

Evaluación del haz espinotalámico mediante tractografía por resonancia magnética. Nuevos aportes en la fisiopatología del dolor en pacientes con síndrome X

Spinothalamic Assessment by Magnetic Resonance Tractography. New Contributions in the Pathophysiology of Pain in Patients with Syndrome X

JUAN P. OCHOA*, LAURA M. RIZNYK, ESTEBAN A. SCIARRESI, MARÍA L. GARATE*, JUAN P. PRINCICH, DANIELA BINAGHI, ENRIQUE P. GURFINKEL†

Recibido: 17/11/2011
Aceptado: 22/06/2012

Dirección para separatas:
Dr. Juan P. Ochoa
Chaco 1019.
Lanús Oeste
(1824)Provincia de Buenos Aires
Tel: (011) 3979-0840.
e-mail: juanjuanochoa@gmail.com

RESUMEN

Introducción

El síndrome X se asocia con signos y síntomas de isquemia, sin obstrucción significativa de las arterias coronarias. En los pacientes con este síndrome existe un aumento en la percepción de los estímulos cardíacos, aunque la causa de este trastorno se desconoce.

Objetivo

Explorar los tractos nerviosos sensitivos involucrados en la percepción anormal del dolor en mujeres que sufren de síndrome X.

Material y métodos

Estudio prospectivo que incluyó 24 mujeres: 12 con síndrome X, 6 con enfermedad coronaria documentada y 6 controles sanas. Se realizó el mapeo del tracto espinotalámico lateral mediante tractografía por difusión. Se analizaron las características anatómicas (líneas, vóxels, longitud) y físicas (anisotropía fraccional, coeficiente de difusión aparente, difusividad) de cada tracto.

Resultados

El haz espinotalámico lateral se pudo aislar en todas las pacientes evaluadas. No hubo diferencias en las características físicas de los tractos, pero existió una diferencia significativa en el número de vóxels de los tres grupos a expensas del grupo síndrome X ($101,2 \pm 46,9$ vs. $83,2 \pm 24$ vs. 66 ± 16 ; $p = 0,030$), con una tendencia a presentar un número mayor de líneas en cada tracto.

Conclusiones

Se hallaron diferencias en las características anatómicas de los tractos de las pacientes con síndrome X respecto de los controles sanos y de las pacientes con enfermedad coronaria, con indemnidad en las características físicas de las fibras. Es probable que este estudio experimental sea el primero en demostrar que es posible evaluar *in vivo* los tractos neurológicos involucrados en la transmisión del dolor en este grupo de pacientes, lo cual abre un nuevo campo de investigación.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:129-135. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.596>

Palabras clave > Síndrome X - Cardiopatía isquémica - Resonancia magnética nuclear - Fisiología

Abreviaturas >

AF	Anisotropía fraccional	ETL	Espinotalámico lateral
CAN	Coronarias angiográficamente normales	PET	Tomografía por emisión de positrones
CCG	Cinecoronariografía	RDI	Regiones de interés
EC	Enfermedad coronaria	RMN	Resonancia magnética nuclear
EPM	Estudio de perfusión miocárdica	SNC	Sistema nervioso central

INTRODUCCIÓN

El síndrome X se caracteriza por la presencia de dolor anginoso típico y requiere para su diagnóstico una

angiografía con ausencia de lesiones obstructivas en las arterias coronarias epicárdicas. (1) Los mecanismos fisiopatológicos involucrados no se han dilucidado completamente, por lo que todavía no existe consenso

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.2320> REV ARGENT CARDIOL 2013; 81:103-104

Agencias de patrocinio: Hospital Universitario Fundación Favaloro e Investigaciones Médicas

† Fallecido.

