

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHAVEZ"

31

INFLUENCIA DE LA CIRCULACION COLATERAL CORONARIA Y
LA DIABETES MELLITUS SOBRE LA FUNCION VENTRICULAR EN
UN GRUPO DE PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA
CRÓNICA

T E S I S

FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

NOV. 21 2000.

Sec. de Servicios Escolares
(C. de Posgrado)

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA
PRESENTA:

DR. RAYMUNDO OCARANZA SÁNCHEZ

DR. SERGIO MARIO FEREZ SANTANDER
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
Y DIRECTOR DE TESIS
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

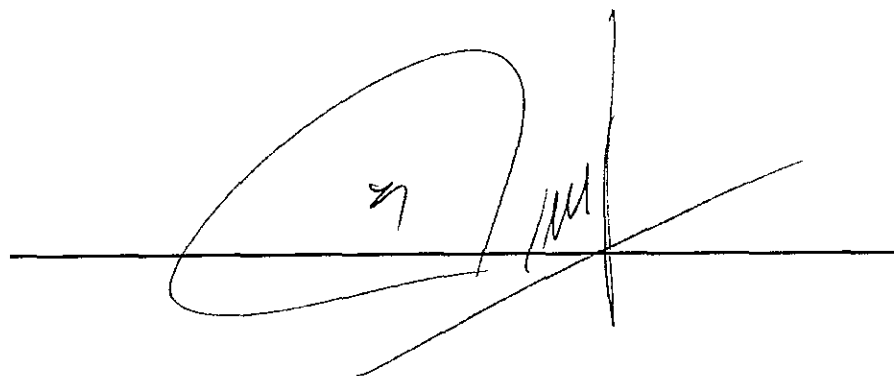


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized initial 'S' on the left and a vertical stroke on the right, with a horizontal line crossing through the middle.

DR. SERGIO MARIO FERREZ SANTANDER

DIRECTOR DE TESIS

INTRODUCCION:

Desde 1869, Richard Lower postuló por primera vez la existencia de arterias colaterales coronarias o anastomosis interarteriales coronarias, posteriormente un advenimiento de trabajos demostraron su existencia (Spalcholz, 1907; Gross, 1921; James, 1961; Fulton, 1965). Desde la aparición de la angiografía coronaria en la década de los 60's su evidencia es incontrovertible y se objetivó en pacientes in vivo.¹

La circulación colateral no es debida a la formación de vasos nuevos sino a la utilización de vasos preexistentes que no son funcionales hasta que las necesidades de flujo a través de las arterias coronarias lo requieren; tales necesidades están determinadas como resultado de una diferencia de presión a través de un vaso coronario a consecuencia de una obstrucción. Constituyen unas 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 en el corazón normal, e incluso la incidencia de vasos mayores de 40 micras es de 9 a 10%, aunque solo son demostrables

angiográficamente hasta que alcanzan un calibre de 100 micras, y se cree que están congénitamente establecidos y que su desarrollo se promueve por estenosis coronaria y enfermedad isquémica miocárdica, donde su prevalencia es descrita hasta de 80 a 99%.² Existe controversia respecto de la significancia clínica de la circulación colateral coronaria sobre la función y efectividad de éstos vasos que pueden actuar como un mecanismo compensatorio para proteger al miocardio contra la isquemia. La mayoría de los investigadores han fallado en probar cualquier efecto benéfico de estos vasos. Sin embargo, varios reportes sugieren que los vasos colaterales pueden tener un efecto protector contra la disfunción miocárdica, sobre la remodelación ventricular y las arritmias después de un infarto del miocardio y puede se acompañado de una más larga sobrevida.

Actualmente existe suficiente evidencia con múltiples estudios clínicos bien desarrollados de que la existencia de circulación coronaria colateral bien desarrollada puede disminuir la extensión, limitar la necrosis y mejorar la remodelación de un infarto y así afectar favorablemente el pronóstico y la sobrevida sobre todo disminuyendo de manera efectiva la aparición de arritmias letales inducidas por isquemia y la formación de zonas aneurismáticas que impactan sobre la función ventricular y son así mismo un foco arritmogénico. Pacientes con una más larga historia de angina tienen probablemente circulación colateral coronaria bien desarrollada y algunos investigadores han notado que estos pacientes tienen más pequeños infartos que aquellos que no padecen angina crónica preexistente, sin embargo, ello no mejora el pronóstico después de un infarto, debido a que tienen una enfermedad coronaria más severa.^{3 4 5 6}

