

Mecanismos fisiopatológicos del espasmo arterial coronario

E. Alegría* / J. Barba* / A. Alonso* / M. C. Belló* /
J. D. Sáenz de Buruaga* / D. Martínez Caro*

Introducción

El espasmo arterial coronario (EAC) se define como una constricción activa e inapropiada, focal o difusa, de una o varias arterias coronarias epicárdicas³⁵, lo que provoca una brusca y transitoria reducción del flujo coronario, con la consiguiente isquemia transmural o subendocárdica en una o varias áreas del miocardio ventricular izquierdo¹². Dicha entidad, aunque ya fue sospechada de antiguo^{50, 52}, ha sido reconocida sólo recientemente como causa de angina de pecho por reducción primaria del flujo coronario^{35, 41} con lo que viene a constituir otra alternativa a la teoría clásica de angina de pecho por aumento de la demanda miocárdica de oxígeno²⁵.

El EAC es hoy en día una realidad objetiva y objetiva¹¹ que puede ser causa de isquemia miocárdica³⁷, angina de esfuerzo⁶³ y de reposo³⁵, infarto miocárdico agudo²² e incluso muerte súbita⁵¹. Sin embargo, a pesar del gran avance experimentado por su conocimiento en esta última década, todavía continúan oscuros muchos de los mecanismos fisiopatológicos que lo producen. En el presente trabajo revisamos someramente las hipótesis más en boga en lo relativo a la etiopatogenia y fisiopatología del EAC.

Fisiología de la circulación coronaria

Dado que el EAC puede considerarse como un trastorno del mecanismo de regulación vasomotora coronaria, parece necesario resumir brevemente algunos aspectos de la fisiología de la circulación coronaria que tienen relación con el tema que nos ocupa.

El flujo coronario, desde el punto de vista hemodinámico, depende de la relación que existe entre el gradiente de presión a lo largo del lecho vascular coronario y la resistencia del mismo. Esta última viene determinada por el tono vasomotor coronario, cuyos mecanismos de control y autorregulación pueden considerarse divididos en neurohumorales y metabólicos²⁷. No trataremos de los factores miogénicos intrínsecos, que describen algunos autores²⁷, pero cuyo papel sería en todo caso secundario.

El músculo liso vascular coronario recibe fibras del *sistema nervioso autónomo*, predominantemente simpáticas, que producen vasoconstricción³³. La acetilcolina, por su parte, parece mediar el mecanismo vagal de *vasodilatación inducido por baro* y quimioceptores⁵. Existen además fibras no-adrenérgicas y no-colinérgicas, las más importantes de las cuales son las purinérgicas. Estas fibras, con dos tipos diferentes de receptores, provocan relajación del músculo liso⁶. Además, existen otras sustancias, consideradas como transmisores de tipo inhibitorio no-adrenérgicas y no-colinérgicas, como la 5-hidroxitriptamina, el cAMP, la histamina, algunas prostaglandinas, ciertos aminoácidos, el GABA (ácido gamma-aminobutírico) e incluso algunos polipéptidos^{6, 27}.

Sin embargo, en el control del tono vasomotor influyen de un modo mucho más importante los factores *metabólicos*, es decir, sustancias con acción local y directa sobre la musculatura lisa de las arterias coronarias. Entre estas sustancias consideradas como reguladores metabólicos de la resistencia coronaria se encuentran el oxígeno, el anhídrido carbónico, el ácido láctico, los hidrogeniones, los fosfatos, las prostaglandinas y la adenosina⁵⁸.

Por último, es obligado analizar el papel de los *iones de calcio* (Ca^{++}) en este proceso. En la base de todos estos mecanismos de excitación y contracción de la musculatura lisa vascular, el Ca^{++} actúa como un activador directo de la interacción actina-miosina. Dicho ion es movilizado, como consecuencia de la excitación, de sus depósitos intracelulares en el retículo endoplásmico y las mitocondrias, y entra a la célula a través de los llamados "canales lentos". La energía necesaria para la contracción proviene de la excitación del ATP merced a una ATP-asa calcio-dependiente, que se activa cuando aumenta rápidamente el Ca^{++} intracelular⁶².

