



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"**



**"DILATACIÓN VENTRICULAR ISQUÉMICA TRANSITORIA EN EL
SÍNDROME X CARDIOVASCULAR"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. ANDRÉS JACOBO RUVALCABA.

ASESOR DE TESIS:

DR. DAVID BIALOSTOZKY KRICHEVSKY.

MEXICO, D.F., AGOSTO DE 2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHÁVEZ”**

**DR. DAVID BIALOSTOZKY KRICHEVSKY.
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHÁVEZ”**

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.	1
II.	JUSTIFICACIÓN.	8
III.	OBJETIVOS.	9
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.	10
V.	RESULTADOS.	13
VI.	DISCUSIÓN.	18
VII.	REFERENCIAS BIBLIGRÁFICAS.	24

INTRODUCCIÓN.

ANTECEDENTES HISTORICOS.

En 1967, Likoff y colaboradores, informaron 15 casos de mujeres con edad entre 30 y 53 años, sin hipertensión ni diabetes, con alteraciones electrocardiográficas la prueba de esfuerzo y con angiografía coronaria normal, con respuesta inefectiva al tratamiento médico para enfermedad coronaria (1). El mismo año, Kemp informó en 11 pacientes con características similares, que el estrés con isoproterenol, incrementó el nivel de lactato en sangre obtenida del seno coronario (2). Fue hasta 1973, cuando se acuñó el término Síndrome X (3) debido a su origen incierto.

En 1981 Opherk identificó un limitado incremento en el flujo sanguíneo coronario después de la infusión de dipiridamol, en 21 pacientes con angina y arteriografía coronaria sin lesiones, en quienes la biopsia endomiocárdica (4).

En 1985 Canon y Epstein propusieron el término de angina microvascular, en vista de que la disfunción vascular es inducida por mayor sensibilidad a estímulos vasoconstrictores y una limitada reserva vasodilatadora (5). Se determinó que la disfunción ocurría en vasos prearteriales intramurales (5).

MARCO TEORICO

FISIOPATOLOGÍA DEL SINDROME X CARDÍACO.

Entre los mecanismos patogénicos en el síndrome X cardiovascular (SXC), se encuentran los siguientes:

1. **Disfunción microvascular:** Este mecanismo se ha asociado con perfusión heterogénea en el miocardio en pacientes con SXC. Se atribuye a una reducción de la respuesta vasodilatadora e incremento de la resistencia coronaria, sobre todo a nivel prearteriolar (5, 6). Como consecuencia, si el grado y extensión son importantes, se puede producir isquemia focal. Si la disminución del flujo es de menor grado, solo se presenta dolor (7). La adenosina, es el estímulo químico que induce dolor cardíaco (7). La reducción del flujo de reserva coronario, se ha cuantificado utilizando técnicas como termodilución a nivel del seno coronario (5).

2. **Disfunción endotelial.** La reducida disponibilidad de óxido nítrico y el incremento de endotelina-1, se ha asociado con alteraciones funcionales de la microvasculatura coronaria en pacientes con SXC (8, 9). Kidawa y colaboradores, informaron 52 casos de SXC con disminución de la distensibilidad arteria braquial evaluada con doppler (10). Desideri y colaboradores, observaron incremento del nivel de endotelina-1 después de la administración de 75 g de glucosa por vía oral en sujetos con SXC (11). La disfunción endotelial en el SXC puede ser multifactorial y asociada a factores de riesgo como

tabaquismo, obesidad, dislipidemia e inflamación (12). La elevada frecuencia de SXC en mujeres posmenopáusicas, hace suponer que la deficiencia de estrógenos es un mecanismo que favorece la disfunción endotelial (13).

3. Isquemia miocárdica. Desde la descripción inicial del SXC, la isquemia miocárdica se considera un mecanismo patogénico. Sin embargo, solo se demuestra de forma objetiva en el 25% de los casos (12). La isquemia en el SXC se ha informado como defectos reversibles de perfusión con talio-201 (24). El estudio con resonancia magnética y fósforo-31 proporciona información respecto al metabolismo del adenosintrifosfato en el miocardio, su alteración se ha informado en el SXC (14). La disminución del pH y el incremento de lactato en sangre obtenida del seno coronario se han utilizado para demostrar isquemia miocárdica (12). La isquemia subendocárdica se ha informado en el SXC, mediante imágenes de resonancia magnética cardiovascular posterior a la administración de adenosina (15). Choong y Russell, informaron un caso de una mujer con SXC y dilatación isquémica transitoria, mediante estrés farmacológico con adenosina en imágenes de perfusión con tecnecio-99 (16).

