

DISCORDANCIA CLÍNICO-ARTERIOGRÁFICA EN PACIENTES CON ANGOR PECTORIS: HIPERVASOMOCIÓN CORONARIA EN COSTA RICA

Dr. Jorge Francisco Suárez Loaiza*
Dr. Luis Espinosa Brilla**
Dr. Jaime Tortós Guzmán**
Dr. Luis F. Valerio Soto**

RESUMEN

Se realiza un estudio retrospectivo en el cual se revisan 1200 expedientes con reporte coronariográfico, del Hospital San Juan de Dios, de un período de 12 años, seleccionándose 52 de ellos con electrocardiograma anormal y angiografía coronaria normal o con mínimas lesiones. Se analizan los datos de sexo, edad, manifestaciones clínicas de angor pectoris, antecedentes patológicos familiares y personales. Se postula que el grupo estudiado corresponde a casos de Hipervasomoción coronaria, por lo que se discuten sus hallazgos comparándolos con grupos de diagnóstico similar y con los de enfermedad aterosclerosa. Se analiza su fisiopatología y los métodos para su diagnóstico.

SUMMARY

A retrospective study reviewing 1200 patient files of Hospital San Juan de Dios having a coronariographic report is realized. 52 of those files are selected according to a normal EKG and normal or with minimal lesion coronary angiographic studies. Data about sex, age, clinical manifestations of angor pectoris, pathological, familiar and personal antecedents are analyzed. The postulated study group concerns the cases of coronary hypervasomotion, so their findings are discussed comparing the having atherosclerotic disease. Finally, an analysis of their physiopathology and diagnostic procedures is made.

INTRODUCCION

Clásicamente la isquemia miocárdica ha sido explicada a través de alteraciones en la relación: aporte sanguíneo coronario y consumo de oxígeno miocárdico ⁽¹⁾ de tal manera que un aporte sanguíneo coronario disminuído, generalmente por aterosclerosis, crea un desbalance ante determinado consumo de oxígeno.

La arteriografía coronaria ⁽²⁾ ha permitido definir un importante grupo de pacientes, que presentando síntomas y signos de isquemia miocárdica, no pueden incluirse dentro de la mecánica fisiopatológica clásica. ⁽³⁻⁵⁾

* Asistente Cardiología Hospital San Juan de Dios. CCSS. Cate drático Asociado Fisiopatología. Escuela Medicina. Universidad Costa Rica.

** Estudiantes VI año, Escuela Medicina, Universidad Costa Rica.

La mayoría de estos pacientes muestran angiografías coronarias normales o con lesiones mínimas, que no explican su sintomatología y hallazgos electrocardiográficos bajo los conceptos tradicionales. ⁽¹⁾

El motivo de nuestra presentación es comunicar por primera vez en nuestro medio, la selección de un importante número de pacientes con estas características, al cual estudiamos las diferentes variables y parámetros relacionados con factores de riesgo de enfermedad coronaria.

MATERIALES Y METODOS

Este es un estudio retrospectivo para el cual se revisaron 1200 reportes de coronariografías realizadas en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) en un período de 12

años. De estos, se seleccionaron 76 casos que presentaron arterias coronarias normales o con lesiones mínimas, entendiendo por lesiones mínimas aquellas con menos del 40% de obstrucción del diámetro luminal coronario (3)

Se revisaron los expedientes de estos 76 casos, seleccionando 52 que presentaron manifestaciones clínicas de angor pectoris con cambios electrocardiográficos de isquemia del miocardio. El resto fué desechado por no ser el angor el motivo de la coronariografía, no tener cambios electrocardiográficos de isquemia o por estar asociado con otras cardiopatías. Se obtuvieron los datos de sexo, edad, manifestaciones clínicas de angor, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y diabetes mellitus y personales de infarto del miocardio, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, hiperlipidemia y tabaquismo. Todos estos considerados como factores de riesgo para la enfermedad aterosclerosa coronaria. (6) Además, en todos los casos, se analizaron los reportes de la prueba de esfuerzo.