Papel del sistema nervioso autónomo

Desde que comenzó a describirse el síndrome del EAC se involucró en su mecanismo de producción a una hiperactividad del sistema nervioso autónomo^{29, 68, 69}. Se ha postulado que la actividad adrenérgica alterada podría provocar EAC bien por una reactividad local anormal del músculo liso vascular, posiblemente en el lugar de una lesión obstructiva, o bien por un trastorno

* Departamento Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

generalizado de los mecanismos de control vasomotor adrenérgico ⁵⁵.

En este sentido, algunos autores han observado un alargamiento del intervalo QT en algunos pacientes con EAC, atribuyéndolo a una anomalía funcional del sistema nervioso autónomo posiblemente a nivel hipotalámico, manifestada por un desequilibrio entre la actividad del ganglio estrellado izquierdo respecto del derecho ⁵⁵. Esta hipótesis vendría apoyada por otras observaciones ³, que describen la provocación de EAC durante la manipulación quirúrgica del ganglio de Wirsberg. Sin embargo, otros estudios han puesto de manifiesto que no existe un aumento de la actividad simpática en estos pacientes, siendo asimismo normales los niveles de catecolaminas urinarias ⁵⁶.

Otras evidencias que hacen deducir un cierto papel del sistema autónomo en la producción de EAC son los estudios clásicos de Yasue y su grupo sobre las variaciones cíclicas en la aparición del espasmo coronario. Se conocen, en efecto, variaciones circadianas del EAC con los momentos del día ⁶⁶, remisiones espontáneas durante períodos más o menos largos de tiempo ⁶⁴ y aparición de EAC durante las fases de sueño paradójico ²⁶, mecanismos todos ellos en los que presumiblemente está involucrado el sistema nervioso vegetativo. Sin embargo, todas éstas son evidencias de tipo indirecto y algu-

nas de ellas discutidas, pues no es fácil demostrar de modo fehaciente la variabilidad espontánea del EAC.

Evidencia más concluyente sobre la relación del sistema vegetativo con el EAC sería la aparición de éste encontrada tras la exposición al frío, ya sea externo ⁵⁴ o mediante ingestión de agua helada ²⁴, pues el mecanismo fisiopatológico sería en este caso, con toda seguridad, un aumento reflejo del tono simpático ⁴⁶. De hecho, la prueba del frío, mediante inmersión de las manos en agua helada, es una de las que se utilizan hoy en día corrientemente para la provocación de EAC con fines diagnósticos ^{8, 53}.

Por último, y como evidencias de tipo farmacológico, podríamos citar los estudios de Ginsburg y cols. ¹⁸ que han demostrado, en arterias coronarias procedentes de receptores de homoinjertos cardíacos, la aparición de EAC provocado por la adrenalina sólo en presencia de bloqueo beta-adrenérgico previo. Clínicamente se han encontrado hechos similares, pues el EAC desaparece o disminuye su frecuencia mediante la administración de bloqueantes alfa-adrenérgicos, como la fexonibenzamina y la fentolamina ^{26, 66, 67}. Además, la metacolina, un medicamento vagomimético, se ha utilizado con éxito como prueba de provocación de EAC ⁶⁰, presumiblemente merced a un aumento reflejo del tono simpático secundario a la hipotensión.

