation between Framingham Score (SF) and Endothelial Dysfunction (DE) by measurement the braquial flow reactivity (RFB). Secondary Objectives: Determine the prevalence of DE, and SF, RFB using non invasive ultrasonography.

**MATERIAL AND METHODS:** Analytic prospective study. Patients went to Carrion`s Hospital Cardiology Service during February a May 2006. Inclusion criteria: 25-80 years, the requirements Framingham Score, informed of the consent. Exclusion criteria: suspension of antihypertensive drugs  $< 72$  hours, not fast, ingested caffeine, smoke  $< 4$  hours before the beginning of the study or hemodynamic instability. The Input variables: SF, age, the sex, HDL, LDL, smoke, Diabetes Mellitus, arterial pressure, weight and height. The Output variable: the brachial artery diameter variation (VDB). Mode B ultrasonography was used to measure the VDB when applying mechanical stress. Endothelial Dysfunction was defined  $\leq 5\%$  VDB. Student test, chi-square and bivariado correlation analysis was used.

**RESULTS:** 72 patients, 68% women, 64.9 years

---

(\*): Cardiólogo. Hospital Alberto Sabogal S. Essalud

(\*\*): Cardiólogo. Hospital Daniel Alcides Carrión.

average ( $DS \pm 11.4$ ), mass index was  $27.82 \text{ Kg/m}^2$  ( $DS 4.49$ ). The DE prevalence 45.8%. SF was 27.7%, 37.5% and 34.7%, high, moderate high and moderate risk, respectively. The correlations of VDB measured by RFB and SF was  $r = -0.495$ ,  $p = 0.01$ . High score correspondences a low VDB, then correspond a DE. The DE prevalence in high risk ( $>20\%$  risks a 10 years), moderate high (10-20%) and moderate risk ( $<10\%$ ) was of 75%, 55.6% and 12%, the respectively,  $p < 0.001$ .

**CONCLUSION:** the prevalence of DE measured by the RFB in the population of the study was 45,8%. 56% of the subjets was in moderate high risk. There is a correlation between VDB and SF.

The key of Words. Endothelial Dysfunction, Brachial artery flow reactivity, Cardiovascular risk factors, Framingham's Score, Vascular Ultrasonography.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares poseen alta morbimortalidad. La cardiopatía isquémica es la primera causa individual de muerte en varones y la tercera en mujeres. Parte de estas muertes podrían evitarse con una óptima prevención dirigida a identificar para luego disminuir la incidencia de cardiopatía isquémica mediante la aplicación de un tratamiento precoz que redujera el riesgo coronario actuando sobre la totalidad de factores de riesgo cardiovascular (1).

Los factores de riesgo cardiovascular aceptados en el último consenso de Comité Conjunto americano de prevención, detección y tratamiento de hipertensión arterial (VII Reporte) (2) son: Hipertensión arterial, tabaquismo, Obesidad ( $\text{IMC} \geq 30$ ), Sedentarismo, dislipidemia, diabetes mellitus, microalbumiuria o filtración glomerular estimada  $< 60 \text{ ml/min}$ , edad  $> 55$  en hombre ó  $> 65$  en mujeres e historia de enfermedad cardiovascular prematura en hombres  $< 55$  años o mujeres  $< 65$  años; sin embargo, existen algunos factores de riesgo emergentes difíciles de evaluar en la práctica diaria.

La valoración más utilizada en la actualidad para evaluar riesgo cardiovascular es la de Framingham (3), que estima el riesgo a 10 años siendo diferente según sexo. Toma en cuenta otras variables como edad, LDL, HDL, presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo y diabetes estimando la probabilidad de muerte. Se han reportado tests para evaluar riesgo cardiovascular en varias poblaciones considerando las diferencias étnicas de cada una de ellas; sin embargo no son de uso común. (1,4)

El endotelio es un órgano endocrino y paracrino con funciones mecánica, anticoagulante y antiinflamatoria,

que son de vital importancia para el sistema cardiovascular. Dentro de su función metabólica el endotelio interviene en la secreción de sustancias para metabolismo plasmático (lipoprotein lipasas, receptores de LDL), sustancias vasoconstrictoras (endotelinas, enzima convertidora de angiotensina, factor contráctil derivado del endotelio) y vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina I). Así mismo, interviene en la coagulación con agentes procoagulantes (factor tisular, citoquinas, factores de coagulación, factor activador de plaquetas, etc) y fibrinolíticas (Heparan like, tPA, activador del plasminogeno, prostaciclina, trombomodulina, etc.). Además genera sustancias necesarias para su estructura (colágeno, fibronectina, glucosaminglicanos, elastina) y remodelación (metaloproteinasas, heparans, factores de crecimiento).

