

Efectos de la nitroglicerina sublingual sobre la tolerancia al ejercicio y la angina en pacientes con dolor torácico y arterias coronarias normales

EMMANOUIL ZOURIDAKIS, GIULIA RUSSO, EUGENIA VAZQUEZ,
RAMON ARROYO, IAN COX, JUAN C. KASKI^{1,2}

RESUMEN

Objetivo

El objetivo del presente estudio es el de determinar si los nitratos de acción rápida tienen efectos deletéreos en la respuesta a la ergometría y/o los síntomas de la vida diaria en pacientes con dolor torácico y coronariografía normal.

Antecedentes

La utilidad de los nitratos en pacientes con dolor torácico y arterias coronarias angiográficamente normales es motivo de controversia. Mientras que en los grandes estudios observacionales, los nitratos son eficaces en aproximadamente el 50% de los pacientes con dolor torácico y coronariografía normal, los estudios basados en la respuesta a la prueba de esfuerzo sugieren que este tratamiento podría ser no solo ineficaz, sino incluso deletéreo. Debido a los resultados de estos trabajos, muchos de los pacientes son excluidos sistemáticamente del tratamiento con nitratos.

Material y método

Se estudiaron dos grupos de pacientes. En el primer grupo se incluyeron 22 pacientes consecutivos con angina típica de esfuerzo, ergometría positiva y arterias coronarias angiográficamente normales. Todos los pacientes de este grupo realizaron dos pruebas de esfuerzo en cinta rodante: la primera sin medicación antianginosa y la segunda, 5 minutos después de la administración de 400 µg de nitroglicerina sublingual. En el segundo grupo se incluyeron los 22 pacientes del primer grupo y otros 55 con dolor torácico y arterias coronarias angiográficamente normales, que fueron reclutados durante el mismo periodo. Todos los pacientes recibieron tratamiento con nitroglicerina sublingual (comprimidos de 400 µg) a demanda, durante un mes. Asimismo, todos los pacientes completaron un cuestionario estandarizado, referente a los efectos de los nitratos sublinguales, sobre los episodios de angina que se presentaron durante las actividades de la vida diaria y los efectos adversos de la medicación.

Resultados

Comparativamente con los resultados en situación basal, la administración de nitratos sublinguales incrementó en forma significativa tanto el tiempo hasta la aparición de la angina ($p = 0,04$) como el tiempo hasta el descenso de 1 mm del segmento ST ($p = 0,03$) durante la ergometría. De los 77 pacientes incluidos en la segunda parte del estudio, 51 (66%) refirieron que los nitratos sublinguales habían sido eficaces para el alivio del dolor torácico, el cual desaparecía en el término de 1 a 5 minutos. Ningún paciente refirió exacerbación de su dolor torácico, ni ningún otro efecto deletéreo sobre la función cardiovascular, asociado con la admi-

¹MRCP, ²FRCP, FESC, FACC

Trabajo recibido para su publicación: 22/02/02. Aceptado: 15/03/02

Dirección para separatas: Professor Juan Carlos Kaski. Professor of Cardiovascular Science. Coronary Artery Disease Research Unit, Cardiological Sciences, St George's Hospital Medical School - Cranmer Terrace, London SW 17 0RE - Telephone: +44 208 725 5901 - Fax: +44 208 725 3328. [E-mail: jkaski@sghms.ac.uk](mailto:jkaski@sghms.ac.uk)

nistracion del farmaco. Quince pacientes (24%) suspendieron la administracion de nitratos sublinguales debido, sobre todo, a la presencia de cefalea.

