

PROBLEMAS RELEVANTES EN CARDIOLOGÍA, 2001

Angina microvascular y síndrome X

Juan Carlos Kaski y Ruth Pérez Fernández

Coronary Artery Disease Research Unit. Cardiological Sciences.
St. George's Hospital Medical School. Londres. Reino Unido.

El término síndrome X se emplea habitualmente para definir a un grupo de pacientes que presentan dolor torácico característico, depresión del segmento ST durante el esfuerzo y arterias coronarias angiográficamente normales. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la naturaleza de este síndrome son heterogéneos y, en ocasiones, controvertidos. Muchos datos apuntan a un posible origen isquémico de los síntomas, como la depresión del segmento ST durante los episodios de dolor precordial, los defectos transitorios de perfusión miocárdica, la producción transmucocárdica de lactato y otras evidencias objetivas, recientemente descritas. Sin embargo, la isquemia miocárdica sólo se ha podido demostrar en aproximadamente un 20-25% de los pacientes. En el presente artículo se expone la evidencia existente sobre el papel potencial que la isquemia miocárdica puede ejercer en la patogenia del síndrome X.

Palabras clave: *Síndrome X. Isquemia miocárdica. Coronarias normales. Endotelio. Enfermedad coronaria.*

Microvascular angina and syndrome X

Cardiac syndrome X defines patients with typical chest pain, transient ischaemic ST segment changes during effort and normal coronary angiograms. An ischaemic origin has been postulated for syndrome X since its description over 30 years ago. This has been based on the fact that patients with cardiac syndrome X have abnormal perfusion scans, a drop in both pH and oxygen saturation of the coronary sinus blood during chest pain and transmyocardial lactate production during stress testing. Moreover, nuclear magnetic resonance spectroscopy studies, demonstrated transient myocardial ischaemia in 20% of women with syndrome X. Microvascular endothelial dysfunction appears to be responsible for at least some of the abnormalities detected in the coronary circulation of patients with syndrome X («microvascular angina»). ET-1, a potent vasoconstrictor, is synthesised by endothelial cells and may be responsible for coronary flow abnormalities in microvascular angina. Plasma levels of ET-1 are significantly raised in patients with syndrome X, compared to normal controls and a significant relationship has been found between baseline ET levels and abnormal coronary vascular responses in patients with syndrome X. Several investigators, however, have questioned the existence of myocardial ischaemia in patients with cardiac syndrome X. Their arguments are mainly based on the fact that prognosis is good in these patients and that studies with stress echocardiography have consistently failed to show regional wall motion abnormalities, even in patients with typical ischaemic ECG changes. Controversy exists as to the causes of syndrome X and this article reviews the evidence in relation to myocardial ischaemia as a pathogenic mechanism in this syndrome.

Key words: *Syndrome X. Myocardial ischemia. Normal coronary arteries. Endothelium. Coronary artery disease.*

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, el 20-30% de los pacientes que son sometidos a una angiografía coronaria diagnóstica por presentar dolor torácico tienen arterias coronarias angiográficamente normales¹. Estos pacientes, que representan un grupo heterogéneo, suelen agruparse bajo

Correspondencia: Prof. J.C. Kaski.
Director Coronary Artery Disease Research Unit.
Cardiological Sciences. St. George's Hospital Medical School.
Cranmer Terrace. London SW17 0RE. Reino Unido.
Correo electrónico: jkaski@sghms.ac.uk

ABREVIATURAS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
 Ach: acetilcolina.
 ATP: adenosintrifosfato.
 BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.
 EAC: enfermedad arterial coronaria.
 ET: endotelina.
 ICAM-1: molécula-1 de adhesión intercelular.
 IVUS: ultrasonido intravascular.
 NO: óxido nítrico.
 RM: resonancia magnética.
 TEP: tomografía por emisión de positrones.
 SPECT: tomografía computarizada por emisión de positrones.
 VCAM-1: molécula-1 de adhesión vascular.

