

Síndromes coronarios agudos con y sin lesiones coronarias significativas: pronóstico a largo plazo

DRES. DANIELA BARRANCO¹, CLAUDIA CABRERA², ALEJANDRA SPINELLI², GUSTAVO VIGNOLO³, JUAN CARLOS HIRIART⁴

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del ST (SCASST) y sin lesiones coronarias angiográficamente significativas tienen mejor evolución intrahospitalaria que los pacientes con lesiones, pero su evolución a largo plazo es menos conocida.

Objetivo: comparar eventos cardiovasculares adversos mayores a cinco años en pacientes con SCASST con y sin lesiones coronarias angiográficamente significativas y definir las características de dichas poblaciones.

Método: se incluyeron pacientes derivados para cineangiografía con diagnóstico de SCASST desde el 1° de enero de 2003 al 31 de julio de 2004; se conformaron 2 grupos: sin lesiones coronarias (SL) y con lesiones coronarias que recibieron angioplastia coronaria (CL). Para la comparación entre los grupos excluimos a los pacientes con enfermedad coronaria conocida (infarto previo, revascularización previa). Analizamos las características de la población y factores de riesgo cardiovascular. Se realizó seguimiento telefónico y de la historia clínica valorando eventos cardíacos mayores (infarto, necesidad de nueva revascularización y muerte). Se ingresaron los datos en programa SPSS 12.0, las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes y se usaron el test de chi² y test exacto de Fisher; para las variables cuantitati-

vas se utilizó el test t de Student.

Resultados: de una cohorte inicial de 175 pacientes SL y 128 pacientes CL, se logró contactar a 150 pacientes SL y a 102 pacientes CL. Se realizó una media de seguimiento de 4 años y 9 meses, la edad fue de 54±11 años en SL y de 62±12 años en CL (p=0,006); sexo femenino 54,9 % SL y 34,4 % CL (p < 0,001); fumadores 29,7 % SL y 44,5 % CL (p<0,001), no existiendo diferencias significativas en otros factores de riesgo cardiovascular. El grupo SL no presentó nueva revascularización y el grupo CL presentó 28 % (p<0,0001); el infarto se presentó 0,6 % en SL y 3,1 % CL (p=0,002); muertes 1,1 % en SL y 8,2 % en CL (p<0,0001); los eventos cardiovasculares mayores en conjunto fueron 1,7% en el grupo SL y 39,8% en el grupo CL (p < 0,0001).

Conclusiones: los pacientes sin lesiones coronarias fueron predominantemente más jóvenes, con mayor porcentaje de mujeres y menor de fumadores. Los pacientes con SCASST sin lesiones coronarias tuvieron mejor pronóstico a largo plazo que los pacientes con lesiones coronarias que recibieron angioplastia.

PALABRAS CLAVE: ARTERIAS CORONARIAS
PRONÓSTICO
SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

1 Residente Cardiología del Centro Cardiológico Sanatorio Americano.

2 Cardióloga. Centro Cardiológico Sanatorio Americano.

3 Prof. Adj. Cardiología. Intensivista. Cardiólogo Intervencionista. Centro Cardiológico Sanatorio Americano.

4 Jefe Clínico Centro Cardiológico Sanatorio Americano.

Correspondencia: Dra. Daniela Barranco. Restauración 4408, Montevideo.

Correo electrónico: barradel@adinet.com.uy

Recibido mayo 8, 2009; aceptado junio 12, 2009.

SUMMARY

Background: patients with acute coronary syndrome without ST elevation (ACSWSTE) and absence of significant obstructive coronary lesions have better in hospital prognosis than patients with coronary lesions, but the long term evolution is unknown.

Objective: to compare major cardiac events at 5 years in patients with ACSWSTE with and without obstructive coronary lesions and define the characteristics of these populations.