* Para optar a miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

acerca de la definición a utilizar, (2) pero se acepta que estos pacientes deben tener demostración de isquemia miocárdica o disfunción microvascular coronaria en alguna prueba diagnóstica (algunos autores han propuesto como mejor denominación del síndrome el de "angina microvascular"), (3) y ausencia de otra causa cardíaca secundaria que justifique el dolor/isquemia. (4)

La prevalencia de esta enfermedad es cinco veces más frecuente en mujeres que en hombres y aumenta en la posmenopausia. (5) La mayoría de los estudios demostraron que la mortalidad a largo plazo no es mayor que la de la población general ajustada por sexo y edad, (6, 7) aunque los reiterados episodios de dolor llevan a evaluaciones y estudios diagnósticos con aumento de los costos para el sistema de salud y al deterioro en la calidad de vida de los pacientes. (8)

La hipótesis de que la isquemia miocárdica es el origen del síndrome X surgió de las primeras descripciones en donde el dolor se asociaba con alteraciones del segmento ST. Más tarde, la presencia de defectos reversibles en estudios de perfusión miocárdica (EPM), la demostración metabólica de isquemia y el déficit de vasodilatación coronaria dependiente e independiente del endotelio apoyaron esta teoría. (9) Estos hallazgos se pudieron confirmar en algunos, pero no en todos, estudios posteriores. (10)

La otra hipótesis importante es la de la percepción anormal del dolor cardíaco (11): estímulos que no producen respuesta en controles sanos o en pacientes con enfermedad coronaria (EC) demostrada son capaces de despertar dolor anginoso en pacientes que padecen de síndrome X. (12) Este hallazgo se ha probado con el marcapaseo auricular y ventricular, (13) la inyección intraauricular de solución salina y algunas drogas intravenosas como la adenosina, la dobutamina y el dipiridamol. (14, 15)

Las áreas del sistema nervioso central (SNC) involucradas en la percepción del dolor se han determinado en modelos en animales y en sujetos con lesiones anatómicas, (16, 17) y la oclusión de las arterias coronarias genera dolor que es transportado por el haz espinotalámico lateral (ETL) hasta el tálamo, (18) y desde aquí a la corteza somatosensorial primaria. (19) Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con enfermedad coronaria pudieron encontrar diferentes áreas de activación entre pacientes con síndrome X y controles sanos. (17)

A pesar de los avances, aún se desconoce cuál es el mecanismo central que altera la percepción del dolor en el síndrome X, y tampoco disponemos de información suficiente acerca de las características anatómicas de las vías aferentes que lo transmiten en el hombre. El desarrollo de la resonancia magnética nuclear (RMN) y de la técnica de tractografía por tensores de difusión (derivada de las imágenes ponderadas en difusión; DWI: *diffusion-weighted images*) han permitido reconstruir *in vivo* las dos vías somatosensoriales primarias: el lemnisco medial y el haz ETL. (20)

El objetivo del presente estudio es identificar el haz ETL y sus fibras talamocorticales relacionadas en

un grupo de pacientes con síndrome X y evaluar sus características e integridad con respecto a un grupo de pacientes con enfermedad coronaria documentada y de controles sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Entre enero de 2010 y abril de 2011 se enrolaron 24 pacientes en este estudio prospectivo, las cuales se dividieron en tres grupos:

- 1) 12 mujeres con síndrome X: pacientes con angina típica en ejercicio, con al menos un episodio de dolor en el mes previo a la realización de la RMN; evidencia de isquemia en un EPM (al menos dos segmentos de un modelo de 17 segmentos); una cinecoronariografía (CCG) con coronarias angiográficamente normales (CAN); ausencia de otra causa cardíaca/extracardíaca que justifique los síntomas.
- 2) 6 mujeres con enfermedad arterial coronaria: pacientes con angina crónica estable, no de reposo, con al menos un episodio de dolor en el mes previo a la realización de la RMN; una prueba evocadora de isquemia positiva (al menos dos segmentos de un modelo de 17 segmentos en un EPM o eco estrés); evidencia de obstrucción mayor del 70% en al menos una de las arterias epicárdicas mayores en una CCG previa.
- 3) 6 mujeres controles sanas: mujeres posmenopáusicas, sin factores de riesgo coronario conocidos y sin tratamiento con medicación cardiológica alguna.