4. Percepción anormal del dolor. El incremento de la percepción del dolor es común en pacientes con SXC, pero la razón se desconoce. El incremento de potasio y adenosina en el intersticio cardíaco, y anomalías en la modulación central de la

percepción del dolor (ínsula derecha y tálamo) se han propuesto como mecanismos patogénicos (17). Rosen y colaboradores informaron que en pacientes con SXC, la infusión de dipiridamol, desencadena dolor torácico de intensidad similar a la de pacientes con arteriopatía coronaria importante (18).

5. Disfunción del sistema nervioso autónomo. La hiperactividad del sistema simpático y la disminución del tono vagal se han informado en el SXC (19, 21). La hiperactividad simpática produce aumento del tono microvascular y mayor sensibilidad a estímulos vasoconstrictores (19). La disautonomía simpática puede contribuir a la patogénesis del SXC, mediante incremento del tono y de la sensibilidad de la microvascular coronaria a estímulos vasoconstrictores (19). Lanza informó la alteración en la distribución de metayodobencilguanidina (MIBG) en los nervios cardíacos simpáticos en 9 de 12 pacientes con SXC, hecho relacionado con disfunción simpática (20). También se ha informado que la disminución del tono vagal en pacientes con SXC se asocia a disfunción endotelial (21).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME X CARDIOVASCULAR

El síndrome X cardiovascular es un diagnóstico de exclusión y no existe una prueba clínica considerada como “estandar de oro” (22, 23). Para definir esta entidad, se requiere de 3 elementos:

1. Dolor torácico característico o no de angina.
2. Demostración de isquemia: electrocardiograma, gammagrama cardíaco, resonancia magnética.
3. Arteriografía coronaria sin lesiones obstructivas.

En el SXC, el dolor torácico se presenta como angina en esfuerzo y/o reposo, de intensidad variable y con patrón recurrente (11, 16). El dolor torácico también se ha descrito como atípico (mal localizado, sin irradiaciones, de tipo punzante o referido como ardor, relacionado con movimientos corporales), principalmente en mujeres (22, 23).

El electrocardiograma en reposo no muestra alteraciones en la mayoría, pero pueden existir alteraciones inespecíficas de la onda T (1, 11). Con estrés físico se puede hacer evidente el desnivel negativo del segmento ST de tipo horizontal, >1 mm y 60 ms después del punto J, en más de 2 derivaciones contiguas, durante 1 minuto o más (11, 15, 21, 22), este cambio se presenta en el 30% de los casos (24).

Los hallazgos en imágenes de perfusión cardíaca son variables, desde la presencia de un defecto de perfusión reversible (6, 11, 15, 24), hasta la isquemia subendocárdica demostrada por dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo (16). La tomografía con emisión de positrones también muestra perfusión heterogénea en estos pacientes (15, 18).

En las imágenes de resonancia magnética con gadolinio, se hace evidente la hipoperfusión subendocárdica durante el estrés farmacológico con adenosina, (15).

El diagnóstico de SXC, exige que la arteriografía coronaria no muestre lesiones (1,2). Favalaro consideró que los pacientes pueden tener lesiones no obstructivas, las cuales definió <50% (25). Estudios recientes han incluido pacientes con lesiones menores del 20% (14) o del 10% (23).

El pronóstico en los pacientes con SXC es bueno en lo que respecta a la supervivencia, sin embargo debido al carácter recurrente, la calidad de vida no es satisfactoria en la mayoría de los casos (12).

El estudio WISE (Women's Ischemia Síndrome Evaluation) informó que mujeres con lesiones coronarias no obstructivas y evidencia de isquemia miocárdica, tienen relativamente peor pronóstico comparado con mujeres con lesiones no obstructivas y sin evidencia de isquemia. El 40% reingresó al hospital por angina recurrente y en el 30% se repitió la arteriografía coronaria. Estos pacientes tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores incluyendo muerte prematura, infarto miocárdico y enfermedad vascular cerebral (28).

JUSTIFICACIÓN.

La dilatación isquémica transitoria (DIT) representa un incremento del tamaño del ventrículo izquierdo en las imágenes de perfusión miocárdica. Se ha relacionado con hipoperfusión subendocárdica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (29). Es un indicador de enfermedad coronaria importante y extensa, con estenosis crítica en dos o más vasos, obstrucción de la arteria descendente anterior y/o tronco de la coronaria izquierda (29, 30).

La frecuencia de DIT en estudios de perfusión miocárdica se ha informado en 8-30% de los casos (30).

La hipoperfusión subendocárdica también se ha informado en pacientes con SXC en imágenes de resonancia magnética cardiovascular con gadolinio, mediante la inducción de estrés con adenosina (15). La DIT se ha informado en forma aislada (16) y su frecuencia en el SXC se desconoce.

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, no se ha realizado un estudio que describa los hallazgos en imágenes de perfusión cardíaca en el SXC, lo cual es importante para conocer la frecuencia de alteraciones gamagráficas y servir como referencia para estudios posteriores.