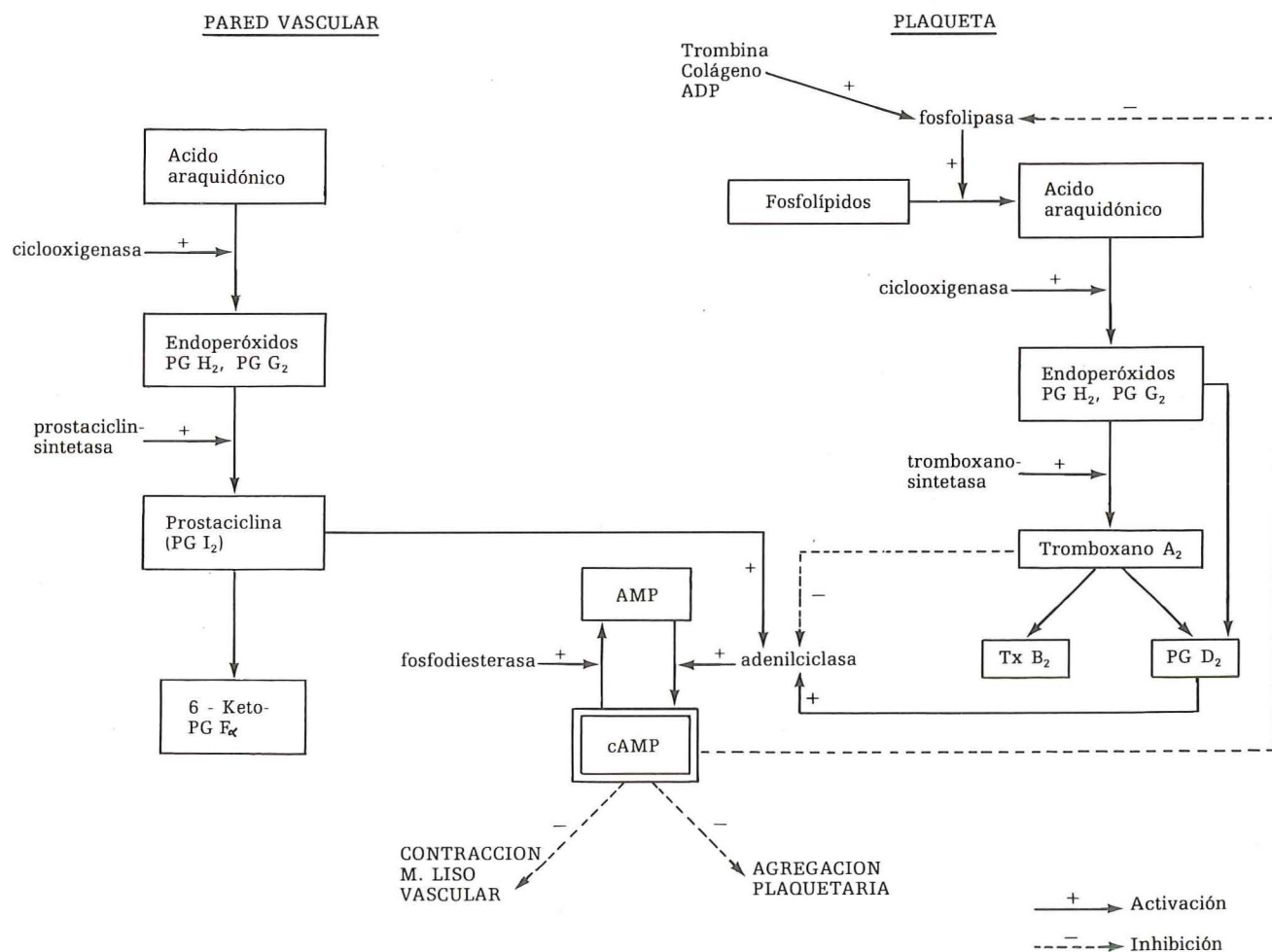


Fig. 1.—Esquema de los mecanismos fisiológicos de la síntesis endógena de prostaciclina y tromboxano A₂ en el endotelio vascular y la plaqueta a partir del ácido araquidónico y sus efectos sobre el tono vasomotor y la agregación plaquetaria.

Factores humorales

Existe un gran número de sustancias y hormonas endógenas que son capaces de provocar EAC. Entre ellas están la histamina, ya sea exógena¹⁷ o liberada en el curso de una reacción anafiláctica¹, la serotonina⁷⁰, la ergonovina^{7,23}, cuya acción parece estar mediada, al menos en parte, por un mecanismo serotoninérgico⁷⁰ y ciertas prostaglandinas, cuyo papel discutiremos más adelante.

En muchos de estos mecanismos de tipo local juega un importante papel la dinámica del Ca^{++} . Así, por ejemplo, la provocación de espasmo coronario mediante inducción de alcalosis⁶⁵ se ha achacado a una modificación del gradiente intracelular del Ca^{++} debida al aumento brusco del pH local. Por otro lado, en estudios segmentarios de las arterias coronarias parecen demostrarse diferencias significativas entre las porciones proximal y distal en cuanto a su respuesta a agentes provocadores de EAC¹⁸. La predilección proximal en la aparición de EAC se ha explicado por una mayor densidad de receptores mediadores de la liberación del Ca^{++} , siendo responsables de la respuesta contráctil exagerada que caracteriza al EAC¹⁸.