Conclusiones

Los nitratos sublinguales mejoran la tolerancia al ejercicio en una proporcion considerable de pacientes con dolor toracico y arterias coronarias angiograficamente **normales. Durante el seguimiento no se encontro que estos agentes tuvieran efectos deletereos sobre el dolor toracico.**

Palabras clave Sndrome X - Nitratos - Tolerancia al ejercicio - Dolor toracico - Coronarias normales

INTRODUCCION

El manejo de los pacientes con dolor toracico y coronarias angiograficamente normales (DTCN) no esta exento de dificultad y representa un desafio importante para el cardiologo clinico. Aunque el pronostico de largo plazo de los pacientes con DTCN es bueno en lo que a sobrevivida se refiere, su calidad de vida muchas veces se ve comprometida debido a los episodios de angina, que son recurrentes y de duracion prolongada. (1) La isquemia miocardica ha sido implicada en la fisiopatologia de esta condicion. Sin embargo, a pesar de que los pacientes con DTCN presentan angina tipica, alteraciones electrocardiograficas sugestivas de isquemia y defectos transitorios de perfusion miocardica similares a los que se observan en pacientes con enfermedad coronaria, solo se ha conseguido demostrar isquemia de forma inequivoca en una relativamente pequena proporcion de pacientes. (2-5) Los farmacos antianginosos, que son utiles para el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria, tambien se emplean frecuentemente en los pacientes con DTCN, por ejemplo, los antagonistas de los canales del calcio, los betabloqueantes y los nitratos, con resultados variables. En concreto, estudios recientes han cuestionado la utilidad de los nitratos en pacientes con DTCN. Mientras que los estudios observacionales (1) indican que los nitratos son eficaces en aproximadamente el 50% de los pacientes con DTCN, los estudios basados en la respuesta electrocardiografica a la prueba de esfuerzo sugieren que estos agentes podrian ser no solo ineficaces, sino incluso deletereos en este grupo de pacientes. (7-10) Como resultado de estas publicaciones, muchos de los pacientes con DTCN son excluidos sistemáticamente del tratamiento con nitratos. El objetivo de este estudio es el de investigar silos nitratos sublinguales tienen verdaderamente un efecto deletereo en la respuesta a la prueba de esfuerzo y los sintomas de la vida diaria en pacientes bien caracterizados para DTCN.

MATERIAL Y METODO

Valoración de la respuesta a los nitratos en la prueba de esfuerzo

Se estudio el efecto de los nitratos sublinguales sobre ciertas variables preestablecidas de la prueba

de esfuerzo en 22 pacientes consecutivos con DTCN (16 mujeres, edad media 59 ± 8 años), que fueron reclutados entre los pacientes referidos a la consulta de DTCN de nuestro hospital (Tabla 1). Todos los pacientes realizaron las siguientes pruebas: electrocardiograma de 12 derivaciones, ergometria convencional, ecocardiograma transtoracico y prueba de provocacion de espasmo coronario con hiperventilacion/ergonovina. Los criterios de inclusion fueron: 1) angina tipica de esfuerzo, 2) respuesta positiva electrica en la ergometria (descenso horizontal o descendente del segmento ST de 0,1 mV, 80 mseg despues del punto J) y 3) coronariografia normal. Se excluyeron los pacientes con hipertension arterial sometidos a tratamiento cronico, aquellos con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatía o enfermedad miocardica en el ecocardiograma, asi como aquellos con historia de angina variante de Prinzmetal y los que tenian respuesta positiva a la prueba de provocacion de espasmo. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes que participaron en el estudio, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité de Etica local.

Siguiendo un protocolo similar al comunicado por Lanza y colaboradores, (9) cada paciente realizo la prueba de esfuerzo en dos ocasiones. La pri-

Tabla 1
Características demográficas, factores de riesgo de enfermedad coronaria y medicación basal en los 22 pacientes que se sometieron a ergometria sin nitratos y con nitratos sublinguales

Mujeres/hombres, n (%)	16 (73%) / 6 (27%)
Edad media, años	59±8
Posmenopausia, n (%)	9(41%)
Dislipemia, n (%)	7(32%)
Diabetes mellitus, n (%)	3(14%)
Fumadores, n (%)	1(5%)
Ex fumadores, n (%)	3(14%)
Historia familiar de enfermedad coronaria, n (%)	4(18%)
Medicacion	
Betabloqueantes, n (%)	6(27%)
Calcioantagonistas, n (%)	11(50%)
Terapia hormonal de reposicion, n (%)	7(32%)

