

Asma y enfermedad coronaria. ¿Una asociación ignorada?

CÉSAR PICADO

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria.
Hospital Clinic. Universitat de Barcelona.

cpicado@ub.edu

RESUMEN

Varios estudios epidemiológicos muestran que el asma, en especial en la de inicio en la edad adulta, se asocia a enfermedad coronaria. Los mecanismos que relacionan ambas enfermedades son desconocidos aunque algunas observaciones clínicas, analíticas y anatomopatológicas muestran que la enfermedad coronaria debida a una "isquemia miocárdica sin obstrucción coronaria" (IMSOC) muestra unas características muy similares a las del asma. En concreto la IMSOC se asocia con frecuencia a una inflamación eosinofílica mastocitaria de los vasos coronarios y su gravedad se correlaciona con la intensidad de la eosinofilia en sangre y con los niveles de la inmunoglobulina E en el suero. El vasoespasmo coronario ocasionado por estímulos como la acetilcolina, es equiparable al broncoespasmo ocasionado en el asma por estímulos similares. El tratamiento del asma mediante glucocorticoides inhalados reduce la eosinofilia en las vías aéreas y en la sangre y previene el desarrollo de isquemia miocárdica en enfermos asmáticos. Todos estos datos dan soporte a la hipótesis de que el asma y la enfermedad coronaria, en particular en su forma IMSOC, son dos procesos unidos por mecanismos fisiopatológicos similares. La hipótesis debería ser confirmada por estudios prospectivos específicamente diseñados para ello. De confirmarse la asociación, el asma pasaría a formar parte de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria y su tratamiento adecuado mediante glucocorticoides inhalados debería incluirse entre las medidas preventivas rutinarias de la isquemia miocárdica.

Palabras clave: Angor vasoespástico, asma, inflamación, isquemia coronaria.

Introducción

La isquemia miocárdica esta habitualmente asociada a la arterioesclerosis que ocasiona la obstrucción de los vasos coronarios. Sin embargo, en los últimos años, coincidiendo con el uso regular de estudios angiográficos, se ha podido observar que la isquemia miocárdica, puede aparecer en pacientes con vasos coronarios sin obstrucción o con lesiones mínimas que no justifican el desarrollo de la isque-

mia¹. Este hecho ocurre hasta en un 20% de los estudios angiográficos realizados para estudiar pacientes con dolor torácico que, clínicamente, se pueden atribuir a una isquemia coronaria¹. En estos pacientes es obligatorio descartar enfermedades no cardíacas como: el reflujo gastroesofágico, los dolores de origen musculoesquelético y el tromboembolismo recidivante¹. Una vez excluidos las causas no coronarias, los enfermos con dolor atribuible a "isquemia miocárdica sin obstrucción coronaria" (IMSOC), entran en

el grupo de pacientes con enfermedad coronaria debida a trastornos en la reactividad de los vasos coronarios. Estas alteraciones pueden afectar a los vasos de gran tamaño (espasmo coronario) o a la microvasculatura coronaria¹.

Obstrucción de vasos coronarios: espasmo coronario

El origen de un dolor anginoso provocado por una isquemia coronaria atribuible a un vasoespasmo, fue descrito originalmente por Prinzmetal et al², que le dieron la denominación de angina variante. En su descripción clínica los autores señalaban que, al contrario de la forma clásica, el dolor torácico ocurría en reposo, no durante el ejercicio y que el electrocardiograma mostraba una elevación del segmento ST, frente a la depresión característica de la forma clásica. Prinzmetal et al², consideraron que el vasoespasmo tenía lugar en un lugar próximo a una lesión estenótica. Esta combinación de ambos procesos estenóticos: arterioesclerótico y vasoespástico puede darse en algunos pacientes. Fue años más tarde cuando, al generalizarse los estudios angiográficos, se pudo comprobar que la isquemia miocárdica podía ser ocasionada, únicamente, por un vasoespasmo en un paciente con coronarias sin obstrucción ateromatosa evidente³. El vasoespasmo puede ser detectado espontáneamente mientras se practica una angiografía, pero en la mayoría de los casos es necesario recurrir a su demostración mediante el uso de sustancias inductoras de vasoconstricción, como la acetilcolina o los alcaloides derivados de la ergotamina. Los pacientes con angina variante son muy sensibles a estos estímulos y por ello son usados para confirmar la sospecha diagnóstica de la enfermedad.