Las investigaciones recientes han permitido incorporar a la fisiología del tono vasomotor coronario al sistema de las prostaglandinas, como hormonas de regulación local⁴⁸. Existen datos que apoyan la hipótesis de que las prostaglandinas modulan las respuestas vasomotoras coronarias provocadas por los estímulos clásicamente conocidos, como la presión parcial de oxígeno⁴ y los factores metabólicos y humorales antes estudiados^{2,31}. Además, las prostaglandinas tienen un importante papel en la vía plaquetaria del desarrollo de aterosclerosis^{39,44}, tema que trataremos a continuación.

Aterosclerosis y espasmo coronario

Un aspecto de gran interés y reciente adquisición lo constituye las relaciones entre el EAC y la aterosclerosis, concretamente entre la pared vascular, las plaquetas y las prostaglandinas, cuya fisiopatología revisamos a continuación a partir del esquema mostrado en la figura 1.

Las plaquetas en principio necesitan al menos de dos cofactores externos, el Ca^{++} y el fibrinógeno, para que la secuencia de la agregación sea completa. La ocupación de los receptores de la superficie de la plaqueta por los agentes agregantes (ADP, trombina, colágeno) activa una fosfolipasa de la membrana que cataliza la síntesis de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana⁴⁴. Este a su vez es peroxidado por una ciclooxigenasa, dando lugar a los endoperóxidos cíclicos (PGG₂ o PGH₂), que rápidamente, merced a la tromboxanosintetasa, se convierten en tromboxano A₂ (Tx A₂), potente agente agregante plaquetario y constríctor de la musculatura lisa vascular¹⁵, que inhibe la adenilciclase y, por tanto, disminuye el contenido intracelular de cAMP. El Tx A₂ es altamente inestable, con una vida media de unos 30 segundos, y se transforma en su metabolito estable, que es el tromboxano B₂ (Tx B₂)³⁹. El mecanismo de control de esta vía tiene lugar a través principalmente de la PGD₂, que estimula la adenilciclase e inhibe la fosfolipasa, con lo que queda inhibida la agregación plaquetaria.

De otro lado, en la pared vascular, se sintetiza y libera una prostaglandina cíclica, la prostaciclina (PG I₂), a partir también de los endoperóxidos⁴² por acción de la prostaciclinsintetasa. La PG I₂ es un potente vasodilatador, además de ser el agente antiagregante más potente conocido hasta ahora, por activación de la adenilciclase⁴⁵. La actividad de la PG I₂ es particularmente elevada en el endotelio vascular, disminuyendo progresivamente hacia la adventicia, en virtud de la progresiva escasez de prostaciclinsintetasa⁴³. La PG I₂, lo mismo que el Tx A₂, es muy inestable, transformándose en el metabolito estable 6 - keto - PGF_{1α}, que puede determinarse por radioinmunoanálisis, al igual que el Tx B₂.

Junto a las sustancias mencionadas, en la agregación plaquetaria se liberan otras sustancias vasoactivas, como la serotonina, que se encuentra en los llamados "gránulos densos" de las plaquetas. Los gránulos "no densos" o "alfa" liberan diversas proteínas, como el factor IV plaquetario (un polipéptido neutralizante de la heparina), la beta-tromboglobulina y el factor mitogénico de las plaquetas, que estimula el crecimiento de la fibra muscular lisa y los fibroblastos³⁹.

La compleja relación entre las plaquetas, la aterosclerosis y el EAC podemos entenderla como una interrelación de tipo triangular, por lo que, a efectos didácticos, consideraremos sucesivamente las relaciones entre la aterosclerosis y el EAC, entre las plaquetas y la aterosclerosis y, por último, entre las plaquetas y el EAC.