Es el adecuado balance entre los procoagulantes y fibrinolíticos, así como la carga negativa endotelial, la que le otorgan su función anticoagulante.

Regula el flujo de macromoléculas al intravascular debido a su función barrera. Esta función es regulada por los denominados tight junctions (uniones fuertes), canales y la fase lipídica de la membrana.

La función antiinflamatoria es de gran relevancia, ya que muchas de las sustancias mencionadas además poseen capacidad de barrer radicales libres. El endotelio posee además, interrelación con el sistema inmune debido a que genera sustancias quimiotácticas y receptores para numerosas células inmunes.

Por lo tanto, un endotelio normofuncionante inhibe la adhesión plaquetaria y leucocitaria, promueve la fibrinólisis y la vasodilatación, así como controla el estrés de pared.

Si se torna disfuncionante será procoagulante, promoverá la adhesión leucocitaria, genera entonces inflamación y habrá vasconstricción. (5)

El óxido nítrico es un potente vasodilatador endógeno, que es secretado por el endotelio en respuesta a varios estímulos químicos y físicos, como el estrés de pared o el incremento de flujo sanguíneo. La biodisponibilidad del óxido nítrico es reducida en estados prooxidantes, como cuando existen factores de riesgo cardiovascular y en enfermedad cardiovascular. El incremento de estrés de pared o de flujo sanguíneo a través del endotelio provee un potente estímulo para liberación de óxido nítrico, que causa relajación del músculo liso vascular (6). Esta respuesta puede ser evaluada ultrasonográficamente en arteria braquial traduciendo la función vascular.

La magnitud y duración de exposición a factores de riesgo cardiovascular llevan a injuria vascular, inflamación y estrés mecánico, es decir a disfunción endotelial, que se traducen en un estado procoagulante, proinflamatorio y vasoconstrictivo (7). Furchgott y Zawadzki en 1980

fueron los primeros que demostraron que el endotelio injuriado respondía paradójicamente a un potente vasodilatador, la acetilcolina (8,9)

Existen varios métodos y formas para evaluar disfunción endotelial; sin embargo, muchos de ellos son invasivos, indirectos o costosos, de poca aplicabilidad en nuestro medio. La ultrasonografía de vasoreactividad de flujo de arteria braquial es un método no invasivo para investigar la función endotelial. (11-14) Ésta evalúa la respuesta vasodilatadora del endotelio luego del estrés mecánico aplicado a la arteria braquial al insuflar el manguito del tensiómetro. Un endotelio normofuncionante tendría la reserva de sustancias vasodilatadoras suficientes para producir una vasodilatación adecuada pos-estimulo, mientras que, un endotelio disfuncionante tendría un desbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, a favor de las primeras.(15)

Haurei en España y Valenzuela en Perú aplicaron el test de vasoreactividad de arteria Braquial encontrando una prevalencia de 70% y 45.8% respectivamente. (11, 16).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Objetivos de la Investigación

#### *Objetivo general*

Determinar si existe relación entre el score de riesgo de Framingham y disfunción endotelial medida por reactividad flujo braquial.

#### *Objetivos específicos.*

Determinar la prevalencia de disfunción endotelial en la población en estudio.

Determinar la reactividad de flujo de arteria braquial en la población en estudio mediante un método no invasivo ultrasonográfico

Determinar el score de riesgo de Framingham en la población en estudio.

Determinar la asociación entre score de riesgo de Framingham y disfunción endotelial medida por reactividad flujo braquial.

Evaluar la aplicabilidad de la prueba de reactividad braquial en un Servicio de Ecocardiografía.

### Tipo de Estudio

Descriptivo exploratorio.

### Diseño de Investigación

Prospectivo, analítico.