mera se realizó en situación basal, tras suspender toda la medicación cardiovascular durante al menos 5 vidas medias. La segunda ergometría se realizó una hora después de que el paciente se hubiese recuperado por completo de la primera y 5 minutos después de la administración de 400 µg de nitroglicerina sublingual (NTG). Todas las ergometrías se realizaron por la mañana y siguiendo el protocolo de Bruce. Se midió la presión arterial con un esfigmomanómetro de mercurio en situación basal, al final de cada estadio de la prueba de esfuerzo, inmediatamente después de suspenderla y cada minuto durante la fase de recuperación. La prueba se realizó bajo control electrocardiográfico continuo de 12 derivaciones y se obtuvieron registros electrocardiográficos en papel, cada minuto, durante las fases de ejercicio y recuperación.

Los criterios para terminar la prueba de esfuerzo fueron: a) descenso del segmento ST > 3 mm, b) angina progresiva, c) fatiga, d) caída de presión arterial y e) arritmia sostenida. Se consideró respuesta positiva electrocardiográfica el descenso horizontal o descendente del segmento ST > 1 mm. Se determinaron las siguientes variables de la prueba de esfuerzo: 1) duración total del ejercicio, 2) tiempo hasta la aparición de angina, 3) tiempo hasta el descenso de 1 mm del segmento ST y 4) descenso máximo del segmento ST.

Valoración del efecto de los nitratos sublinguales sobre los episodios de angina durante la vida diaria

En la segunda parte del estudio se investigó el efecto de los nitratos sublinguales sobre los episodios de dolor torácico que aparecen durante la vida diaria en pacientes con DTCN. Para este fin, se reclutaron otros 55 pacientes consecutivos con DTCN, durante el mismo período y con los mismos criterios de inclusión y exclusión descriptos previamente. Los datos referentes a las variables demográficas, los factores de riesgo y el tratamiento de los 77 pacientes incluidos en esta segunda parte del estudio se detallan en la Tabla 2. Todos los pacientes fueron instruidos para la autoadministración de comprimidos de NTG sublingual (400 µg) a demanda para aliviar los episodios de dolor torácico que experimentarían en su vida diaria durante un mes. Se les solicitó a los pacientes que llevaran un diario de angina en el que anotaran la duración de los episodios de dolor, el tiempo transcurrido desde la administración de NTG hasta el alivio de los síntomas y cualquier efecto secundario que se presentara. Los pacientes que en el momento de realizar el estudio estaban bajo tratamiento antianginoso o de otro tipo continuaron con la misma medicación en las mismas dosis. Se man-

Tabla 2
Características demográficas, factores de riesgo de enfermedad coronaria y medicación basal, en los 77 pacientes que completaron el cuestionario estandarizado para valorar el efecto de los nitratos sublinguales en los episodios de dolor torácico durante la vida diaria

Mujeres/hombres, n (%)	58 (75%) / 19 (25%)
Edad media, años	59±9
Posmenopausia, n (%)	43(56%)
Dislipemia, n (%)	38(49%)
Fumadores, n (%)	6(8%)
Ex fumadores, n (%)	15 (19%)
Historia familiar de enfermedad coronaria, n (%)	36(47%)
Medicación	
Betabloqueantes, n (%)	27(35%)
Calcioantagonistas, n (%)	46(60%)
Terapia hormonal de reposición, n (%)	25(32%)

tuvo contacto telefónico con cada uno de los pacientes una vez a la semana, para fomentar la adhesión al protocolo de estudio. Los pacientes fueron revisados en la consulta externa al mes de seguimiento. En esta se les solicitó que completasen un cuestionario estandarizado con las siguientes preguntas:

1. Los comprimidos de nitroglicerina sublingual son eficaces para aliviar sus episodios de dolor torácico? a) Sí, b) No, c) No estoy seguro.
2. Si son eficaces, ¿cuánto tiempo pasa desde la administración del comprimido hasta que el dolor desaparece por completo? a) 1-3 min, b) 3-5 min, c) 5-10 min, d) más de 10 min.
3. Los comprimidos de nitratos sublinguales hacen empeorar su angina? a) Sí, b) No, c) No estoy seguro.
4. ¿Ha experimentado en alguna ocasión alguno de los siguientes efectos secundarios cuando utiliza la nitroglicerina sublingual?:
a) Mareo, b) Dolor de cabeza, c) Palpitaciones, d) Malestar general, e) Otros (describalos), f) Ningún efecto secundario en absoluto.
5. ¿Ha suspendido el tratamiento o pedido a su médico que se lo suspendiera debido a sus efectos secundarios o el empeoramiento de su angina? a) Sí, b) No.