OBJETIVOS.

OBJETIVO PRIMARIO.

- Conocer la frecuencia de dilatación isquémica transitoria en imágenes de perfusión cardíaca en pacientes con SXC, así como la frecuencia de isquemia miocárdica regional en imágenes de perfusión en pacientes con esta entidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Conocer la frecuencia de presentación de factores de riesgo cardiovascular en el SXC.
- Conocer la presentación clínica y el resultado de la prueba de esfuerzo con estrés físico y farmacológico en el SXC.

MATERIAL Y MÉTODOS.

A. SEDE.

- Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

B. DISEÑO DE ESTUDIO.

- Estudio observacional, transversal y prolectivo.

C. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

1. Criterios de inclusión.

- Pacientes con dolor torácico característico o no de angina, sin lesiones en la arteriografía coronaria, a quienes se haya realizado estudio de perfusión miocárdica con ejercicio físico o reto farmacológico.

2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con enfermedad coronaria obstructiva.
- Pacientes sin estudio de perfusión miocárdica.
- Pacientes con diagnóstico de angina de Prinzmetal, cardiopatía valvular, miocardiopatía, e hipertensión pulmonar.

3. Criterios de eliminación.

- Pacientes con expediente clínico incompleto o extraviado.

D. DEFINICION DE VARIABLES.

- **Dilatación isquémica transitoria:** patrón de imagen del estudio de perfusión cardíaca, en la cual el ventrículo izquierdo o su cavidad, aparecen de mayor tamaño en la etapa de sobrecarga que en reposo (29). El valor de su índice es mayor de 1.12 y es determinado por un programa de cómputo.
- **Isquemia miocárdica:** Defecto de perfusión que aparece con el esfuerzo y es reversible en las imágenes de reposo (24). Su localización se determinó en base al modelo de 17 segmentos propuesto por Cerqueira y colaboradores (31).
- **Angina en esfuerzo:** Angina desencadenada por toda aquella situación que conlleva a un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.
- **Angina en reposo:** Angina espontánea, sin relación con el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.
- **Dolor torácico atípico:** Dolor mal localizado, sin irradiaciones, de tipo punzante o referido como ardor, relacionado con movimientos corporales.
- **Prueba de esfuerzo positiva:** Electrocardiograma registrado durante ejercicio físico o reto farmacológico, que muestre desnivel negativo del segmento ST de tipo horizontal, >1mm y 60 ms después del punto J, en más de 2 derivaciones contiguas, durante 1 minuto.

E. FUENTES DE INFORMACIÓN.

- Base de datos e imágenes del departamento de Cardiología Nuclear.
- Expedientes del archivo clínico.

F. ANALISIS ESTADÍSTICO.

- Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 13.0 y Microsoft Office Excel 2003.
- El análisis de los datos se efectuó con estadística descriptiva.

G. RECURSOS.

- Para la realización de este trabajo, no se requirió de recursos adicionales.

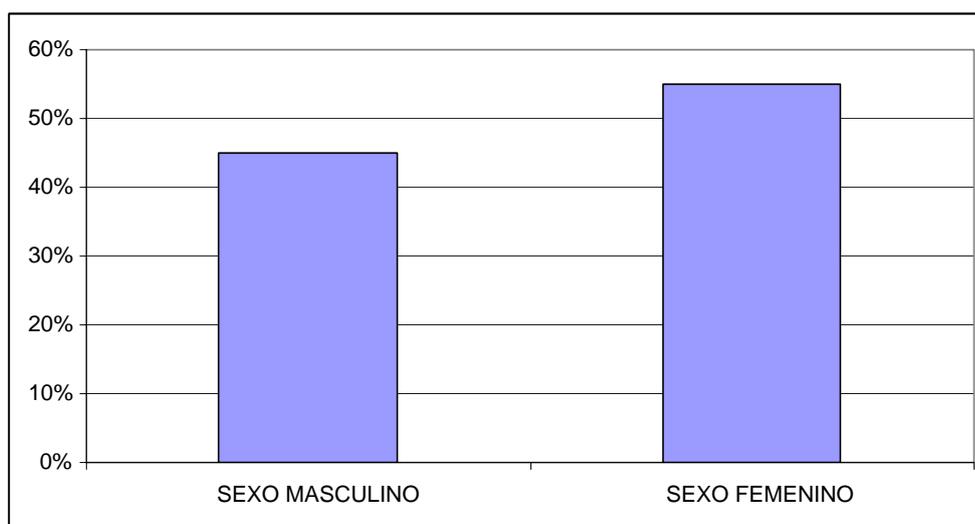
H. IMPLICACIONES ÉTICAS.