Se excluyeron pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica o neurológica previa (enfermedades degenerativas, vasculares, estructurales, desmielinizantes, etc.), pacientes con contraindicaciones formales para la realización de RMN (dispositivos mecánicos como marcapasos/prótesis, claustrofobia u otras fobias, etc.) y las que no prestaron consentimiento informado por escrito previo al inicio del estudio.

Análisis técnico

Con un equipo de RMN Philips Achieva System SENSE de 1.5 T se obtuvieron imágenes ponderadas en difusión (*diffusion-weighted images*, DWI). Se analizaron con el *software* provisto por la empresa (PRIDE, Philips Research Integrated Development Environment). La tractografía se realizó empleando un método probabilístico basado en un modelo multifibrilar, que se aplicó en este estudio usando las rutinas del *software* PRIDE (Figura 1).

Ayudados por secuencias volumétricas ponderadas en T1, se definieron dos regiones de interés (RDI) utilizadas para definir los tractos del haz ETL de acuerdo con la anatomía descrita en el atlas cerebral (21) y siguiendo los métodos utilizados en trabajos previos. (22) La RDI 1 (Figura 2 A) se localizó a nivel de la región posterolateral de la porción superior de la médula espinal y la RDI 2 (Figura 2 B) se localizó a nivel de la corteza somatosensorial primaria (S1). Posteriormente el haz se verificó cuadro a cuadro, y las fibras que estuvieran fuera del haz se excluyeron manualmente. Un neurorradiólogo ciego al estudio (desconocía a qué grupo pertenecía cada paciente) revisó las imágenes de cada tracto y su relación con las estructuras anatómicas adyacentes para asegurar que se trataba del haz ETL (Figura 3). Con el objetivo de determinar la variabilidad intraobservador e interobservador, la tractografía la realizaron dos operadores: el primero de ellos (J.P.O.) efectuó dos mediciones separadas por al menos un mes (con la que se calculó la variabilidad interobservador), mientras que el

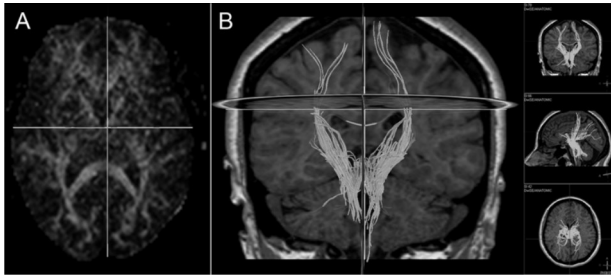


Fig. 1. Tractografía a partir de imágenes por tensores de difusión. **A.** Mapa de la anisotropía fraccional; representa un índice invariable de la direccionalidad en la difusión del agua en cada punto (vóxel). (La intensidad del color está potenciada de acuerdo con el valor de la anisotropía fraccional (entre 0 y 1) y se representan los distintos ejes arbitrariamente por convención en azul: eje craneocaudal, verde: anteroposterior y rojo: transversal. (Véase la figura en color en la versión *on line*). **B.** Ejemplo de reconstrucción tractográfica de imágenes por tensor de difusión donde se observan múltiples tractos a nivel del mesencéfalo. La superposición de una secuencia volumétrica ponderada en T1 permite delimitar con exactitud una región de interés determinada con la cual el *software* del equipo determinará todos los haces nerviosos que pasan por dicha región y sus conexiones con el resto del encéfalo.