Los enfermos con angina variante sufren los episodios de isquemia cuando están en reposo y preferentemente por la noche. Los síntomas se pueden presentar de forma errática, con varios episodios recurrentes en pocos días, seguidos de largos períodos asintomáticos. La prueba de esfuerzo suele ser negativa y el dolor torácico responde al tratamiento sublingual con nitratos. Los pacientes con episodios recurrentes se tratan con bloqueadores de los canales de calcio¹.

Desórdenes microvasculares motores coronarios

La disfunción de los pequeños vasos coronarios no se puede visualizar en el estudio angiográfico de las arterias coro-

narias y por ello, su diagnóstico se establece o deduce, mediante la identificación de anomalías en la hemodinámica coronaria o por la presencia de isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad obstructiva o vasoespástica de los vasos grandes coronarios.

La disfunción microvascular coronaria engloba una serie de entidades cuya descripción detallada puede ser revisada en varias publicaciones^{1, 4-7}. Los desórdenes microvasculares incluyen las siguientes entidades clínicas: el síndrome X⁴, la angina microvascular⁵, el fenómeno del bajo flujo coronario⁶ y el espasmo microvascular⁷.

El Síndrome X es frecuente en mujeres (70%) posmenopáusicas y se presenta con las siguientes características: 1. Angina con el esfuerzo. 2. Test de ejercicio positivo con isquemia coronaria. 3. Angiografía coronaria normal y 4. Ausencia de espasmo de vasos grandes. Típicamente el Síndrome X se presenta en forma de episodios prolongados de angina con el ejercicio con respuesta limitada a los nitratos sublinguales. La fisiopatología del Síndrome X es parcialmente conocida y se ha relacionado con anomalías hematológicas, desórdenes metabólicos, disfunción endotelial, inflamación de bajo grado y anomalías sistémicas vasculares¹.

El fenómeno del bajo flujo coronario (*Coronary slow flow phenomenon*) se diagnostica al observarse el paso lento del contraste usado en la angiografía a través del árbol coronario. Este hecho se ha atribuido a la presencia de un aumento de la resistencia de la microvasculatura coronaria en situación basal; alteración cuyo origen es desconocido y que se ha relacionado, como en el caso del Síndrome X, con numerosas anomalías hematológicas y metabólicas¹. El fenómeno del bajo flujo coronario es más frecuente en varones jóvenes fumadores y obesos, con un test de esfuerzo habitualmente negativo y con respuesta a los nitratos muy variable de un paciente a otro¹.

La angina microvascular⁵ se ha atribuido a una alteración en la capacidad vasodilatadora de la microcirculación coronaria, que se ha asociado a una alteración generalizada del funcionamiento de la musculatura lisa, lo cual podría explicar el hecho de que estos pacientes muestren hiperreactividad bronquial⁸ e hipermotilidad esofágica⁹. La angina microvascular es más frecuente en mujeres que en varones, se suele presentar en reposo, la prueba de esfuerzo es positiva en menos del 30% de los pacientes y la respuesta a los nitratos es escasa¹.

El espasmo microvascular se describió en pacientes con angina y vasos coronarios normales que, cuando eran provocados con acetilcolina, presentaban dolor anginoso con signos de isquemia electrocardiográfica, pero sin que se observara vasoespasmo de los vasos grandes, por lo que la isquemia ocasionada por la acetilcolina, se consideró que era debida a la vasoconstricción de la microvasculatura coronaria, de ahí el nombre propuesto⁷. El espasmo microvascular es más frecuente en mujeres con angina inducida por el esfuerzo, antecedentes familiares de un proceso similar y respuesta variable a los nitratos. La fisiopatología del espasmo microvascular es desconocida¹.

