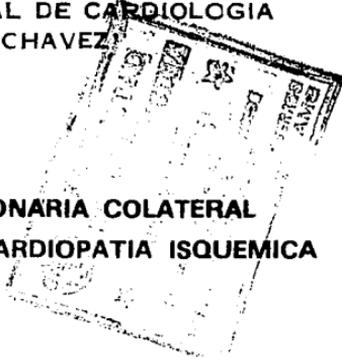




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

RECIBO
MEXICO
205
28
1995

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"



FALLA DE ORIGEN

CIRCULACION CORONARIA COLATERAL EN DIABETICOS CON CARDIOPATIA ISQUEMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. JOSE GUADALUPE ORTIZ MEDINA



SUBDIRECCION GENERAL
DE ENSEÑANZA

- DR. IGNACIO CHAVEZ RIVERA
DIRECTOR DEL CURSO
- DR. EDUARDO SALAZAR DAVILA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
- DR. SERGIO FERREZ SANTANDER
DIRECTOR DE TESIS



MEXICO, D. F.

AGOSTO 1995.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mi familia:

Que siempre ha significado un verdadero santuario, siendo la base más sólida e indestructible de mi existencia, sin ella no hubiese llegado a culminar con éxito mis propósitos, porque cada uno de sus miembros: mi madre Estela, mi padre Ismael, mis hermanas: Reyna, Sandra, olivia e Imelda; mis hermanos: Horacio, Guillermo, Omar, Abelardo y Alejandro; mis sobrinos Sarami y Shirley, al igual que a mis abuelos : Paulita, Manuelita, Albino y Antonio. Ellos constituyen un alimento diario que desborda en mi el afán de superación y la energía para seguir en el camino de la ciencia. A todos ellos los llevo en el corazón y aunque aveces lejos y otras veces cerca, nuestros espíritus caminan juntos guiados por Dios y es que gracias a él, mi familia hoy por hoy es mi vida.

A mis maestros:

Quienes siempre mostraron preocupación y disposición para brindarme su apoyo y sus vastos conocimientos de forma desinteresada, teniendo como único objetivo el transmitirme sus experiencias mostrando además del talento de que son poseedores también su calidad como personas con un alto valor humanístico, muy especial agradecimiento al Dr. Sergio Férrez Santander.

A mis compañeros:

Residentes y becarios y todo el personal de los diferentes servicios con quienes compartí momentos muy gratos y emocionantes así como insabores y desalientos, pero que finalmente logramos culminar la meta de ser cardiólogos en el Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chavez", el cuál siempre estará en la mente y el corazón de cada uno de nosotros pues somos sus hijos.

INDICE

INDICE.....	1
I.- INTRODUCCION.....	2
II.-JUSTIFICACIÓN.....	6
III.- OBJETIVOS.....	7
IV.- MARCO TEÓRICO.....	8
DEFINICIÓN.....	8
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	9
V.- SUJETOS Y MÉTODOS.....	10
VI.-RESULTADOS.....	11
VII.- ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	21
VIII.- DISCUSIÓN.....	23
IX.- BIBLIOGRAFIA.....	28

I.- INTRODUCCION

Estudios epidemiológicos han identificado a la obesidad, niveles de colesterol elevados, el fumar y la hipertensión arterial sistémica como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular; existe otro factor de riesgo que es la diabetes mellitus, la cual conlleva a una morbilidad y mortalidad cardiovascular aumentada. Desde el advenimiento de la terapia con insulina, la mortalidad debido a complicaciones crónicas de la diabetes mellitus ha disminuido importantemente; así como la mortalidad por cetoacidosis e infección. En cambio la enfermedad arterial coronaria ha adquirido una desproporcionada expentancia en pacientes diabéticos.^{1,10}

En la década de los 60's. Karlfors⁸ en su estudio sobre pacientes diabéticos encontró una respuesta cardíaca menor a la prueba de esfuerzo supino. En 1970 Carlstrom⁹ demostró la existencia de un aumento en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección de este ventrículo, aumento de la masa ventricular izquierda con arterias coronarias epicárdicas normales en la cineangiocoronariografía. Fisher¹³ estudió a diabéticos asintomáticos tipo I y reportó el hallazgo de una fracción de eyección normal en reposo, la cual con el esfuerzo físico mejoraba un poco, en comparación con el grupo control de sujetos normales. El sugiere que la enfermedad de pequeños vasos contribuye a la disfunción miocárdica observada en los enfermos diabéticos. Hamby¹⁶ mostró la presencia de falla cardíaca congestiva en ausencia de enfermedad aterosclerosa coronaria en sujetos no insulino-dependientes; él encontró una incidencia de 22% de miocardiopatía en diabéticos no explicada por alguna otra razón. En su estudio Frati y Cols¹⁷ publicado en 1985, mencionó que en una población de 42 enfermos diabéticos una disminución significativa de la fracción de expulsión en 90.4% de los sujetos diabéticos. De tal manera que estudios clínicos epidemiológicos y anatomopatológicos apoyan la existencia de una cardiomiopatía asociada a la diabetes mellitus.^{2,3} el concepto de miocardiopatía diabética fue introducido por Rubler² en 1972.

Se ha hecho énfasis en el hallazgo de anomalías preclínicas de la función del ventrículo izquierdo como un precedente para el desarrollo de miocardiopatía diabética y se han descrito formas subclínicas. Rubler²¹ y Shapiro²² en 1978 y 1980 respectivamente, demostraron en sus trabajos que la asociación de hipertensión arterial sistémica con diabetes mellitus tenían importante correlación con insuficiencia cardíaca y que la anterior asociación determinaba

mayor daño miocárdico, pero Factor SM²³ en 1980, concluyó en su trabajo que esta asociación no necesariamente es obligatoria de miocardiopatía diabética. El estudio de Framingham reveló que los pacientes diabéticos tienen de 2 a 5 veces más de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en hombres y mujeres portadores de diabetes mellitus respectivamente en ausencia de enfermedad aterosclerosa coronaria, enfermedad cardíaca reumática, presión sanguínea elevada, sobrepeso y valores de colesterol elevados, se encontraron además una incidencia mayor de insuficiencia cardíaca en diabéticos tipo I, aunque Hamby¹⁸ también encuentra disfunción miocárdica en diabéticos tipo II.^{14,15,20} El mecanismo de falla cardíaca en cardiomiopatía diabética no es claro, hay una alteración en la microcirculación y otros autores afirman que las alteraciones de la contractilidad ventricular es por depósito de glicoproteínas en el miocardio.^{24,26,37} Se han realizado estudios anatomopatológicos importantes, Rubler³ en su trabajo pionero, estableció que los sujetos diabéticos crónicos, con más de 5 años de evolución y lesiones de Kimmesteel-Wilson, presentaban alteraciones cardíacas no atribuidas a enfermedad arterial coronaria, valvulopatía, hipertensión arterial sistémica, alcoholismo, neuropatía, nefropatía con uremia y las manifestaciones clínicas que más comúnmente encontró fueron la presencia de cardiomegalia y signos de insuficiencia cardíaca; histológicamente se encontró: Hipertrofia, fibrosis y enfermedad de pequeños vasos.⁴ Neubauer⁵ en 1976 y Zonerach en 1980,⁶ hicieron descripciones histológicas como engrosamiento de la pared arterial, microaneurismas capilares, necrosis miocítica y una disminución de la concentración de norepinefrina.^{5,6}

Otros estudios morfológicos muestran alteraciones en la composición del músculo con acumulo de glicoproteínas y colágeno en el intersticio y se ha postulado una limitación en el movimiento del calcio; así como una disfunción autonómica.^{7,37} Especial importancia se le ha dado al engrosamiento de la membrana basal de los capilares, tanto del ojo, del riñón así como del corazón. En sus trabajos de 1979, Fisher¹¹ reportó que es muy variable este engrosamiento aunque si es más aumentado en sujetos diabéticos.

En pacientes diabéticos se han hecho estudios de biopsia endomiocárdica sobre todo por Genda y cols¹² que no han encontrado aterosclerosis coronaria significativa y los pacientes con baja fracción de expulsión tenían tendencia a más fibrosis en las biopsias de ventrículo derecho, además se encontraron miocitos más largos; por otro lado, en un estudio de Aguilar¹⁹ publicado en 1993 acerca de 54 corazones postmortem no se logro identificar un sustrato anatómico característico en el paciente diabético que apoya el concepto de mayor daño microvascular que en forma secundaria pudiera contribuir a una miocardiopatía grave, aunque si se encontró enfermedad aterosclerosa más grave y más extensa en corazones diabéticos.