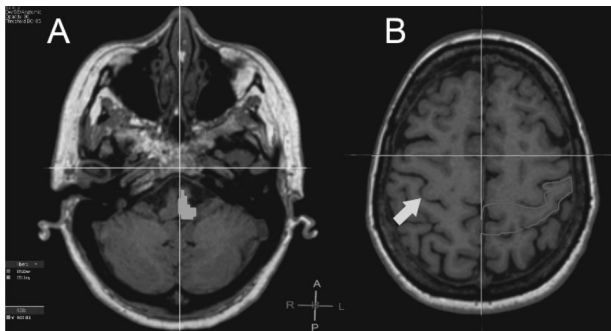


Fig. 2. Determinación de las regiones de interés (RDI) para realizar la tractografía del haz espinotalámico lateral. **A.** RDI 1, localizada a nivel de la parte superior de la médula espinal a nivel del pedúnculo cerebeloso inferior. La medición de la longitud del haz, por convención, se inicia en este corte medular. **B.** RDI 2, a nivel de la corteza somatosensorial primaria (S1). En el hemisferio contralateral, señalada por la flecha, se observa la estructura en "gancho" que indica la ubicación de la cisura de Rolando, la que delimita la corteza motora de la corteza somatosensorial. (Véase la figura en color en la versión *on line*).

segundo operador (E.A.S.) hizo solo una medición que se comparó con la del observador 1.

Se obtuvieron un total de 48 haces (dos haces, derecho e izquierdo, por cada una de las pacientes del estudio). El haz ETL se forma por aferencias que se van agregando en cada segmento de la médula espinal, por lo que su estructura va cambiando progresivamente. Por este motivo, por convención, se midieron las características del haz a partir del corte superior de la médula oblonga, previa al puente.

Análisis de las imágenes

Definiciones: las variables de cada uno de los haces se dividieron en dos grupos para favorecer el análisis: variables anatómicas (vóxels, líneas y longitud) y variables físicas [anisotropía fraccional (AF), coeficiente aparente



Fig. 3. Tractografía por RMN del haz espinotalámico lateral. Imagen tridimensional en la que se observa el haz espinotalámico izquierdo y derecho (véase la figura en color en la versión *on line*). A la derecha de la imagen se muestran cortes coronales, sagitales y transversos donde pueden verse las relaciones anatómicas con las diferentes estructuras cerebrales que aseveran que se trata de dicho tracto. En la parte inferior figura el análisis de cada haz realizado por el *software* del equipo.

de difusión, difusividad radial y difusividad axial]. Estas últimas reflejan los diferentes grados de difusión de agua en el haz, que surge de integrar la difusión en todos los puntos (*tensors*) que lo componen, reflejando su integridad. De ellas, la más representativa es la AF. Cuando la difusión de agua ocurre en todas las direcciones por igual, se denomina "isotrópica" y adopta una forma esférica, pero cuando existen barreras para la difusión del agua en algunas direcciones, como en los tejidos vivos, adopta la forma de un elipsoide, denominándose entonces "anisotrópica". El mínimo será 0 si el agua se difunde con igual magnitud en todas las direcciones, con un máximo de 1 cuando lo hace en una sola dirección.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medias \pm desviación estándar. Las que presentaron distribución normal y cuyas varianzas eran iguales se compararon mediante la prueba de ANOVA y las que no cumplían dichas condiciones, con la prueba de Kruskal-Wallis. Cuando la diferencia en la prueba de ANOVA era significativa, se realizó una prueba *post-hoc* (LSD) para efectuar comparaciones pareadas entre los grupos. Las variables categóricas se expresaron como números enteros (porcentaje del total) y se compararon con la prueba exacta de Fisher. Se estableció como significativo un valor de $p < 0,05$ a dos colas. La variabilidad intraobservador e interobservador se determinó con el coeficiente de correlación de Pearson: valores $> 0,7$ se consideraron como buena correlación y valores $> 0,8$, como excelente correlación. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, III).

