

Síndrome X: el dilema de la angina de pecho con coronarias angiográficamente normales

JUAN CARLOS KASKI

Departamento de Ciencias Cardiológicas, Escuela de Medicina, Hospital St. George, Londres, Reino Unido de Gran Bretaña

* Traducido por el Dr. Gerardo Bozovich

Cuando se somete a los pacientes a arteriografía coronaria para investigar dolor de pecho, se encuentran arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales en casi el 30% de los casos.^{1,2} La presentación del síndrome anginoso en estos sujetos continúa fascinando tanto a clínicos como investigadores en fisiología coronaria. El dolor anginoso en presencia de "coronarias normales" (conocido como "síndrome X") plantea un verdadero dilema; a pesar del pronóstico casi siempre benigno y de las explicaciones tranquilizadoras que reciben de sus cardiólogos, la mayoría de los pacientes continúa teniendo dolor de pecho, consulta en los servicios ambulatorios, recibe tratamiento antianginoso y pasa por internaciones y cateterismos cardíacos repetidos.

DOLOR DE PECHO NO CARDIACO

El dolor de pecho en pacientes con arterias coronarias normales a menudo no es de origen cardíaco, sino torácico o esofágico; también puede ser psicósomático, imitando a la angina de pecho verdadera. En consecuencia, es importante un diagnóstico preciso para denominar a esta entidad "angina de pecho".

Los dolores esofágico y cardíaco pueden ser indistinguibles por su carácter y las circunstancias de aparición y de alivio. Se ha observado que el espasmo esofágico puede bajar el umbral para la angina inducida por el ejercicio³ y que los cambios en el segmento ST-T pueden relacionarse con alteraciones esofágicas.⁴ El mecanismo subyacente podría ser el reflujo ácido y la discinesia. Para su diagnóstico se requiere manometría esofágica bajo diferentes tipos de estrés y el monitoreo del pH esofágico; el examen radiológico convencional pocas veces resulta de ayuda.⁵

A pesar de que en algunas recopilaciones se describió que el dolor de pecho en presencia de arterias coronarias normales es de origen musculoesquelético, en un gran porcentaje de

los casos el síndrome de pared torácica puede ser tan sólo un hecho asociado inocente (en particular si se presentan cambios isquémicos en el ECG durante el dolor) y simplemente coexistir con el dolor de tipo anginoso, dada la alta prevalencia de dolor musculoesquelético en la población general.

Los síntomas psicósomáticos referidos al corazón así como los ataques de pánico parecen ser frecuentes en pacientes con dolor de pecho y arterias coronarias normales.⁶

DOLOR DE PECHO CARDIACO

El dolor de pecho en sujetos con arterias coronarias angiográficamente normales puede tener una causa cardíaca. La angina de pecho, en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, con frecuencia se observa en pacientes con diferentes formas de hipertrofia ventricular izquierda. Está bien establecido que esta patología se relaciona con una reserva anormal de flujo coronario. En fecha reciente se ha documentado una disfunción endotelial generalizada en pacientes con hipertensión sistémica, aun en ausencia de hipertrofia ventricular. El espasmo coronario, como se observa en la angina variante de Prinzmetal, también constituye una causa bien definida de angor.⁷

SINDROME X

Este complejo sintomático se observó hace más de 25 años en un número de pacientes, especialmente mujeres, con síntomas sugestivos de enfermedad coronaria obstructiva pero que tenían lesiones mínimas o nulas.⁸ Algunos incluso tenían evidencia electrocardiográfica o metabólica de isquemia de miocardio, y el dolor de pecho podía ser intenso y refractario a las formas convencionales de terapia.⁹ Diversos seguimientos mostraron que el pronóstico era benigno, a pesar de los cambios en el segmento ST durante el ejercicio o la estimulación con marcapasos y de la evidencia de isquemia en algunos casos.^{10,11}

LA DEFINICION DEL SINDROME X

El término "síndrome X" fue usado por primera vez por Kemp¹² en 1973, en el comentario editorial de un artículo de Arbogast y Bourassa,¹³ quienes compararon los efectos que producía la isquemia inducida por marcapaseo sobre la función ventricular izquierda en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias o sin ella (grupos "C" y "X", respectivamente). Estos autores encontraron que los del grupo X tenían función ventricular normal, no obstante las evidencias electrocardiográficas y metabólicas de isquemia.