Existen trabajos que postulan a la hiperglucemia y sus alteraciones metabólicas como las causantes de disfunción ventricular izquierda en los diabéticos. Arvan²⁷ encontró alteraciones en la función sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes diabéticos asintomáticos sin una relación aparente con el grado de hiperglucemia aguda o crónica. Ju-Ich y cols²⁸ encontraron mejoría en la función sistólica y diastólica ventricular con la corrección de la hiperglucemia. En un estudio de 18 pacientes diabéticos publicado en 1992, y en ese mismo año, Hiramatsu²⁹ en su trabajo sobre 246 pacientes diabéticos con alteraciones en la función ventricular diastólica mostraron mejoría al corregir la hiperglucemia.

Cabe mencionar que la ecocardiografía ha jugado un papel importante en el estudio de la función ventricular del paciente diabético; se han encontrado alteraciones en el llenado ventricular izquierdo, sin tener relación con neuropatía periférica, retinopatía, nefropatía. Paillolle³⁰ confirmó lo dicho por Stuart³¹ y Takenaka³² de que estas alteraciones son marcadores de miocardiopatía futura.

También se mencionan las alteraciones en los lípidos séricos; así como de las lipoproteínas y la hiperinsulinemia ha sido implicada; lo mismo al fibrinógeno se le menciona en la ocurrencia de enfermedad cardiovascular. Los trabajos de Wilhelmsen³⁴ en 1984 y de Kannel en 1985³⁵ realizados en la población de Framingham, encontraron niveles elevados de fibrinógeno en los pacientes diabéticos. Yaron³⁷ encontró alteraciones en varios componentes sanguíneos con importancia funcional en la fibrinólisis y angiogénesis; se menciona una disminución en el activador de plasminógeno y un incremento en los factores de crecimiento de los fibroblastos, fibronectina, laminin y factores de crecimiento de transformin; lo anterior es muy importante ya que la ocurrencia de infarto agudo del miocardio en diabéticos tiene una alta mortalidad, la cual se ha reportado desde 27% a 51% a 1 mes intrahospitalario, a los 2 meses de 39%, a 1 año de 51% y más aún a 5 años después del infarto agudo del miocardio de 84%.^{36,39,40,43}

Se dice que los enfermos diabéticos tienen infartos más extensos que los no diabéticos y sobre todo las mujeres con diabetes mellitus, lo cual apoya enormemente la alta incidencia de insuficiencia cardíaca post-infarto en ellas, aunque otros autores no encuentran diferencia alguna con la extensión del infarto del miocardio.^{54,55}

Existen trabajos donde se informa^{41,42} una incidencia de insuficiencia cardíaca en la mujer diabética de 16% comparado con 3.8% de la mujer no diabética, aunque otros autores mencionan una incidencia de 25% de falla

cardíaca en mujeres diabéticas después de un evento coronario importante. Por otra parte la diabetes mellitus es un factor de riesgo que predispone al desarrollo de shock cardiogénico.^{44,54}

Un aspecto importante es la circulación colateral coronaria; su estudio ha generado muchas contradicciones y a últimas fechas ha planteado interesantes dudas, por lo cual se han generado varios estudios de investigación, por ejemplo: Se menciona que el éxito de la terapia trombolítica tiene relación con la presencia de una eficiente circulación colateral coronaria en el periodo temprano del infarto agudo del miocardio. La muerte de la célula puede ser evitada por el flujo residual suficiente al área isquémica y subsecuentemente la restauración de la función del ventrículo izquierdo puede ser lograda. La salvación del miocardio puede no lograrse después de la trombolisis si no existe un buen desarrollo de la circulación colateral coronaria. Lo anterior lo ha reportado Roger⁴⁵ en 1984. Reimer⁴⁶ y Schwarz⁴⁷ en experimentos animales después de 2 Hrs. de oclusión completa de la arteria coronaria relacionada con el infarto la extensión del flujo coronario por colaterales se postuló como más determinante para la muerte de la célula miocárdica y el tamaño final del infarto que el tiempo de oclusión completa de la arteria, no obstante la circulación colateral puede ser por sí misma insuficiente para mantener la viabilidad miocárdica y restaurar la función ventricular izquierda.⁴⁸ Se ha reportado una incidencia de circulación colateral coronaria después de una oclusión de arteria coronaria de 40% a 83%.

Sin embargo no existe un consenso acerca de su real significado en la clínica y se están desarrollando técnicas variadas para su detección. La más usada es la angiocoronariografía, pero por esta técnica sólo se detectan vasos mayores de 100µm de diámetro y muchos vasos colaterales epicárdicos son más pequeños, se han reportado por deducción e inferencias indirectas con la técnica de radionúclidos pero existen limitaciones y la ecocardiografía de contraste miocárdico con burbujas de microalbumina se ha mencionado como una técnica muy prometedora para la visualización de la circulación colateral coronaria.^{49,53}

II.-JUSTIFICACIÓN

- 1.- Llevar a cabo un estudio en una población de enfermos portadores de diabetes mellitus del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, conocer su anatomía coronaria, obtener la fracción de expulsión como parámetro de función ventricular izquierda, analizar el desarrollo de la circulación colateral coronaria, valorar su importancia clínica y si ésta incide de manera favorable o desfavorable.
- 2.- Dar cabida a futuros trabajos de investigación que ahonden sobre la circulación colateral coronaria en la población diabética , trabajos no solo sobre opciones en relación a un manejo más racional del enfermo portador de diabetes mellitus ante un evento coronario agudo o crónico; lo cual probablemente disminuiría la morbilidad cardiovascular tan importante en esta población.
- 3.- El estudio de un aspecto de la cardiopatía isquémica poco analizado en el enfermo con diabetes mellitus, pudiendo ser factible la identificación de factores de riesgo.

III.- OBJETIVOS

- 1.- Analizar el desarrollo de circulación colateral coronaria y su repercusión sobre la función ventricular izquierda en las diferentes fases evolutivas del periodo post-infarto, en los pacientes portadores de diabetes mellitus.
- 2.- La localización más común del infarto al miocardio en el sujeto diabético y su repercusión sobre la fracción de expulsión en relación al desarrollo de circulación colateral coronaria.
- 3.- Grado de afectación de las arterias coronarias epicárdicas, su relación en cuanto a la función ventricular izquierda y la asociación con circulación colateral coronaria.
- 4.- Analizar otros factores de riesgo cardiovascular asociado a la diabetes mellitus con infarto al miocardio o con síndromes isquémicos crónicos y la relación con la circulación colateral coronaria.
- 5.- Estudiar la repercusión de la circulación colateral coronaria en el sexo femenino y el sexo masculino en cuanto a la función del ventrículo izquierdo, medido por la fracción de expulsión, en pacientes diabéticos que han tenido infarto del miocardio.

IV.- MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La circulación colateral coronaria son vasos existentes en el miocardio desde la edad embrionaria que no son funcionales hasta que las necesidades de flujo a través de las arterias coronarias así lo requieran. De tal manera que no son vasos de neoformación, aunque esto está a consideración en base a las teorías angiogénicas.

Tales necesidades están determinadas como resultado de una diferencia de presión a consecuencia de una estenosis arterial coronaria, de tal manera que constituyen más rutas alternativas de flujo que se desarrollan y crecen en presencia de dichas obstrucciones y es generalmente aceptado que los vasos colaterales son canales reales y potenciales del corazón normal; incluso la incidencia de vasos mayores de 40 μ m es de 9 a 10% y se considera que están congénitamente establecidos y su desarrollo se promueve por estenosis coronaria y enfermedad isquémica miocárdica.

Sin embargo otras condiciones patológicas diferentes de la enfermedad arterial coronaria pueden promover el desarrollo de colaterales coronarias, por ejemplo: En el paciente con hipoxemia crónica, como lo es el Cor Pulmonale crónico, donde se reporta una prevalencia de colaterales coronarias de 73% y en anemia crónica en la juventud con una prevalencia de 75%.

Las anastomosis están presentes en todos los corazones normales aunque no son angiográficamente demostrables excepto en enfermedad arterial coronaria. Gorlin sugirió que la circulación colateral en el hombre son una indicación de severa isquemia regional más que un signo de compensación biológica para un déficit de perfusión.

Actualmente aún no se tiene un consenso sobre su significado real de la circulación colateral coronaria y su relación con los síndromes isquémicos agudos y crónicos.⁶⁷

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde 1869, Richard Lower postuló por primera vez la existencia de arterias colaterales coronarias o anastomosis interarteriales y los trabajos realizados por Spalteholz en 1907, Gross en 1921, Baroldi en 1940, James en 1961 y Fulton en 1964^{68,69} confirmaron su existencia.