Las primeras descripciones del EAC observando la predilección del mismo por aparecer sobre lesiones ateroscleróticas^{9,32} hicieron pensar en una relación estrecha entre ambas entidades. En primer lugar, se ha especulado con la posibilidad de que la propia lesión aterosclerótica, ya sea macroscópica o microscópica, podría facilitar la reactividad anormal de la pared arterial a ese nivel¹⁰, posiblemente vía agregación plaquetaria. En efecto, en los lugares de la pared arterial donde existe lesión ateromatosa se ha comprobado una disminución de la producción de prostaciclina, lo que favorecería la agregación plaquetaria y la aparición de EAC¹⁴. Es también conocido el hecho de que existen niveles elevados de Tx A₂ y Tx B₂ en la sangre periférica y en la circulación coronaria en pacientes afectados de cardiopatía isquémica²⁸ y en los que padecen angina variante³⁰.

De modo inverso, según importantes trabajos publicados recientemente por el grupo de Maseri^{34,36}, el propio EAC podría ser uno de los mecanismos involucrados en la patogenia de la aterosclerosis coronaria y en su desarrollo ulterior, desencadenando un círculo vicioso espasmo → agregación plaquetaria → trombosis → aterosclerosis → espasmo.

En segundo lugar, y en lo que se refiere a la relación plaquetas-aterosclerosis, son clásicamente conocidas las alteraciones de la función plaquetaria en los pacientes afectados de cardiopatía isquémica. Por ejemplo, la hiperactividad plaquetaria, con disminución de la vida media de las plaquetas⁶¹ y los niveles elevados de factor IV plaquetario¹⁹ y betatromboglobulina⁵⁹, hechos que indican una hiperactividad plaquetaria en relación con lesiones de la pared vascular. Además, los principales factores de riesgo coronario producen modificaciones de la función plaquetaria en este mismo sentido, como se ha demostrado en el caso de la hipertensión³⁸, el tabaquismo²¹, la hiperlipoproteinemia²⁰ y la diabetes¹³. Por último, se ha encontrado una disminución de la incidencia de aterosclerosis en una disfunción pla-

quetaria como es la enfermedad de von Willebrand ¹⁶, lo que constituye también una prueba de las relaciones entre la aterosclerosis y la actividad plaquetaria.

También, al igual que en el caso anterior, existe la relación inversa. En efecto, la proliferación del músculo liso vascular es un hecho que acompaña a la aterosclerosis ⁵⁷. Además, se ha demostrado una interacción sinérgica entre ciertas sustancias mitogénicas de las plaquetas y la trombina a bajas concentraciones para producir esta proliferación del músculo liso ⁴⁷, lo que hace que la teoría plaquetaria sea una de las más invocadas en la etiopatogenia de la aterosclerosis.

Por último, nos quedan por analizar las relaciones entre las plaquetas y el EAC. En este sentido, se piensa que los mecanismos de agregación plaquetaria juegan un papel importante en el mantenimiento del tono vasomotor coronario, merced al equilibrio dinámico existente entre el Tx A₂ y la prostaciclina ⁴⁰. Así, el EAC podría estar en relación con un desequilibrio entre la acción vasodilatadora de la PG I₂ y la vasoconstrictora del Tx A₂, sustancias ambas liberadas en el mecanismo de la agregación, por lo que un aumento en la liberación de Tx A₂ o una disminución en la síntesis de PG I₂ podrían ser uno de los mecanismos desencadenantes del EAC y del infarto miocárdico ⁴⁹.

Conclusión

A modo de conclusión y resumen de lo expuesto hasta aquí, podemos decir que, aunque no todos sus aspectos quedan convenientemente explicados, en la base de la fisiopatología del EAC está una hiperreactividad de la musculatura lisa de las paredes de las arterias coronarias. Los factores que modifican esta sensibilidad de la musculatura lisa vascular son muy variadas. Entre ellas están los factores del tipo local (isquemia de la media por alteraciones de los vasa vasorum, depósito de colesterol, etc.), que actúan presumiblemente disminuyendo la producción local de prostaciclina. Otros factores serían los de tipo funcional (hipoxia, frío), neuro-humorales y ciertos agentes farmacológicos.

Por último, existe una estrecha relación entre la aterosclerosis, el EAC y la función plaquetaria, en la que se imbrican numerosos mecanismos, aún mal conocidos, pero entre los que juega un papel al parecer decisivo el equilibrio entre la producción de tromboxano A₂ por las plaquetas y el de prostaciclina por la pared vascular.