RESULTADOS

Los tres grupos estaban adecuadamente balanceados (Tabla 1), con una media de edad de $53,5 \pm 5,2$ años. No hubo diferencias en las variables clínicas, como tampoco en la medicación previa entre el grupo de

Características	Enfermedad coronaria (n = 6)	Síndrome X (n = 6)	p
Edad, años	57 ± 4,89	59,83 ± 6,34	0,102
Factores de riesgo			
Hipertensión	3 (50)	9 (75)	0,294
Diabetes	1 (17,7)	5 (41,7)	0,306
Dislipidemia	5 (83,3)	5 (41,7)	0,120
Tabaquismo	3 (50)	3 (25)	0,294
Obesidad	2 (33,3)	4 (33,3)	0,604
Tratamiento previo			
Aspirina	6 (100)	8 (66,7)	0,162
Tienopiridinas	1 (16,7)	0 (0)	0,333
IECA	2 (33,3)	6 (50)	0,437
BRA II	1 (16,7)	2 (16,7)	0,569
Betabloqueantes	5 (83,3)	8 (66,7)	0,439
Bloqueantes cálcicos	0 (0)	2 (16,7)	0,431
Estatinas	5 (83,3)	5 (41,7)	0,120

Tabla 1. Características basales de los 3 grupos: controles sanos, enfermedad coronaria y síndrome X

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.; BRA II: Bloqueantes del receptor de angiotensina II.

pacientes con síndrome X y el grupo de pacientes con enfermedad coronaria. Como ya se mencionó, ninguna de las mujeres sanas del grupo control presentaba factores de riesgo para EC ni se encontraban tomando medicación cardiológica alguna.

La tractografía se pudo realizar en todas las pacientes estudiadas. La correlación intraobservador fue de 0,89 para los vóxeles, de 0,85 para las líneas y de 0,94 para la AF (todas con valores de $p < 0,001$), y la correlación interobservador fue de 0,88 para los vóxeles, de 0,83 para las líneas y de 0,93 para la AF (todas con valores de $p < 0,01$).

Hubo diferencias en las características anatómicas de los tractos. El grupo síndrome X presentó un número significativamente mayor de vóxeles ($101,2 \pm 46,9$) con respecto al grupo de enfermas coronarias ($83,2 \pm 24$) y controles sanos (66 ± 16). Esta diferencia fue atribuida en el análisis *post-hoc* al grupo síndrome X, sin encontrarse diferencias entre los otros grupos. También existió una tendencia a que este grupo presentara un número mayor de líneas, sin hallarse diferencias en la longitud de los haces (Figura 4 A).

No se pudo demostrar ninguna diferencia en las características físicas de los haces la AF, el coeficiente de difusividad aparente y la difusividad axial y radial fueron similares en los tres grupos (Figura 4 B).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, utilizando la tractografía por tensores de difusión, se pudieron identificar las vías neurológicas aferentes encargadas de la transmisión del dolor cardíaco, encontrándose diferencias en las características anatómicas de las mismas en las pacientes con Síndrome X, con indemnidad de sus características físicas. Aunque en muchos estudios previos se ha conseguido reconstruir, delimitar y cuan-