Definitivamente con el advenimiento de la arteriografía coronaria selectiva su presencia se hizo incontrovertible. Cabe mencionar que Baroldi y después Gensini en 1964 encontraron que en un significativo número de pacientes que tenían oclusión total sostenida de la arteria coronaria tenían un canal anastomótico interarterial largo que llenaba retrógradamente a la arteria bloqueada a pesar de la oclusión total; también Helfant en 1969 y Fuster en 1979 así lo reportaron.

Datos experimentales en perros mostraron un incremento gradual del flujo colateral coronario durante las primeras dos semanas después de la oclusión coronaria, de ese modo restaurando el flujo a valores casi normales en áreas de previa isquemia.

Posteriormente se han ideado técnicas tanto para poder observar mejor su apariencia angiográfica como para poder cuantificar y entender su significado clínico, auxiliándose no sólo de estudios invasivos como la cinecoronariografía como de la Ecocardiografía y de la Medicina Nuclear.^{67,70}

V.- SUJETOS Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente 54 enfermos pertenecientes al Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", todos portadores de diabetes mellitus, se recopilaron los datos de sus expedientes, analizándose las historias clínicas y se revisó la cinecoronariografía de cada uno de ellos, consultándose el archivo clínico del INC.

Los criterios de inclusión fueron:

- Ser portadores de diabetes mellitus con el tiempo evolución variable.
- Presencia del primer infarto del miocardio.
- Enfermos que hayan sido sometidos a coronariografía y ventriculografía izquierda.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes quienes tenían infarto del miocardio previo, por el deterioro de la función ventricular preexistente.
- Presencia de cardiomiopatías.
- Antecedente de cirugía de revascularización coronaria o de angioplastia.
- Portadores de valvulopatía de cualquier etiología.
- Presencia de algún proceso neoplásico o enfermedad de la colágena.
- Presencia de algún defecto congénito intracardiaco.

Se agruparon según edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes mellitus y la asociación con hipertensión arterial sistémica, tabaquismo así como enfermedades asociadas como dislipidemia, nefropatía, nefropatía y retinopatía.

Se analizaron las siguientes variables:

I.- Tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas de infarto agudo del miocardio y la cinecoronariografía practicada.

Menos de 24 Hrs.

- a).- días
- b).- días
- c).- días
- d).- Más de 365 días

II.- La fracción de expulsión medida con planimetría computada en ODA.

III.-- Localización del infarto del miocardio.

IV.-- Arteria o arterias coronarias más comúnmente afectadas.

- Se midió la intensidad de la circulación colateral coronaria de acuerdo a la apariencia angiográfica siguiente y en base a lo reportado en la literatura⁷⁵

GRADO 0: Ausencia de circulación colateral coronaria.

GRADO 1: Discreta opacificación de la porción distal de la arteria coronaria ocluida.

GRADO 2: Moderada opacificación de la porción distal y medial de la arteria coronaria ocluida.

GRADO 3: Intensa opacificación de toda la arteria coronaria

También se analizó la intensidad de la circulación colateral coronaria y la presencia de una sola colateral o de dos o mas colaterales en relación a la fracción de expulsión. El análisis fue retrospectivo, descriptivo, analítico, de corte transversal, de revisión de historias clínicas. En el análisis estadístico se utilizó la media de Desviación Stándar y el método de Chi-Cuadrada, se consideró un valor de ($p < 0.05$) como significativo.

VI.-RESULTADOS

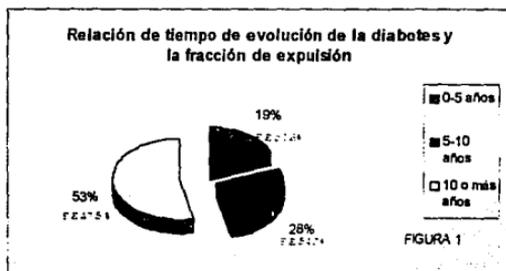
El grupo total de enfermos diabéticos estudiados fue de 54, de los cuales 15 correspondieron a mujeres, lo cual correspondía a un 27.77% y 39 enfermos fueron del sexo masculino que fue un 72.23%.

Al comparar por sexos a los enfermos con desarrollo de circulación colateral coronaria, con respecto a los que no tenían arterias colaterales, no se encontró diferencia importante; aunque en general la fracción de expulsión fue mejor en hombres y mujeres sin desarrollo de circulación colateral coronaria. (TABLA I)

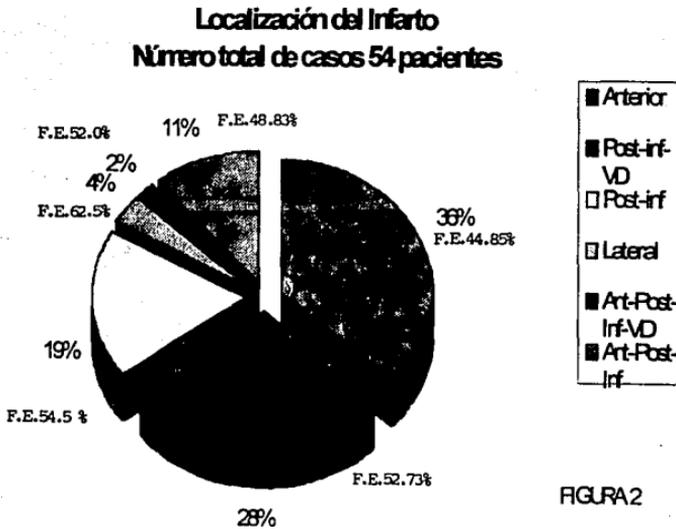
	CON CIRCULACION COLATERAL	PUNTAJE	FRACCION DE EXPULSION	SIN CIRCULACION COLATERAL	PUNTAJE	FRACCION DE EXPULSION	TOTAL	PUNTAJE	FRACCION DE EXPULSION
FEMININO	9/15	60%	48.3%	6/15	40%	52.3%	15/54	27.77%	50.3%
MASCULINO	24/39	61.54%	47.35	15/39	38.46%	54.7%	39/54	72.23%	51.1%
TOTAL	33/54		47.9%	21/54		53.5%	54	100%	50.7%

TABLA 1 RELACION POR SEXO, CIRCULACION COLATERAL Y FRACCION DE EXPULSION

El análisis del tiempo de evolución de la diabetes mellitus, en relación a la fracción de expulsión, observó una disminución importante en aquellos enfermos que tenían más de 10 años de ser portadores de diabetes mellitus, los cuales fueron el 53.7% del universo estudiado de 54 enfermos y su fracción de expulsión fue de 47.5%. (FIGURA 1)

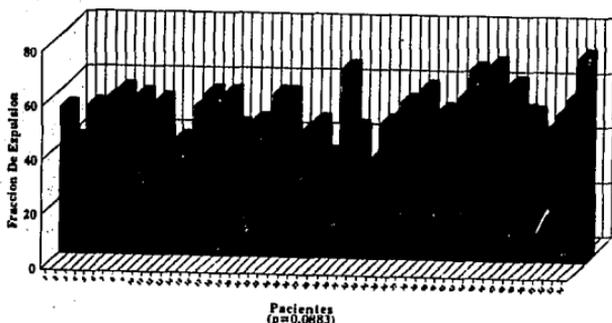


La localización del infarto del miocardio más frecuente fue en la cara anterior, se observó en un 37.0% y su fracción de expulsión promedio fue de 44.85%, significativamente menor comparado con la fracción de expulsión más alta, con 62.5%. (FIGURA 2)

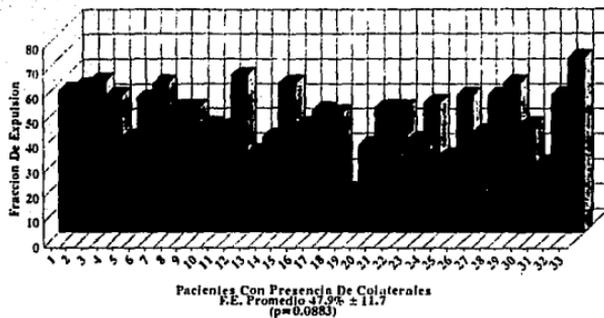


Del grupo de los 54 enfermos diabéticos, la fracción de expulsión global fue de 50.7%, aquellos en los que se encontró desarrollo de circulación colateral coronaria la fracción de expulsión fue de 47.9% +/- 11.7 y fueron 33 enfermos, es decir un 61.1% del universo estudiado. Los enfermos sin desarrollo de circulación colateral coronaria fueron 21, los cuales representaron el 38.9% y la fracción de expulsión promedio fue de 53.5% +/- 11.4. Al comparar la fracción de expulsión de ambos grupos, parecería una diferencia relevante, sin embargo el análisis estadístico no lo confirmó, al arrojar un valor de $p=0.0883$ (el valor de p de 0.05 es estadísticamente significativo). Lo anterior se puede observar en las GRÁFICAS 1,2 y 3.