- Por las características del diseño de estudio, la investigación no tuvo implicaciones éticas.

RESULTADOS.

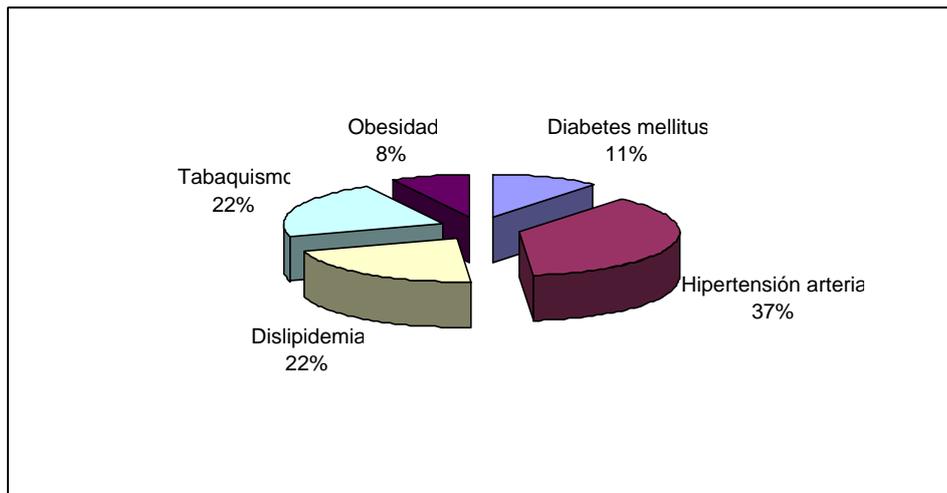
El grupo de estudio incluyó 42 pacientes con diagnóstico de síndrome X cardiovascular. El promedio de edad fue de 60 años +/-11. La distribución en base al género fue la siguiente: 23 pacientes del sexo femenino (55%) y 19 pacientes del sexo masculino (45%). La relación mujer a hombre fue 1.2 : 1. Ver figura 1.

FIGURA 1. Distribución de los pacientes en base al género.



Los factores de riesgo cardiovascular se presentaron en 37 pacientes (88%) y no se identificaron en 5 pacientes (12%). El grupo de 37 pacientes con factores de riesgo cardiovascular, se distribuyó de la siguiente forma: Hipertensión arterial 14 casos (37%), dislipidemia 8 casos (22%), tabaquismo 8 casos (22%), diabetes mellitus 4 casos (10%) y obesidad 3 casos (8%). Ver figura 2.

FIGURA 2. Factores de riesgo cardiovascular.



La presentación clínica se encontró de la siguiente forma: dolor torácico atípico en 26 casos (61%), angina en esfuerzo en 12 casos (29%) y angina en reposo en 4 casos (10%). Respecto a la distribución por género, el dolor atípico se presentó con la misma frecuencia en ambos sexos: 13 casos (30.5%) por grupo; la angina en esfuerzo ocurrió en 2 hombres (5%) y 10 mujeres (24%); la angina en reposo se presentó en 3 hombres (7%) y en una mujer (3%). Ver figuras 3 y 4.

FIGURA 3. Presentación clínica.