Bibliografía

1. Alegría E, Barba J, Arrieta JA, Malpartida F y Martínez Caro D. Espasmo espontáneo completo de la arteria coronaria descendente anterior en el curso de una reacción anafiláctica. Rev Esp Cardiol. En prensa.
2. Berger HJ, Zaret BL, Speroff L, Cohen LS y Wolfson S. Cardiac prostaglandin release during myocardial ischemia induced by atrial pacing in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 39, 481-486, 1977.
3. Bertrand ME, LaBlanche JM, Rousseau MF, Warembourg HH, Stankowtak C y Soots G. Surgical treatment of variant angina: Use of plexectomy with aortocoronary bypass. Circulation 61, 877-882, 1980.
4. Block AJ, Feinberg H, Herbaczynska - Cedro J y al. Anoxia induced release of prostaglandins in rabbit isolated hearts. Circ Res 36, 34-42, 1975.
5. Burnstock G, Chamley JH y Campbell GR. The innervation of arteries. En "Structure and function of the circulation". Editado por Schwartz CJ, Werthessen NT y Wolf S. Plenum Press. Nueva York 1980, vol. 1, pp. 729-767.

6. Burnstock G. Evidence for purinergic nerves. En "Vascular neuroeffector mechanisms". Editado por Bevan JA, Maxwell RA, Godfraind T y Vanhoutte PM. Raven Press. Nueva York 1980, pp. 181-182.
7. Cipriano PR, Guthaner DF, Orlick AE, Ricci DR, Wexler L y Silvermann JF. The effects of ergonovine maleate on coronary arterial size. Circulation 59, 82-89, 1979.
8. Colman T, Vázquez N, Ubago JL, Figueroa A, Pajarón A y Arés M. Test al frío en la coronariografía. (Resumen). Rev Esp Cardiol 34 (supl. I), 18, 1981.
9. Chahine RA y Luchi RJ. Coronary arterial spasm: Culprit or bystander? Am J Cardiol 37, 936-937, 1976.
10. Chahine RA y Raizner AE. Another look at Prinzmetal's variant angina. Eur J Cardiol 6, 71-82, 1977.
11. Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T, Luchi RJ y McIntosh HD. The incidence and clinical implications of coronary artery spasm. Circulation 52, 972-978, 1975.
12. Chierchia S, Brunelli C, Simonetti I, Lazzari M y Maseri A. Sequence of events in angina at rest: Primary reduction in coronary flow. Circulation 61, 759-768, 1980.
13. Davis JW, Phillips PE y Yev KTN. Platelet aggregation, adult onset diabetes mellitus and coronary artery disease. JAMA 239, 732-734, 1978.
14. Dembiska - Kiec A, Gryglewska T, Zmuda A y Gryglewski RJ. The generation of prostacyclin by arteries and by the coronary vascular bed is reduced in experimental atherosclerosis in rabbits. Prostaglandins 14, 1.025-1.034, 1977.
15. Ellis EF, Oelz O, Roberts LJ, Payne NA, Sweetman BJ, Nies AS y Oates JA. Coronary arterial smooth muscle contraction by a substance released from platelets: Evidence that it is thromboxane A₂. Science 193, 1.135-1.137, 1976.
16. Fuster V, Bowie EJW, Lewis JC, Fass DN, Owen CA y Brown AL. Resistance to atherosclerosis in pigs with von Willebrand's disease. Spontaneous and high cholesterol diet-induced atherosclerosis. J Clin Invest 61, 722-730, 1978.
17. Ginsburg R, Bristow MR, Baim DS y Harrison DC. Provocation of coronary artery spasm by histamine. Am J Med. En prensa.
18. Ginsburg R, Bristow MR, Harrison DC y Stinson EB. Studies with isolated human coronary arteries. Some general observations, potential mediators of spasm, role of calcium antagonists. Chest 78 (supl.), 180-186, 1980.
19. Handin RI, Mc Donough M y Lesch M. Elevation of platelet factor four in acute myocardial infarction: Measurement by radioimmunoassay. J Lab Clin Med 91, 340-349, 1978.
20. Harker LA y Hazzard W. Platelet kinetic studies in patients with hyperlipoproteinemia: Effects of clofibrate therapy. Circulation 60, 492-496, 1979.
21. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. Nature 236, 450-452, 1972.
22. Hellstrom HR. Coronary artery vasospasm: The likely immediate cause of acute myocardial infarction. Br Heart J 41, 426-432, 1979.
23. Heupler FA, Proudfit WL, Razavi M, Shirey EK, Greenstreet R y Sheldon WC. Ergonovine maleate provocative test for coronary arterial spasm. Am J Cardiol 41, 631-640, 1978.
24. Hilal H y Massumi R. Variant angina pectoris. Am J Cardiol 19, 607-608, 1967.
25. Hurst JW y Logue RB. Clinical recognition of coronary atherosclerotic heart disease and its complication. En "The heart, arteries and veins" McGraw Hill Book Co. Nueva York 1970. Editado por Hurst JW y Logue RB. 4.ª edición, pp. 946-984.
26. King MJ, Zir LM, Kaltman AJ y Fox AC. Variant angina associated with angiographically demonstrated coronary artery spasm and REM sleep. Am J Med Sci 265, 419-422, 1973.
27. Klocke FJ, Mates RE, Copley DP y Orlick AE. Physiology of the coronary circulation in health and coronary artery disease. En "Progress in Cardiology". Editado por Yu PN y Goodwin JF. Lea and Febiger. Filadelfia 1976, vol. 5, pp. 1-17.