Una de las principales controversias acerca de la utilidad de la circulación colateral coronaria consiste en la influencia de ésta sobre la función ventricular en enfermos con cardiopatía isquémica. Hay reportes en la literatura que se proclaman en favor de que la circulación colateral coronaria no evita la disfunción ventricular después de un infarto del miocardio. Helfant, Kemp y Gorlin en 1970 encontraron en 111 pacientes con por lo menos una oclusión de 75% en un vaso, en presencia de circulación colateral, no evitaba el desarrollo de asinergia en el ventrículo izquierdo, ni correlacionaba con mejor presión diastólica final del mismo ventrículo o en el índice cardíaco, comparado con aquellos pacientes sin circulación colateral, pero si encontraron un significativo incremento en la prevalencia de circulación colateral coronaria en relación al número de vasos afectados; en 1971 un informe similar en 119 pacientes sin diferencia estadística entre aquellos con y sin circulación colateral, respecto de la incidencia de infarto del miocardio en el periodo de seguimiento; la prevalencia de isquemia fue mayor en aquellos con circulación colateral coronaria, pero por el contrario la mortalidad fue menor.^{7 8}

Levin estudió 200 pacientes con cardiopatía isquémica y comparó la contractilidad miocárdica en pacientes con y sin circulación colateral coronaria y encontró diferencia significativa entre ambos grupos, concluyó que la circulación colateral juega un importante papel en preservar la contractilidad miocárdica. Williams y cols informaron la presencia de anomalías de la movilidad

encontró aumento en la presión telediastólica del VI, disminución en la FE y aumento de la masa ventricular izquierda con coronarias normales.¹¹

Hamby demostró el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva en ausencia de enfermedad aterosclerosa coronaria en diabéticos no insulino-dependientes con esto ratificó la descripción de Rubler de la cardiomiopatía diabética realizada en 1972.^{12 13}

Se han encontrado anomalías preclínicas en la función ventricular izquierda como precedente para el desarrollo de miocardiopatía diabética, sin que obligatoriamente deba haber asociación con hipertensión arterial o dislipidemia, como lo determinó el estudio de Frammingham. Actualmente se ha encontrado desarrollo de este tipo de cardiomiopatía tanto en diabéticos tipo I como en tipo II. El mecanismo de falla ventricular en la diabetes mellitus no está actualmente totalmente claro, se reportan alteraciones en la microcirculación, depósitos de glucoproteínas extracelulares en el miocardio. Microaneurismas capilares, necrosis miocitolítica y disminuciones en la concentración de noradrenalina.^{14 15}

¹⁶ Existen actualmente múltiples trabajos que postulan directamente a la hiperglucemia y a las alteraciones metabólicas inherentes a ella como: hiperinsulinemia, dislipidemia, lipoproteína a y fibrinógeno y fibronectina. Estas directamente como responsables de la disfunción ventricular, ya que Jun-Ichi y cols¹⁷ demostraron que al controlar los niveles de glicemia existe mejoría en la función ventricular.

ventricular segmentaria en $14 \pm 7\%$ de pacientes con adecuada circulación colateral y en $47 \pm 2\%$ de pacientes sin ella.⁹

Férez y Ortiz en 1995 estudiaron 54 pacientes y encontraron que la fracción de expulsión fue mayor en pacientes que no desarrollaron circulación colateral coronaria posterior a un infarto agudo del miocárdio, tampoco encontraron diferencias entre el grado de circulación colateral coronaria y el número de vasos con circulación colateralizada, la única diferencia que encontraron fue menor FE en pacientes diabéticos con circulación colateral coronaria y aquellos no diabéticos sin circulación colateral, teniendo menor FE los diabéticos a pesar de la circulación colateral, ellos mismos reportan que la diferencia probablemente se debió a lo heterogéneo del grupo.¹⁰

Entre los factores de riesgo actualmente catalogados como de mayor asociación, uno de los más estudiados es la diabetes mellitus. Desde que se introdujo el uso de hipoglucemiantes orales e insulina en el tratamiento de los pacientes la mortalidad por complicaciones crónicas debidas a esta a disminuido por ello la sobrevida del paciente diabético es mayor y permite ver la influencia de las alteraciones metabólicas y bioquímicas en el organismo, y el sistema cardiovascular no puede ser la excepción.