la denominación de síndrome X². El síndrome X cardiovascular, nombre originalmente propuesto por Kemp en 1973², identifica a aquellos pacientes que presentan un dolor torácico característico, una prueba de esfuerzo positiva y arterias coronarias angiográficamente normales^{3,4}. En ellos habitualmente se descarta la existencia de espasmo coronario, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión arterial y enfermedad cardíaca valvular^{3,4}. En 1981 Opherk et al⁵ observaron que estos pacientes presentaban alteraciones metabólicas características de isquemia miocárdica y la reserva coronaria se encontraba reducida. Posteriormente, Cannon y Epstein⁶ sugirieron que la presencia de una vasodilatación prearteriolar anormal de la microcirculación coronaria podría explicar los hallazgos clínicos en estos pacientes; por ello introdujeron, por primera vez, el término «angina microvascular». El síndrome X es una afección relativamente común, con una alta prevalencia en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas⁷. Aunque, en general, los pacientes con síndrome X presentan un excelente pronóstico a largo plazo^{4,8-10}, su calidad de vida se ve seriamente perjudicada por la frecuente recurrencia de episodios de dolor torácico¹¹. Los mecanismos fisiopatológicos (tabla 1) propuestos para explicar este síndrome son múltiples y controvertidos, como evidencian los resultados de diversos estudios llevados a cabo durante los últimos 30 años. Aunque algunos investigadores niegan la existencia de isquemia miocárdica como mecanismo patogénico en el síndrome X, numerosas evidencias sugieren que ésta ejerce un papel importante en este síndrome, al menos en una determinada proporción de pacientes (tabla 2). Este artículo resume la evidencia existente en el momento actual sobre el papel de la isquemia miocárdica en la génesis del síndrome X.

TABLA 1. Mecanismos patogénicos en el síndrome X cardiovascular

Extracardiácos
 Esofágicos (trastornos de la motilidad esofágica, reflujo gastroesofágico, alteraciones de la sensibilidad esofágica)
 Alteraciones musculoesqueléticas de la caja torácica
 Trastornos psicológicos
 Alteración de la percepción del dolor
 Isquemia miocárdica
 Anomalías de la microvasculatura («angina microvascular»)
 Disfunción endotelial
 Hiperreactividad coronaria (espasmo microvascular)
 Incremento del tono simpático
 Anomalías estructurales de la microvasculatura coronaria
 Constricción prearteriolar
 Mecanismos cardíacos de origen no isquémico
 Anormal liberación de potasio al intersticio miocárdico
 Deficiencia de estrógenos
 Anormal liberación de adenosina
 Liberación de péptidos endógenos (endotelina-1, NPY)
 Alteraciones del metabolismo cardíaco

TABLA 2. Evidencias de isquemia miocárdica en el síndrome X

Dolor torácico típico y depresión del segmento ST durante el ejercicio y en el Holter
 Defectos transitorios de perfusión miocárdica (escintigrafía con talio 201)
 Alteración de la función ventricular (radionúclidos)
 Respuesta vasodilatadora microvascular anormal, con producción de lactato, reducción de la saturación de oxígeno, disminución del pH y defectos de perfusión
 Alteraciones en la saturación de oxígeno en el seno coronario y en el pH con los episodios de dolor y cambios en el segmento ST
 Producción miocárdica de lactato, dienes conjugados e hidroperóxidos lipídicos
 Alteración del cociente fosfocreatina/ATP (RM espectroscopia)

ANGINA MICROVASCULAR E ISQUEMIA MIOCÁRDICA**Estudios con isótopos radiactivos y ecocardiográficos de la función ventricular**

La presencia de disfunción ventricular transitoria ha sido empleada como un marcador de isquemia miocárdica en la enfermedad arterial coronaria. Una considerable proporción de pacientes con angina y arterias coronarias normales también presentan alteraciones en la función ventricular sistólica durante el ejercicio¹²⁻¹⁵. Cannon et al¹⁵ estudiaron la relación entre los cambios en la función ventricular y el segmento ST durante el ejercicio y encontraron que el 35% de los pacientes sin cambios electrocardiográficos inducidos con el ejercicio presentaban alteraciones de la motilidad regional