En la actualidad, "síndrome X" se usa en forma amplia, en particular en centros europeos, para definir a los pacientes con angor típico inducido por el esfuerzo, prueba de ejercicio positiva (depresión del segmento ST > 1 mm) y arterias coronarias angiográficamente normales. Por lo común para su diagnóstico se requiere la exclusión de causas extracardíacas o conocidas de dolor precordial, como hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión sistémica, cardiomiopatía, enfermedad valvular y espasmo coronario.

Esta definición, si bien es ampliamente aceptada, no es universal. Algunos lo definen de otra manera, siendo probable que estas discrepancias contribuyeran a crear confusión en el tema. Kübler y colaboradores,¹⁴ por ejemplo, incluyen como portadores de síndrome X a pacientes con angor, reserva de flujo coronario disminuida y bloqueo de rama izquierda. Otros requieren la presencia de isquemia de miocardio "objetivamente" documentada. Cannon y Epstein¹⁵ acuñaron el término "angina microvascular" para indicar la presencia de una capacidad de vasodilatación anormal en la microcirculación coronaria como mecanismo subyacente del dolor de pecho. Este hallazgo es la característica *sine qua non* del síndrome de angina microvascular, mientras que el infradesnivel del segmento ST inducido por ejercicio resulta irrelevante. También se incluye en estas series a pacientes con hipertensión sistémica (pero sin hipertrofia ventricular izquierda). Por último, esta confusión se complicó como resultado de la definición de "síndrome X metabólico" dada por Reaven, que consiste en hiperlipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión sistémica.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El síndrome X predomina en el sexo femenino, aunque hace poco tiempo una serie importante demostró equilibrio entre ambos sexos.² Se ha encontrado que una gran proporción de mujeres con síndrome X tienen signos de déficit de

estrógenos asociados con histerectomía o menopausia natural.¹⁶

Los factores de riesgo para enfermedad coronaria en este síndrome son similares a los de la población general.

Dolor de pecho

El dolor de pecho en estos pacientes es desencadenado por el ejercicio y es de característica anginosa, con aparición gradual e irradiación típica al brazo izquierdo o mandíbula. Sin embargo, el angor de reposo está presente en un número importante de casos (41%).¹⁷ A pesar de ser típico, el dolor de pecho de los pacientes con síndrome X o angina microvascular tiene características distintivas que no son habituales en sujetos con enfermedad coronaria obstructiva. Por ejemplo, la respuesta a los nitritos sublinguales es menos dramática que en los pacientes con angor estable. En efecto, en nuestras series¹⁷ sólo el 42% reveló una respuesta rápida a la administración de estos fármacos.

Asimismo, existen controversias con respecto a la presencia de dolor de pecho intenso y disfunción ventricular izquierda, la cual en general es leve o está ausente en pacientes con síndrome X.¹⁸ Esto contrasta con el marcado empeoramiento de la función ventricular izquierda durante los episodios isquémicos transitorios en individuos con enfermedad coronaria obstructiva. Además, el dolor de pecho tiende a ser prolongado en los pacientes con síndrome X; en nuestro estudio el 40% presentó episodios de más de 30 minutos de duración.¹⁸

EJERCICIO Y MONITOREO ELECTROCARDIOGRAFICO AMBULATORIO

La respuesta al ejercicio de los pacientes con síndrome X a menudo es indistinguible de la correspondiente a los portadores de enfermedad coronaria. Sin embargo, en promedio tienden a desarrollar cambios de tipo isquémico en el segmento ST con doble producto más alto que los pacientes con enfermedad coronaria.¹⁹ Los patrones de aparición del infradesnivel del segmento ST son similares en ambos casos, al igual que las curvas de recuperación de la frecuencia cardíaca.^{19,20} En los pacientes con síndrome X se describió un aumento rápido de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante las primeras etapas del protocolo de ejercicio,²¹ que podría indicar la presencia de una descarga simpática aumentada en algunos de estos enfermos.