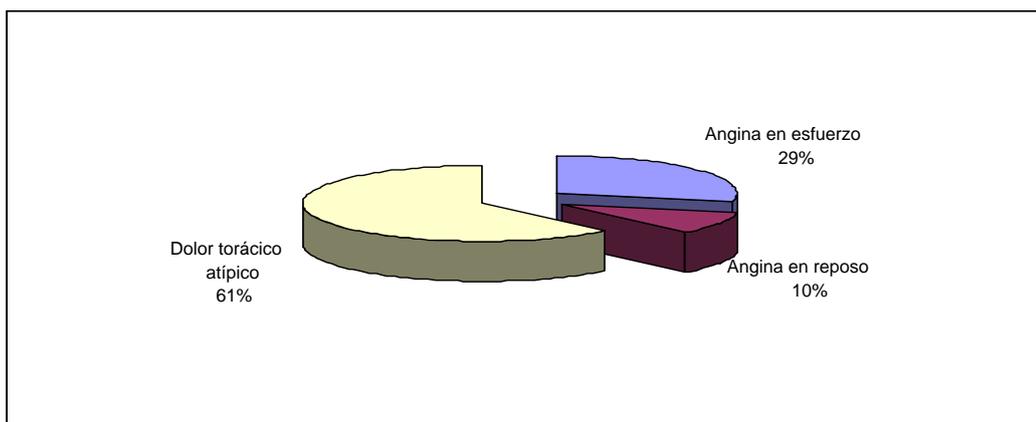
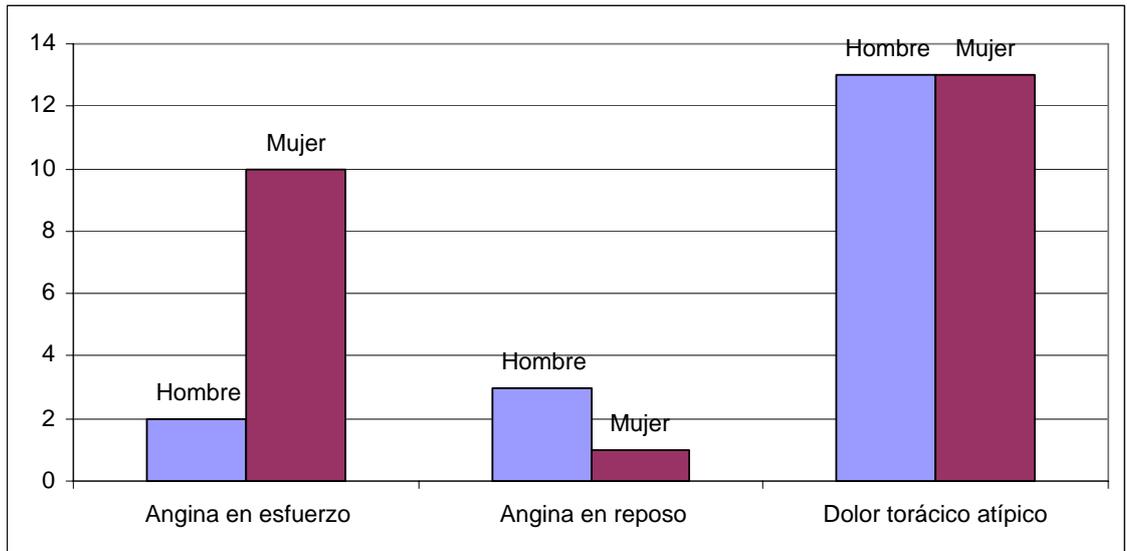
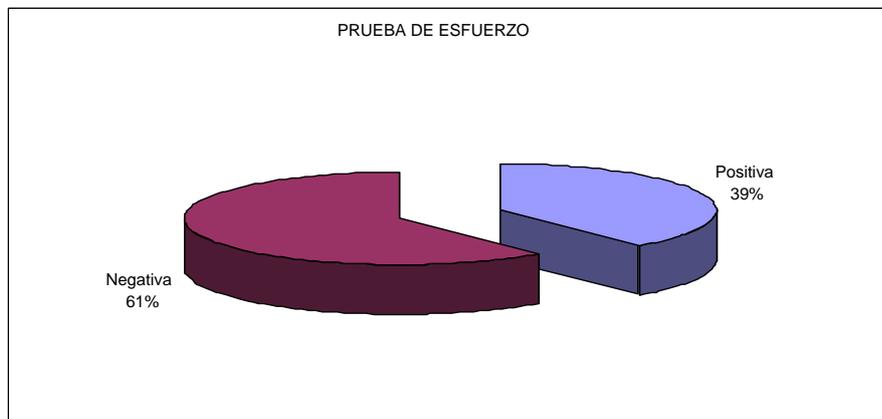


FIGURA 4. Presentación clínica por género.



La prueba de esfuerzo con ejercicio físico se encontró positiva en 16 casos (39%) y negativa en 26 casos (61%). Ver figura 5.

FIGURA 5. Resultado de la prueba de esfuerzo.