Methods: Patients derived to coronary angiography with diagnosis of ACSWSTE were included from 1/1/2003 to 31/7/2004, conforming two groups: without lesions (WL) and with lesions that received angioplasty (L). For the comparison we excluded patients with previous coronary artery disease (myocardial infarction and revascularization). We analyzed the baseline characteristics and cardiovascular risk factors of this population. Follow up included clinical assessment and telephonic questionnaire, evaluating major cardiovascular adverse events (myocardial infarction, new revascularization and death (MACE)). All data was analyzed with SPSS 12.0; the qualitative variables were expressed as percentage, using chi² test and Fischer exact test; for quantitative variables we used t Student test.

Results: Of 175 patients WL and 128 patients L, follow up was performed in 150 patients WL and 102 patients L. The mean follow up was 4 years and 9 months, age was 54±11 years in WL and 62±12 years in L (p=0,006), female sex 54,9% in WL and 34,4% in L (p<0,001); smokers 29,7% in WL and 44,5% in L (p<0,001), without statistic differences between the other risk factors. The group WL didn't have new revascularization, and the group L had 28% (p<0,0001); myocardial infarction occurred in 0,6% in WL and 3,1% in L (p=0,002), death 1,1% in WL and 8,2% in L (p<0,0001), MACE was observed in 1,7% in WL and 39,8% L (p<0,0001).

Conclusions: Patients without coronary lesions were predominantly younger, women and less frequently smokers. Patients with ACSWSTE without coronary lesions had better long term prognosis than patients with coronary lesions who underwent coronary angioplasty.

KEY WORDS: CORONARY ARTERY
PROGNOSIS
ACUTE CORONARY SYNDROMES

INTRODUCCIÓN

El sustrato patológico de los SCA es generalmente la ateromatosis coronaria complicada. Sobre esta base, el accidente de placa, determinado por rotura o fisura de una placa ateromatosa desencadena trombosis, vasoespasmo y disminución del flujo coronario. Sin embargo, estudios angiográficos de pacientes portadores de SCA sin elevación del segmento ST (SEST), han comprobado ausencia de lesiones coronarias obstructivas en hasta 20 % de los casos. Varias son las teorías fisiopatológicas que tratan de explicar este fenómeno, entre ellas, alteración del flujo coronario por disfunción microvascular, vasoespasmo o trombosis con lisis espontánea del trombo⁽¹⁻³⁾.

Varios trabajos demuestran el buen pronóstico a corto plazo de estos pacientes en comparación con los pacientes que presentan lesiones coronarias obstructivas⁽⁴⁻⁶⁾.

El registro CRUSADE, que incluyó pacientes con SCASEST, evaluó eventos adversos intrahospitalarios de 3.306 individuos que no presentaban lesiones coronarias comparados con 34.995 con lesiones coronarias, encontrando significativamente menos eventos cardiovasculares durante la internación en los pacientes sin lesiones coronarias obstructivas⁽⁵⁾.

Pinheiro y colaboradores valoraron eventos cardíacos mayores en pacientes con SCASEST con y sin lesiones coronarias, mostrando un mejor pronóstico intrahospitalario de los pacientes sin lesiones coronarias⁽⁶⁾.

Existe poca evidencia de la evolución a largo plazo de estos pacientes. Hirota y colaboradores estudiaron 274 pacientes con dolor torácico y coronarias normales o casi normales, demostrando una baja tasa de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo, entre dos y 13 años de seguimiento⁽⁷⁾.

Si se demuestra que los pacientes con SCASEST sin lesiones coronarias tienen buen pronóstico a largo plazo, la coronariografía sería entonces una herramienta eficaz para definir el riesgo de este grupo, independientemente de la estratificación clínica previamente realizada.