(evaluada mediante ventriculografía con radionúclidos), mientras que el 53% de aquellos con cambios isquémicos del ST durante el esfuerzo presentaban un descenso de la fracción de eyección. Opherk et al⁸ observaron que sólo aquellos pacientes con síndrome X que presentaban BCRIHH en reposo o durante el ejercicio desarrollaban un deterioro de la fracción de eyección tras un período de seguimiento de 4 años. Kaski et al^{4,9} no detectaron un deterioro en la función ventricular en 97 de 99 pacientes con angina microvascular tras un período de seguimiento de 6,7 años.

Con respecto a los cambios agudos de la función ventricular durante el estrés, Nihoyannopoulos et al¹⁶, en un estudio llevado a cabo en 18 pacientes con síndrome X, no observaron anomalías en la motilidad regional evaluada mediante ecocardiografía de esfuerzo. En un estudio más reciente, tampoco hemos encontrado, en 33 pacientes con angina y arterias coronarias normales, alteraciones de la motilidad regional durante ecocardiografía con dobutamina, a pesar de la alta prevalencia de los defectos de perfusión hallados en sus escintigrafías¹⁷. Estos resultados sugieren que, posiblemente, la ecocardiografía de estrés con dobutamina presenta una baja sensibilidad para detectar la isquemia causada por disfunción microvascular.

Estudios de perfusión miocárdica con talio 201

Algunos estudios con radioisótopos han evidenciado la existencia de isquemia miocárdica en una alta proporción de pacientes con síndrome X¹⁸⁻²⁰. Distintos grupos de investigadores han demostrado la existencia de defectos transitorios de la perfusión miocárdica durante la escintigrafía con talio 201 (²⁰¹Tl), con anomalías en la captación y en el lavado del ²⁰¹Tl durante el test. Incluso en casos con imágenes de perfusión aparentemente normales, se ha demostrado que la mayoría de los pacientes tenían una menor captación y lavado de ²⁰¹Tl que los sujetos normales²¹. Los defectos de perfusión no ofrecen una evidencia directa de isquemia, y además, la interpretación de las imágenes SPECT puede resultar difícil por la aparición de problemas de atenuación mamaria en mujeres. Por otro lado, si se tiene en cuenta que el ²⁰¹Tl es captado por el miocardio de manera similar al potasio, una captación anormal de ²⁰¹Tl en la escintigrafía podría reflejar no sólo una hipoperfusión miocárdica, sino también una alteración en el transporte del isótopo radiactivo, secundaria a un funcionamiento anormal de la bomba de Na-K, en ausencia de isquemia miocárdica²²⁻²⁴. Fragasso et al²³ demostraron que la mayoría de los pacientes con síndrome X presentan un patrón de redistribución reversa del ²⁰¹Tl, es decir, un empeoramiento del patrón de perfusión observado en reposo con respecto al observado durante el ejercicio, lo cual sugiere la existencia de una perfusión miocárdica no homogénea en

estos pacientes^{23,24}. En un estudio importante, desde un punto de vista fisiopatológico, Zeiher et al²⁵ demostraron que en pacientes sin lesiones coronarias significativas existe una asociación entre la presencia de disfunción endotelial en la microvasculatura coronaria y la detección de defectos de perfusión miocárdicos inducidos con el ejercicio (evaluada mediante ²⁰¹Tl SPECT).