El Tabaquismo fué clasificado en tres categorías: *Leve*, si el consumo era menor o igual a 10 cigarrillos por día; *Moderado*, de 11 a 20 cigarrillos diarios y *Severo*, más de una cajetilla al día.

La Lipidemia fué clasificada de acuerdo a los valores de colesterol y triglicéridos, siguiendo las recomendaciones de Frederickson. (7)

Se definió **angor típico**, al dolor precordial asociado al esfuerzo y **angor atípico**, cuando éste ocurrió en reposo.

Los electrocardiogramas fueron clasificados de acuerdo a si presentaban o no cambios específicos de isquemia miocárdica. Los cambios específicos incluyeron alteraciones de isquemia, lesión y necrosis. Los inespecíficos: hipertrofia ventricular izquierda y bloqueos.

La prueba de esfuerzo utilizada se hizo bajo el protocolo de **Bruce** con banda sin fin. Se efectuó arteriografía coronaria selectiva, utilizando la técnica de **Sones** y de **Judkins-Amplatz**, con registro en cinematografía simultánea con videotape de alta sensibilidad.

RESULTADOS

Del total de casos, un 48% correspondió al sexo masculino y un 52% al femenino. El rango de edad osciló entre 20 y 75 años, con un promedio de edad para el sexo femenino del 46,9 años mientras que para el masculino de 45,5 años (ver cuadro I). Únicamente dos pacientes tenían más de 60 años al momento de la arteriografía.

La mitad de los pacientes presentó manifestaciones clínicas de angor pectoris asociado al esfuerzo en tanto que la otra mitad, lo experimentó en el reposo. (cuadro II).

El 19,2% de los pacientes tuvo antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y el 23% de Diabetes Mellitus. (cuadro III).

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tuvieron antecedentes personales de hipertensión arterial; alrededor de la quinta parte presentaron infarto del miocardio y en una proporción similar, obesidad. El 11,5% tuvo antecedentes de Diabetes Mellitus. (cuadro IV).

El 58% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo, de estos la mitad fumaba 10 o menos cigarrillos al día y una cuarta parte de los fumadores se clasificaron como severos. (cuadro V).

De los 52 pacientes, se encontró reporte de lipidemia en 42 (81%), de los cuales el 71% presentó hiperlipidemia, predominando el tipo IIb. (cuadro VI).

El 90% de los pacientes incluidos en el estudio, presentaron alteraciones electrocardiográficas específicas de isquemia miocárdica. (cuadro VII).

Se encontró reporte de electrocardiograma de esfuerzo en el 59,6% de los pacientes. De estos fueron positivos más de la mitad de los casos; negativos alrededor de la cuarta parte y dudosos en el 16%. (cuadro VIII).

En el 86% de los pacientes la coronariografía mostró arterias coronarias normales. El 14% restante, presentó lesiones mínimas siendo en todos los casos, menores del 30% de la luz arterial. (cuadro IX).

A una quinta parte de los pacientes se les prescribió bloqueadores del calcio como tratamiento único y uno de cada dos pacientes recibió alguna de estas drogas, como parte del abordaje terapéutico. (cuadro X).

DISCUSION

Tradicionalmente se ha considerado que la enfermedad cardíaca isquémica obedece a un aumento de las demandas metabólicas del miocardio, que no puede ser compensado por un aumento en el aporte, debido a una obstrucción coronaria fija. (1)

La resistencia en el lecho vascular coronario puede ser dividida en tres componentes: 1) Resistencia viscosa basal (R1), definida como la impedancia que el lecho vas-

CUADRO I

EDAD Y SEXO DE PACIENTES CON ANGOR Y CORONARIAS ANGIOGRAFICAMENTE SIN LIMITACION HEMODINAMICA. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS - SAN JOSE, COSTA RICA.

1974 - 1986.

Sexo	No.	%	Edad Promedio (Años)	Rango (Años)
MASCULINO	25	48	45.5	20 - 75
FEMENINO	27	52	46.9	34 - 61
TOTAL	52	100%	46.2	20 - 75

CUADRO II

ANGOR PECTORIS EN PACIENTES CON CORONARIAS ANGIOGRAFICAMENTE SIN LIMITACION HEMODINAMICA. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

1974 - 1986.