En síntesis, el origen del dolor torácico atribuido a una isquemia miocárdica con vasos coronarios angiográficamente normales es complejo y puede estar asociado a fenómenos de vasoconstricción de los vasos grandes o de los vasos más pequeños. No se sabe si todas las entidades descritas están unidas por un nexo común fisiopatológico, sobre el que influyen otros factores que puedan explicar la variabilidad en su presentación clínica y angiográfica.

Inflamación y enfermedad coronaria con vasos normales

Han transcurrido varios años desde la descripción del llamado angor vasoespástico o angina variante y de los diversos tipos de disfunción vascular de la microvasculatura coronaria que, como ha sido señalado anteriormente, se les puede englobar bajo el concepto único de "isquemia miocárdica sin obstrucción coronaria" (IMSOC), siendo los mecanismos responsables de su origen solo parcialmente conocidos¹.

La investigación en este campo ha estado frenada por varias razones, entre las que se encuentra el hecho de que la frecuencia de la IMSOC es relativamente baja (10-15% de todos los casos de isquemia miocárdica), comparada con la enfermedad coronaria secundaria a la estenosis vascular por arterioesclerosis¹. Por otro lado, el tratamiento de la IMSOC con antagonistas de los canales de calcio suele ser eficaz; a pesar de lo cual el tratamiento convencional fracasa en un 20-25% de los pacientes.

Una observación llamativa es el hecho de que algunos casos de IMSOC refractaria al tratamiento convencional, res-

ponden a los glucocorticoides sistémicos¹⁰⁻¹⁴. Este hallazgo es muy interesante, ya que sugiere que la inflamación de los vasos coronarios puede estar presente en la fisiopatología de la IMSOC. También apoyan el papel de la inflamación en la IMSOC varias observaciones que han mostrado la presencia de concentraciones elevadas de biomarcadores inflamatorios en estos pacientes¹⁵⁻²⁰. Biomarcadores como la proteína C reactiva altamente sensible (hs-CRP)¹⁸⁻¹⁹, las selectinas e y p y el ligando sCD40, se han encontrado aumentados en los enfermos con IMSOC^{17,18}. Se desconoce, por ahora, el origen del proceso inflamatorio coronario sistémico presente en los pacientes con IMSOC.

La denominada disfunción endotelial, que en algunos trabajos es atribuida a alteraciones en la síntesis de endotelina, también es un factor que se incluye en la fisiopatología de la IMSOC, aunque se desconoce si la citada alteración endotelial es secundaria a un proceso inflamatorio¹.

Finalmente, la inflamación de la adventicia vascular podría ser la responsable de la presencia de hiperplasia fibromuscular de los vasos coronarios, la cual a su vez, podría contribuir a explicar la reacción vasoconstrictora exagerada a estímulos inespecíficos (acetilcolina)²¹.

Recientemente se ha descrito un mecanismo que puede jugar un papel importante en la IMSOC. Se trata de la vía de la Rho/rho-kinase (ROCK), la cual ejerce un papel importante en la patogenia de varias enfermedades cardiovasculares²²⁻²⁴. La activación de la ROCK está involucrada en la regulación del tono vascular, la disfunción endotelial, la inflamación y el remodelado vascular. La vía ROCK regula al alza diversas moléculas con acciones proinflamatorias tales como el interferon gamma y la interleucina 6. La expresión de ROCK es activada por estímulos inflamatorios como los regulados por la interleucina 1 β . Numerosas evidencias parecen indicar que las vías reguladas por la ROCK están involucradas en todos los estadios del proceso inflamatorio y de remodelado en los vasos coronarios, hecho que ha llevado a considerar a la vía ROCK como un actor principal en la patogénesis del vasoespasmo coronario. Este papel relevante se ve reforzado por el hecho, de que un inhibidor selectivo de ROCK, denominado flusidina, contrarresta el vasoespasmo coronario inducido por la acetilcolina y el vasoespasmo coronario en pacientes con angina inestable^{23,24}.