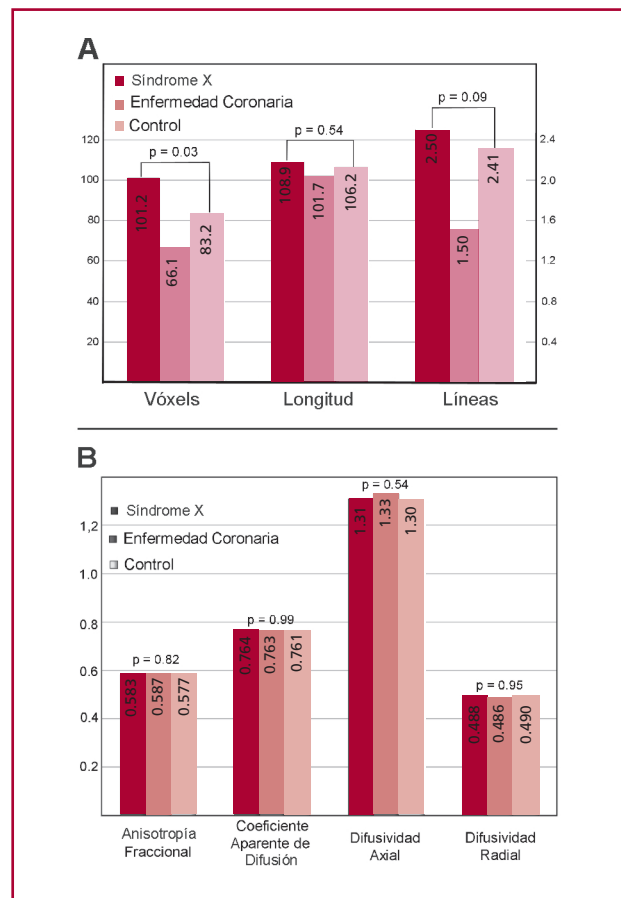


Fig. 4. Comparación entre grupos de las características anatómicas (A) y físicas (B) del haz espinotalámico.

tificar las vías somatosensitivas mediante esta técnica, nunca habían sido evaluados en este subgrupo de pacientes. Algunos pacientes sin evidencia de lesiones obstructivas coronarias ni de otra enfermedad cardíaca

ca subyacente pueden presentar episodios de dolor anginoso típico, asociado con evidencia de isquemia o disfunción microvascular, una condición conocida como síndrome X. (23) De acuerdo con la definición utilizada, este puede ser un grupo muy heterogéneo de pacientes. A diferencia de otros estudios previos, en el presente trabajo incluimos pacientes con los criterios más aceptados: solo mujeres posmenopáusicas (grupo en el que el síndrome es mucho más frecuente), con al menos un episodio de dolor anginoso típico en el último mes, y todas con una prueba positiva para isquemia miocárdica (EPM en todos los casos). Se consideraron la hipertensión arterial y la diabetes como factores de riesgo, y no “otras condiciones cardíacas que justifiquen el cuadro” como marcan los datos de las últimas publicaciones. (24)

El origen del aumento de la sensibilidad al dolor cardíaco se puede deber a cualquier alteración en la vía: desde los mecanorreceptores y los quimiorreceptores hasta las aferencias cardíacas, la médula espinal, el filtro talámico, las conexiones corticales hacia los centros del dolor y toda la compleja red de modulación que actúa en cada nivel. (25) En el tronco cerebral, el haz ETL es la principal vía del dolor, que asciende hasta el núcleo posterolateral ventral del tálamo, y las fibras talamocorticales relacionadas se consideran como parte de la vía. (26) En los haces nerviosos, las barreras a la difusión están representadas por las membranas celulares, axones y mielina (sustancia blanca cerebral): cualquier daño en estas estructuras se reflejará en el análisis por una disminución en la anisotropía de la fibra.

Algunos estudios han demostrado alteraciones funcionales en la actividad cortical (representada por el flujo sanguíneo cerebral medido por PET), inducida por el dolor anginoso tras la provocación de isquemia en pacientes con síndrome X, aunque presentan algunas limitaciones metodológicas (mayor cantidad de mujeres en el grupo síndrome X y hombres predominantemente en el grupo de enfermos coronarios). (27) Además, estas áreas muestran múltiples conexiones anatómicas y funcionales con otras corticales y subcorticales, por lo que se hace difícil sacar conclusiones válidas. Debido a que un estímulo puede generar la activación de múltiples núcleos centrales, preferimos enfocarnos en la columna vertebral del dolor en lugar de áreas funcionales.

Las enfermas con síndrome X en nuestro estudio presentaron un número mayor de vóxels, con una tendencia a presentar un número mayor de líneas en cada tracto. Estos hallazgos nos permiten especular acerca de un número mayor de aferencias en los haces que conducen el dolor cardíaco en estas pacientes. Aunque no podemos saber si esto se debe a un trastorno primario o secundario a los episodios reiterados de dolor torácico repetitivo, el hecho de que las pacientes con angina crónica estable (que como destacamos también debían tener dolor en el último mes) no hayan presentado diferencias con respecto a

las controles sanas aboga en favor de la primera de las hipótesis.