Análisis estadístico

Los valores de las variables se presentan como media \pm DE o como porcentaje, según sean cuantitativas o cualitativas. Las comparaciones entre las variables cuantitativas, medidas durante la prueba de esfuerzo, se realizaron con la prueba t de Student para muestras pareadas a dos colas. Las proporciones se compararon con la prueba de McNemar. Se consideró estadísticamente significativa una probabilidad $< 0,05$.

RESULTADOS

Efecto de la NTG en las variables del ejercicio

Las características clínicas y demográficas de los 22 pacientes que realizaron la prueba de esfuerzo se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la ergometría en situación basal y luego de la administración de NTG se resumen en la Tabla 3. Duran-

Tabla 3
Ergometría antes de la administración de NTG sublingual y después de esta

	Pre-NTG	Pos-NTG	p
Situación basal			
FC, lpm	77 ± 10	83 ± 13	0,006
PA sistólica, mm Hg	141 ± 22	140 ± 22	0,49
PA diastólica, mm Hg	85 ± 11	84 ± 10	0,76
DP, lpm x mm Hg	10.923 ± 2.078	11.512 ± 2.219	0,053
Pico de ejercicio			
FC, lpm	155 ± 18	159 ± 15	0,005
PA sistólica, mm Hg	183 ± 25	176 ± 24	0,054
PA diastólica, mm Hg	92 ± 10	90 ± 12	0,37
DP, lpm x mm Hg	28.217 ± 4.993	27.936 ± 4.553	0,58
Duración del ejercicio, seg			
	411 ± 174,7	433 ± 184	0,06
Maxima depresión del ST, mm			
	1,66 ± 0,82	0,91 ± 0,92	0,001
Aparición de angina			
FC, lpm	141 ± 22	153 ± 15	0,002
PA sistólica, mm Hg	168 ± 27	170 ± 25	0,67
PA diastólica, mm Hg	89 ± 10	89 ± 12	0,80
DP, lpm x mm Hg	24.001 ± 7.421	26.005 ± 4.970	0,08
Tiempo hasta la angina, seg			
	288 ± 161	358 ± 178	0,04
Descenso de ST 1 mm			
FC, lpm	140 ± 24	149 ± 17	0,002
PA sistólica, mm Hg	165 ± 24	166 ± 21	0,90
PA diastólica, mm Hg	90 ± 8	89 ± 11	0,80
DP, lpm x mm Hg	23.333 ± 5.906	24.940 ± 4.146	0,16
Tiempo hasta el descenso de ST 1 mm, seg			
	292 ± 191	344 ± 178	0,03

NTG: Nitroglicerina. FC: Frecuencia cardiaca. PA: Presión arterial. DP: Doble producto. lpm: Latidos por minuto

to la primera prueba de esfuerzo (basal, sin nitratos) 16 pacientes (73%) tuvieron angina típica y todos los pacientes presentaron descenso del segmento ST > 1 mm. Durante la segunda ergometría, 11 pacientes (50%, $p = 0,06$) tuvieron angina y 12 (55%, $p < 0,005$) presentaron descenso del segmento ST > 1 mm. Como media, los pacientes alcanzaron mayor frecuencia cardiaca pico durante la ergometría después de la NTG que en la ergometría basal. Las presiones sistólica y diastólica máximas durante el ejercicio no disminuyeron en forma significativa luego de la NTG. Después de la administración de NTG se produjo un incremento de la duración total del ejercicio, aunque sin que llegara a alcanzar significación estadística ($411 \pm 174,7$ seg *versus* 433 ± 184 seg, $p = 0,065$). De todas formas, el tiempo hasta la aparición de la angina aumentó significativamente tras la administración de NTG (288 ± 161 seg *versus* 358 ± 178 seg, $p = 0,04$), así como el tiempo hasta el descenso de 1 mm del segmento ST (292 ± 191 seg *versus* 344 ± 178 seg, $p = 0,032$). El descenso máximo del segmento ST se redujo significativamente tras NTG ($1,66 \pm 0,82$ mm *versus* $0,91 \pm 0,92$ mm, $p = 0,001$) (Figura 1).