El monitoreo electrocardiográfico continuo ha demostrado que experimentan cambios de

tipo isquémico en el segmento ST durante sus actividades cotidianas.²¹ La distribución circadiana de estos episodios, así como el promedio de duración y la magnitud del infradesnivel del segmento ST también son similares en los portadores de enfermedad coronaria. En los pacientes con síndrome X suele encontrarse infradesnivel silente del segmento ST y angor sin cambios en éste. Casi todos los episodios isquémicos están relacionados con la frecuencia cardíaca, pero un porcentaje significativo no va precedido por aumento de la misma.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON SINDROME X Y ANGINA MICROVASCULAR

El dolor anginoso y los cambios en el segmento ST son sugestivos de isquemia miocárdica. Por esta razón los pacientes son evaluados casi siempre por arteriografía coronaria para descartar la presencia de lesiones coronarias obstructivas.

Se ha documentado isquemia de miocardio en una proporción variable. La producción miocárdica de lactato, un índice de isquemia miocárdica aceptado, se halla presente en un 13-100 % de sujetos con angor y arteriografías normales en diferentes series.²³ Se ha sugerido que los "productores de lactato" tienen cambios pronunciados en el segmento ST durante la estimulación con marcapasos.²⁴ El dolor de pecho aislado no parece correlacionarse con la producción de lactato;²⁵ se comprobó producción de éste en pacientes con reserva de flujo coronario anormal (enfermedad microvascular).²⁶⁻²⁸

Estudios de perfusión miocárdica y función ventricular izquierda revelaron de manera convincente que en un grupo de pacientes con síndrome X y/o enfermedad microvascular, el mecanismo subyacente es la isquemia miocárdica transitoria.²³ Sin embargo, muchos con características clínicas similares no lo muestran.²⁹⁻³² Estas observaciones sugieren que la isquemia podría ser de moderada intensidad y estar por debajo del umbral de las técnicas diagnósticas. Otra explicación sería que, dada la heterogeneidad del síndrome X, otros mecanismos, además de la isquemia de miocardio, podrían ser responsables de los síntomas anginosos y de los cambios en el segmento ST en los distintos subgrupos. Diversos investigadores sugirieron que, al menos en algunos individuos con síndrome X, el infradesnivel del segmento ST tiene un origen no isquémico.

SINDROME X. HIPOTESIS PATOGENÉTICAS

Reserva de flujo coronario anormal (angina microvascular)

Opherk y colaboradores¹⁴ observaron una capacidad de vasodilatación disminuida en la microcirculación coronaria, demostrada por el método de lavado de argón luego de la infusión de dipiridamol. Algunos describieron producción de lactato durante la estimulación auricular rápida con marcapasos. En 1983 Cannon y colaboradores²⁸ hallaron una limitación en la respuesta del flujo de las grandes venas coronarias al marcapaseo auricular (método de termodilución del seno coronario) en pacientes con angor típico y arteriografías coronarias normales. Mediciones de flujo durante el estrés por marcapaseo después de la administración de ergonovina, mostraron limitación ulterior de la reserva de flujo, con aumento de la resistencia coronaria en sujetos con dolor de pecho, mas no en aquellos asintomáticos. La angiografía durante la prueba con ergonovina no demostró cambios en las dimensiones de las coronarias epicárdicas. Cannon y colaboradores llegaron a la conclusión de que el aumento en la resistencia coronaria era causado por constricción de la microcirculación. Se encontró producción de lactato en un 10 % de los enfermos con dolor de pecho inducido por estimulación con marcapasos. Epstein y Cannon¹⁵ emplearon el término "angina microvascular" para indicar lo que aparecía como una sensibilidad aumentada de la microvasculatura a estímulos vasoconstrictores. Los autores propusieron que la causa subyacente del síndrome era un comportamiento anormal de los vasos prearteriolares.