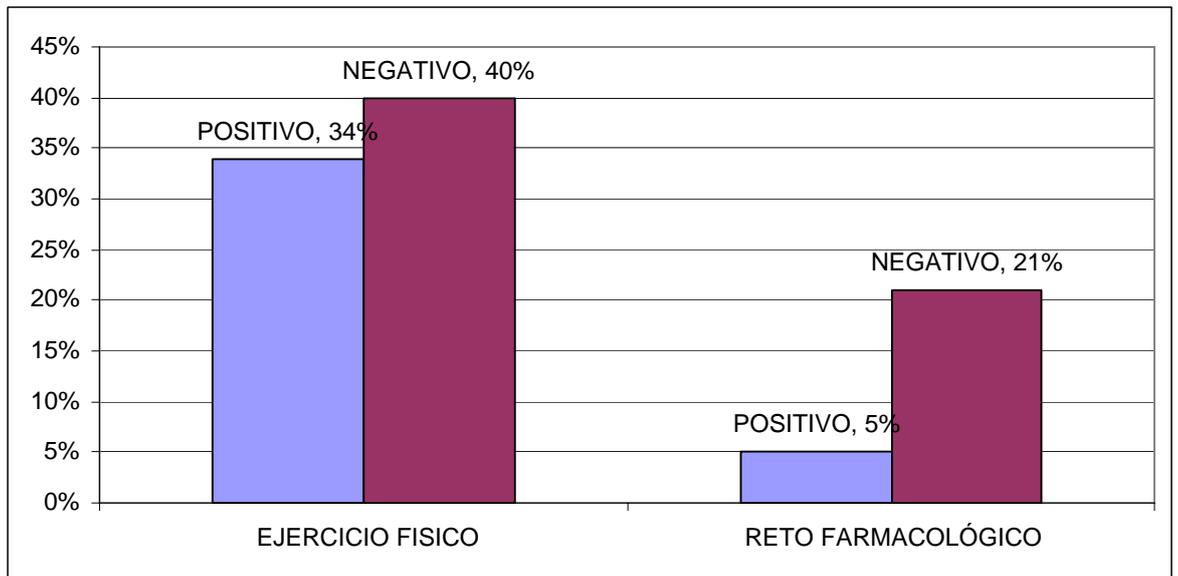


Se realizaron 11 pruebas con reto farmacológico con dipiridamol (26%) y 31 pruebas con ejercicio físico (74%). De las pruebas realizadas con reto farmacológico, 2 fueron positivas (5%) y 9 fueron negativas (21%).

Con esfuerzo físico 14 pruebas fueron positivas (34%) y 17 resultaron negativas (40%). Ver figura 6.

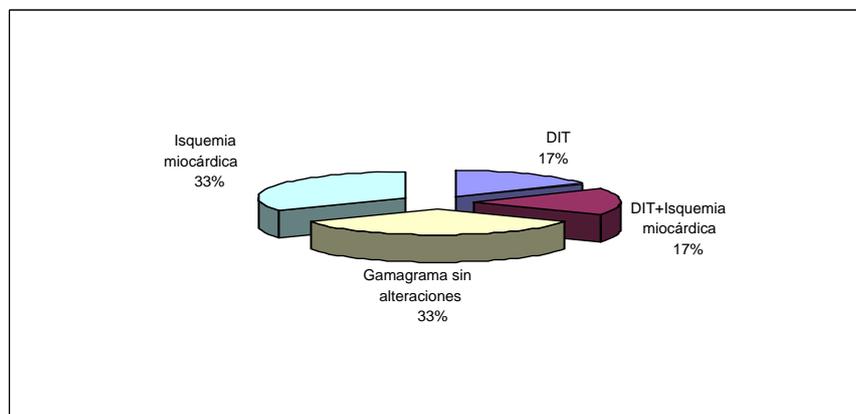
FIGURA 6. Prueba de esfuerzo.

Comparación del resultado con ejercicio físico-reto farmacológico



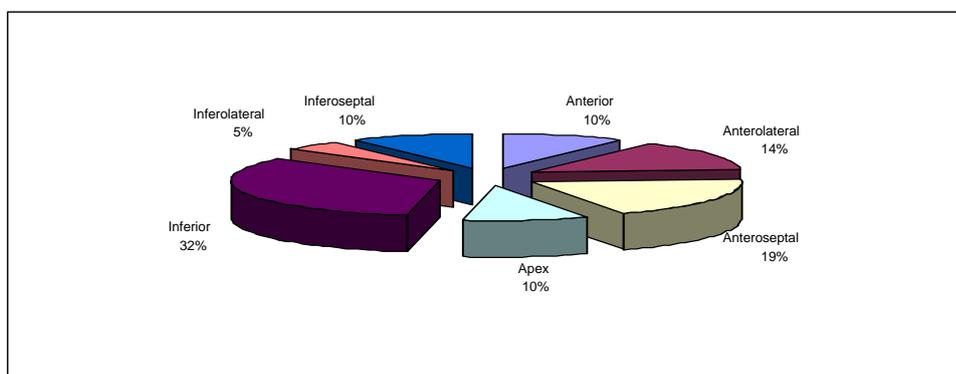
Los hallazgos en las imágenes de perfusión cardíaca se distribuyeron de la siguiente forma: Dilatación isquémica transitoria en 7 casos (17%), Dilatación isquémica transitoria asociada a isquemia regional en 7 casos (17%). La isquemia regional en 14 casos (33%) y no se demostraron alteraciones en 14 casos (33%). Ver figura 7.

FIGURA 7. Hallazgo en estudio de perfusión cardíaca.



La isquemia miocárdica regional, se identificó en 21 casos (50%), de los cuales 7 se asociaron a dilatación isquémica transitoria (17%) y 14 como defecto único (33%). La distribución de acuerdo a la segmentación cardíaca es la siguiente: anterior 2 casos (10%), anteroseptal 4 casos (19%), anterolateral 3 casos (14%), inferior 8 casos (28%); inferoseptal 2 casos (10%), inferolateral 1 caso (5%), ápex 2 casos (10%). Estos defectos correspondieron a isquemia de grado leve y de carácter reversible.