Evidencia metabólica de isquemia en el síndrome X

La demostración definitiva de isquemia miocárdica requiere la determinación de marcadores metabólicos, como el ATP intramiocárdico, la producción de lactato o la disminución del pH y/o de la saturación de oxígeno en el seno coronario. Sólo un reducido porcentaje de pacientes con síndrome X (10-40%)^{4,26-29} muestra una producción de lactato en el seno coronario o descenso en la saturación de oxígeno o del pH (20%)³⁰. Los datos disponibles sugieren que la producción de lactato se encuentra más aumentada entre los pacientes con síndrome X que presentan mayor depresión del ST durante la estimulación eléctrica atrial²⁹. Sin embargo, aunque la producción de lactato por el miocardio ha demostrado ser un marcador altamente específico de isquemia miocárdica, su sensibilidad es muy baja. Esto puede ser debido, por una parte, a que la producción de lactato termina tan pronto como la alteración isquémica es interrumpida, retornando los valores séricos de lactato rápidamente a la situación basal y, por otra, a que la existencia de múltiples pequeños focos de isquemia miocárdica, secundarios a una disfunción microvascular parcelar, pueden causar una muy limitada producción de lactato^{31,32}.

Para obviar estas limitaciones y permitir la identificación del origen isquémico del dolor en pacientes con angina microvascular, en los que la isquemia se origina en pequeños focos miocárdicos, se han propuesto nuevos marcadores metabólicos de isquemia miocárdica con más alta sensibilidad. Entre ellos se encuentran los lípidos hidroperoxidados (ROOH) y los dienes conjugados (CD). Estas moléculas intervienen en la cascada de la peroxidación de los lípidos, liberándose en gran cantidad y de forma sostenida por el tejido reperfundido tras la isquemia³³. Buffon et al³³ demostraron, en pacientes con síndrome X sometidos a estimulación eléctrica atrial, una liberación sostenida de productos de peroxidación lipídica detectable en el seno coronario, en grado similar a la obtenida tras una angioplastia realizada en pacientes con enfermedad coronaria. Este hallazgo apoya la teoría de la existencia de un sustrato isquémico en la angina microvascular. Es posible que estas moléculas sean mejores marcadores clínicos de isquemia miocárdica que el lactato, debido a que son liberados en mayor magnitud, más precozmente y su concentración se mantiene elevada

de manera más sostenida, lo que facilita su determinación en sangre.

En otro estudio reciente y de gran importancia, Buchthal et al³⁴ utilizaron como marcador metabólico para la identificación de isquemia miocárdica la relación entre el creatinfosfato y el ATP miocárdico, evaluado mediante resonancia magnética con P-31 (RM-P31 espectroscopia), en 35 mujeres hospitalizadas por presentar dolor torácico y arterias coronarias angiográficamente normales durante un test de ejercicio (*hand-grip test*). Estos autores observaron que el 20% de las pacientes con síndrome X presentaban una reducción en el valor de dicho cociente durante el ejercicio, lo que sugería la presencia de isquemia miocárdica. Como explicación del reducido porcentaje de pacientes en los que la isquemia fue objetivable, propusieron que la intensidad del ejercicio desarrollado fue insuficiente en muchos casos, para inducir una respuesta isquémica, o bien que la isquemia estuvo limitada al subendocardio o fue sólo parcelar, con lo cual su detección resultaría difícil. En cualquier caso, la proporción de pacientes con isquemia en este estudio concuerda con la obtenida previamente por otros investigadores.

Angina microvascular y disfunción endotelial

La demostración de una reducción de la reserva coronaria, observada en una alta proporción de pacientes con síndrome X, apoya la hipótesis de que la isquemia miocárdica ejerce un papel importante en la patogenia de este síndrome^{4-6,13,14,35-37}. Con el uso de la TEP para la valoración de la perfusión miocárdica en pacientes con síndrome X, Meeder et al³⁸ demostraron que en estos pacientes existía un flujo heterogéneo posiblemente asociado a un incremento del tono prearteriolar de los vasos coronarios, con una liberación compensatoria de adenosina y una distribución heterogénea de la perfusión miocárdica. Galassi et al³⁹ midieron el flujo miocárdico usando TEP, antes y después de la administración de dipiridamol en pacientes con síndrome X, en individuos sanos y en pacientes con enfermedad coronaria. En los pacientes con síndrome X el flujo miocárdico era anormalmente heterogéneo, tanto en situación basal como tras la administración de dipiridamol, lo que sugería la presencia de alteraciones dinámicas de los pequeños vasos coronarios. El hecho de que estas alteraciones se distribuyan de manera parcelar en el miocardio las hace difíciles de detectar cuando se utilizan técnicas convencionales para evaluar la perfusión, la función o el metabolismo miocárdico, y puede explicar por qué la evidencia de isquemia miocárdica sólo se objetiva en un pequeño número de pacientes con síndrome X.