Inflamación eosinofílica y mastocitaria en la IMSOC

Varios estudios *post mortem*, han descrito las características anatomopatológicas de los pacientes que habían fallecido súbitamente como consecuencia de un episodio de isquemia aguda miocárdica. Episodios que en la mayoría de los casos habían tenido lugar durante la noche^{25,26}. Llama la atención que en algunos de estos pacientes, el estudio histológico revelaba la existencia de un proceso inflamatorio caracterizado por la presencia de eosinófilos y mastocitos infiltrando la adventicia y el tejido periadventicial de los vasos coronarios. Esta entidad patológica ha sido reportada en la literatura con diversos nombres: "periarteritis coronaria eosinofílica", "arteritis difusa eosinofílica" y "arteritis coronaria eosinofílica aislada"²⁵⁻²⁸.

La mayoría de los pacientes con arteritis coronaria eosinofílica descritos en la literatura, referían una historia previa de *angor pectoris* de semanas o incluso años de evolución. El dolor torácico solía aparecer durante la noche o temprano en la mañana y por ello el fallecimiento solía ocurrir en estas horas²⁵⁻²⁸. Con una frecuencia mayor de la esperada constaba en el historial clínico el antecedente de un asma previo a la aparición de la enfermedad coronaria^{25, 27, 28}.

Una observación adicional que refuerza el papel potencial de la inflamación eosinofílica en la IMSOC, es el hecho de haberse demostrado en estos pacientes niveles elevados de eosinófilos en sangre y que la gravedad del proceso se correlaciona directamente con la intensidad de la eosinofilia sanguínea^{29,30}.

El papel relevante de los mastocitos presentes en los vasos coronarios de los pacientes con IMSOC se ve reflejado en el hecho de que la concentración de histamina, un mediador vasoconstrictor producido mayoritariamente por estas células, se encuentra elevada en la circulación coronaria de estos pacientes cuando son sometidos a un test vasoconstrictor³¹.

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la inflamación eosinofílica en las arterias coronarias de los pacientes con IMSOC son por ahora desconocidos. Varios estudios han encontrado que estos pacientes presentan niveles séricos elevados de la inmunoglobulina E (IgE),

habiéndose demostrado una relación entre los niveles de la IgE en sangre y la gravedad de la IMSOC, a mayores valores séricos de la IgE, mayor gravedad de la IMSOC³².

Debido al hecho de que la IgE se relaciona estrechamente con los procesos alérgicos, no es extraño que se haya planteado que la etiopatogenia de la IMSOC pudiera estar ocasionada por procesos inflamatorios eosinofílicos vasculares de origen alérgico. En esta misma línea merece destacarse el hecho de que la existencia de una historia de alergia, es un factor predictivo de eventos adversos en los pacientes con IMSOC³³.

Todo este conjunto de observaciones dan soporte a la idea de que la inflamación eosinofílica mastocitaria puede jugar un papel importante en la patofisiología del vasoespasma coronario.

Anteriormente se comentó el papel de la vía ROCK en la enfermedad vascular coronaria y su implicación en la IMSOC. Un hecho interesante es que algunas observaciones recientes, han mostrado que la vía ROCK también juega un papel similar en las vías aéreas, en donde también se la ha relacionado con la regulación de la inflamación eosinofílica bronquial y la hiperreactividad de las vías aéreas³⁴. De la misma manera que ocurría en los vasos coronarios, el inhibidor selectivo de ROCK denominado fasudil, es capaz de reducir el número de eosinófilos presentes en las secreciones bronquiales inhibiendo la liberación de interleucinas responsables del reclutamiento y supervivencia de los eosinófilos³⁵.

Todas estas observaciones permiten elaborar una hipótesis que establece una relación entre los mecanismos que gobiernan la inflamación eosinofílica de los vasos coronarios en la IMSOC, con los que participan en la etiopatogenia del asma.