Efecto de la NTG sobre el dolor torácico durante la vida diaria

El total de los 77 pacientes incluidos en la segunda parte del estudio completaron el cuestionario estandarizado después de un mes de seguimiento. Todos tuvieron, al menos, un episodio de dolor torácico a la semana durante el seguimiento. Cincuenta y un pacientes (66%) refirieron que la NTG sublingual había sido eficaz para aliviar sus episodios de angina en el término de 1 a 5 minutos, mientras que 14 pacientes (18%) respondieron que la NTG no había ayudado a aliviar sus síntomas y 12 pacientes (16%) no estuvieron seguros acerca de la eficacia de los nitratos sublinguales. Ninguno de los pacientes refirió exacerbación del dolor torácico ni

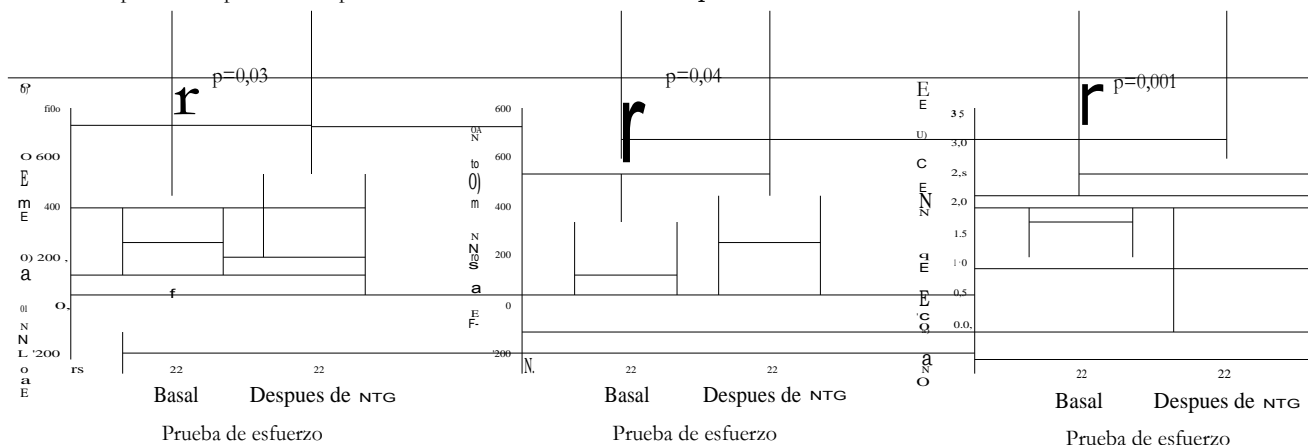


Fig. 1. Resultados de la prueba de esfuerzo basal y luego de nitroglicerina sublingual.

ningun otro efecto deletereo sobre el sistema cardiovascular asociado con la administracion de los nitratos sublinguales. Sin embargo, 50 pacientes (65%) refirieron efectos secundarios con el use de NTG, particularmente durante la primera semana, sobre todo cefalea (42 pacientes). Cinco pacientes tuvieron mareos y 3 pacientes presentaron nauseas. De los 50 pacientes que refirieron efectos secundarios, 15 (19% de los 77 pacientes) decidieron suspender la administracion de NTG.