La disfunción endotelial de la microcirculación coronaria ha sido propuesta como uno de los posibles mecanismos implicados en la reducción de la reserva

coronaria en el síndrome X. La respuesta fisiológica del árbol coronario a la administración de la acetilcolina (ACh) intracoronaria, cuando el endotelio está intacto, es la vasodilatación arterial mediada por óxido nítrico. Así pues, la detección de una vasoconstricción arterial con la administración de ACh es indicativa de disfunción endotelial^{40,41}. Egashira et al⁴² demostraron que la vasodilatación dependiente del endotelio se encontraba deteriorada en pacientes con angina microvascular. Este grupo encontró que los pacientes con síndrome X y sin factores de riesgo cardiovascular presentaban un menor incremento del flujo sanguíneo coronario en respuesta a la administración de ACh intracoronaria, comparado con los sujetos normales, lo que sugiere una anormal vasodilatación dependiente del endotelio, mientras que la respuesta a la administración de nitratos no se encontraba afectada. En un estudio del mismo grupo se observó que la administración de L-arginina (precursor de la síntesis de óxido nítrico) mejoraba la vasodilatación dependiente del endotelio de la microcirculación coronaria en respuesta a la administración de ACh en pacientes con síndrome X. Esto indica que la disfunción endotelial de la microcirculación coronaria en estos pacientes puede estar relacionada con una reducción en la síntesis de óxido nítrico⁴³.

Algunos estudios posteriores llevados a cabo en pacientes con espasmo microvascular demostraron que la administración de ACh intracoronaria provoca un aumento de la producción de lactato asociado a la aparición de dolor torácico y cambios isquémicos del segmento ST⁴⁴. En pacientes con síndrome X, Zeiher et al²⁵ y Hasdai et al⁴⁵ observaron una relación estrecha entre la disfunción endotelial de la microcirculación coronaria y la presencia de defectos de perfusión miocárdica en el mismo territorio.

Cox et al⁴⁶ estudiaron la relación entre la disfunción endotelial y la presencia de ateromas «subangiográficos» en pacientes con síndrome X que presentaban angina inestable. En el 80% de estos pacientes se observó una enfermedad subangiográfica significativa (grosor intimal > 0,3 mm), evaluada mediante IVUS. Se constató también que existía una relación entre la extensión de la enfermedad subangiográfica, los valores de colesterol sérico y la historia de hipertensión.

El papel de las endotelinas en la disfunción endotelial

El endotelio vascular produce una gran cantidad de sustancias vasoactivas que desempeñan un papel clave en la regulación del tono vascular y, consecuentemente, del flujo sanguíneo arterial⁴⁷. El tono vascular normal depende de una respuesta balanceada entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Entre las sustancias vasoconstrictoras derivadas del endotelio se incluyen los prostanoïdes (p. ej., tromboxano A2 y