En síntesis la IMSOC se asocia con frecuencia a la inflamación eosinofílica y mastocitaria de los vasos coronarios, su gravedad se correlaciona con la intensidad de la eosinofilia sanguínea y con los niveles séricos de la IgE y además, los vasos de estos pacientes muestran una marcada hiperreactividad vascular frente a estímulos inespecíficos (acetilcolina). Sorprende las semejanzas entre la IMSOC y el proceso inflamatorio eosinofílico mastocitario presente en las vías aéreas de los pacientes asmáticos, cuya intensidad guarda relación con los niveles de eosinofilia sanguí-

nea, estando, además, la inflamación bronquial asociada a una hiperreactividad bronquial inespecífica. De una manera simple se podría decir que la IMSOC se comporta como si se tratara de un "asma de las coronarias".

Asociación de alergia, asma y la IMSOC: datos epidemiológicos y clínicos

Teniendo en cuenta las múltiples semejanzas entre los mecanismos etiopatogénicos del asma y la IMSOC, lo esperable es que ambas enfermedades se pudieran ver en la clínica presentes de forma simultánea en los mismos pacientes.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que el asma y la enfermedad coronaria están asociadas. Irribaren et al³⁶, y Lee et al³⁷ han reportado recientemente, que el asma de inicio en el adulto presenta un riesgo elevado para desarrollar una enfermedad coronaria. Estos estudios parecen delimitar la asociación de ambas enfermedades a un tipo de asma en el que habitualmente el componente alérgico no es predominante, que se presenta con frecuencia asociada a rinosinusitis crónica y que suele tener un pronóstico peor al del asma de inicio en la infancia, con un mayor componente alérgico y una mejor respuesta al tratamiento convencional. Clásicamente, estos dos tipos de asma se conocen como: asma extrínseca o alérgica de inicio en la infancia y asma intrínseca o no alérgica de inicio en la edad adulta.

Son numerosos los artículos publicados de casos aislados, o de series pequeñas de pacientes con IMSOC refractario al tratamiento clásico vasodilatador, que responden al tratamiento con glucocorticoides sistémicos. Un hecho llamativo de estas series es que un alto porcentaje de estos pacientes son asmáticos¹⁰⁻¹⁴. Otro dato curioso es el hecho, de que algunos de los casos raros descritos de IMSOC grave debido a la afectación simultánea de varios vasos coronarios, se han descrito en pacientes que eran asmáticos¹³.

Larsen et al³⁸, analizaron las características de una serie de pacientes con infarto agudo de miocardio y encontraron que los pacientes con infarto y con vasos coronarios normales en la exploración angiográfica, en los que se consideraba que la isquemia miocárdica había sido motivada por un va-

soespasmo, eran más jóvenes que los pacientes con infarto y coronarias con estenosis arterioescleróticas. Además, los pacientes con coronarias angiográficamente normales, eran más jóvenes que los que presentaban coronarias arterioescleróticas, pero curiosamente, sufrían con más frecuencia procesos etiquetados de enfermedad obstructiva bronquial.

Estas observaciones llamaron la atención del MW Rich que sospechó que, dada su relativa juventud, los pacientes que sufrían una IMSOC asociada una enfermedad obstructiva bronquial, debería tratarse, en la mayoría de los casos, de asmáticos³⁹.

Para comprobar su hipótesis, revisó las historias clínicas de los pacientes ingresados en su hospital que habían sido diagnosticados de IMSOC en un período de 5 años. Encontró que en el 36% de los pacientes, la historia clínica recogía el antecedente de una enfermedad obstructiva bronquial que en la mayoría de los casos estaba diagnosticada como asma. Con frecuencia los pacientes, además, presentaban como procesos asociados rinosinusitis crónica con poliposis e hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos, una combinación que se suele observar en el asma de inicio en la edad adulta y que destaca por ser un asma muy eosinofílica.

MW Rich recomendaba llevar a cabo un estudio prospectivo para poder establecer de forma clara la existencia de esta asociación³⁹. A pesar de su recomendación, el estudio no ha sido realizado hasta ahora.