FIGURA 8. Isquemia miocárdica por regiones.



DISCUSIÓN

El estudio incluyó 42 pacientes, que cumplieron los criterios para el diagnóstico de síndrome X cardiovascular, con un ligero predominio en el género femenino.

Los factores de riesgo cardiovascular se presentaron en la mayoría de los casos en esta serie. La hipertensión arterial fue el factor más frecuente. Su existencia posiblemente contribuya al desarrollo de aterogénesis temprana (6). Estos factores pueden contribuir a la disfunción endotelial en pacientes con coronarias angiográficamente normales, ya que se asocian a la disminución del óxido nítrico (33).

En varios estudios, el dolor torácico en el SXC es frecuentemente informado como atípico, principalmente en el sexo femenino, el cuadro de angina típica se ha informado tanto en reposo como durante el esfuerzo (11, 16 y 23). Cuando en el SXC el dolor es anginoso, este suele ser más intenso que el relacionado con obstrucción coronaria significativa, aunque esta característica no permite diferenciar las dos entidades (23). Lo anterior puede explicarse por la sensibilidad alterada al dolor informada en el SXC (17,18).

En el presente estudio, el cuadro clínico que predominó fue el dolor torácico atípico, lo cual concuerda con lo informado en otros estudios (11, 16, 22 y 23), pero la frecuencia de presentación respecto al género fue similar.

La isquemia en el SXC se considera una de las causas del dolor torácico y solo se ha demostrado en el 20-30% de los casos (12). En algunos pacientes, la isquemia miocárdica aguda se hizo evidente mediante la determinación del incremento de lactato y disminución de la saturación de oxígeno en el seno coronario (7). En otros, la angina durante la prueba de esfuerzo con ejercicio físico se asocia con desnivel negativo del segmento ST mayor de 1 mm, en el 30% de los casos (11, 15, 21 y 22); estas alteraciones también se han identificado como episodios transitorios en el monitoreo Holter (7).

En este estudio, la prueba de esfuerzo con ejercicio físico fue positiva en el 34% de los pacientes con SXC, dato que contrasta con lo informado en la literatura. La prueba con reto farmacológico con dipiridamol fue positiva en un 5%. Leppo informó que la prueba de esfuerzo con ejercicio físico se asocia frecuentemente a angina y cambios electrocardiográficos en comparación con el reto farmacológico con dipiridamol, diferencia que puede identificarse en el 25% (32).

En pacientes con SXC, la evidencia de isquemia en los estudios de perfusión cardíaca se ha informado con una frecuencia variable, desde el 50% (33) hasta el 98% (24). En este estudio, la mitad de los pacientes presentó defectos de perfusión regional de grado leve y reversible, la localización inferior fue la más frecuente.

En el SXC, para explicar el origen la isquemia miocárdica focal se han propuesto diversos mecanismos:

La disfunción microvascular, secundaria a una reducción de la respuesta vasodilatadora e incremento de la resistencia coronaria durante el esfuerzo físico, especialmente a nivel prearteriolar, tiene un carácter segmentario y produce isquemia focal (5, 6).

Estas anomalías se consideran secundarias a la disminución del flujo de reserva coronario por alteraciones funcionales de la microcirculación, lo cual produce un desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno (4, 5, 6, 7).

La disfunción endotelial induce vasoconstricción prearteriolar mediante insuficiente producción de óxido nítrico (5, 6, 7) e incremento de moléculas con actividad vasoconstrictora como endotelina-1 (8, 9) y neuropéptido Y, lo que desencadena isquemia miocárdica en ausencia de estenosis coronaria (4, 5, 7).

La endotelina 1 es el vaso constrictor más potente conocido hasta el momento (100 veces más que la noradrenalina) y su unión al receptor tipo A en la pared de las células musculares lisas resulta en vasoconstricción (33). Las concentraciones de endotelina 1 se encuentran elevadas en pacientes con SXC y sigue una correlación con el umbral del dolor (19).

La dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo, representa un incremento del diámetro de la cavidad ventricular a expensas del subendocardio (35). Los mecanismos propuestos para explicar esta alteración son: hipoperfusión subendocárdica y disfunción sistólica por importante isquemia miocárdica (33). La dilatación del ventrículo izquierdo es un marcador de enfermedad del tronco de la coronaria izquierda y/o enfermedad de múltiples vasos (33).

En este estudio, la dilatación isquémica transitoria se encontró en el 34% de los pacientes y en ninguno se documentó disfunción sistólica. Posiblemente este hallazgo se relacione con hipoperfusión subendocárdica, alteración ya informada en el SXC (15). Panting y colaboradores (15), evaluaron con resonancia magnética la perfusión cardíaca posterior a la infusión de adenosina, se encontró que el índice de perfusión subendocárdica en pacientes con SXC fue significativamente bajo, este hallazgo se relacionó con isquemia. La perfusión subepicárdica y miocárdica no se alteraron.