Nuestros hallazgos no son necesariamente opuestos a los de los estudios mencionados: diferentes clases de estímulos pueden generar dolor cardíaco debido a un número mayor de aferencias, con activación de diferentes regiones de la corteza cerebral, en donde se puede observar un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Aunque en la actualidad no es posible realizar la tractografía de las vías eferentes que inervan las estructuras cardíacas, si un hallazgo similar se comprobase a nivel del sistema simpático (un número mayor de eferencias e hiperactividad adrenérgica), (28) se podría explicar la disfunción microvascular observada en muchas de estas pacientes.

No se hallaron diferencias en las características físicas de las fibras entre los distintos grupos. Este fenómeno revela la integridad e indemnidad de los haces y rechaza la teoría de algunos autores (29) de una anomalía primaria de las fibras como probable causa del dolor (infección, inflamación o desmielinización).

Si todos estos hallazgos se confirmaran en un estudio de mayores dimensiones, el paradigma actual en el manejo clínico de este grupo de pacientes podría cambiar, ya que tal vez deberíamos centrarnos en el manejo del dolor por medio de la neuromodulación y la utilización de nuevos fármacos, aunque esto no significa descuidar el control de los factores de riesgo y la isquemia miocárdica en los pacientes con síndrome X.

Limitaciones

Una limitación del presente estudio es la ausencia de inducción de dolor durante el proceso, lo cual era inviable debido al tiempo (aproximadamente 20 minutos) que las pacientes permanecían dentro del equipo. Además, la evaluación del haz ETL por tractografía por difusión nos permite evaluar las características anatómicas y físicas del haz, pero no podemos sacar conclusiones sobre la conducción del impulso (p. ej., velocidad de conducción o secuencias de activación a nivel del SNC).

Debemos señalar que de las características de las fibras evaluadas, aquellas que denominamos “características físicas” son más reproducibles y tienen menos influencias técnicas en el análisis realizado que las que denominamos “características anatómicas”. Esta observación y el número pequeño de la muestra hacen que seamos cautos a la hora de sacar conclusiones definitivas.

CONCLUSIONES

Es posible evaluar *in vivo* la anatomía del haz ETL en pacientes con síndrome X. Aunque la indemnidad de las fibras del haz parece estar preservada, las diferencias anatómicas encontradas en el grupo portador de esta patología abren un nuevo campo de hipótesis a explorar en el futuro.

ABSTRACT**Spinothalamic Assessment by Magnetic Resonance Tractography. New Contributions in the Pathophysiology of Pain in Patients with Syndrome X****Background**

Syndrome X is associated with signs and symptoms of ischemia without significant coronary artery obstruction. There is an increased perception of cardiac stimuli in these patients, although the cause of this disorder is unknown.

Objective

The aim of this study was to analyze sensory nerve tracts involved in abnormal perception of pain in women with syndrome X.

Methods

This prospective study included 24 women: 12 with syndrome X; 6 with documented coronary heart disease, and 6 healthy controls. Lateral spinothalamic tract mapping by diffusion tractography was performed. The anatomic features (lines, voxels, and length) and physical features (fractional anisotropy, apparent diffusion coefficient, diffusivity) of each tract were analyzed.

Results

The lateral spinothalamic tract was isolated in all patients. No differences were found in the physical characteristics of the tracts, but there was a significant difference in the number of voxels of the syndrome X group when compared to the other two groups (101.2 ± 46.9 vs. 83.2 ± 24 vs. 66 ± 16 ; $p=0.030$), with a tendency towards larger number of lines in each tract.

Conclusions

There were differences in the anatomic characteristics of tracts in syndrome X patients with respect to healthy controls and coronary artery disease patients, with indemnity in the physical characteristics of the fibers. This is probably the first experimental study to show that it is possible to evaluate "in vivo" neurological tracts involved in pain transmission in syndrome X patients, opening a new field of research.

Key words > Microvascular Angina - Myocardial Ischemia - Magnetic Resonance Spectroscopy - Physiology

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

Nota

En la versión on line del presente trabajo pueden verse las figuras en color.