GRAFICA 1

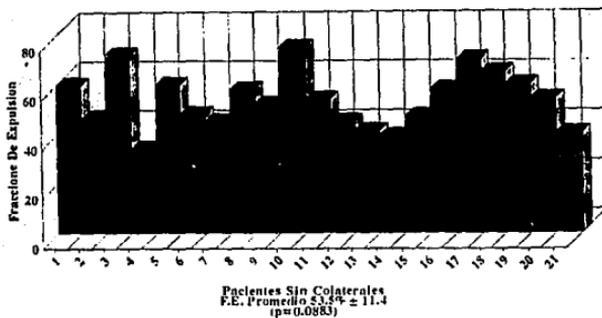


GRAFICA 2



Numero Total De Casos 21 Pacientes

GRAFICA 3



Numero Total De Casos 21 Pacientes

Por otro lado el desarrollo de circulación colateral coronaria se presentó posterior a las 24 Hrs. de iniciado el infarto agudo al miocardio, y fue más fácilmente detectable después de este periodo, en cuanto al tiempo transcurrido del infarto y el estudio de la cinecoronariografía practicada no hubo diferencia significativa en cuanto a la fracción de expulsión, tampoco se detectó cambio alguno en éste parámetro de función ventricular con los diferentes grados de circulación colateral coronaria inicialmente descritos. (TABLA 2)

TIEMPO TRASCURRIDO DEL INFARTO A LA CORONARIOGRAFIA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	TOTAL
MENOS DE 24 HRS	0/0	0/0	0/0	0/0	0
1-7 DIAS	11/19	3/19	3/19	2/19	19
8-30 DIAS	6/18	4/18	5/18	3/18	18
31-365 DIAS	2/6	2/6	2/6	0/6	6
MAS DE 365 DIAS	2/11	0/11	6/11	3/11	11
TOTAL	21/54	9/54	16/54	8/54	54
FRACCION DE EXPULSION	53.5%	46.4%	49.0%	48.3%	50.7%
			47.9%		

TABLA 2 GRADO DE CIRCULACION COLATERAL Y FRACCION DE EXPULSION

En cuanto a la intensidad de la circulación colateral coronaria, la fracción de expulsión prácticamente fue la misma tanto en el grupo de dos o más intensidad. Al igual que no se detectó diferencia alguna de los enfermos que tenían una sola arteria coronaria colateralizada y de aquellos con dos arterias coronarias colateralizadas. (TABLA 3, 4)

	PACIENTES	FRACCION DE EXPULSION
GRADO 1	13/33 (39.3%)	47.45%
GRADO 2 Y 3	20/33 (60.6%)	47.45%
TOTAL	33	49.9%

TABLA 3 INTENSIDAD DE LAS COLATERALES EN RELACION A LA FRACCION DE EXPULSION

COLATERALES	PACIENTES	FRACCION DE EXPULSION
1 SOLA COLATERAL	20	47.7%
2 COLATERALES	13	48.1%
TOTAL	33	47.9%

TABLA 4 NUMERO DE ARTERIAS COLATERIZADAS Y FRACCION DE EXPULSION

La arteria coronaria epicárdica que más donó circulación colateral fue la arteria descendente anterior (DA), sobre todo a la arteria coronaria derecha (CD), seguidas por la arteria circunfleja (CX) y a la coronaria derecha; ésta última fue la más afectada sobre lesiones proximales. En la arteria descendente anterior también predominaron las lesiones distales. No se observó diferencia importante en cuanto a la circulación colateral coronaria y el sitio anatómico de las lesiones con aquellos enfermos sin desarrollo de colaterales coronarias. (TABLA 5,6)

VASO	SIN CIRCULACION COLATERAL				CON CIRCULACION COLATERAL			
	PROXIMAL	MEDIA	DISTAL	TOTAL	PROXIMAL	MEDIA	DISTAL	TOTAL
DA	12	1	6	19	14	9	7	30
CX	2	6	4	12	4	6	13	23
CD	6	8	6	16	18	9	6	32
TOTAL	19	12	16	46	36	24	25	85

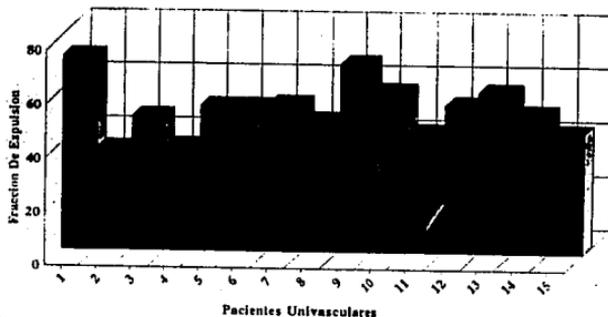
TABLA 6 SITIO ANATOMICO DE LAS LESIONES VASCULARES

VASO	COLATERALES	TOTAL	PORCENTAJE
DA	DA-CX	4	8.70%
	DA-CD	12	26.09%
CX	CX-DA	7	15.21%
	CX-CD	10	21.73%
CD	CD-DA	10	21.73%
	CD-CX	3	6.54%
TOTAL		46	100%

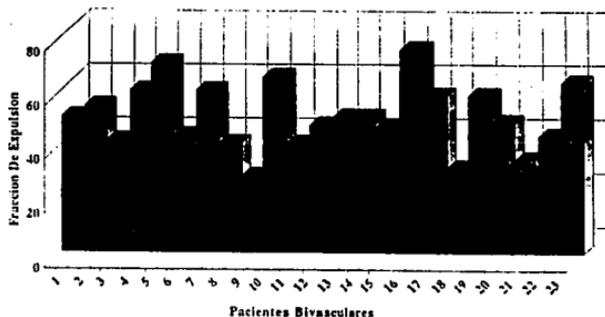
TABLA 5 PORCENTAJE DE COLATERALES EN RELACION AL VASO EFECTADO

En cuanto a la afectación de vasos epicárdicos, se observó una fracción de expulsión sucesivamente descendente; es decir, los enfermos con enfermedad univascular tuvieron una fracción de expulsión de 52.8%, los enfermos bivasculares que constituyeron el mayor grupo; la fracción de expulsión fue de 47.6%, lo interesante es éste último grupo es que aquellos enfermos trivasculares con desarrollo de circulación colateral coronaria tuvieron una fracción de expulsión promedio de 42.1%, si se compara con 53.2% de fracción de expulsión de los enfermos trivasculares sin desarrollo de circulación colateral coronaria, lo cual es importante de tomar en cuenta, no obstante que carece de valor estadístico significativo. (GRÁFICAS 4,5,6 y TABLA 7)

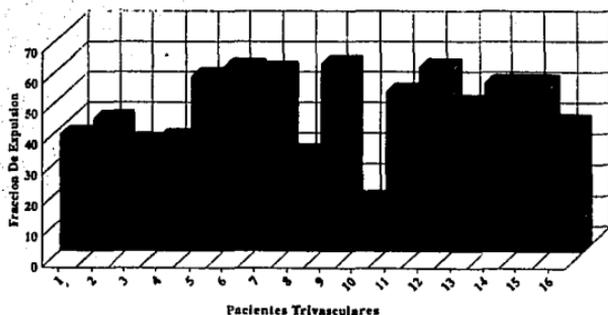
GRAFICA 4



GRAFICA 5



GRAFICA 6



	UNIVASCULARES	FRACCION DE EXPULSION	BIVASCULARES	FRACCION DE EXPULSION	TRIVASCULARES	FRACCION DE EXPULSION	TOTAL
CON CIRCULACION COLATERAL	9/15	52.3%	11/23	48.3%	13/16	42.1%	33/54 (47.9)
SIN CIRCULACION COLATERAL	6/15	53.3%	12/23	54%	3/16	53.2%	21/54 (53.5)
TOTAL	15	52.8%	23	51.6%	16	47.6%	54 (50.7)

TABLA 7 RELACION DE VASOS AFECTADOS CON CIRCULACION COLATERAL Y LA FRACCION DE EXPULSION

Finalmente se detectó hipercolesterolemia en 19 enfermos, los cuales constituyeron el 35.1%, siendo la fracción de expulsión promedio de 48.3%. La presencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía fue observada en 11 enfermos, representando un 20.3%, con una fracción de expulsión promedio de 45.5%.