Choong y Russell, informaron el caso de una mujer de 58 años que manifestó angina, inversión de ondas T en el electrocardiograma, la angiografía coronaria no evidenció lesiones y el estudio de perfusión con reto farmacológico con adenosina mostró dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo (16).

Es difícil aseverar que el hallazgo de dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo en los pacientes de este estudio, corresponda a una manifestación de isquemia por hipoperfusión subendocárdica, lo cual podrá confirmarse por métodos cuantitativos como la tomografía por emisión de positrones y/o resonancia magnética cardiovascular (15).

De lo anterior se puede concluir lo siguiente:

- En los pacientes con SXC, el estudio de perfusión miocárdica puede demostrar isquemia miocárdica y subendocárdica (15, 16, 24).
- Los defectos de perfusión miocárdica son más frecuentes que la dilatación isquémica transitoria (15, 16, 24).
- El origen de los defectos de perfusión, se explica por isquemia secundaria a reducción del flujo de reserva coronaria por vasoconstricción de vasos prearteriolas, favorecido por disfunción endotelial (4, 5, 6, 7).
- La dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo en el SXC puede relacionarse con hipoperfusión subendocárdica (15, 16).
- La determinación cuantitativa del flujo miocárdico por otros métodos de imagen (resonancia magnética cardiovascular y/o tomografía por emisión de positrones), podrá validar los hallazgos de este estudio (15).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Likoff W, Segal BL, Kasparin H: Paradow of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. N Engl J Med 1967; 276: 1063-1066.
2. Kemp HG; Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. Trans Assoc Am Physicians 1967; 80: 59-70.
3. Kemp HG: Left ventricular fuction in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. Am J Cardiol 1973; 32: 375-376.
4. Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of he myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. Circulation 1981; 63: 817-825.
5. Cannon RO, Epstein SE. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988; 61: 1338-1343.
6. Camici P, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med 2007; 356: 830-840.

7. Maseri A, Crea F, Kasi JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
8. Kaski JC, Cox ID, Crook JR, et al. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Am Heart J* 1998; 136: 412-417.
9. Kolasinska-Kloch W, Leniak W, Kiec-Wilk B, et al. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological X syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 7-13.
10. Kidawa M, Krzeminska-Paula M, Peruga JZ, Kasprzak JD. Arterial dysfunction in syndrome X: results of arterial reactivity and pulse wave propagation test. *Heart* 2003; 89: 422-426.
11. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, et al. Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000; 102: 2359-2364.
12. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (Cardiac Syndrome X). *Circulation* 2004; 109: 568-572.
13. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res*. 2002; 53: 620-626.

14. Butchal SD, Den Hollander JA, Merz NB, 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: 829-835.
15. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Anormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-1953.
16. Choong KL, Russell PA. Transient left ventricular dilatation in the absence of epicardial disease on angiography. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 348-351.
17. Rosen SD, Paulesu E, Wise RS. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87: 513-519.
18. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, et al. Coronary vasodilatador reserve, pain perception and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 50-60.
19. Rosano GMC, Ponikowski P, Adamopoulos S, et al. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1174-1179.

20. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997; 96: 821-826.
21. Gulli G, Cermin R, Pancera P, et al. Evidence of parasympathetic impairment in some patients with cardiac X syndrome.
22. Braunwald E, Zipes DP, Libby G. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia, 2004: 1281-1354.
23. Bugiardini R, Merz NB. Angina with "normal" coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-484.
24. Tweddel AC, Martin W, Huttoin I. Thallium scans in syndrome X. *Brit Heart J* 1992; 68: 48-50.
25. Favalaro L, Masimi F, Maffei M. Syndrome X recenti. *Prog Med* 1989; 80: 281-285.
26. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al. Atenolol versus amlodipino versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 854-856.

27. Braunwald E, Zipes DP, Libby G. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia, 2004: 1129-1139.
28. Johnson BD, Shaw J, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-2999.
29. McLaughlin MG, Danais PG. Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 663-667.
30. Relationship of transient ischemic dilation in dipyridamole myocardial perfusion imaging and stress-induced changes of functional parameters evaluated by TI-201 gated SPECT. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 268-275.
31. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilzian D, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539.

32. Leppo JA. Dipyridamole myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1994; 53: 730-733.
33. Vázquez-Rey E, Kaski JC. Síndrome X cardiovascular y disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (2): 181-192.
34. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004; 90: 457-463.
35. McLaughlin MG, Danias PG. Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 663-667.