### Muestra de Estudio

Los sujetos de estudio fueron pacientes que acudieron al Servicio de Cardiología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, durante febrero a mayo de 2006 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

### Criterios de Inclusión y Exclusión

**Criterios de inclusión:** edad entre 25-80 años, cumplir con requerimientos mínimos para completar test de Framingham (dosaje de LDL, HDL y de glicemia en ayunas de < 3 meses de antigüedad), firmar consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:** imposibilidad de suspender medicación vasodilatadora por lo menos 72 horas antes del estudio, no estar en ayunas, haber ingerido cafeína, consumido cigarros menos de cuatro horas antes del estudio, inestabilidad hemodinámica, enfermedad coronaria aguda o antecedente quirúrgico en arteria braquial.

### Variables de Estudio

Las variables se dividieron en: variables de entrada y variable de salida. Siendo las primeras: Score de Framingham, edad, sexo, HDL, LDL, tabaquismo, diabetes mellitus, presión arterial, peso y talla. La variable de salida fue: variación de diámetro de arteria braquial. Se calculó el score de riesgo de Framingham a 10 años. Dividiéndose los grupos en tres categorías: alto riesgo (por encima de 20% de mortalidad a 10 años), moderadamente alto riesgo (10-20% mortalidad a 10 años) y de moderado riesgo (< 10%). (17).

**ESTUDIO DE FUNCIÓN ENDOTELIAL.** El estudio de función endotelial se realizó mediante ultrasonografía de la arteria braquial por un cardiólogo ecocardiografista. Se utilizó un ecocardiógrafo marca Phillips modelo Envisor C con transductor vascular multifrecuencia de 5-12 mHz. En decúbito supino y con electrocardiograma de superficie se colocó el miembro superior en extensión 80-90° con el manguito de tensiómetro a 1-2 cm de fosa antecubital. En modo B se midió, coincidiendo con la onda R del ECG de superficie, la distancia entre la interfase adventicia-media de pared anterior y posterior de arteria braquial antes y un minuto después de insuflar el tensiómetro hasta 250 mmHg ó 50mmHg por encima de PAS máxima por 4-5 min(6,18). Se definió disfunción endotelial a un test con variación de vasodilatación de arteria braquial  $\leq 5\%$  (11,12).

### Procedimiento Estadístico

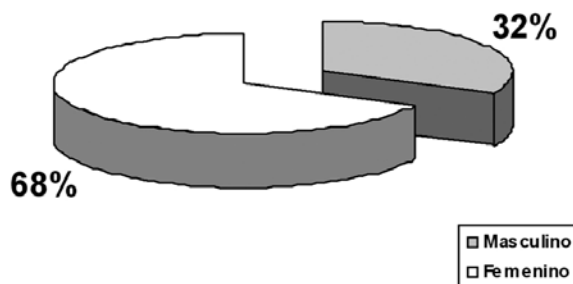
Las variables continuas se analizaron a través de la prueba t de Student, y las categóricas mediante la prueba de chi-cuadrado. Se consideró como significativa un valor de probabilidad (p) < de 0.05. La correlación se buscó a través del análisis bivariado de Spearman. Se utilizó los paquetes informáticos SPSS 12.0 y EPI info 2000.

**RESULTADOS**

Se reclutaron 80 pacientes de los cuales 2 fueron excluidos porque no suspendieron su medicación antihipertensiva, y 6 debido a que no cumplían con los requerimientos básicos para realizar el score de Framingham.

Se estudiaron 72 pacientes de los cuales 49 fueron de mujeres (68%) y 23 varones (32%), la edad promedio fue de 64.9 años (DS ±11.4), el promedio de índice de masa corporal (IMC) fue de 27.82 Kg/m<sup>2</sup> (DS 4.49) (Fig I y tabla I). El 31% eran hipertensos, 5% diabéticos, 6% tabaquistas y 23% dislipidémicos.

**Fig I. Población según sexo**



**TABLA I. Edad e índice de masa corporal (IMC)**

	N°	Mínima	Máxima	Promedio	DS
Edad (años)	72	41	95	64.9	11.38
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	72	18.1	39.4	27.83	4.49

La prevalencia de disfunción endotelial fue de 45.8% (33 pacientes).