Un dato importante es que lo enfermos con circulación colateral coronaria, aunado a hipercolesterolemia y las enfermedades asociadas antes descritas, la fracción de expulsión promedio fue de 45.6% comparado con una fracción de expulsión promedio de 48.2% en quienes no tenían circulación colateral coronaria, sin embargo los grupos no son homogéneos. (TABLA 8)

ENFERMEDADES	CON CIRCULACION COLATERAL	FRACCION DE EXPULSION	SIN CIRCULACION COLATERAL	FRACCION DE EXPULSION	TOTAL	FRACCION DE EXPULSION PROMEDIO
HIPERCOLESTEROMIA	12	47.5%	7	49.2%	19	48.3%
RETINOPATIA NEUROPATIA NEFROPATIA	8	43.8%	3	47.3%	11	45.5%
F.E. PROMEDIO *	20	45.6%	10	48.2%	30	46.9%

TABLA 8 CIRCULACION COLATERAL, COLESTEROLEMIA, ENFS. ASOCIADAS Y FRACCION DE EXPULSION

VII.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

- 1.- El estudio en relación al sexo, desarrollo de circulación colateral coronaria y fracción de expulsión no mostró diferencia alguna en cuanto a influir en el mejoramiento del trabajo sistólico del corazón.
- 2.- A mayor tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus, la fracción de expulsión es menor; sobre todo si la enfermedad tiene más de 10 años de evolución.
- 3.- La circulación colateral coronaria es detectable 24 Hrs. después de iniciado un infarto del miocardio, en un tiempo menor de éste, muy difícilmente podrá visualizarse la circulación colateral coronaria.
- 4.- El infarto de localización anterior es el más frecuentemente encontrado en los enfermos diabéticos y conlleva a una peor fracción de expulsión, siendo el pronóstico más comprometido. El infarto lateral es el que mejor fracción de expulsión ventricular conserva.
- 5.- La fracción de expulsión como parámetro de función ventricular izquierda medida en los enfermos diabéticos con circulación colateral coronaria, es menor que la fracción de expulsión de los pacientes diabéticos sin desarrollo de circulación colateral coronaria; sin embargo no se obtuvo un valor estadístico significativo, no obstante, está abierta la posibilidad de que la circulación colateral coronaria en el enfermo diabético, representa una enfermedad ateromatosa más extensa y por ende una fracción de expulsión más deteriorada.
- 6.- Analizando la intensidad de la circulación colateral coronaria, la fracción de expulsión fue la misma y la presencia de una o dos arterias colateralizadas no influyó en esta.

- 7.- La arteria descendente anterior es la mayor donadora de circulación colateral coronaria derecha. Las lesiones proximales son la más frecuentes tanto para la descendente anterior como para la coronaria derecha; no así para la arteria circunfleja, donde predominan las lesiones distales. Lo anterior no es determinante para el desarrollo de circulación colateral coronaria, ya que lo mismo puede ser con lesiones proximales, en el tercio medio o distales de las arterias epicárdicas.

- 8.- La asociación de hipercolesterolemia, nefropatía, neuropatía y retinopatía diabéticas con circulación colateral coronaria, tienen una peor fracción de expulsión ventricular izquierda comparado con los enfermos sin desarrollo de colaterales coronarias.

- 9.- Los enfermos trivasculares con desarrollo de circulación colateral coronaria, tienen una fracción de expulsión más baja, lo cual pudiera sugerir que las colaterales coronarias, no sólo significan un daño miocárdico muy extenso por enfermedad aterosclerosa coronaria importante sino que además por alguna causa la circulación colateral coronaria no ejerce beneficio alguno en los enfermos diabéticos con cardiopatía isquémica.

- 10.-Por otra parte se puede sugerir que la calidad de la circulación colateral coronaria en los pacientes diabéticos es deficiente con respecto a la población en general como se informa en la literatura.

VIII.- DISCUSIÓN

En la población general el riesgo de desarrollo de enfermedad arterial coronaria es de 2 a 4%, comparado con los enfermos diabéticos el cual es hasta 55%, además tienen enfermedad aterosclerosa más extensa y mayor incidencia de afectación de dos o más vasos coronarios.

Existe en los diabéticos un estado de hipercoagulabilidad, incremento en la agregabilidad plaquetaria, alteraciones en el fibrinógeno y un sistema fibrinolítico defectuoso.⁶⁰ Se ha mencionado una alteración dinámica vasodilatadora con trastornos en la microcirculación, con exagerada vasoconstricción después de la terapia con ergonovina y menos vasodilatación después del tratamiento con dipyridamol. La inadecuada respuesta de la reserva vasodilatadora de los pequeños vasos ha sido considerada como un mecanismo básico de isquemia miocárdica en pacientes con hipertensión arterial sistémica, pero en la miocardiopatía diabética puede también jugar un papel importante.

Estudios no invasivos han mostrado una disfunción ventricular izquierda diastólica en la fase temprana diabética asintomática. A este respecto la ecocardiografía ha mostrado que la dimensión diastólica del ventrículo izquierdo corregida por área de superficie corporal es más pequeña en los diabéticos. El periodo de fracción de llenado rápido de la diástole está incrementado. En el tiempo de intervalos sistólicos se ha encontrado una prolongación del tiempo de expulsión del periodo preexpulsivo del ventrículo izquierdo, esto refleja una disminución de la fracción de expulsión y disminución del llenado del ventrículo debido a disfunción diastólica; por otro lado, datos de disfunción sistólica reflejado por disminución del acortamiento fraccional es menos frecuentemente reportado. Así mismo se ha observado hipoquinesia del ventrículo izquierdo y aumento del volumen diastólico final del mismo. Se dice que la disfunción diastólica es más precoz que la disfunción sistólica y que constituye un precedente de miocardiopatía diabética futura.⁶¹

La ventriculografía con radionúclidos ha mostrado una fracción de expulsión normal o disminuida en reposo, en los pacientes diabéticos, pero con el ejercicio, la fracción de expulsión es significativamente más baja que aquellos pacientes no diabéticos. La técnica de radionúclidos también ha sido usada para estudiar la función diastólica y se ha encontrado que hasta un 33% de los enfermos diabéticos jóvenes asintomáticos tienen una función diastólica anormal con un llenado auricular incrementado y una disminución precoz de la velocidad de llenado.¹⁵

Cuando se administra el tratamiento antihipertensivo, al igual que el control metabólico tienen influencia en la función diastólica del ventrículo izquierdo. El corazón diabético es muy sensible a los cambios de presión arterial sistémica el solo incremento sistólico de la presión sanguínea puede causar cambios funcionales en el corazón sin marcada hipertrofia; las catecolaminas juegan un papel importante, existen niveles bajos de norepinefrina y dopamina en el corazón y arterias de los enfermos diabéticos; de tal manera que existe una respuesta clínica disminuida a las catecolaminas. Cabe mencionar que cuando se asocia diabetes mellitus y hipertensión arterial sistémica la patología es más extensa que en diabetes no complicada o en los pacientes con hipertensión arterial sistémica sola.^{15,59,64}

Los pacientes diabéticos tienen un 50% más de riesgo de muerte súbita y las mujeres diabéticas de 300% comparado con los pacientes no diabéticos.^{1,65} Factores neurogénicos y humorales causan una respuesta alterada a los estímulos psicológicos, fisiológicos y farmacológicos en pacientes diabéticos; los cuales frecuentemente tienen isquemia miocárdica asintomática. Se observan alteraciones en el segmento ST en la prueba de esfuerzo. Nesto⁶⁴ reportó una incidencia y así lo confirman otros autores. En investigaciones postmortem en sujetos diabéticos se ha encontrado alteración de la innervación sensorial del corazón causado por neuropatía autonómica, las fibras aferentes simpáticas y parasimpáticas cardíacas están afectadas.^{20,56,58}

El curso clínico de los enfermos diabéticos con infarto del miocardio y el papel de la insulina constantemente son revisados. Las estadísticas tempranas sugieren que hasta un 30% de los diabéticos y sin angina. El estudio de Framingham reveló que el infarto del miocardio no reconocido es dos veces más frecuente en pacientes diabéticos. Los cambios subclínicos de neuropatía cardíaca han hecho que disminuya la percepción del dolor. Los enfermos con dolor atípico o ausente que son diabéticos, generalmente se presentan con falla cardíaca, diabetes no controlada, colapso vascular o tromboembolismo sistémico, por lo que pronto se deberá evaluar un infarto agudo del miocardio subclínico. La ruptura de pared libre del ventrículo izquierdo como complicación del infarto es 2.7 veces más frecuente en el diabético.⁶²

Se dice que el infarto del miocardio es más extenso en las mujeres diabéticas pero Savage no está de acuerdo.⁶² La diabetes mellitus así como la edad, la extensión del infarto agudo del miocardio estimado por determinación enzimática seriada, infartos previos y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de admisión al hospital, son predictores, para el desarrollo de shock cardiogénico.⁴⁴ La mujer diabética tiene mayor incidencia de falla cardíaca, mayor predisposición a disfunción en áreas no infartadas; además la incidencia de shock cardiogénico es mayor comparado con los hombres diabéticos. Aunque no hay diferencia en cuanto a la frecuencia de infarto de onda Q, infarto anterior o

nivel de pico de CPK.^{66,61} En este trabajo se encontró una prevalencia de 37% de infarto de localización anterior así mismo se acompañó de la más baja fracción de eyección que fue de un 44.85%, ésta observación concuerda con lo reportado en la literatura.