Agradecimientos

A las Dras. Marianela Barros, Natalia Coria, y Melina Riesco, que colaboraron con la recolección de los datos y la coordinación de los pacientes. Al Dr. Alejandro Bereshak, que nos permitió utilizar turnos de RNM para el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kemp HC Jr. Left ventricular function in patients with the angina syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-6. <http://doi.org/bvbx7n>
2. Cannon RO 3rd, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological di-

- lemma of syndrome X. *Circulation* 1992;85:883-92. <http://doi.org/j793>
3. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-40. <http://doi.org/bm7gfg>
4. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317-25. <http://doi.org/fwd4jd>
5. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994;308:883-6. <http://doi.org/d2c24q>
6. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479-83. <http://doi.org/dm7zjq>
7. 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. <http://doi.org/bbzfhz>
8. Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Repeat coronary angiography in patients with chest pain and previously normal coronary angiogram. *Am J Cardiol* 1997;80:1086-7. <http://doi.org/cqxm5b>
9. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499-506. <http://doi.org/fh6nbf>
10. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GJ, Camici PG. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994;90:50-60. <http://doi.org/j8b>
11. Cannon RO 3rd. The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA* 1995;273:883-7. <http://doi.org/bhskd4>
12. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Schenke WH, Fananapazir L, Tucker EE, Gaughan AM, et al. Abnormal cardiac pain sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1359-66. <http://doi.org/dp7wjg>
13. Anselmi M, Golia G, Marino P, Vitolo A, Rossi A, Caraffi G, et al. Comparison of left ventricular function and volumes during transesophageal atrial pacing combined with two-dimensional echocardiography in patients with syndrome X, atherosclerotic coronary artery disease, and normal subjects. *Am J Cardiol* 1997;80:1261-5. <http://doi.org/d4jtcr>
14. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293-301. <http://doi.org/fgqzws>
15. Lagerqvist B, Sylven C, Waldenstrom A. Lower threshold for adenosine induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1992;68:282-5. <http://doi.org/cv6m6p>
16. Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS, Davies GJ, Jones T, et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris. *Lancet* 1994;344:147-50. <http://doi.org/c7jsh6>
17. Rosen SD, Paulesu E, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Frackowiak RS, Frith CD, et al. Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann Intern Med* 1996;124:939-49.
18. Blair RJ, Ammons WS, Foreman RD. Responses of thoracic spinothalamic and spinoreticular cells to coronary artery occlusion. *J Neurophysiol* 1984;51:636-48.
19. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:592-603. <http://doi.org/bjf3v9>
20. Kamali A, Kramer LA, Butler IJ, Hasan KM. Diffusion tensor tractography of the somatosensory system in the human brainstem: initial findings using high isotropic spatial resolution at 3.0 T. *Eur Radiol* 2009;19:1480-8. <http://doi.org/cfm8cb>

21. Wu MT, Tseng WY, Su MY, Liu CP, Chiou KR, Wedeen VJ, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging mapping the fiber architecture remodeling in human myocardium after infarction: correlation with viability and wall motion. *Circulation* 2006;114:1036-45. <http://doi.org/djq4t5>
22. Hong JH, Son SM, Jang SH. Identification of spinothalamic tract and its related thalamocortical fibers in human brain. *Neurosci Lett* 2010;468:102-5. <http://doi.org/fgcpzz>
23. Kempt HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967;80:59-70.
24. Cannon RO 3rd. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:877-85. <http://doi.org/drmj45>
25. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120:3779-87. <http://doi.org/cf2x7w>
26. Bonica JJ. Applied anatomy relevant to pain. En: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990.
27. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002;87:513-9. <http://doi.org/bptdww>
28. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, Calcagni ML, Meduri G, Trani C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [¹²³I] metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997 96:821-6. <http://doi.org/j8c>
29. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical review and futures perspectives. *Heart* 2007;93:159-66. <http://doi.org/d7zxfc>