Angor	No.	%
TIPICO	26	50
ATIPICO	26	50
TOTAL	52	100%

CUADRO III

ANTECEDENTES FAMILIARES DE PACIENTES CON ANGOR Y CORONARIAS ANGIOGRAFICAMENTE SIN LIMITACION HEMODINAMICA - HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.

1974 - 1986.

Antecedente	No.	%
CARDIOPATIA ISQUEMICA	10	19.2
DIABETES MELLITUS	12	23.0

CUADRO IV

ANTECEDENTES MORBIDOS PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA SERIE - HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.

1974 - 1986.

Antecedente	No.	%
DIABETES MELLITUS	6	11.5
HIPERTENSION ARTERIAL	16	30.7
INFARTO DEL MIOCARDIO	11	21.1
OBESIDAD	11	21.1

CUADRO V

TABAQUISMO EN LOS PACIENTES DE LA SERIE. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

1974 - 1986.

Grado	No.	%
LIGERO	15	50.0
MODERADO	7	23.3
SEVERO	8	26.7
TOTAL	30	100.0%

CUADRO VI

LIPIDEMIA EN PACIENTES CON ANGOR Y CORONARIA ANGIOGRAFICAMENTE SIN LIMITACION HEMODINAMICA. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.

1974 - 1986.

Lipidemia	No.	%
TIPO I Ib	17	40.5
TIPO IV	13	31.0
NORMAL	12	28.5
TOTAL	42	100.0%

CUADRO VII

ELECTROCARDIOGRAMA DE REPOSO EN LOS PACIENTES DE LA SERIE. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.

1974 - 1986.

Electrocardiograma	No.	%
CON ALTERACIONES ESPECIFICAS	47	90
CON ALTERACIONES INESPECIFICAS	4	8
NORMAL*	1	2
TOTAL	52	100

*EL PACIENTE CON ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL EN REPOSO TUVO UNA PRUEBA DE ESFUERZO POSITIVA POR ST Y ANGOR.

CUADRO VIII

ELECTROCARDIOGRAMA DE ESFUERZO EN LOS PACIENTES DE LA SERIE - HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.

1974 - 1986.

Electrocardiograma	No.	%
POSITIVO	17	55
NEGATIVO	9	29
DUDOSO	5	16
TOTAL	31	100%

CUADRO IX

HALLAZGOS DE LA ARTERIOGRAFIA CORONARIA EN LOS PACIENTES DE LA SERIE. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.

1974 - 1986.

Coronariografía	No.	%
CORONARIAS NORMALES	45	86
LESIONES MINIMAS (MENORES DEL 30%)	7	14
TOTAL	52	100%

CUADRO X

ULTIMA DECISION TERAPEUTICA ANOTADA DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO PARA LOS PACIENTES DE LA SERIE. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.

1974 - 1986.

Decisión Terapéutica	No.	%
CALCIBLOQUEANTES	10	20
CALCIBLOQUEANTES MAS PROPRANOLOL	7	14
CALCIBLOQUEANTE Y OTROS (ANTICOAGULANTE Y/O NITRITO)	8	16
PROPANOLOL	6	12
NITRITOS	3	6
ANTICOAGULANTES	3	6
NITRITO Y OTROS (ANTICOAGULANTES O PROPRANOLOL)	3	6
SIN TRATAMIENTO	10	20
TOTAL	50	100

cular coronario, totalmente dilatado, ofrece al flujo sanguíneo durante la diástole. 2) Resistencia autorregulada (R2), relacionada con el tono del músculo liso vascular de las arteriolas coronarias, el cual en condiciones normales es el componente de mayor resistencia. 3) Resistencia comprensiva (R3), que resulta de la compresión de estructuras vasculares por la presión intramiocárdica, de importancia durante la sístole. (8-9)