28. Kuzuya T, Tada M, Inoue M, Kodama K, Takeda H, Mishima M, Inui M y Abe H. *Increased levels of thromboxane A₂ in peripheral and coronary circulation in patients with angina pectoris*. (Abstract). *Am J Cardiol* 45, 454, 1980.
29. Levene DA y Freeman MR. *α -adrenoceptor-mediated coronary artery spasm*. *JAMA* 236, 1.018-1.022, 1976.
30. Lewy RI, Wiener L, Smith JB, Walinsky P y Silver MJ. *Measurements of plasma thromboxane in peripheral blood of Prinzmetal's angina patients*. *Circulation* 59-60 (supl. II), 248, 1979.
31. Lewy RI, Wiener L, Walinsky P, Lefer AM, Silver MJ y Smith JB. *Thromboxane release during pacing-induced angina pectoris: Possible vasoconstrictor influence on the coronary vasculature*. *Circulation* 61, 1.165-1.171, 1980.
32. Mac Alpin RN. *Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis*. *Am J Cardiol* 46, 143-153, 1980.
33. Mc Raven DR, Mark AL, Abboud FM y Mayer HE. *Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli*. *J Clin Invest* 50, 773-778, 1971.
34. Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C y Maseri A. *Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: A hypothetical pathogenesis*. *Am J Cardiol* 45, 882-886, 1980.
35. Maseri A y Chierchia S. *Coronary vasospasm in ischemic heart disease*. *Chest* 78 (supl.), 210-215, 1980.
36. Maseri A, Chierchia S y L'Abbate A. *Pathogenetic mechanisms underlying the clinical events associated with atherosclerotic heart disease*. *Circulation* 62 (supl. V), 3-13, 1980.
37. Maseri A, Mimmo R, Chierchia S, Marchesi C, Pesola A y L'Abbate A. *Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man*. *Chest* 68, 625-633, 1975.
38. Mehta J y Mehta P. *Platelet function in hypertension and effect of therapy*. *Am J Cardiol* 47, 331-334, 1981.
39. Mehta J y Mehta P. *Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 48, 366-373, 1981.
40. Mehta J, Mehta P, Zipper R y Horalek C. *Thromboxane/prostacyclin equilibrium at rest and during exercise in man: its relationship to myocardial ischemia*. (Abstract). *Clin Res* 29, 223 A, 1981.
41. Meller J, Pichard A y Dack S. *Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina: A proved hypothesis*. *Am J Cardiol* 37, 938-940, 1976.
42. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S y Vane JR. *A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation*. *Prostaglandins* 12, 715-737, 1976.
43. Moncada S, Herman AG, Higgs EA y Vane JR. *Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall*. *Thromb Res* 11, 323-344, 1977.
44. Moncada S y Vane JR. *Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls*. *N Eng J Med* 300, 1.142-1.147, 1979.
45. Moncada S y Vane JR. *The role of prostacyclin in vascular tissue*. *Fed Proc* 38, 66-71, 1979.
46. Mudge GH, Grossman W, Mills RM, Lesch M y Braunwald E. *Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease*. *N Eng J Med* 295, 1.333-1.337, 1976.
47. Namm DH, Wilson SJ y Parsons DK. *Mitotic stimulation of rat aortic smooth muscle cells in culture: Effects of a growth stimulant from rat platelets and its interaction with thrombin*. En "Vascular neuroeffector mechanisms". Editado por Bevan JA, Maxwell RA, Gofraind T y Vanhoute PM. Raven Press. Nueva York 1980, pp. 385-392.
48. Needleman P y Kaley G. *Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function*. *N Eng J Med* 298, 1.122-1.128, 1978.
49. Oliva PB. *Pathophysiology of acute myocardial infarction*. *Ann Intern Med* 94, 236-250, 1981.
50. Osler W. *Lumleian lectures on angina pectoris*. *Lancet* 1, 697-702, 1910.