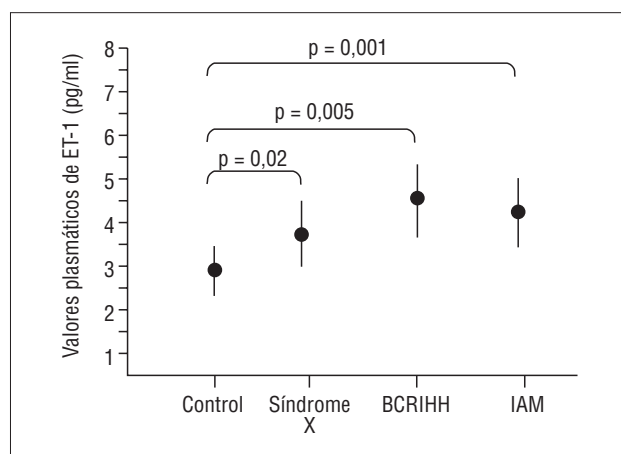


Fig. 1. Análisis de los valores plasmáticos de ET-1 (media \pm DE) en diferentes subgrupos con síndrome X. Los valores de ET-1 son significativamente más elevados en los pacientes con síndrome X que en los controles, siendo esta diferencia más pronunciada en aquellos con bloqueo de rama izquierda (BCRIHH) o infarto (IAM) previo, con arterias coronarias normales.

prostaglandina H2), los componentes del sistema renina-angiotensina y las endotelinas. Las endotelinas son una familia de péptidos con potentes propiedades vasoconstrictoras que actúan sobre las células musculares lisas de la pared arterial. Debido a su papel en la regulación del tono vasomotor, se ha propuesto que podrían ser responsables, en parte, de las alteraciones del flujo coronario objetivadas en pacientes con síndrome X. En un estudio de Kaski et al⁴⁸ en 40 pacientes con angina y arterias coronarias angiográficamente normales se encontró que la concentración media en sangre de endotelina-1 (ET-1) era más elevada en los pacientes con síndrome X que en los controles, y además estos pacientes presentaban más precozmente cambios en el segmento ST durante la prueba de esfuerzo. En un estudio posterior, que incluía un mayor número de pacientes con síndrome X, se objetivó que aquellos con antecedentes de infarto de miocardio o BCRIHH eran los que presentaban los más altos valores de ET-1⁴⁹ (fig. 1). Estos hallazgos podrían explicar la observación de Opherk et al⁸, quienes demostraron que la presencia de BCRIHH identifica a un subgrupo de pacientes con síndrome X, que tienen un riesgo aumentado de presentar un deterioro de la función ventricular sistólica durante el seguimiento. En función de estas observaciones, es posible postular un modelo fisiopatológico en el cual los altos valores de ET-1 en los pacientes con síndrome X pueden contribuir a la génesis de isquemia miocárdica microvascular, la cual, en casos graves, puede llevar a la disfunción ventricular progresiva y causar anomalías en la conducción del estímulo eléctrico.

Estudios posteriores llevados a cabo por Cox et al⁵⁰ en 19 mujeres con síndrome X demostraron que aquellas que presentaban altos valores de ET-1 tenían un

menor descenso de las resistencias vasculares coronarias durante la estimulación eléctrica atrial, lo que apoya la hipótesis de que la actividad de la endotelina está asociada con una disminución del flujo coronario en pacientes con síndrome X. De acuerdo con esta hipótesis, Desideri et al⁵¹ demostraron que aunque los pacientes con síndrome X no presentaban una activación endotelial en situación basal, en ellos se producía una liberación exagerada de endotelina por el endotelio ante situaciones de estrés, como una sobrecarga de glucosa, lo cual indicaba una susceptibilidad aumentada del endotelio para ser activado en este grupo de pacientes. Tousoulis et al⁵² estudiaron otros marcadores de activación endotelial (ICAM-1, VCAM-1) en pacientes con angina y arterias coronarias normales. Los resultados de su estudio indican que los valores de ICAM-1 y VCAM-1 se encuentran incrementados, tanto en pacientes con síndrome X como en aquellos con enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida, comparados con individuos control. Estos hallazgos sugieren que la activación del endotelio puede estar implicada en la patogenia del síndrome X.