Los mecanismos de ajuste del tono arteriolar comprenden factores neurohumorales, metabólicos y miogénicos. Dentro de los neurohumorales se citan mecanismos adrenérgicos constrictores y dilatadores. También se ha hecho mención más recientemente, a un mecanismo dilatador vagal. (8-10-11)

Los mecanismos metabólicos incluyen presión parcial de oxígeno (PO₂), de dióxido de carbono (PCO₂), ácido láctico, potasio, calcio, fosfato, hidrogeniones, osmolaridad, prostaglandinas, nucleótidos de adenina y adenosina. (8-10) En cuanto al mecanismo miogénico, algunos investigadores han sugerido que puede estar involucrado en la respuesta hiperémica reactiva que sigue a breves períodos de oclusión arterial coronaria. (8)

En todos los pacientes de nuestra serie, se sospechó enfermedad cardíaca isquémica debido a las manifestaciones clínicas que presentaron. La misma se comprobó con

los hallazgos electrocardiográficos en reposo y/o esfuerzo. Sin embargo, al ser sometidos a la coronariografía, esta mostró arterias coronarias normales o con lesiones mínimas que no explicaban los hallazgos clínicos o electrocardiográficos.

Nosotros postulamos que en estos pacientes el mecanismo fisiopatológico fundamental es la contracción reversible, en forma segmentaria o difusa, del músculo liso de las arterias coronarias epicárdicas, **hipervasomoción coronaria**, la que podríamos comparar con la resistencia autorregulada (R2). Actualmente está bien documentado en la literatura, que esto constituye el **espasmo coronario**. (4-5-9-12-28)

Se sabe que el aumento del tono en las arterias coronarias con lesiones mínimas, puede llevar a una disminución severa del lumen arterial en el sitio de la lesión ateromatosa. (21-29-21) McAlpin ha presentado evidencias que soportan la hipótesis de que lesiones ateromatosas coronarias con una determinada configuración geométrica, en presencia de un aumento normal en el tono muscular coronario, pueden ser causantes de isquemia miocárdica. (26-29-30). Sin embargo, Freedman y asociados, (32) explican esto por un aumento de la sensibilidad de las arterias coronarias a vasoconstrictores, localizada en el sitio de la lesión ateromatosa. Además, se ha sugerido la posibilidad de lesiones ateromatosas mínimas aceleren la desintegración plaquetaria, con la consecuente liberación de sustancias vasoconstrictoras. (9)

Los resultados obtenidos por nosotros, guardan concordancia con otros publicados en la literatura en cuanto a distribución por sexo y edad en este tipo de pacientes. (3) De nuestros datos se desprende que no existe una diferencia importante en la distribución según sexo, en los pacientes de ésta y otras series. (3-26), al contrario de como se reporta en pacientes con enfermedad obstructiva coronaria, en los que hay una marcada diferencia con predominio del sexo masculino (3-33-34-35). Además, el promedio de edad de nuestros casos, es 10 años menor que el del grupo de pacientes con enfermedad obstructiva coronaria estudiados por Selzer et al. (3)

En un estudio realizado por Holmes y cols. (33) en un grupo de pacientes con enfermedad obstructiva aterosclerótica coronaria, mayor del 70% , se encontraron antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (48%), personales de infarto del miocardio (58%) y tabaquismo (77%). Estos porcentajes son marcadamente mayores que los obtenidos en nuestra serie. Estas diferencias nos sugieren que se trata de dos grupos de pacientes con características diferentes. Las cifras porcentuales de hipertensión arterial (36%) y de diabetes mellitus (10%) como antecedentes personales, son sin embargo, muy similares a las de nuestro estudio. (cuadro XI).

CUADRO XI

COMPARACION DE LOS FACTORES DE RIESGO EN LOS PACIENTES DE NUESTRA SERIE CON SUJETOS CON ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA ATROSCLEROTICA CORONARIA.