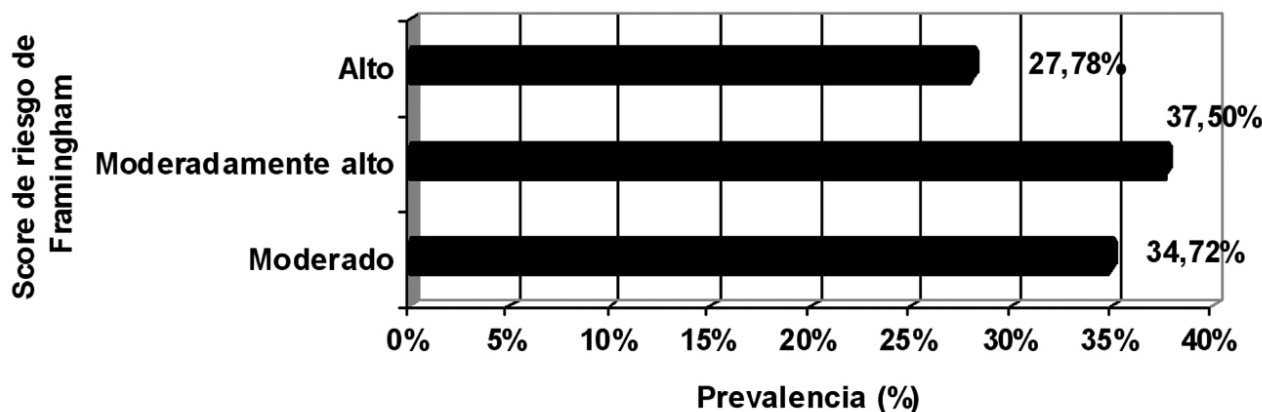
El score de Framingham promedio de la población estudiada fue de 15.1% con una desviación estándar de 8.788. La variación promedio de diámetro de arteria braquial fue de 26.1% (DS 7.18). (Tabla II).

**TABLA II. Score de Riesgo Framingham y Variación de diámetro de arteria braquial.**

	N°	Mínima	Máxima	Promedio	DS
Score Framingham (%)	72	3	33	15.1	8.79
Variación diámetro arteria braquial (%)	72	-16.9	26.1	6.49	7.18

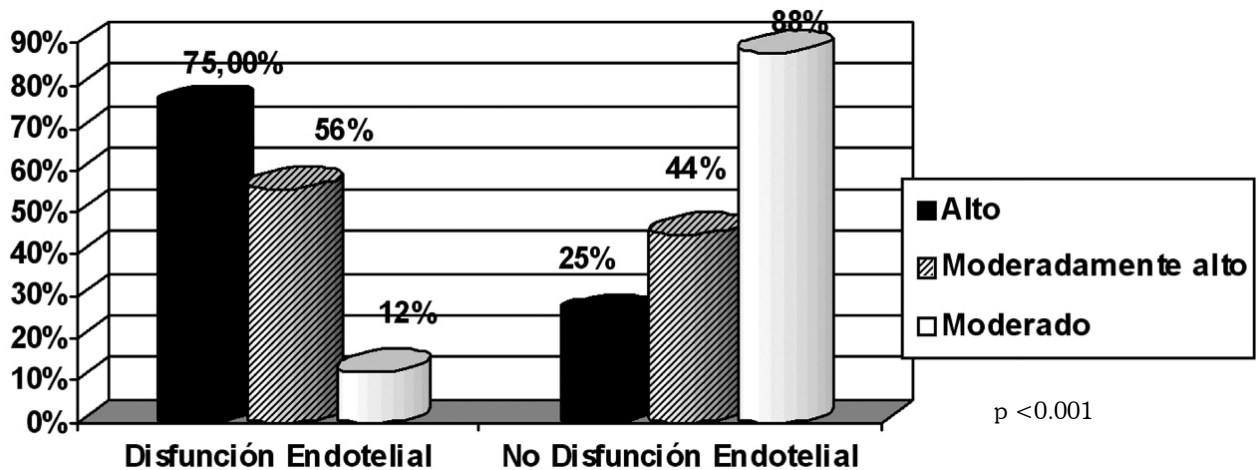
La distribución por categorías de riesgo según el score de Framingham fue de 27.7%, 37.5% y 34.7% para el score de alto riesgo, moderadamente alto y moderado riesgo, respectivamente. (Fig II).