Alteraciones ultraestructurales de la microvasculatura en el síndrome X

Antonios et al⁵³ investigaron la presencia de alteraciones estructurales en la microcirculación de pacientes con síndrome X, en la piel del dedo medio de la mano no dominante en 49 pacientes con angina microvascular (22 hipertensos y 27 normotensos). Estos autores encontraron que la densidad capilar en dichos pacientes, independientemente de sus cifras de presión arterial, se encontraba disminuida con respecto a los controles sanos normotensos. La reducida densidad capilar en la piel de los pacientes con síndrome X puede ser la expresión de similares alteraciones en la microcirculación coronaria, como ha sido demostrado en pacientes hipertensos. La importancia fisiopatológica de esta rarefacción capilar en el síndrome X todavía precisa una mayor investigación, ya que parece poco probable que ésta pueda explicar, por sí sola, el dolor torácico en pacientes hipertensos con síndrome X. Similar grado de reducción de la densidad capilar fue observado en la piel de sujetos hipertensos asintomáticos⁵³. Una posible explicación puede partir del hecho de que los sujetos con síndrome X tienen un umbral más bajo para la percepción del dolor⁴. Otra posible explicación es que los sujetos con síndrome X e hipertensión presenten un mayor grado de rarefacción capilar miocárdico que el observado en la piel. Existe un limitado número de estudios que han puesto de manifiesto la existencia de alteraciones ultraestructurales en los pequeños vasos en los pacientes con angina microvascular. Suzuki et al⁵⁴ realizaron el estudio histopatológico de las biopsias endomiocárdicas de 10 pacientes con angina microvascular usando microscopia

electrónica, el cual reveló que el 95% de los pacientes con síndrome X presentaban fibrosis perivascular en las pequeñas arterias y las arteriolas intramiocárdicas, lo que podía explicar las anomalías de la microcirculación coronaria, así como la clínica y los cambios electrocardiográficos de estos pacientes. Mosseri et al⁵⁵ demostraron mediante biopsia endomiocárdica de ventrículo derecho de pacientes con síndrome X la presencia de hiperplasia fibromuscular, hipertrofia de la media, proliferación miointimal y degeneración endotelial de capilares y pequeñas arterias coronarias.

CONCLUSIONES

El síndrome X define a un grupo de pacientes con angina de pecho, test de esfuerzo positivo y coronarias angiográficamente normales. Se trata de una entidad heterogénea; múltiples mecanismos fisiopatológicos han sido propuestos para explicar la naturaleza de esta entidad.

La isquemia miocárdica, asociada a alteraciones de la microcirculación coronaria, desempeña un papel importante en la patogenia de este síndrome, al menos en un 25% de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Proudfit WL, Shirley EK, Sones FM. Selective cine coronary arteriography: correlation with clinical findings in 1.000 patients. *Circulation* 1966;33:901-10.
- Kemp HG. Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-6.
- Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Maseri A. Transient myocardial ischaemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986;58:1242-7.
- Kaski JC. Chest pain with normal coronary angiogram: pathogenesis, diagnosis and management. En: Kaski JC, editor. *Angina pectoris and normal coronary arteries: syndrome X*. 2nd ed. Boston: Kluwer Academic Publisher, 1999; p. 1-12.
- Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981;63:817-25.
- Cannon RO, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338-43.
- Rosano G, Lindsay D, Kaski JC, Sarrel P, Poole-Wilson P. Syndrome X in women: the importance of the ovarian hormones. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:A255.
- Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kubler W. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms («syndrome X»). *Circulation* 1989;80:1610-6.
- Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-14.
- Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL, and the Coronary Artery Surgery Study (CASS) participants. Seven years of survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479-83.
- Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriograms (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999;22:283-90.
- Opherk D, Zebe H, Schuler G, Weihe E, Mall G, Kubler W. Reduced coronary reserve and abnormal exercise left ventricular reserve in patients with syndrome X. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1983;76:231-5.
- Légrand V, Hodgson JM, Bates ER, Aueron FM, Mancini GB, Smith JS, et al. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1245-53.
- Yoshio H, Shimizu M, Kita Y, Ino H, Taki J, Takeda R. Left ventricular functional reserve in patients with syndrome X: evaluation by continuous ventricular function monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1465-9.
- Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB, et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronaries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985;71:218-26.
- Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1463-70.
- Zouridakis EG, Cox ID, García-Moll X, Brown S, Nihoyannopoulos P, Kaski JC. Negative stress echocardiographic responses in normotensive and hypertensive patients with angina pectoris, positive exercise stress testing, and normal coronary arteriograms. *Heart* 2000;83:141-6.
- Kaul S, Newell JB, Chesler DA, Pohost GM, Okada RD, Boucher CA. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 1986;57:509-12.
- Kaul S, Chesler DA, Newell JB, Pohost GM, Okada RD, Boucher CA. Regional variability in the myocardial clearance of thallium-201 and its importance in determining the presence or absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:95-100.
- Tweddel AC, Martin W, Hutton I. Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992;68:48-50.
- Rosano GM, Peters NS, Kaski JC, Mavrogeni SI, Collins P, Underwood RS, et al. Abnormal uptake and washout of thallium-201 in patients with syndrome X and normal-appearing scans. *Am J Cardiol* 1995;75:400-2.
- Poole-Wilson PA. The enigma of syndrome X. *Int J Microcirc* 1989;8:423-32.
- Fragasso G, Rossetti E, Dosio F, Gianolli L, Pizzetti G, Cattaneo N, et al. High prevalence of the Thallium -201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996;17:1482-7.
- Kaski JC. Cardiac imaging in syndrome X: the problem of «reverse distribution». *Eur Heart J* 1996;17:1459-61.
- Zeiber AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;91:2345-52.
- Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Phys* 1967;80:59-70.
- Camicci PG, Marraccini P, Lorenzoni R, Buzzigoli G, Pecori N, Perissinotto A, et al. Coronary hemodynamic and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461-70.
- Kemp HG. Syndrome X revisited. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:507-8.
- Boudoulas H, Cobb T, Leighton R, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974;34:501-5.
- Rosano GM, Kaski JC, Arie S, Pereira WI, Horta P, Collins P, et al. Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996;17:1175-80.