En época reciente, el mismo grupo²³ mostró que esos pacientes también podían tener una incapacidad vasodilatadora microvascular generalizada en diferentes lechos, trastornos de la motilidad esofágica y respuestas broncoconstrictoras anormales a la inhalación de metacolina. Una vasta proporción de pacientes con angina microvascular exhibe una respuesta anormal de la fracción de eyección al ejercicio: 35% de aquellos sin cambios en el ECG de esfuerzo, 53% con cambios en el segmento ST de tipo isquémico y 64% con bloqueo de rama izquierda. Por lo tanto, parece claro que una proporción sustancial de los pacientes con angor y arterias coronarias angiográficamente normales tienen una capacidad de vasodilatación disminuida en la microcirculación. Estas anomalías han sido demostradas por otros grupos usan-

do diferentes métodos, quienes informaron hallazgos similares en lo que a reserva de flujo coronario respecta. Este tema ha sido revisado recientemente por Cannon y colaboradores.²³

La causa de la reserva anormal de flujo coronario aún se desconoce. Se propusieron varios mecanismos: descarga simpática aumentada (afectando tanto a las arterias epicárdicas como a los pequeños vasos), hiperinsulinemia, disfunción endotelial, anomalías estructurales de la microcirculación y alteraciones metabólicas.

Contracción prearteriolar. Adenosina

En época reciente Maseri y colaboradores¹⁸ sugirieron que la resistencia aumentada de los vasos prearteriolar, que puede explicar la respuesta vasodilatadora disminuida de la microvasculatura en pacientes con síndrome X, también podría relacionarse con la liberación local de adenosina. Un aumento compensador de la misma podría tener lugar distalmente a las arteriolas contraídas, lo que podría producir angina aun en ausencia de isquemia.

Percepción aumentada del dolor

El hallazgo frecuente de que el dolor de pecho en estos pacientes es intenso, prolongado y no asociado con signos objetivos de isquemia, llevó a los investigadores a considerar como mecanismo subyacente de la enfermedad a una percepción anormal del dolor en algunos casos. Turiel y colaboradores³³ demostraron que las mujeres con síndrome X tenían un umbral de dolor disminuido para la isquemia del antebrazo y la estimulación eléctrica cutánea. Shapiro y colaboradores³⁴ y Cannon y colaboradores³⁵ observaron que la manipulación de un catéter dentro de las cámaras cardíacas de los sujetos con angor y arteriografías coronarias normales produjo dolor de pecho típico, con independencia de la presencia o ausencia de angina microvascular y cambios en el ECG. Se desconoce si estas observaciones indican la existencia de una respuesta sensorial anormal o se trata simplemente de una variante de la normalidad.

SINDROME X Y ANGINA MICROVASCULAR: ¿FORMA TEMPRANA DE MIOCARDIOPATIA?

Algunos pacientes con síndrome X pueden evolucionar hacia la miocardiopatía dilatada. Opherk y colaboradores³⁶ y Cannon y colaboradores²³ sugirieron que un subgrupo con angina microvascular puede experimentar deterioro de la función del ventrículo izquierdo con el tiempo. Se ha propuesto, como consecuencia, un nexo patogénico entre la disfunción microvascu-

lar y ciertas formas de miocardiopatía. Los pacientes con deterioro de la función del ventrículo izquierdo en el estudio de Opherk son aquellos que mostraron bloqueo de rama izquierda en reposo o inducido por ejercicio.³⁶