**Fig II. Prevalencia score de Riesgo de Framingham por categorías**



La disfunción endotelial en el grupo compuesto por pacientes de alto riesgo (>20% riesgo a 10 años), moderadamente alto riesgo (10-20% riesgo a 10 años) y riesgo moderado (<10% riesgo a 10 años) fue de 75%, 55.6% y 12%, respectivamente, con una significancia estadística de 0.001. (Fig III).

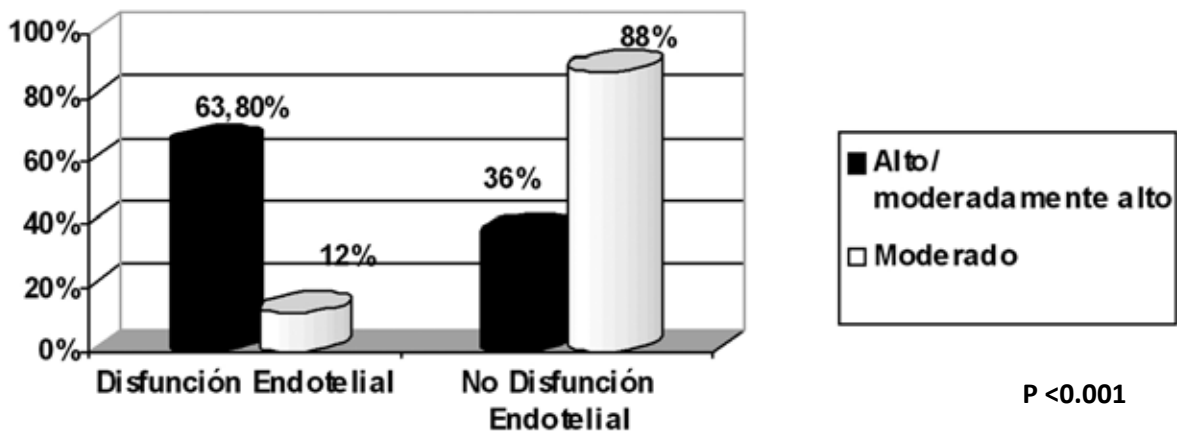
**Fig III. Relación de score de riesgo alto, moderadamente alto y moderado con disfunción endotelial (variación de diámetro de arteria braquial ≤5).**

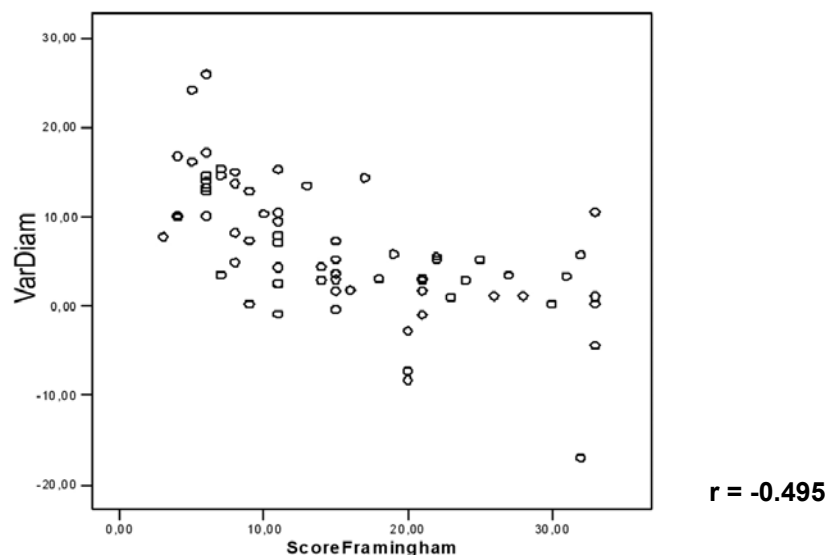


Al comparar subgrupos se encontró mayor prevalencia de disfunción endotelial en el grupo compuesto por riesgo alto/moderadamente alto (10-20% de mortalidad a 10 años) con moderado (<10% de mortalidad a 10 años). (Fig IV). Mientras que no se demostró correlación con disfunción endotelial entre los grupos compuesto por alto y moderadamente alto riesgo con moderado riesgo.

Se encontró correlación entre la variación de diámetro de arteria braquial medida por el test de reactividad de arteria braquial y el score de riesgo de Framingham, con un coeficiente de correlación de -0.495 y con una significación de 0.01. (Fig V). A mayor score de riesgo menor variación de diámetro de arteria braquial, por lo tanto, mayor disfunción endotelial.