Se ha reportado una mortalidad hospitalaria hasta de un 51% de enfermos diabéticos con infarto agudo del miocardio comparado con 9% a 20% de los sujetos no diabéticos. En adición los enfermos diabéticos tienen una elevada morbilidad como falla cardíaca, arritmias ventriculares, disturbios de la conducción auricular e intraventricular, reinfaros y angina inestable. Se considera que el sexo femenino, el uso de hipoglucemias orales, uso de insulina y el infarto de localización anterior conllevan a un peor pronóstico.^{59,61}

Por otro lado la circulación colateral coronaria ha sido poco estudiada en pacientes portadores de diabetes mellitus, lo cual puede constituir una fuente importante de investigación. Sin embargo, la circulación colateral coronaria ha representado toda una controversia; ya que su función su efectividad y su significado clínico no son contundentemente claros. Se dice que es un mecanismo compensatorio para proteger al miocardio contra la isquemia, pero algunos autores dicen que los vasos colaterales parecen tener poco o ningún efecto benéfico en pacientes quienes han tenido un infarto del miocardio, también se dice que después de un infarto agudo la presencia de flujo residual (por obstrucción subtotal) debido a recanalización temprana o por perfusión colateral ejerce un efecto benéfico sobre la movilidad de la pared ventricular izquierda regional y global. sin embargo, después de una recanalización no exitosa se tiene duda si la circulación colateral coronaria contribuya a la preservación de la función ventricular, se ha dicho que los vasos colaterales coronarios bien desarrollados previenen la formación de aneurismas ventriculares.¹⁷

Williams 1976, invoca la relación de la circulación colateral coronaria sobre el mejoramiento del trabajo del ventrículo izquierdo y el shock cardiogénico.⁷² Se dice que las colaterales coronarias se asocian con infartos más pequeños.⁷⁴ Rogers⁴⁵ en 1984 y después Saito⁴⁸ en 1985 evaluaron la circulación colateral coronaria en cuanto a la recuperación de la función global y regional del ventrículo izquierdo después de varias intervenciones de reperfusión agudas como angioplastia transluminal percutánea, streptokinasa intravenosa o intracoronaria y cirugía de revascularización coronaria de emergencia, se concluyó una mejoría de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en los pacientes con buen desarrollo de circulación colateral coronaria comparado con los que no tuvieron colaterales.⁷⁵

Becker^{67,77} en estudios postmortem donde utilizó microesferas marcadas para visualizar la circulación colateral coronaria y cuantificar el flujo, encontró que los corazones con infartos subendocárdicos tuvieron más desarrollo de circulación colateral y zona lateral más larga de miocardio viable que los

corazones con infarto transmural, los cuales tenían poco desarrollo de circulación colateral coronaria.

Cohen y Rentrop⁷⁰ en 1989 reportaron efectos benéficos de la circulación colateral coronaria. Sasayama⁷⁶ sugirió en 1990 que el desarrollo de circulación colateral disminuye la incidencia de aneurisma del ventrículo izquierdo postinfarto. En sus trabajos Habbib⁵⁸ menciona que las colaterales se asocian a una restricción del tamaño del infarto; así como bajos niveles de CPK. Con un fracción de expulsión de 53.5% Vs 49% de quienes no tenían desarrollo de circulación colateral. Se menciona una disminución del tamaño del infarto hasta de un 35%.

No obstante en 1970 Tuna⁷¹ y Helfant⁷⁴ en 1972, así como Iskandrian⁷⁹ en 1978, no encontraron benéfico alguno de la circulación colateral coronaria sobre la función sistólica del ventrículo izquierdo. Gohlke⁸⁰ en 1991 reportó que la presencia de vasos colaterales no protege a largo plazo a los pacientes contra los efectos adversos del infarto del miocardio de localización anterior y con onda Q.^{53,55,80} Wackers⁷³ reportó su estudio en 1989 en donde analizó a 299 enfermos del grupo TIMI I y no encontró diferencia alguna en cuanto a la fracción de eyección global del ventrículo izquierdo determinada por angiografía cuantitativa por radionúclidos en pacientes con o sin colaterales coronarias.

Sin embargo, aún persiste la controversia y se ha demostrado que pacientes quienes tienen infarto agudo del miocardio tienen una adecuada respuesta electrocardiográfica (disminución del segmento ST) después del tratamiento con propanolol o con balón de contrapulsación intra-aórtico que aquellos que no tenían eficientes colaterales. De tal manera que existe suficiente evidencia de que una buena circulación colateral puede enlentecer la extensión y limitar la necrosis y así afectar favorablemente la sobrevida. Durante el periodo postinfarto el aturdimiento miocárdico el cual causa disfunción postisquémica y cuya duración varía por lo que la función miocárdica residual debe ser hecha varios días después, la presencia de circulación colateral coronaria, puede tener implicación sobre la duración de dicho fenómeno.

Un problema actual importante es poder estudiar a fondo la circulación colateral coronaria, sabemos que la angiografía coronaria, la cual es el método más comúnmente utilizado para visualizar las colaterales coronarias, solo detecta vasos mayores de 100µm y muchos vasos colaterales son más pequeños. Tonaka y Fujiwara⁵⁸ han desarrollado un análisis cuantitativo de los pequeños vasos intramiocárdicos, lo cual puede contribuir enormemente en el conocimiento a este respecto. El tiempo de estudio también es importante por ejemplo; Scharztz⁸¹ en 1984 reportó que las colaterales bien desarrolladas fueron raras en aquellos pacientes con menos de 6 Hrs. de los síntomas, pero se hicieron incrementadamente evidentes en los siguientes 45 días. El presente estudio esta acorde con lo reportado por otros autores, es decir el estudio de

cinecoronariografía realizado antes de las 24 Hrs. después de iniciado el infarto del miocardio no detecto presencia de colaterales coronarias tan evidentemente observadas como después de este tiempo.

La ecocardiografía de contraste intramiocárdico promete ser la técnica más importante para la visualización de la circulación colateral coronaria.

Por otra parte se han buscado formas de identificar marcadores o predictores que influyan en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, específicamente en el diabético, así por ejemplo se menciona que los cambios en la refracción del cristalino se asocia con una incidencia hasta de dos veces más de eventos cardiovasculares comparado con quienes no tenían esos cambios, también se dice que los enfermos con cambios en el cristalino tienen una incidencia de 80% más alta de falla cardíaca. Los enfermos con disminución importante de agudeza visual, específicamente opacidad cortical, sugieren daño miocárdico existente.¹⁰ Los diabéticos con retinopatía y nefropatía tienen más riesgo de tener una alteración cardíaca, cabe mencionar que los portadores de neuropatía autonómica tienen depresión marcada de la función ventricular izquierda comparado con diabéticos sin neuropatía.^{15,19,63} De tal manera que a mayor tiempo de evolución de la diabetes mellitus sobre todo después de 10 años con el padecimiento aumenta la incidencia de complicaciones crónicas en relación a la diabetes mellitus y sobre todo más riesgo de un evento coronario agudo.

Finalmente en el estudio realizado no se encontró diferencia en cuanto al sexo se refiere y circulación colateral con la fracción de expulsión, aunque la literatura reporta mayor morbilidad y mortalidad sobre todo por falla cardíaca en la mujer diabética.

La posibilidad de que la circulación colateral coronaria en diabéticos puede ofrecer información importante, incluso ser tomado en cuenta como un factor predictor de morbilidad y mortalidad en el enfermo portador de diabetes mellitus.

En este caso en particular puede dar cabida a otros estudios con mayor población y compararlos con aquellos enfermos que no son portadores de diabetes mellitus, existe la posibilidad de que salgan a la luz algunos aspectos que nos ayuden a comprender aún más a la fisiopatología, el curso clínico de los eventos isquémicos en los enfermos diabéticos y por consiguiente la planeación de terapias de tratamiento y la rehabilitación más beneficiosa para esta población en particular, lo cual disminuiría la morbilidad y mortalidad tan alta en los enfermos portadores de diabetes mellitus.