Kaski JC, et al. Angina microvascular y síndrome X

31. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1999;17:499-506.
32. Pelosi G, L'Abbate A, Trivella MG, Dalle Vacche M, Levantesi D, Taddei L, et al. Persistence of subendocardial perfusion after subtotal coronary embolisation. *Cardiovasc Res* 1988;22:113-21.
33. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2627-33.
34. Buchthal SD, Den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichel N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000;342:829-35.
35. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1359-73.
36. Bortone AS, Hess OM, Eberli FR, Nonogi H, Marolf AP, Grimm J, et al. Abnormal coronary vasomotion during exercise in patients with normal coronary arteries and reduced flow reserve. *Circulation* 1989;79:516-27.
37. Cianflone D, Lanza GA, Maseri A. Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl 1):96-103.
38. Meeder JG, Blanksma PK, Crijns HJ, Anthonio RL, Pruijm J, Brouwer J, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart rate variability. *Eur Heart J* 1995;16:1571-7.
39. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, Lammertsma AA, Pupita G, Yamamoto Y, et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:134-9.
40. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary stenosis. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
41. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349-56.
42. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659-4.
43. Egashira K, Hirooka Y, Kuga T, Mohri M, Takeshita A. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1996;94:130-4.
44. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165-9.
45. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390-5.
46. Cox ID, Clague JR, Bagger JP, Ward DE, Kaski JC. Endothelial dysfunction, subangiographic atheroma, and unstable symptoms in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *Clin Cardiol* 2000;23:645-52.
47. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthesised from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res* 1989;23:1053-7.
48. Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, Dickinson K, Gordon D, Hann C, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995;74:620-4.
49. Kaski JC, Cox ID, Crook JR, Salomone OA, Fredericks S, Hann C, et al. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Am Heart J* 1998;136:412-7.
50. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:455-60.
51. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci A, Gioffre PA, Ferri C. Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000;102:2359-64.
52. Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, Homaei H, Zouridakis E, Ahmed N, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clin Cardiol* 2001;24:301-4.
53. Antonios TF, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer DR. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J* 2001;22:1144-8.
54. Suzuki H, Takeyama Y, Koba S, Suwa Y, Katagiri T. Small vessels pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1994;43:139-50.
55. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72.