**Fig IV. Relación de score de riesgo alto/moderadamente alto con disfunción endotelial.**



**Fig V. Correlación de Spearman's: Score de riesgo de Framingham y variación de diámetro de arteria braquial**

El test de varoreactividad de arteria braquial es reproducible, rápido, de bajo costo y fácil aprendizaje por lo tanto aplicable en nuestro medio.

## DISCUSIÓN

En el siguiente estudio se reclutaron 80 pacientes, 8 de los cuales fueron excluidos, 6 debido a que no cumplieron con los criterios necesarios para realizar el score de Framingham y 2 por imposibilidad de suspender terapia antihipertensiva. Esta última razón podría dificultar la realización de la prueba en algunos sujetos hipertensos que tienen temor de suspender cualquier terapia antihipertensiva.

Existen diversas formas indirectas de calcular disfunción endotelial desde pruebas serológicas hasta procedimientos invasivos que son complicados y costosos; sin embargo, el estudio ultrasonográfico de vasoreactividad de arteria braquial no lo es, siendo fácilmente aplicable en estos casos. (15)

La disfunción endotelial es un fenómeno sistémico. Si se detecta en la arteria braquial estaría presente también en los demás lechos vasculares dentro de ellos el cardíaco, en las arterias coronarias, responsables de eventos cardiovasculares mayores. (5, 19,23). Existe reportes sobre la presencia de disfunción endotelial y daño miocárdico evaluado por perfusión miocárdica (13).

El endotelio se encuentra influenciado por varios factores que alteran su función, por lo que ninguna prueba es lo suficientemente potente para evaluar todas las variables intervinientes. Las pruebas funcionales como la de reactividad de arteria braquial integran estas variables, siendo en consecuencia, ideales.

La prevalencia de disfunción endotelial definida como dilatación de flujo arterial  $\leq 5\%$  es de 70% en España según Haurei y colaboradores (11). En nuestro trabajo fue de 45,8% similar a la encontrada en peruanos jóvenes con antecedente familiar de diabetes mellitus por Valenzuela y colaboradores (16).

El score de Framingham en promedio fue de  $15.1 \pm 8.79$  a 10 años, el 56% de los sujetos se encontró en grupo de riesgo alto y moderadamente alto datos similares encontrados en estudios epidemiológicos españoles (20), por lo tanto, el riesgo cardiovascular de la población en estudio es alto.

Existe correlación entre la variación del diámetro de arteria braquial medida con el test de vasoreactividad y el score de Riesgo de Framingham. La disfunción endotelial es explicada en un 25% por el score de Framingham, valor alto si se tiene en cuenta que solo se evalúa un test.

Existen diversos reportes sobre el efecto positivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de receptores de AT1 y las estatinas en la función endotelial. (21,22) Sin embargo, no se analizó el impacto sobre la función endotelial en el presente estudio.

Por ser reproducible, rápido, de bajo costo y de fácil aprendizaje se comprobó la aplicabilidad de este método diagnóstico. Técnicamente es factible realizarlo, sólo es necesario un ecocardiografo con un transductor vascular y un tensiómetro. Sin embargo, en el mundo como en nuestro medio existen pocos cardiólogos familiarizados y capacitados para realizar este test.

Por otro lado, las desventajas encontradas fueron la necesidad requerimientos especiales tales como el suspender la medicación antihipertensiva, el ayuno o la

prohibición de toda sustancia vasodilatadora, así como la dificultad de realizarla en pacientes agudamente enfermos. En nuestro medio, es poco aceptada la suspensión de la terapia antihipertensiva por los pacientes, debido al temor de efectos cardiovasculares, atribuyéndole en muchos casos sintomatología inespecífica como cefalea, visión borrosa, bochornos, etc.

En nuestro estudio no se reportó ninguna muerte ni evento cardiovascular mayor.

El test de reactividad de arteria braquial no sólo es aplicable en el diagnóstico de disfunción endotelial, sino sería útil como pronóstico, seguimiento y meta terapéutica.

## CONCLUSIONES

La presentación y el análisis de nuestros resultados nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

La prevalencia de disfunción endotelial medida por vasoreactividad de arteria braquial en la población de estudio es 45,8%.

La variación promedio del diámetro de arteria braquial fue de 6,49%  $\pm$  7,17.