Variable	Este estudio		Otros	
	No.	%	No.	%
HOMBRES	25	48	16	80
MUJERES	27	52	4	20
EDAD PROMEDIO	46.2		56.5	
CARDIOPATIA				
ISQUEMICA*	10	19.2	170	47.7
DIABETES				
MELLITUS**	6	11.5	35	9.6
HIPERTENSION				
ARTERIAL**	16	30.7	128	35.9
INFARTO DE				
MIOCARDIO**	11	21.1	207	58.1
TABAQUISMO**	30	58	274	76.9

* ANTECEDENTE FAMILIAR.

** ANTECEDENTE PERSONAL.

FUENTE: SELZER et al. (3), y HOLMES et al. (34).

Referente a la lipidemia, los valores porcentuales obtenidos por nosotros son muy semejantes a los encontrados por Anderson et al. (34), en 2006 pacientes con oclusión coronaria.

Es interesante anotar que en recientes publicaciones (32-36), se describe que la incorporación del colesterol a las membranas de las fibras musculares lisas, aumenta su respuesta a la estimulación autonómica con predominio de los receptores alfa-adrenérgicos.

Walters y cols. (37), señalan que "la prevalencia de espasmo arterial coronario durante el ejercicio en pacientes con angina variante, no es conocida". Sin embargo, apuntan que la angina de esfuerzo no es un hecho usual. Por lo tanto, nos llama sobremanera la atención, que la mitad de los pacientes de nuestra serie presentara angor asociado al esfuerzo. No obstante, hay que tomar en cuenta que las impresiones de estos autores son subjetivas y en la revisión de la literatura que se hizo, no se encontraron valores numéricos que sustentaran tales afirmaciones. La razón de esto quizá sea que nosotros partimos de pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales o con lesiones mínimas, mientras que estos autores partieron de pacientes con angina variante y posteriormente realizaron la coronariografía.

Maseri y asociados (12), en un estudio realizado en 138 pacientes con angina variante, en quienes se documentaron episodios reversibles de elevación del segmento ST, encontraron que el 42% tuvo angina de esfuerzo y señalan que la angina variante es causada por vasoespasmo, salvo en unas pocas excepciones. (38) Desafortunadamente, este estudio incluyó pacientes con enfermedad obstructiva coronaria mayor del 50%, por lo que no es comparable con nuestra serie.

Maseri y su grupo señalan que el vasoespasmo coronario puede ocasionar isquemia miocárdica con elevación o depresión del segmento ST o con únicamente cambios en la onda T, con o sin dolor. Se ha encontrado que el espasmo arterial coronario puede producir disturbios en el ritmo (12-25-39-40), infarto del miocardio (12-22-24) y muerte súbita (4-12-21).

Specchia et al. (41) y Yasue et al. (39), documentaron angiográficamente espasmo coronario durante la elevación del ST inducida por la prueba de esfuerzo. En el estudio realizado por Maseri, se encontró un 59.3% de pruebas con cambios diagnósticos de isquemia del miocardio, lo cual es muy similar a los datos obtenidos por nosotros (55%). El hecho de que un 29% de los pacientes presentó prueba de esfuerzo negativa, evidencia que en ese momento el flujo sanguíneo coronario no tuvo limitación

para satisfacer los requerimientos metabólicos aumentados del miocardio.

El espasmo arterial coronario puede ser inducido en individuos susceptibles, por el catéter (15), por la metacolina (42-43) y la ergonovina (4-44). También puede ser inducido por pruebas como el "cold pressor test" (45), el teste de la hiperventilación (46-48) y la prueba isométrica (21), así como por la administración combinada de propranolol y epinefrina. (21-49)

El "cold pressor test" constituye una prueba de tamizaje en la provocación del espasmo coronario; es sencilla, relativamente inocua y con pocas complicaciones. (50-52) Sin embargo, su sensibilidad es baja (10%), comparada con la prueba de la ergonovina (90%). (53)

La nifedipina ha probado ser de utilidad en la prevención del angor pectoris en pacientes con vasoespasmo coronario (32-54) y fué administrada en la mayoría de los casos estudiados por nosotros. Existe una controversia en cuanto al uso de betabloqueadores como el propranolol, ya que se ha encontrado que en dosis mayores a 640 mgs. por día como terapia única, produce hipervasomoción coronaria, empeorando la angina pectoris. (55)