El objetivo primario de este trabajo es determinar el pronóstico a largo plazo en los pacientes con SCASEST sin lesiones coronarias y comparar sus eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio (IAM), muerte y necesidad de nueva revascularización) con los de los pacientes de simi-

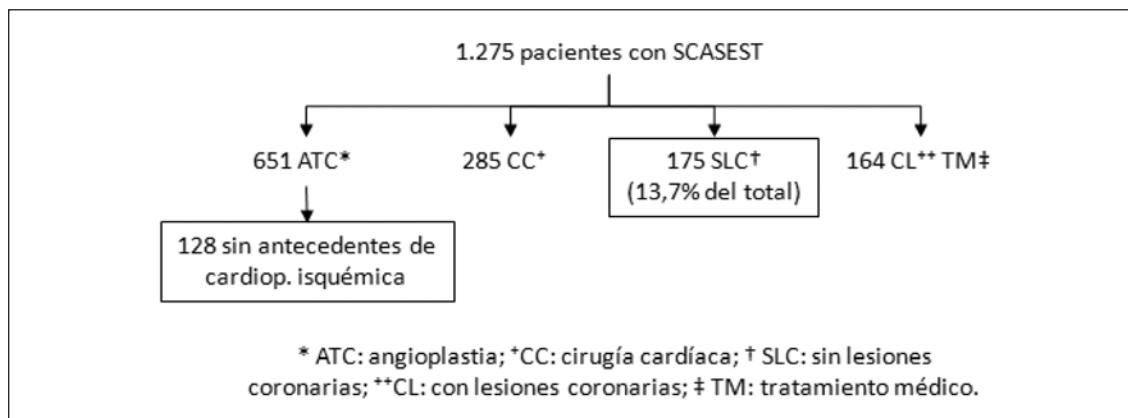


FIGURA 1. Distribución de la población. Los grupos en recuadro fueron las poblaciones comparadas (ver texto).

lar presentación clínica y lesiones coronarias obstructivas tratados con angioplastia coronaria.

Como objetivo secundario se propuso definir la incidencia de SCASEST con coronarias angiográficamente normales y analizar las características clínicas de esta población

MÉTODOS

Se definió SCA a las situaciones clínicas que incluyeran una de las siguientes:

- 1) angina de reposo de más de 20 minutos de duración;
- 2) angina de reciente comienzo menor de 2 meses en clase funcional III-IV;
- 3) angina progresiva que pasa a clase funcional III-IV y que en el electrocardiograma no presentaron elevación del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierdo nuevo ⁽⁸⁾.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SCASEST que fueron derivados a nuestro centro para cineangiocoronariografía entre el 1° de enero de 2003 y el 31 de julio de 2004.

Para la comparación de las poblaciones fueron excluidos los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (infarto de miocardio o revascularización previa), dado que un evento mayor previo implica un peor pronóstico y éstos son infrecuentes en los pacientes sin lesiones.

Se definió la ausencia de lesiones angiográficamente significativas como una reducción del diámetro de la luz arterial menor del 50%.

Se valoraron las características basales de la población y los factores de riesgo cardiovas-

cular (edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y tabaquismo).

Se realizó un seguimiento clínico, valorando eventos cardíacos adversos mayores (IAM, necesidad de nueva revascularización y muerte), en base al análisis de la historia clínica y a un interrogatorio telefónico según un cuestionario diseñado con este fin específico.

Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes y analizadas con los tests de χ^2 y exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó el test t de Student. Se analizaron los datos en el programa SPSS 12.0.

RESULTADOS

De 1.275 pacientes con SCA, 175 (13,7%) no presentaron lesiones coronarias significativas.

Se realizaron 651 angioplastias, de las cuales 128 fueron realizadas en pacientes sin enfermedad coronaria conocida previa (figura 1).

De una cohorte inicial de 175 pacientes que no presentaban lesiones coronarias se pudo realizar el seguimiento clínico a 150 pacientes (85%), y de los 128 pacientes con lesiones coronarias que recibieron angioplastia, a 102 pacientes (80%).

El seguimiento se realizó entre mayo y junio de 2008, con una media de seguimiento de 4 años y 9 meses.