Tratamiento del asma y su posible papel en la prevención de la isquemia miocárdica

La asociación del asma con la IMSOC podría tener implicaciones terapéuticas. Es bien conocido que el tratamiento del asma con glucocorticoides inhalados reduce tanto la eosinofilia bronquial, como la sanguínea. Si la presencia de eosinofilia en los pacientes con asma es un factor de riesgo para desarrollar IMSOC, parece lógico pensar que un control del asma persistente con un tratamiento adecuado, deberá tener efectos preventivos y reducir el riesgo de desarrollar isquemia de miocardio en los pacientes asmáticos.

Un estudio canadiense parece señalar que esta hipótesis es plausible, ya que demostraron que el tratamiento con

glucocorticoides inhalados, reducía de forma significativa la incidencia de infarto de miocardio en los pacientes asmáticos, en particular en los pacientes asmáticos⁴⁰. Según los resultados de este trabajo, los pacientes con asma, de moderada a grave, que eran correctamente tratados con glucocorticoides por vía inhalatoria, veían reducido el riesgo de sufrir un infarto en un 12% por cada cartucho de fármaco inhalado consumido. En el caso del paciente que recibía un tratamiento continuado y regular con un glucocorticoide inhalado, el riesgo de sufrir un infarto se reducía un 81%.

Estas observaciones plantean una serie de preguntas:

1. ¿Se debe investigar siempre la presencia de asma en pacientes con enfermedad coronaria?
2. ¿Deben estar los cardiólogos atentos al hecho de que el asma descontrolada es un factor que predispone al infarto de miocardio?
3. ¿Se debe incluir entre las recomendaciones para prevenir la enfermedad coronaria el tratamiento adecuado del asma mediante glucocorticoides inhalados?

Teniendo en cuenta que los estudios previos que sugieren que el asma se asocia a la enfermedad coronaria, en especial en su forma vasoespástica, se basan en casos aislados o análisis retrospectivos, parece necesario realizar un estudio específicamente diseñado para confirmar la supuesta asociación entre asma y enfermedad coronaria en particular cuando se presenta como IMSOC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Fiore DP, Beltrame JF. Chest pain in patients with "normal angiography": Could it be cardiac? *Inter J Evid Based Healthcare* 2013;11:56-68.
2. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bort N. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-88.
3. Cheng T, Bashour T, Kesler GJ, Weis L, Bacos J. Variant angina with normal coronary arteriograms. A variant of the variant. *Circulation* 1973;47:476-85.
4. Arbogast R, Bourassa MG. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina and normal arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32 :257-63.
5. Opherk D, Zebe H, Weike E, et al. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63:817-25.
6. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84 :66-71.
7. Mohri M, Shimokawa H, Hrakawa Y, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351:1165-9.
8. Cannon RD, Pede D, Berkebile C, Kaliner M, Epstein S. Bronchial hyperreactivity to methacholine in patients with microvascular angina. *Circulation* 1988; 78 (4 Suppl II):374.
9. Cannon RD, Cattau E, Yakshe P, et al. Coronary flow reserve, esophageal motility, and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Med* 1990; 88:217-22.
10. Takagi S, Goto Y, Horose E, Miyazaki S, Nonogi H. Successful Treatment of Refractory Vasospastic Angina With Corticosteroids. Coronary Arterial Hyperreactivity Caused by Local Inflammation? Shuichi. *Circ J* 2004; 68: 17-22.
11. Numasawa Y, Motoda H, Yamazaki H, Urushibara K, Takahashi T. Successful treatment using corticosteroids in a patient with refractory vasospastic angina and bronchial asthma. *J Cardiol Cases* 2014;10:132-5.
12. Umehara E, Komura Y, Tamura K, Kimura T, Kobayashi K. A case of refractory vasospastic angina with eosinophilia associated with bronchial asthma. *Respir and Circulation* 2011;59:93-7.
13. Viji S, Thompson. Malignant multivessel coronary spasm complicated by myocardial infarction, transient complete heart block, ventricular fibrillation, cardiogenic shock and ischemic stroke. *Oman Med J* 2014;29:296-8.
14. Suzuki Y, Nishiyama O, Sakai T, Niiyama M, Itoh T, Nakamura M. Acute coronary syndrome caused coronary vasospasm associated with Churg-Strauss syndrome: effects of betamethasone therapy. *Inter Med* 2014;53:717-20.
15. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2004;94:40-4.
16. Li JJ, Zhu CG, Nan JL, et al. Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X. *Cytokine* 2007;40:172-6.
17. Tousoulis D, Davis GJ, Asimakopoulos G, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (Syndrome X). *Clinical Cardiol* 2001;24:301-4.
18. Senen K, Lleri M, Alper A, et al. Increased levels of soluble adhesion molecules E-selectin and P-selectin in patients with cardiac syndrome X. *Angiology* 2005;56:273-7.
19. Hung MJ, Cheung WJ, Cheng CW, Li LF. Relation of high-sensitivity C-reactive protein level with coronary vasospastic angina pectoris in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;86:1484-1490.