51. Prchikov VK, Mookherjee S, Schiess W y Obeid AI. *Variant anginal syndrome, coronary artery spasm, and ventricular fibrillation in absence of chest pain*. (Letter to editor). *Ann Intern Med* 81, 858-859, 1974.
52. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T y Bor N. *Angina pectoris: I. A variant form of angina pectoris*. *Am J Med* 27, 375-388, 1959.
53. Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, Verani MS, Zacca N, Jamal N, Miller RR y Luchi RJ. *Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. Hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations*. *Circulation* 62, 925-932, 1980.
54. Raizner AE, Ishimori T, Chahine RA y Jamal N. *Coronary artery spasm induced by the cold pressor test*. (Abstract). *Am J Cardiol* 41, 358, 1978.
55. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF y Harrison DC. *Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: Insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram*. *Am J Cardiol* 43, 1.073-1.079, 1979.
56. Robertson D, Robertson RM, Nies AS, Oates JA y Friesinger GC. *Variant angina pectoris: Investigation of indexes of sympathetic nervous system function*. *Am J Cardiol* 43, 1.080-1.085, 1979.
57. Ross R y Glomset JA. *Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell*. *Science* 180, 1.332-1.339, 1973.
58. Rubio R, Berne RM y Dobson JG. *Sites of adenosine production in cardiac and skeletal muscle*. *Am J Physiol* 225, 938-953, 1973.
59. Smitherman TC, Milam M, Woo J, Willerson JT y Frenkel EP. *Elevated beta thromboglobulin in peripheral venous blood of patients with acute myocardial ischemia: Direct evidence for enhanced platelet reactivity in vivo*. *Am J Cardiol* 48, 395-402, 1981.
60. Stang JM, Kolibash AJ y Bush CA. *Methacholine provocation of Prinzmetal's variant angina pectoris (coronary artery spasm)*. (Abstract). *Am J Cardiol* 39, 326, 1977.
61. Steele PP, Weily HS, Davis H y Genton E. *Platelet function studies in coronary artery disease*. *Circulation* 48, 1.194-1.200, 1973.
62. Van Breemen C, Aaronson P, Loutzenhiser R y Meisner H. *Ca²⁺ movements in smooth muscle*. *Chest* 78 (supl.), 157-165, 1980.
63. Waters DD, Chaitman BR, Dupras G, Thérout P y Mizgala HF. *Coronary artery spasm during exercise in patients with variant angina*. *Circulation* 59, 580-585, 1979.
64. Waters DD, Szlachet J, Thérout D, Dauwe F y Mizgala HF. *Ergonovine testing to detect spontaneous remissions of variant angina during long-term treatment with calcium antagonist drugs*. *Am J Cardiol* 47, 179-184, 1981.
65. Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa K y Tanaka S. *Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion*. *Circulation* 58, 56-62, 1978.
66. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K y Tanaka S. *Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: Role of exercise-induced coronary arterial spasm*. *Circulation* 59, 938-948, 1979.
67. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K y Tanaka S. *Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: Effects of various drugs*. *Am J Cardiol* 43, 647-652, 1979.
68. Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S y Akiyama F. *Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography*. *Am Heart J* 91, 148-155, 1976.
69. Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S y Akiyama F. *Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina*. *Circulation* 50, 534-539, 1974.
70. Yokoyama M y Henry PD. *Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine partially mediated by a serotonergic mechanism*. (Abstract). *Circulation* 59-69 (supl. II), 100, 1979.