La población presentó una media de edad de 54 11 años en el grupo sin lesiones coronarias y de 62 12 años en el grupo con lesiones coronarias que recibieron angioplastia ($p=0,006$) (tabla 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

	<i>Sin lesiones coronarias</i>	<i>Con lesiones coronarias</i>	<i>P</i>
Edad media	54 ± 11 años	62 ± 12 años	0,006
Sexo femenino	96 (54,9%)	44 (34,4%)	0,001
Hipertensión arterial	109 (62,3%)	82 (64%)	NS
Diabetes	28 (16%)	25 (19,5%)	NS
Dislipemia	66 (37,7%)	57 (44,5%)	NS
Fumadores	52 (29,7%)	57 (44,5%)	<0,001

TABLA 2. HALLAZGOS ANGIOGRÁFICOS

<i>Sin lesiones coronarias</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Sin otros hallazgos angiográficos patológicos	166	94,9
Vasoespasmos	2	1,1
Ectasia coronaria	3	1,7
Puentes musculares	4	2,3
<i>Con lesiones obstructivas</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Angioplastia de un vaso	101	78,9
Angioplastia de dos vasos	24	18,8
Angioplastia de tres vasos	3	2,3

Hubo un claro predominio de sexo femenino en el grupo sin lesiones coronarias, 54,9% frente a 34,4% del grupo con lesiones coronarias ($p < 0,001$).

En cuanto a los factores de riesgo, se comprobó que en el grupo sin lesiones coronarias la incidencia de tabaquismo fue significativamente menor que en el grupo con lesiones coronarias (29,7% vs 44,5%, $p < 0,001$). No se observó diferencia significativa en otros factores de riesgo cardiovascular (tabla 1).

Los pacientes con lesiones coronarias recibieron angioplastia de un vaso en el 79%, de dos vasos en el 19% y de tres vasos en el 2%. El vaso más frecuentemente afectado fue la arteria descendente anterior y en segundo lugar la coronaria derecha.

Dentro del grupo de pacientes que no presentaron lesiones coronarias obstructivas ateromatosas se comprobó puente muscular

coronario en cuatro pacientes, vasoespasmos en dos pacientes, ectasia coronaria en tres pacientes (tabla 2).

En el grupo sin lesiones coronarias en un solo caso se realizó una segunda coronariografía que mostró nuevamente ausencia de lesiones coronarias, no existiendo pacientes con revascularización en este grupo. En el grupo con lesiones coronarias, 36 pacientes (28%) recibieron nueva revascularización ($p < 0,0001$). De ellos, a 16 pacientes se les realizó cirugía de revascularización miocárdica y a 20 pacientes se les realizó una nueva angioplastia.

El IAM se presentó en un paciente en el grupo sin lesiones coronarias (0,6%) y en cuatro pacientes con lesiones coronarias (3,1%) ($p = 0,002$).

La muerte ocurrió en dos pacientes del grupo sin lesiones coronarias (1,1%) y en 11

TABLA 3. EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS MAYORES A LARGO PLAZO

	<i>Sin lesiones coronarias</i>	<i>Con lesiones coronarias</i>	<i>P</i>
Infarto agudo de miocardio (IAM)	1 (0,6%)	4 (3,1%)	0,002
Nueva revascularización	0 (0%)	36 (28%)	<0,0001
Muerte por cualquier causa	2 (1,1%)	11 (8,6%)	<0,0001
MACE	3 (1,7%)	51 (39,8%)	<0,0001

pacientes con lesiones coronarias (8,6%) ($p < 0,0001$). De ellos, tres fueron de causa cardiovascular confirmada, desconociéndose las demás causas. Los dos fallecimientos del grupo sin lesiones coronarias no fueron de causa cardiovascular, si no neoplásica.

Los eventos cardiovasculares mayores en conjunto fueron 1,7% para el grupo sin lesiones coronarias y de 39,8% en el grupo con lesiones coronarias ($p < 0,001$) (tabla 3).