EL score de Framingham promedio de la población fue 15.1  $\pm$  8.79.

Más de la mitad de la población estudiada, el 56%, se encuentra en riesgo alto o moderadamente alto de mortalidad a 10 años según el Score de Riesgo de Framingham.

Existe correlación entre la variación de diámetro de arteria braquial y el score de riesgo de Framingham ( $r = -0.495$ ).

## RECOMENDACIONES

Es ideal realizar el test de reactividad de arteria braquial en pacientes antes de iniciar cualquier plan terapéutico. Nos brinda información del estado basal del paciente y nos permite trazar un plan terapéutico. Así mismo, se evita la suspensión de cualquier terapia.

En pacientes con terapia antihipertensiva se debe asegurar el cumplimiento de su suspensión. Así mismo, es adecuado explicar detenidamente que ésta no causará sintomatología, pero si elevaría el riesgo cardiovascular si se extiende en el tiempo.

Evitar agentes externos como el frío extremo en los gabinetes de ecocardiografía, usualmente utilizado para conservar los equipos, debido a que éste podría alterar los resultados del test al producir vasoconstricción periférica.

Ampliar el presente estudio para analizar el impacto de los diversos agentes terapéuticos como los inhibidores ECA, los bloqueadores AT1 y las estatinas sobre la función endotelial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cristóbal, Joan. Ecuación de Framingham de Wilson y ecuación de REGICOR. Estudio comparativo. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(8):910-5
2. Chobanian. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint national Committee on prevention, detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7. *JAMA.* 2003; 289: 2560-2572
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
4. Eicher, Kalus. Prediction of First Coronary Events with the Framingham score: A Systematic Review. *American Heart Journal* 2007; 153:722-31.e8
5. Branwald 's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th Edition. 2005.
6. Correti et al. Guidelines for the Ultrasound Assesment of Endoyhelial-Depent Flow Mediated Vasodilation of the Braquial Artery. A report of The International Braquial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al for the REACH registry investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295:180-189.
8. Furchgott. Zawadzki. The Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-6
9. Ludmer et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *NEJM* 1986; 315:1046-51.
10. Marrugat. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2005;55:337-46
11. Haurie. Biochemical and cardiovascular determinants of altered flow-mediated brachial artery dilatation. *AHJ-may* 2005-vol. 18, no. 5
12. Corretti et al. Braquial artery Reactivity: Clinical Tool or Research Toy? *J Am Echocardiogr* 2004;17:693-6.
13. Giorgio Masci et al. Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and Myocardial Perfusion in Patients With Cardiac Syndrome X. *Am J Cardiol* 2005; 95:1478-1480.
14. Faulx et al. Detection of Endothelial Dysfunction with Braquial Artery Ultrasound Scanning. *Am Heart J* 2003; 943-51
15. Lavi Shahar. Smoking is Associated with Epicardial Coronary Endothelial Dysfunction and Elevated White Blood Cell Count in Patients with Chest Pain and Early Coronary Artery Disease. *Circulation* 2007; 115:2621-27.
16. Valderrama y colaboradores. Disfunción Endotelial en Adultos Jóvenes con y sin Antecedentes de Diabetes Mellitus 2. *Revista Peruana de Cardiología.* Vol. XXXI N° 3. Setiembre-diciembre 2005.
17. Grundy et al. NCEP Report. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.*2004; 110:227-239.
18. Aeschlimann et al. Ultrasound Braquial Artery Reactivity Testing: technical Considerations. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:697-9.
19. Canon et al. American College of Cardiology Key Data Elements and Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *Journal of The American Collage of Cardiology.* Vol. 38, No. 7, 2001.
20. Marrugat. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61
21. Todd, Anderson. Comparative Study of ACE Inhibition, Angiotensin II Antagonism, and Calcium Channel Blockade on Flow Mediated Vasodilation in Patients With Coronary Disease (BANFF Study). *Journal of The American College of Cardiology.* 2000; 35:60
22. Kuettne. Influence of coenzyme Q10 and cervastatin on the flow-mediated vasodilation of the brachial artery: results of the ENDOTACT study. *International Journal of Cardiology* 98 (2005) 413- 419
23. Jamrozik K et al. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke: a population-base case-control study on Perth, Western Australia. *Stroke.* 1994;25:51-9.