Hallazgos histológicos

En el artículo original de Opherk y colaboradores,¹⁴ las muestras de miocardio ventricular izquierdo obtenidas por biopsia no mostraron anomalías morfológicas ni lesiones microvasculares. La microscopía electrónica permitió observar, sin embargo, turgencia mitocondrial en todos los pacientes con síndrome X, excepto en un caso. Estos hallazgos fueron interpretados por los investigadores como signos de hipoxia. Las otras organelas resultaron normales, al igual que las arteriolas, vénulas y capilares. Sin embargo, el rango de vasos analizables está limitado por problemas técnicos. Los vasos entre 40 y 200 μm no son accesibles para la microscopía óptica o electrónica. Por ende, los resultados de este estudio no excluyen que alteraciones microvasculares puedan ser responsables de los síntomas anginosos del síndrome X. Recientemente, Cannon y colaboradores²³ informaron la presencia de fibrosis en parches en muestras de miocardio ventricular izquierdo obtenidas mediante biopsia, correspondientes a pacientes con angina microvascular que experimentaron deterioro de la función del ventrículo izquierdo con el tiempo. Estas observaciones sugieren que en subgrupos de pacientes, en particular en aquellos en quienes la función ventricular izquierda se deteriora a lo largo del seguimiento, un proceso miocardiopático podría desempeñar un papel patogénico.

Hace poco tiempo, Mosseri y colaboradores³⁷ informaron sobre hallazgos histológicos anormales en las pequeñas arterias coronarias en pacientes con angor pectoris y arterias coronarias de grueso calibre permeables. Sin embargo, sólo 6 constituyen la base de esta comunicación y forman parte de un subgrupo que mostró lavado lento del contraste en la arteriografía. En el estudio de Mosseri todos los pacientes tenían hipertrofia ventricular izquierda (en 4 casos hipertensiva) y no entraban en la categoría de síndrome X. Se han informado recientemente disfunción microvascular en la miocardiopatía dilatada y en la hipertrófica, y alteraciones histológicas en la microcirculación coronaria en la última.

PRONOSTICO Y MANEJO RACIONAL DE LOS PACIENTES

El pronóstico de los pacientes con síndrome X en general parece excelente en cuanto a esperanza de vida e incidencia de infarto de miocardio se refiere. Sin embargo, debido a que el síndrome es heterogéneo y comprende entidades de fisiopatología diferente, se pueden identificar subgrupos con peor pronóstico, como los hallados por Opherk y colaboradores.

El manejo racional depende de la identificación de la causa de la molestia precordial. En promedio, el dolor de pecho en los pacientes con este síndrome responde a la administración de nitritos sublinguales en forma menos significativa que en los portadores de enfermedad coronaria. Los ensayos de drogas antiisquémicas están justificados en sujetos con isquemia de miocardio documentada. Los bloqueantes cálcicos y los beta-bloqueantes al parecer son beneficiosos en un número importante de casos. Empero, el problema que persiste es que con los métodos actuales no se puede descartar definitivamente la isquemia en estos sujetos. Por lo tanto, las drogas antiisquémicas serán administradas muchas veces basándonos en la presencia de dolor de pecho típico y/o signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica.