IX.- Bibliografía

- 1.- Jacoby RM, Nesto RW: Acute Myocardial Infarction in the Diabetic Patient: Pathophysiology Clinical Course and prognosis. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 736- 744
- 2.- Stuart WZ, Nesto RW: Diabetic Cardiomyopathy. Am Heart J 1989; 5(1); 118: 1000-1011
- 3.- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ: New Type of Cardiomyopathy Associated with Diabetic Glomeruloesclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595-602
- 4.- Perez Orozco G, Manfroi WC: Miocardiopatía Diabética: Conocimiento Actual y Perspectivas. Arq Bras Cardiol 1994; 63(6): 507- 511
- 5.- Neubauer B, Cristensen NJ: Norepinephrine, Epinefrine and Dopamine Content of the Cardiovascular System in Long Term Diabetics. Diabetes 1976; 25: 6-10
- 6.- Zoneraich S, Silverman G, Zoneraich D: Primary Myocardial Disease, Diabetes Mellitus and Small Vessel Disease. Am Heart J 1980; 5: 754-755
- 7.- Regan TJ, Weisse AB. The question of Cardiomyopathy in Diabetes Mellitus. Annals of Internal Medicine 1978; 89(6): 1000-1002
- 8.- Karlefors T: Hemodynamics Studies in Male Diabetics. Acta Med Scand 1966; 449(suppl) 45-76
- 9.- Carlstrom S, Karlefors T: Hemodynamics Studies on newly diagnosed Diabetics before and after adequate Insulin Treatment. Br Heart J 1970; 32: 355-358
- 10.-Podgor JM, Kannel, Cassel GH, Sperduto DR: Lens Changes and the Incidence of Cardiovascular Events Among Persons with Diabetes. Am Heart J 1989; 117(3): 642-648

- 11.-Fisher VW, Barner HB, Leskiw ML: Capillary Basal Laminar Thickness in Diabetic Human Myocardium. *Diabetes* 1979; 28: 713-719
- 12.-Genda A, Mizuno S, Nunoda S, Nakayama A, Igarashi Y, Namura M: Clinical Studies on Diabetics Myocardial Disease Using Exercise Testing with Myocardial Scintigraphy and Endomyocardial Biopsy. *Clin Cardiol* 1986; 9: 375-382
- 13.-Fisher BM, Guillen G, Lindop GB, Dargie HS, Frier BM: Cardiac Function and Coronary Arteriography in Asymptomatic Type I (Insulin- Dependent) Diabetics Patients Evidence for a Specific Diabetic Heart Disease. *Diabetologia* 1986; 29: 706-712
- 14.-Kannel RB, Hjortland M, Castelli WP: Role of Congestive Heart Failure. The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34: 29-34
- 15.-Frederick SF: Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 1990; 13; 11(suppl)-1169-1179
- 16.-Hamby RI, Zoneraich S, Sherman S: Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Med Ass: 1974;229: 1749-1754*
- 17.-Fratica, Hurtado CR, Araiza R, Barbajau R, Graef A, Rivera C, De la Rivera H, Murrieta A: Alteraciones de la Función ventricular con la Duración de la Diabetes Mellitus y sus Complicaciones. *Arch Inst Cardiol Mex* 1985; 55: 133-139
- 18.-Sunni M, Sanford P, Bishop PS, Sidney P, Jack 66: Diabetic Cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 375-381
- 19.-Aguilar GJ, Lerman GI, Aranda FA, Posadas CR: Ausencia de lesiones características en la Microcirculación de Pacientes Diabéticos no Insulino-Dependientes. *Arch Inst Cardiol Mex* 1993; 63: 209-217
- 20.-Zoneraich S: Small Vessel Disease. Coronary Artery Vasodilatador Reserve and Diabetic Cardiomyopathy. *Chest* 1988;94;1: 5-7

- 21.-Rubler S, Sajadi MRM, Araye MA: Noninvasive Stimulation of Myocardial Performance in Patients with Diabetes: Effect of Alcohol Administration. *Diabetes* 1978;27: 127-134
- 22.-Shapiro LM, Leatherdole BA, Coyne ME: Prospective Study of Heart Disease in Untreated Maturity Onset Diabetics. *Br Heart J* 1980; 44: 342-348
- 23.-Factor SM, Minase T, Sonnerblick EM. Clinical and morphological Features of Humans Hypertensive Diabetic Cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980; 99: 446-458
- 24.-Bouchard A, Sanz N, Botvinick EH: Noninvasive Assessment of Cardiomyopathy in Normotensive Diabetics Patients between 20 and 50 years Old. *Am Heart J* 1989; 87: 160-166
- 25.-Kannel RB, Mc Gee DL: Diabetes and Cardiovascular disease: The Framingham Study. *J Am Med Ass* 1979; 24: 2035-2038
- 26.-Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Aldewartel HA, Ahmed MR: Evidence for Cardiomyopathy in Familial Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 885-889
- 27.-Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A: Subclinical left Ventricular Abnormalities in Young Diabetics. *Chest* 1988; 93; 5: 1031-1034
- 28.-Jun-Ichi H, Ueda K, Tadoyashi T, Mabuchi H. Effects of Metabolic Control on Ventricular Function in type 2 Diabetic Patients. *Intern Med* 1992; 31; 6: 725-729
- 29.-Hiramatzu K, Ohara N, Shigematzu S, Aizawa T, Ishihara F, Yamada T, Momose A, Yoshizawa K. Left ventricular Filling Abnormalities in Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Improvement by a Short Term Glycemic Control. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1185-1189
- 30.-Paillole C, Dahan M, Paycha F, Passa P, Gourgon R: Prevalence and Significance of Left Ventricular Filling Abnormalities Determined by Doppler Echocardiography in Young Type I (Insulin-Dependent) Diabetic Patients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1010-1016

- 31.-Stuart WZ, Ar buckle RT, Choen RT, Roberts M, Nesto R: Diastolic Abnormalities in Young Asintomatic Diabetic Patients Assessed by Pulsed Doppler Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 114-120
- 32.-Takenaka K, Sakamoto T, Amano K, Oku J, Fujinami K, Murakami T, Sugimoto T: Left Ventricular Filling Determined by Doppler Echocardiography in Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 1988; 1; 61: 1140-1143
- 33.-Koskinen P, Mattari M, Frick H: Coronary Heart Disease Incidence in NIDDM Patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15; 7: 820-825
- 34.-Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan BK. Fibrinogen as a Risk for Stroke and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1984: 311 501-505
- 35.-Kannel RB: Lipids, Diabetes and Coronary Heart Disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100-1117
- 36.-Kannel RB, Agostino D, Wilson PWF, Belanger AJ, Gagnon DR: Diabetes, Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Experience. *Am Heart J* 1990; 120; 3: 672-676
- 37.-Yaron R, Zirkin H, Stammer G, and Rose G: Human Coronary Microvessels in Diabetes and Ischemia Morphometric Study of Autopsy Material. *Journal of Pathology* 1992; 166: 265-270
- 38.-Soler NG, Burnett MA, Pentecost BL, Fitzgerald MG, Melnes JM: Myocardial Infarction in Diabetics. *Q J Med* 1975; 44: 125-132
- 39.-Broadley RF, Bryfogle JW: Survival of Diabetic Patients after Myocardial Infarction. *Am J Med* 1956; 20: 207-216
- 40.-Smith JW, Marcus FI, and Serokman R: Prognosis of Patients with Diabetes Mellitus after Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718-721
- 41.-Rennert G, Rennert HS, Wanderman K, Weitzman S: Size of Acute Myocardial Infarcts in Patients with Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 1985; 55; 1: 1629-1630

- 42.-Abbot RD, Donahue PR, Kannel, Wilson PW: The Impact of Diabetes on Survival Following Myocardial Infarction. in Men vs Women. J Am Med Ass 1988; 260: 3456-3460
- 43.-Singer DA, Moulton AW, and Nathan DM: Diabetic Myocardial Infarction. Interction of diabetes with other Preinfarction Risk Factors. Diabetes 1989; 38: 350-357
- 44.-Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, Davies G, Stone HP, Parker C, Braunwald E: The In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Myocardial Infarction: Incidence, Predictors of Occurrence Outcome and Prognostic Factors. J Am Coll Cardiol 1989 14; 1: 40-48
- 45.-Rogers WJ, Hood WP, Mantle JA, Baxley WA, Kirklin JK, Zorn GL: Return of left ventricular Function after Reperfusion in Patients with Myocardial Infarction: Importance of Subtotal stenosis on Intact Collateral. Circulation 1984; 69: 338-349
- 46.-Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB: The Wave Front Phenomenon of Ischemic Cell Death Myocardial Infarct Size vs Duration of Coronary Occlusion in Dogs. Circulation 1977; 56: 786-794
- 47.-Schwarz F, Schuler G, Katus H, Hofmann M, Tillmans MH, Kubler W: Intracoronary Thrombolysis Acute Myocardial Infarction: Duration of Ischemia as a Major Determinant of Late results Recanalization. Am J Cardiol 1982; 50: 933-937
- 48.-Saito Y, Yasuno M, Ishida M, Susuki K, Matoba Y, Emura M, Takahashi M: Importance of coronary Collaterals for Restoration of Left Ventricular Function after Intracoronary Thrombolysis. Am J cardiol 1985; 55: 1259-1263
- 49.-Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, Regosta M, Kaul S: Functional Significance of Collateral Blood Flow in Patients with Recent Acute Myocardial Infarction. Circulation 1992; 85: 2080-2080
- 50.-Spotnitz MD, Matthen TL, Keller MW, Powers ER, Kaul S: Intraoperative Demonstration of Coronary Collateral Flow Using Myocardial Contrast Two-Dimensional Echocardiography. Am J Cardiol 1990; 15: 1259-1261