DISCUSIÓN

En nuestra población la incidencia de arterias coronarias sin lesiones significativas entre los pacientes con SCASEST fue de 13,7%, similar a la frecuencia reportada por estudios como el GUSTO o TIMI 18⁽²⁻⁴⁾. Estos estudios también reportaron una mayor frecuencia de coronarias sin lesiones en el sexo femenino de tal manera que entre las mujeres hasta 25% presentaban ausencia de lesiones coronarias frente a 6% a 10% en el sexo masculino.

De acuerdo con nuestros resultados, el hecho de que hasta 60% de los pacientes con SCASEST sin lesiones coronarias significativas fueran mujeres, debe hacer considerar el sexo femenino como un predictor de ausencia de lesiones coronarias en este contexto clínico. La menor edad de la población es otro factor asociado con este hallazgo.

Si bien la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular es similar en ambas poblaciones, en el grupo sin lesiones coronarias la incidencia de tabaquismo es significativamente menor que en el grupo con lesiones coronarias.

Este trabajo demuestra que la evolución de los pacientes con SCASEST sin lesiones coronarias significativas fue favorable, en comparación con la de los pacientes con lesiones coronarias a casi cinco años de seguimiento clínico. Esta mejor evolución se basa en una menor incidencia de IAM, nueva revascularización o muerte por cualquier cau-

sa. En el análisis realizado sólo se consideró la ocurrencia de eventos cardíacos mayores. A este respecto, en un estudio previo, este mismo grupo de autores valoró la incidencia de ángor a cuatro años entre los pacientes con SCASEST y sin lesiones coronarias, encontrando una frecuencia de 31%, distribuido en 12% en el primer año y 19% en los siguientes tres años⁽⁹⁾. Es decir que es probable que los pacientes con SCASEST y sin lesiones coronarias persistan sintomáticos, pero su pronóstico vital es favorable. Varios estudios refieren excelente pronóstico a corto plazo de los pacientes sin lesiones coronarias, pero una revisión reportó un riesgo de 2% de infarto o muerte a 30 días⁽¹⁰⁾, numéricamente muy superior a la comprobada en nuestra población (1% al fin del período de seguimiento).

Respecto a la etiología del dolor torácico en pacientes sin lesiones coronarias significativas, las causas referidas en la literatura son múltiples y van desde el origen no cardíaco del dolor hasta el dolor cardíaco de causa no isquémica⁽¹⁰⁾.

El origen no cardíaco del dolor de tipo anginoso es frecuente en mujeres y puede ser debido a reflujo gastroesofágico o desórdenes psiquiátricos, entre otros. El estudio WISE⁽¹¹⁾ realizado en una población de mujeres sin lesiones coronarias, demostró que la característica típica o atípica del ángor no fue eficaz para discriminar los pacientes con arterias coronarias con y sin lesiones obstructivas.

El vasoespasmo coronario y la disfunción endotelial son dos de las etiologías más frecuentemente mencionadas como causantes de ángor con coronarias normales. Sin embargo, sólo se ha documentado vasoespasmo en 2% a 3% de estos pacientes⁽¹⁰⁾. Por el contrario, la disfunción endotelial es frecuente, habiéndose reportado en varios estudios incidencias entre 25% y 60% entre los pacientes con ángor y coronarias sin lesiones significativas⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Otra etiología posible en el SCASEST con coronarias normales es el síndrome X coronario, también llamado disfunción microvascular, que se caracteriza por ángor de esfuerzo, test funcional que demuestra isquemia miocárdica y ausencia de lesiones coronarias angiográficamente significativas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Nuestro estudio no valoró la presencia de test funcional positivo para isquemia miocárdica previo o posterior al evento agudo, pero un estudio realizado previamente en una población de pacientes con ángor sin lesiones coronarias por este mismo grupo de autores, encontró que 66 pacientes de 150 (44%) presentaron un estudio funcional que demostró isquemia miocárdica⁽⁹⁾, ratificando que el síndrome X es una entidad frecuente en este grupo de pacientes.