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio demuestran que los nitratos sublinguales mejoran la capacidad de ejercicio y no tienen efectos deletereos sobre el sistema cardiovascular, cuando se administran como tratamiento de los episodios de angina en pacientes con dolor toracico y coronariograffa normal. Mas aun, nuestro estudio confirma las observaciones de estudios previos (1) de que la NTG es eficaz para el alivio de la angina en mas del 50% de los pacientes con DTCN. Nuestro hallazgo de que la administracion de NTG sublingual mejora significativamente las variables de la prueba de esfuerzo en pacientes con DTCN contrasta con los resultados comunicados previamente por otros autores. (7-10)

Lanza y colaboradores (9) en un estudio realizado en 18 pacientes con DTCN, sugirieron que la administracion de nitratos sublinguales puede, en forma aguda, empeorar tanto la tolerancia al ejercicio como el descenso del segmento ST inducido por el ejercicio en este tipo de pacientes. Los resultados comunicados en este articulo se contraponen tanto a nuestros hallazgos como a los resultados de los grandes estudios previos. (1, 6) Nuestro estudio contradice la observación hecha por Lanza y colaboradores (9) de que los nitratos pueden ser perjudiciales en pacientes con DTCN. Nosotros encontramos que la administracion aguda de nitratos mejora la capacidad de ejercicio de pacientes bien caracterizados para DTCN. Una proporcion considerable de pacientes en nuestro estudio fue capaz de realizar ejercicio por mas tiempo, sin presentar angina ni cambios electrocardiograficos, despues de la administracion de nitratos sublinguales.

En pacientes con enfermedad coronaria, los nitratos ejercen su accion antianginosa a traves de varios mecanismos. Entre ellos, tanto la reducci6n del retorno venoso como la disminucion de la presi6n telediastolica del ventriculo izquierdo disminuyen la demanda de oxigeno y mejoran el flujo sanguineo al subendocardio. Los nitratos son, ademias, vasodilatadores coronarios y este mecanismo podria desempenar un papel en el efecto beneficioso observado en nuestro estudio. (11) Varios estudios de los ultimos anos han demostrado que la

disfunci6n endotelial de la microcirculacion, que da por resultado un descenso de la liberacion de factores vasodilatadores como el oxido nitrico, esta presente en pacientes con DTCN y puede contribuir a las manifestaciones de isquemia observadas durante el aumento de los requerimientos de oxigeno. Egashira y colaboradores (12) comunicaron que la L-arginina mejoraba la vasodilatacion dependiente de endotelio de la microcirculacion coronaria en pacientes con DTCN, lo cual sugiere la posible existencia de un defecto de la sintesis de oxido nitrico en la patogenesis de este proceso. Zeiher y colaboradores (13) observaron una asociacion entre los defectos de perfusion en la gammagraffa y la afectaci6n de la vasodilatacion dependiente de endotelio de la microcirculacion coronaria en pacientes con DTCN, lo cual sugiere que la disfuncion endotelial podria contribuir a la isquemia miocardica en este grupo de pacientes. Los nitratos aportan en forma ex6gena el 6xido nitrico necesario para la pared vascular, con mejorfa de la funcion vaso-motora. (14, 15)

Cuando se analiza la respuesta de los pacientes con DTCN a farmacos antianginosos, como los nitratos, se debe tener en cuenta que no todos los pacientes con DTCN tienen isquemia miocardica. (16, 17) Actualmente existe evidencia creciente de que la fisiopatologfa de esta condicion puede ser multifactorial y de que los pacientes con DTCN no constituyen un grupo homogeeo. (18-21) Asi se comprende que no todos los pacientes con DTCN se benefician con la administracion de vasodilatadores, de modo que las diferencias en la seleccion de los pacientes podrfan ser una de las razones que expliquen la disparidad de los resultados del presente estudio, en comparacion con algunos trabajos previos. Nuestro estudio muestra, por lo tanto, que el tratamiento con nitratos sublinguales mejora los sintomas y las variables objetivas de la prueba de esfuerzo en una proporcion considerable de pacientes con DTCN y que la NTG sublingual puede administrarse en forma segura en estos pacientes para el alivio de los episodios de angina que aparecen con las actividades de la vida diaria.