BIBLIOGRAFIA

- 1- Epstein SE, Redwood DR, Goldstein RE, et al. Angina pectoris: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Ann Intern Med* 1971; 75:263-96.
- 2- Selzer A, Pastermak RC. Role of coronary arteriography in the evaluation of patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1981; 70:747-51.
- 3- Selzer A, Langston M, Ruggeroli C, Cohn K. Clinical syndrome of variant angina with normal coronary arteriogram. *N Engl J Med* 1976; 295:1347-70.
- 4- Kaski JC, Rodriguez Plaza L, Maseri A. Angina vasoespástica: Métodos diagnósticos y caracterización de los mecanismos fisiopatológicos. *Rev Lat Cardiol* 1985; 6:233-44.
- 5- Cheng TO, Bashour T, Kesler GA, Weiss L, Bacos J. Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriograms. *Circulation* 1973; 47:476-85.
- 6- Adams RD, Braunwald E, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 1983.
- 7- Fredrickson DS, Levy RJ, Lees RS. Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276:34-44, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281. Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 1985; 312:1300-10.
- 8- Klocke FJ. Coronary blood flow in man. *Pro Cardiovasc Dis* 1976; 19:117-66.
- 9- Luchi RJ, Chahine RA, Raizner AE. Coronary artery Spasm. *Ann Intern Med* 1979; 91:441-49.
- 10- Bache RJ, Dymek DJ. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 24:191-212.
- 11- Rubio R, Berne RM. Regulation of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 18:105-22.
- 12- Maseri A, Severi S, De Nes M, et al. "Variant" angina: One aspect of a continuous spectrum of vasoospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1978; 42:1019-35.
- 13- Oliva PB, Potts DE, Plus RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. *N Engl J Med* 1973; 288:745-51.
- 14- Epstein SE, Talbot TL. Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1981; 48:797-803.
- 15- Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T, Luchi RJ, McIntosh MD. The incidence and clinical implications of coronary artery spasm. *Circulation* 1975; 52:972-8.