Los antagonistas de la adenosina (por ejemplo, aminofilina) pueden ser útiles en pacientes con síntomas asociados con liberación anormal de adenosina.¹⁸ Drogas específicas con efecto sobre las funciones neurales viscerales o los sistemas nerviosos reguladores del dolor pueden ser necesarias para enfrentar el problema del aumento de la sensibilidad al dolor en algunas situaciones. En mujeres con déficit de estrógenos y síndrome X, la reposición de los mismos puede mejorar los síntomas. El tratamiento de la resistencia a la insulina y las entidades relacionadas (obesidad e hipertensión) podría mejorar la angina, los cambios en el segmento ST y la reactividad coronaria en un subgrupo de pacientes. Un tratamiento psicológico adecuado parece ser de ayuda en un número significativo de casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Proudfit WL, Shirley EK, Sones FM: Selective cinecoronary arteriography: Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 1966; 33: 901-910.
2. Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL and the Coronary Artery Surgery Study (CASS) participants: Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-483.
3. Schofield PM, Bennett DH, Whorwell PJ, Brooks NH, Bray CL, Ward C, Jones PE: Exertional gastroesophageal reflux: a mechanism for symptoms in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Br Med J* 1987; 294: 1459-1461.
4. Dart AM, Alban Davies H, Lowndes RH, Dalal J, Ruttley M, Henderson AH: Esophageal spasm and angina: diagnostic value of ergometrine (ergonovine) provocation. *Eur Heart J* 1980; 1: 91-95.
5. Richter JE, Bradley LA: Chest pain with normal coronary arteries - another perspective (Editorial). *Dig Dis Sci* 1989; 35: 1441-1444.
6. Chambers JB, Bass C: Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-184.
7. Kaski JC: Mechanisms of coronary artery spasm. *Trends in Cardiovasc Med* 1991; 7: 289-294.
8. Likoff W, Segal BL, Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 1063-1066.
9. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-742.
10. Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, DeSanctis RW, Hutter AM: Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction: clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med* 1980; 68: 813-817.
11. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK: Long-term observation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1975; 47: 36-43.
12. Kemp HG: Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-376.
13. Arbogast R, Bourassa MG: Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 257-263.
14. Opherk D, Zebe H, Wiehe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kübler W: Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-825.
15. Cannon RO, Epstein SE: "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-1343.
16. Rosano G, Lindsay D, Kaski JC, Sarrel P, Poole-Wilson P: Syndrome X in women: The importance of ovarian hormones. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 255A.
17. Rosano G, Kaski JC, Maseri A, Poole-Wilson P: Clinical features of patients with syndrome X. *Eur Heart J* (en prensa).
18. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T: Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
19. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, Gavrielides S, Crea F, Maseri A: Similar time course of ST depression during and after exercise in patients with coronary artery disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990; 120: 848-854.
20. Gavrielides S, Kaski JC, Galassi AR, Hackett DR, Tousoulis D, Burton PW, Maseri A: Recovery-phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain cannot distinguish between anginal patients with coronary artery disease and patients with syndrome X. *Am Heart J* 1991; 122: 1593-1598.
21. Romeo F, Gaspardone A, Ciavolella M, Gioffre P, Reale A: Verapamil versus acebutolol for syndrome X. *Am J Cardiol* 1988; 62: 312-313.
22. Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Maseri A: Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1242-1247.
23. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE: Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-892.
24. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilt SM: Myocar-

- dial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974; *84*: 501-505.
25. Mammohansingh P, Parker JO: Angina pectoris with normal coronary arteriograms: Hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J* 1975; *90*: 555-561.
 26. Greenberg MA, Grose RM, Neuburger N, Silverman R, Strain JE, Cohen MV: Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing-induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1987; *9*: 743-751.
 27. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB, Watson RM, Epstein SE: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; *71*: 218-226.
 28. 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*: 1359-1373.
 29. Levy RD, Shapiro LM, Wright C, Mockus L, Fox KM: Diurnal variation in left ventricular function: a study of patients with myocardial ischemia, syndrome X, and of normal controls. *Br Heart J* 1987; *57*: 148-153.
 30. 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*: 1463-1470.
 31. Crake T, Canepa-Anson R, Shapiro L, Poole-Wilson PA: Continuous recording of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or with syndrome X. *Br Heart J* 1988; *59*: 31-38.
 32. Camici PG, Marracini P, Lorenzoni R, Buzzigoli G, Pecori N, Perissinotto A, Ferrannini E, L'Abbate A, Marzilli M: Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: Response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; *17*: 1461-1470.
 33. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, Kaski JC, Maseri A: Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; *60*: 503-507.
 34. Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA: Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during catheterization. *Br Med J* 1988; *296*: 170-171.
 35. Cannon RO, Quyyumi AA, Schenke WH, Fananapazir L, Tucker EE, Gaughan AM, Gracely RH, Cattau EL, Epstein SE: Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; *16*: 1359-1366.
 36. Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kübler W: Four-year follow up in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation* 1989; *80*: 1610-1616.
 37. 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*: 964-972.
 38. Cannon RO, Cunnion RE, Parrillo JE, Palmeri ST, Tucker EE, Schenke WH, Epstein SE: Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1987; *10*: 1190-1200.
 39. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, Fish D, Gordon JB, Mudge GH, Colucci WS, St John Sutton MG, Selwyn AP, Alexander RW, Ganz P: Endothelium-dependant dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990; *81*: 772-779.
 40. Cannon RO, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM, Epstein SE: Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985; *71*: 234-243.
 41. Maron BJ, Wolfson KH, Epstein SE, Roberts WC: Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; *8*: 545-547.