CONCLUSIONES

Los nitratos no tienen un efecto deletereo en pacientes con dolor toracico y arterias coronarias angiograficamente normales. Por el contrario, su administracion mejora tanto la sintomatologia anginosa durante la vida diaria como la capacidad de ejercicio en un porcentaje significativo de pacientes. Los pacientes con DTCN no deberian excluirse sistematicamente del tratamiento con nitratos, ya que estos pueden ser dtiles como parte del arsenal terapeutico disponible para esta condicion.

SUMMARY

SUBLINGUAL GLYCERIL TRINITRATE AND EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH CHEST PAIN

Objectives

To assess whether short-acting nitrates have deleterious effects on exercise test responses and/or daily life symptoms in patients with chest pain and normal coronary angiograms.

Background

The usefulness of nitrates in patients with chest pain and normal coronary angiograms is controversial. Whilst large observational studies suggest that nitrates are an effective therapy in approximately 50% of patients with chest pain and normal coronary angiograms, studies based on stress test responses suggest that this treatment may not only be ineffective but even deleterious. As a result of these reports, many of these patients are systematically denied the administration of nitrates.

Material and methods

We studied 22 consecutive patients with typical exertional angina, positive exercise test responses and completely normal coronary angiograms. All patients underwent two treadmill exercise tests, the first without antianginal medications and the second 5 min after the administration of 400 µg of sublingual glyceryl trinitrate. These 22 patients and 55 other patients with chest pain and normal coronary angiograms, recruited during the same period, received treatment with sublingual glyceryl trinitrate (400 µg tablets) for one month as required for the relief of chest pain. All patients completed a standardized questionnaire regarding beneficial actions of sublingual nitrates on chest pain episodes during their daily activities and adverse effects of the drug.

Results

Compared to baseline, sublingual nitrate administration significantly increased both time to angina ($p = 0.04$) and time to 1 mm ST-segment depression ($p = 0.03$) during stress testing. Of the 77 patients enrolled in the second part of the study 51 (66%) found sublingual nitrates to be effective treatment for relief of chest pain which disappeared within 1-5 minutes. None of the patients reported exacerbation of chest pain associated with the administration of the drug. Fifteen patients (24%) discontinued sublingual nitrates because of side effects, mostly headache.

Conclusions

Sublingual nitrate improves exercise tolerance in a substantial proportion of patients with chest pain and normal coronary angiograms. These agents were not found to have deleterious effects on chest pain during follow-up.

Key word: **Syndrome X** - Nitrates - Exercise tolerance - Chest - pain and **normal coronaries**

BIBLIOGRAFIA

1. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P y col. Cardiac syndrome X: Clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-814.
2. Berger BC, Abramovitz R, Park EH y col. Abnormal thallium-201 scans in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1983; 52: 365-370.
3. Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P y col. Transient myocardial ischaemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986; 58:1242-1247.
4. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN y col. 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.
5. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: Clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol* 1995; 76: 35D-42D.
6. Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF y col. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-742.
7. Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A y col. The paradox of nitrates in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; 72: 343-347.
8. Radice M, Giudici V, Albertini A y col. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *Am Heart J* 1994; 127:531-535.
9. Lanza GA, Manzoli A, Bia E y col. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X: Clinical and pathophysiological implication. *Circulation* 1994; 90: 2695-2700.
10. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V y col. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84: 854-856, A8.
11. Torfgard KE, Ahlner J. Mechanisms of action of nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 701-717.
12. Egashira K, Hirooka Y, Kuga T y col. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Circulation* 1996; 94: 130-134.
13. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V y col. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistant vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345-2352.
14. Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 31C-37C.
15. Harrison DG, Bates JN. The nitrovasodilators. New ideas about old drugs. *Circulation* 1993; 87: 1461-1467.
16. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF y col. Myocardial lactate production in patients with angina like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974; 84: 501-505.
17. Rosano G, Kaski JC, Arie S y col. Failure to demonstrate

- myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17:175-180.
18. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-892.
 19. Chierchia SL, Fragasso G. Angina with normal coronary arteries: Diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl G): 14-19.
 20. Maseri A, Crea F, Kaski JC y col. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499-506.
 21. Hutchison SJ, Poole-Wilson PA, Henderson AH. Angina with normal coronary arteries: A review. *Quart J Med* 1989; 72: 677-688.