Un síndrome recientemente reconocido es la miocardiopatía adrenérgica o síndrome de takotsubo. Se presenta como un síndrome coronario agudo desencadenado por una situación de estrés psicofísico, con alteraciones electrocardiográficas variadas que incluyen imagen de infarto agudo o isquemia en general de cara anterior. En la coronariografía no se comprueban lesiones angiográficamente significativas, en tanto que la ventriculografía pone de manifiesto, como hallazgo característico, una disquinesia apical o apicolateral, con balonamiento ventricular que recuerda la imagen del “tako tsubo”, una vasija de barro que se utiliza para la pesca de pulpos en Japón⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Estos hallazgos se caracterizan por ser totalmente reversibles⁽²¹⁾. El mecanismo fisiopatológico propuesto es el aumento excesivo de las catecolaminas endógenas como consecuencia del estrés desencadenante. Esto pone de manifiesto la importancia del interrogatorio dirigido para llegar al diagnóstico de esta entidad. El planteo diagnóstico de este síndrome es infrecuente debido a su baja incidencia y al bajo grado de sospecha clínica. Algunos trabajos muestran que su incidencia alcanza entre 1,7% y el 2,2% de los SCA⁽²²⁾. El pronóstico de estos pacientes es muy bueno aunque se describe la posibilidad de su recurrencia.

En el período de reclutamiento de nuestra población, que data de varios años atrás, el síndrome de takotsubo era una entidad de reconocimiento relativamente reciente, por lo que no fue valorado sistemáticamente. Actualmente creemos recomendable realizar un interrogatorio clínico dirigido y un estudio de la función ventricular sistólica global y segmentaria en todos los pacientes.

El tratamiento de los SCASEST sin lesiones coronarias angiográficamente significativas merece consideraciones especiales.

Frente al hallazgo de coronarias sin lesiones significativas en pacientes con SCA, se demuestre o no disfunción endotelial, síndrome X u otro mecanismo, se debe tratar la angina recurrente y prevenir el desarrollo de ateromatosis obstructiva. Existe poca evidencia sobre el tratamiento que deben seguir los pacientes que padecen de ángor con coronarias sin lesiones significativas.

Los calcioantagonistas no han demostrado disminuir la disfunción endotelial y en trabajos realizados en pacientes con síndrome X, los resultados han sido muy variables⁽²³⁾.

En cambio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran la disfunción endotelial, no solo por mecanismo directo sino también por aumentar la síntesis de bradiquinina, que estimula la síntesis de óxido nítrico^(9,23-24). Este mecanismo explica la mejor respuesta vasodilatadora asociada a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en comparación con los inhibidores de los receptores de angiotensina.

Las estatinas han demostrado mejorar la disfunción endotelial al disminuir el estrés oxidativo^(10,23-24). Un trabajo realizado por nuestro grupo sobre pacientes sin lesiones coronarias, observó menor recurrencia de ángor en los pacientes que realizaron ejercicio físico, abandonaron el tabaquismo y que fueron tratados con estatinas⁽⁹⁾.

Estudios experimentales demostraron que los betabloqueantes β_1 selectivos mejoran la disfunción endotelial, al aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico. Recientemente, estudios en pacientes hipertensos que recibieron nevilolol mostraron mejoría en su respuesta a la acetilcolina luego de ocho semanas de tratamiento⁽²⁵⁾.

En pacientes con ángor recurrente la imipramina podría disminuir la frecuencia del mismo. Esto estaría vinculado a que su efecto anticolinérgico es de relevancia en la modulación de la microcirculación coronaria y por su efecto analgésico visceral que disminuye la percepción del dolor⁽¹⁰⁾.

La demostración de disfunción endotelial está relacionada con una liberación insuficiente de óxido nítrico, por lo que el aporte de L-arginina, un precursor del óxido nítrico, ha sido utilizada en el grupo de pacientes en cuestión, comprobándose mejoría de la fun-

ción endotelial y disminución de los síntomas (26).