- 16- Servi S, Specchia G, Ardissing D, et al. Angiographic demonstration of different pathogenetic mechanisms in patients with spontaneous and exertional angina associated with S-T segment depression. *Am J Cardiol* 1980; 45:1285-91.
- 17- Maseri A, Parodi O, Severi S, Pesola A. Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201 scintigraphy, as a cause of variant angina. *Circulation* 1976; 54:280-8.
- 18- Maseri A, L'Abbate A, Chierchia S. Significance of spasm in the pathogenesis of ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1979; 44:788-92.
- 19- Maseri A, L'Abbate A, Pesola A, et al. Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet* 1977; 1:713-7.
- 20- Maseri A, Mimmo R, Chierchia S, Marchesi C, Pesola A, L'Abbate A. Coronary artery spasm as cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest* 1975; 68:625-33.
- 21- Brown BG. Coronary vasospasm. *Arch Intern Med* 1981; 141:716-22.
- 22- Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1978; 229:1271-7.
- 23- Gorli R. Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial ischemia and angina pectoris. *Am Heart J* 1982; 598-603.
- 24- Vincent GM, Anderson JL, Marshall HW. Coronary spasm producing coronary thrombosis and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:220-3.
- 25- Endo M, Kanda I, Hosoda S, Hayashi H, Hirose K, Konno S. Prinzmetal's variant form of angina pectoris. *Circulation* 1975; 52:33-7.
- 26- MacAlpin RW, Kattus AA, Alvaro AB. Angina pectoris at rest with preservation of exercise capacity. *Circulation* 1973; 47:946-58.
- 27- McLaughlin PR, Doberty PW, Martin RP, Goris ML, Harrison DC. Myocardial imaging in a patient with reproducible variant angina. *Am J Cardiol* 1977; 39:126-9.
- 28- Boden WE, Bough EW, Karr KS, et al. Exercise-induced coronary spasm with S-T segment depression and normal coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1981; 193-7.
- 29- MacAlpin RN. Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis. *Am J Cardiol* 1980; 46:143-53.
- 30- MacAlpin RN. Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. *Circulation* 1980; 60:296-301.
- 31- Gunther S, Green L, Muller JE, Mudge GH, Grossman W. Inappropriate coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease: a role of nifedipine? *Am J Cardiol* 1979; 44:793-7.
- 32- Freedman B, Richmond DR, Kelly DT. Pathophysiology of coronary artery spasm. *Circulation* 1982; 66:705-9.
- 33- Holmes DR, Elveback LR, Frye RL, Kotke BA, Ellefson RD. Association of risk factor variables and coronary artery disease documented with angiography. *Circulation* 1981; 63:293-9.
- 34- Anderson AJ, Barboriak JJ, Rimm AA. Risk factors and angiographically determined coronary occlusion. *Am J Epidemiol* 1978; 107:8-14.
- 35- Sedlis SP, Schechtman KB, Ludbrook PA, Sobel BE, Schonfeld G. Plasma apoproteins and the severity of coronary artery disease. *Circulation* 1986; 73:978-86.
- 36- Shepherd JT, Vanhoutte PM. Spasm of the coronary arteries: causes and consequences (the scientist's viewpoint). *Mayo Clin Proc* 1985; 60:33-46.
- 37- Waters DD, Chartman BR, Dupras G, Theroux P, Mizgala HF. Coronary artery spasm during exercise in patients with variant angina. *Circulation* 1979; 59:580-5.
- 38- Smithen C, Wilner G, Baltaxe H, Gay W, Kellip T. Variant Angina pectoris. *Am Heart J* 1975; 89:87-90.
- 39- Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Niwa K, Tanaka S. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 1979; 938:948.
- 40- Previtalli M, Salemo JA, Chimienti M, Montemartini C, Bobba P. Occlusion and reperfusion as possible different mechanisms of ventricular tachyarrhythmias in Prinzmetal's variant angina. *Eur Heart J* 1985; 6:795-9. (Abstract).
- 41- Specchia G, Servi S, Falcone C et al. Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. *Circulation* 1979; 59:948-54.
- 42- Endo M, Hirose K, Kaneko N, Hase K, Inoue Y, Konno S. Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med* 1976; 294:252-5.
- 43- Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 1974; 50:534-9.
- 44- Orlich AE, Ricci DR, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Coronary hemodynamic effects of ergonovine maleate in human subjects. *Am J Cardiol* 1980; 45:48-52.
- 45- Mudge GH, Grossman W, Mills RM, Lesh M, Braunwald E. Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1976; 295:1333-7.
- 46- Irotti LA, Crosatto JR, Messuti H, et al. The hyperventilation test as a method for developing successful therapy in Prinzmetal's angina. *Am J Cardiol* 1982; 49:834-41.
- 47- Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa K, Tanaka S. Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and tris-buffer infusion. *Circulation* 1978; 58:56-62.
- 48- Rasmussen K, Bagger JP. Vasospastic ischaemia induced by the hyperventilation test in patients with a negative response to ergometrine. *Acta Med Scand* 1985; 218:241-4. Abstract.

- 49- Yasue H, Youyama M, Kato H, Tanaka S, 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* 1976; 91:148-55.
- 50- Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, et al. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. *Circulation* 1980; 62:925-32
- 51- Raizner AE, Ishimori T, Chahine RA, Jamal N. Coronary artery spasm induced by the cold pressor test. *Am J Cardiol* 1978; 41:358. Abstract.
- 52- Silverman KJ, Grossman W. Angina Pectoris. Natural history and strategies for evaluation and management. *N Engl J Med* 1984; 310:1712-7.
- 53- Waters DD, Szlachcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P. Comparative sensitivity of exercise, cold, pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation* 1983; 67:310-5.
- 54- Boden WE. Calcium antagonists. New roles in angina. *Drugs Therap* 1985; 15:49-61.
- 55- Robertson RM, Wood AJJ, Vaughn WK, Robertson O. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982; 65:281-5.
- 56- International Steering Committee. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1979; 90:95-9.
-