- 51.-Lim YY, Nanto S, Masuyama T, Kodama K, Kohama A, Kitabattaka A, Kamada T: Coronary Collaterals Assessed with Myocardial Contrast Ecocardiography in Healed Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1990; 556-561
- 52.-Widimsky P, Cornel JH, Cate FJT: Evaluation of Collateral Blood Flow by Myocardial Contrast Enhanced Echocardiography. *Br Heart J* 1988; 59: 20-22
- 53.-Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Jaul S. An Association between Collateral Flow and Myocardial Viability in Patients with Recent Myocardial Infarction. *N Engl Med* 1992;327: 1825-1831
- 54.-Gwilt DJ, Petri M, Lewis PW, Nattass M, Pentecost BI: Myocardial Infarct Size and Mortality in Diabetic Patients. *Br Heart J* 1985;54: 466-472
- +
55.-Habib GB, Heibig J, Forman SA, Brown GB, Roberts R, Terrin ML, Bolli R: The TIMI Investigators. Influence of Coronary Collateral Vessels on Myocardial infarct Size in Humans (TIMI) Trial. *Circulation* 1991; 83: 739-746
- 56.-Murray DP, Obrian T Osullivan DJ. Silent Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 23A
- 57.-Gorlin R. Dynamic Vascular Factors in the Genesis of Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 897-906
- 58.-Tonaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wun DJ, Matsuda M, Hamashima Y. Quantitative Analysis of Narrowing of Intramyocardial Small Arteries in Normal Hearts, Hypertensive Hearts and Hearts with Cardiomyopathy. *Circulation* 1987; 75: 1130-1139
- 59.-Czyzk A, Krobwski AS, Szablowska S, Kopczynski A. Clinical Course of Myocardial Infarction Among Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1980; 3; 526-529
- 60.-Stone PH, MullerJE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CD, Zoltan MSPH, Robertson T, Braunwald E, and The Millis Study Group. The Effect of Diabetes Mellitus on Prognosis and Serial left Ventricular of Both Coronary Disease and Diastolic Left Ventricular Dysfunction to the Adverse Prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57

- 61.-Regan TJ, Yen WC, Oldewortel HAM, Haider B. Myocardial Composition and Function in Diabetes: The Effects Insulin Use. *Cir Res* 1981; 49: 1268-1227
- 62.-Kereiakes DJ, Myocardial Infarction in the Diabetic Patient. *Clin Cardiol* 1985; 8: 446-450
- 63.-Ruddy TD, Shumak SL, Barnie A, Seawright SJ, McLaughlin and Zinman B. The Relationship of Cardiac Diastolic Dysfunction to Concurrent Hormonal and Metabolic Status in Type I Diabetes Mellitus. *J Clin endocrinol Metab* 1988; 66: 113-118
- 64.-Nesto RW, RT Phillips, Kett KG. Angina and Exertional Myocardial Ischemia in Diabetic and Nondiabetic Patients: Assessment by Exercise Thallium Scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; 108 170-175
- 65.-Ambepitya G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmins DA. Exertional Myocardial Ischemia in Diabetes: A Quantitative Analysis of Anginal Perceptual Threshold and the Influence of Autonomic Function. *J Am coll cardiol* 1990; 15; 72-77
- 66.-Allan JS, Spadaro JJ, Schechtman K, Roberts R, Geltman EM, Sobel BE. Increased Congestive Heart Failure after Myocardial Infarction of Modest Extent in Patients with Diabetes Mellitus. *Am Heart J* 1984; 108 31-37
- 67.-Piek JJ, Becker AE. Collaterals Blood Supply to the Myocardium at Risk in Human Myocardial Infraction: A Quantitative Assessment. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1290-1286
- 68.-Blumgart HL, Schlesinger MJ, Davis D: Studies on the Relation of Clinical Manifestations of Angina Pectoris, Coronary Thrombosis and Myocardial Infarction to the Pathological Findings with Particular Reference to The Significance of the Collateral Circulation. *Am Heart J* 1940; 26: 1-4
- 69.-Fulton WFM: Anastomotic Enlargement and Ischemic Myocardial Damage. *B Heart J* 1964; 26: 1-4
- 70.-Cohen M and Rentrop P. Limitation of Myocardial Ischemia by Collateral Circulation During Sudden Controlled Coronary Artery Occlusion in Human Subjects: A Prospective Study. *Circulation* 1986, 74; 3: 469-476

- 71.-Tuna M, Amplatz K: The Significance of Coronary Collateral Circulation: Coronary Arteriographic and Electrocardiographic Correlations (Abstracts). J. Am Coll Cardiol 1970; 26: 603-604
- 72.-Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DF: Functional Significance of Coronary Collateral Vessels in Patient with Acute Myocardial Infarction: Relation to Pump Performance, Cardiogenic Shock and Survival. Am J Cardiol 1976; 37: 345-350
- 73.-Wackers J, Terrin ML, Kayden DS, Knatterud G, Braunwald E, Zaret BL and the TIMI Investigators: Quantitative Radionuclide assessment of Regional Ventricular Function after Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. Results Of Phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction. (TIMI) Trial. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 998-1005
- 74.-Nohara R, Kambara H, Murakami T, Kadota, Tamakis, Kawai C: Collateral Function in early Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol 1983; 52: 955-950
- 75.-Changes in Collateral Channel Filling Immediately after Controlled Coronary Artery Occlusion by an Angioplasty Balloon in Human Subjects. Rentrop PK, Cohen M, Blanke LT, Phillips PA. J. Am Coll. Cardiol. 1985; March 5(3): 587-92
- 76.-Sasayama S, Fujita M: Clinical Significance of Coronary Collateral Circulation (Abstract). Heart Vessels 1990; 16 (supply): 4
- 77.-Piek J, Becker AE: Collateral Blood Supply to the Myocardial Infarction at Risk in Human Myocardial Infarction: A Quantitative Postmortem Assessment. J Am Coll Cardiol 1988; 11: 73-75
- 78.-Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional Importance of the Human Coronary Collateral Circulation. N Engl J Med 1971; 284: 1277-1281
- 79.-Iskandrian A, Tandler S, Mintz G, Benis C, Kimbiris D, Segal B: Significance of Collateral Circulation in Patients with Left Main Coronary Disease. Cathet Cardiovasc Dian 1978; 4: 135-141
- 80.-Gohlke H, Heim E, Roskamm H: Prognostic Importance of Collateral Flow and Residual Coronary Stenosis of the Myocardial Infarct Artery after anterior or Wall Q - Wave Acute Myocardial Infarct. Am J Cardiol 1991; 67: 1165-1169

- 81.-Swartz H, Leifof RH, Bren GB, Wassermen AG, Katz RJ, Sokil AB, Ross AM: Temporal Evolution of the Human Coronary Circulation after Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1088-1093
- 82.-Savege PM, Andrzej S, Krolewki, Gregory G, Kenien, Lebeis PM, Christlieb R, Lewis SM: Acute Myocardial Infarction in Diabetes Mellitus and Significance of Congestive Heart Failure as a Prognostic Factor. *Am J Cardiol* 1988; 62: 665-669
- 83.-Zola B, Kahn Jk, Juni JE, Vinik AI. Abnormal Cardiac Function in Diabetic Patients with Autonomic Neuropathy in the Absence of Ischemic Heart Disease. *J Clin Endocrinol* 1986; 63: 208-214
- 84.-Sherman HR, Metha L, Aintablian JA: Reappraisal of the Role the Diabetic State in Coronary Artery Disease. *Chest* 1976; 70: 251-257
- 85.-Danielsen R: Factors Contributing to Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Long Term Type I Diabetic Subjects. *Acta Med Scand* 1988, 224: 249-256