20. Katayama N, Nakao K, Horiuchi K, Kasanuki H, Honda T. Disease activities and serum C-reactive protein levels in patients with vasospastic angina pectoris. *J Cardiol* 2005;46:63-70.
21. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Egashira K, Tkeshta A. Chronic treatment with interleukin-1 β induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo: the role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1996;97:769-776.
22. Hartman S, Ridley AJ, Lutz S. The function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 276.
23. Shimokawa H. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscle. Throm. Vas. Biol* 2005;25:1767-1775.
24. Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, Takano T, Mizuno K. Administration of the Rho-kinase inhibitor, fasudil, following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Coron Artery Dis* 2008;19:105-110.
25. Kajihara H, Tachiyama Y, Hirose T, Murai T, Yasui W. Eosinophilic coronary periarteritis (vasospastic angina and sudden death), a new type of coronary arteritis: report of seven autopsy cases and review of the literature. *Virchows Arch* 2013;462:239-248.
26. Arena V, Valerio C, Arena E, Monego G, Capelli A. Isolated eosinophilic coronary arteritis. *J Clin Pathol* 2010;63:469-47.
27. Carreon CK, Esposito MJ. Eosinophilic coronary monoarteritis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:979-81.
28. Norita K, de Noronka SV, Sheppard MN. Sudden cardiac death caused by coronary vasculitis. *Virchows Archiv* 2012;460:309-18.
29. Umemoto S. Eosinophil counts in patients with vasospastic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2000;85:715-8.
30. Niccoli G, Ferrante G, Cosentino N, et al. Eosinophilic cationic protein: a new biomarker of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;211:606-11.
31. Sakata Y, Komamura K, Hirayama A, Hori M, Kodama K. Elevation of the plasma histamine concentration in the coronary circulation in patients with variant angina. *Am J Cardiol* 1999;77:1121-6.
32. Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Immunoglobulin E (IgE) and ischemic heart disease. Which came first, the chicken or the egg? *Annals Medicine*, 2014; 46:456-463.
33. Brunetti ND, De Gennaro C, Cuculo A, Gaglione A, Di Biase M. History of allergy is predictor of adverse events in unstable angina treated with coronary angioplasty. *Allergol et Immunopathol* 2013;41:25-29.
34. Schaafsma D, Bos IST, Huidhof AB, Zaagsna J, Meurs H. The inhaled Rho kinase inhibitor Y-27632 protects against allergen-induced acute bronchoconstriction, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;296:L214-L219.
35. Taki F, Kume H, Kobayashi T, Aratake H, Shimokata K. Effects of Rho-kinase inactivation on eosinophilia and hyperreactivity in murine airways by allergen challenges. *Clin Exp Allergy* 2007;37:599-607.
36. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: A prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol*. 2012;176:1014-1024.
37. Lee HW, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respiratory Medicine* 2012;106: 948-953.
38. Larsen AI, Galbraith PD, Wong ND. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005;95:261-263.
39. Rich MW. An association between Prinzmetal's angina pectoris and obstructive lung disease. *Am J Cardiol* 2005;3:105-6.
40. Suissa S, Assimes T, Brassard P, Ernst P. Corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am J Med* 2003;115:377-81.