CONCLUSIONES

Los pacientes con SCASEST sin lesiones coronarias son predominantemente más jóvenes, con mayor porcentaje de mujeres y menor frecuencia de fumadores que los pacientes con lesiones coronarias.

Los pacientes con SCASEST sin lesiones coronarias tienen menor incidencia de eventos cardíacos mayores, con buen pronóstico a largo plazo en comparación con el de los pacientes con lesiones coronarias que recibieron angioplastia.

Sería deseable que los pacientes sin lesiones coronarias fueran examinados en búsqueda de disfunción endotelial, síndrome X o miocardiopatía de takotsubo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Cannon C, Braunwald E.** Angina inestable. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. Braunwald's Cardiolgía. 5ª edición 2004, 1505-10.
2. **The TIMI IIIB investigators.** Effects of tissue plasminogen activator and comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non Q wave myocardial infarction: Results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
3. **Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al.** Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TMI III A Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74:531-7.
4. **Von Korn H, Graefe V, Ohlow MA, Yu J, Huegl B, Wagner A, et al.** Acute coronary syndrome without significant stenosis on angiography characteristics and prognosis. *Tex Heart Inst J* 2008; 35: 406-12.
5. **Patel M, Chen A, Peterson D.** Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J* 2006; 152: 6412-7.
6. **Pinheiro MG, Rabelo Júnior A, de Jesus RS, Nascimento LC, Costa UM.** Acute coronary syndromes in the absence of significant coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84: 24-8.
7. **Yuzo H, Haruhiho O, Tsuji R, Katsuhisa I, Yoshio K, Michihiro S, et al.** Excellent prognosis of Japanese patients with chest pain and normal or nearly normal coronary arteries. 2-13 years follow up of 274 patients after coronary cineangiography. *Jpn Circ J* 1994; 58: 43-8.
8. **Sociedad Uruguaya de Cardiología.** Consenso Uruguayo de Síndromes Coronarios Agudos sin elevación del segmento ST. Noviembre 2002. Sección 2, págs. 8-9.
9. **Cabrera C, Barranco D, Spinelli A, Vignolo G, Hiriart JC.** Acute coronary syndromes without significant coronary lesions: clinical profile and long term outcome. Abstract World Congress of Cardiology May 2008. *Circulation* 2008; 118: 12, e 258, p 539.
10. **Bugiardini R, Bairey Merz N.** Angina with "normal" coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
11. **Johnson D, Shaw LJ, 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: 2993-9.
12. **Buchthal S, Denhollander J, Bairey Merz C, et al.** Abnormal myocardial phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms *N Engl J Med* 2000; 342: 829-35.
13. **Johnson D, Shaw L, Pepine C, et al.** Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *European Heart Journal* 2006; 27: 1408-15.
14. **Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano S, et al.** Long term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
15. **Crea F, Lanza G.** Angina pectoris and normal coronary arteries: Cardiac Syndrome X. *Heart* 2004; 90: 457-63.
16. **Handberg E, Johnson D, Arant C, et al.** Impaired Coronary Vascular Reactivity and Functional Capacity in Women: Results From the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: S 44.
17. **Arroyo-Espliguero R, Molichelli N, Avanzas P, et al.** Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Euro Heart J* 2003; 24: 2006-11.
18. **Gianni M, Dentali F, Grandi A, et al.** Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-9.
19. **Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al.** Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-8.

20. **Barreiro D, Zócalo Y.** Disfunción apical transitoria ¿miocardiopatía de takotsubo? *Rev Urug Cardiol* 2007; 22: 252-6.
21. **Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, et al.** Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol* 2007; 100: 296-301.
22. **Lyon A, Rees P, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SP.** Stress (takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 22-9.
23. **Anderson TJ.** Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-8.
24. **Kaski JC, Valenzuela García LF.** Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Euro Heart J* 2001; 22: 283-93.
25. **Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM.** Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: A randomized double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-4.
26. **Lerman A, Burnett JC, Higano ST, et al.** Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123-8.