Desde la década de los 60's ya se había observado que los pacientes diabéticos tenían una respuesta diferente en la prueba de esfuerzo, así como alteraciones hemodinámicas que posteriormente se estudiaron; en 1970 Caristrom

En lo que respecta a la cardiopatía isquémica tanto en síndromes isquémicos agudos como en cardiopatía crónica se le ha dado cada vez más importancia a la circulación colateral coronaria, ya que su estudio ha generado muchas contradicciones y hasta la fecha ha planteado interesantes dudas que han derivado en el desarrollo de importantes líneas de investigación particularmente en lo que se refiere a infarto agudo del miocardio, en donde se ha encontrado que su existencia ejerce efecto protector en la función ventricular que se ha demostrado en estudios realizados a los 240 días con cineangiografía en el que los pacientes con circulación grado 2 y 3 de Rentrop tenían mejor función ventricular ¹⁸ y como lo menciona Férrez *“La eficiencia del flujo sanguíneo por circulación colateral coronaria provoca un aumento en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, previene la pérdida de la geometría ventricular y mejora la fracción de expulsión ventricular después de un IAM.”* ¹⁹

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:

Dados los anteriores comentarios queda claro que la circulación colateral coronaria juega un papel primordial en la recuperación de la función ventricular en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo y que la diabetes mellitus tanto tipo I como tipo II impactan de manera negativa en la función ventricular aún en pacientes que no tengan cardiopatía isquémica como

tal. Así, aunque existen varios estudios en cardiopatía isquémica con síndromes coronarios agudos, prácticamente no se ha estudiado la influencia de la circulación colateral coronaria aunado a la presencia de diabetes mellitus tipo I y II en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, es decir sin el evento de isquemia aguda que predispone a gradientes de presión que se encargan de dilatar los vasos de anastomosis ya existentes, sino en isquemia crónica en la que teóricamente el grado de circulación colateral es mayor debido al fenómeno de preacondicionamiento y al estímulo repetido de la isquemia sobre el músculo cardíaco.

Con este entorno tratamos de llevar a cabo un estudio en una población de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con cardiopatía isquémica crónica y portadores de diabetes mellitus, para valorar su anatomía coronaria por medio de cineangiografía, la fracción de expulsión del VI con ventriculografía y tomarla como parámetro de función ventricular, analizar el desarrollo y grado de circulación colateral y el impacto de todos estos factores sobre la función ventricular.

Y sobre todo sentar las bases para realizar estudios posteriores en un campo amplio de la cardiología para poder hacer factible el desarrollo de pautas para identificar factores de riesgo y en un futuro manipular el desarrollo de circulación colateral con la ingeniería genética y los factores de angiogénesis.

MATERIAL Y METODOS:

Se analizaron retrospectivamente a 100 pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; sometidos a cineangiografía de arterias coronarias por sospecha de cardiopatía isquémica crónica y diabetes mellitus de cualquier tipo concomitante, se analizaron sus expedientes y se revisó la historia clínica de cada uno de ellos poniendo especial énfasis en el tiempo de evolución de la cardiopatía isquémica, el tiempo de evolución y tipo de la diabetes mellitus y revisando las cineangiografías coronarias para determinar el grado de circulación colateral así como la ventriculografía para valorar la fracción de expulsión por un cardiólogo hemodinamista experto.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes portadores de cardiopatía isquémica crónica.
- 2.- Coronariografía reciente con ventriculografía.
- 3.- Ser portadores de DM con tiempo de evolución variable. (Grupo B)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes con infarto del miocárdio previo.
- 2.- Presencia de cualquier otro tipo de miocardiopatía.

- 3.- Antecedente de CRVC o angioplastía.
- 4.- Portadores de valvulopatía de cualquier etiología.
- 5.- Portadores de hipertensión arterial sistémica.
- 6.- Presencia de cardiopatía congénita corregida o no.

Los pacientes (N=100) se dividieron en dos grupos de estudio: A) Pacientes con cardiopatía isquémica sin diabetes mellitus (37) y B) Pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes mellitus (63), a su vez este grupo se dividió en B1) CI y diabetes tipo I (15) y B2) CI y diabetes tipo II (48). Y se analizó la fracción de expulsión determinada por ventriculografía por un hemodinamista experto como parámetro de función ventricular izquierda, así también como el grado y desarrollo de circulación colateral de acuerdo a cada arteria y a la clasificación propuesta por Rentrop . Todo esto en función de la presencia o no de diabetes mellitus de acuerdo al tipo y se correlacionó buscando el impacto de estas dos variables sobre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Tomando como presencia de circulación colateral a partir de I grado 1.

CLASIFICACION ANGIOGRÁFICA DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL

GRADO 0: No se visualizan vasos colaterales que lleguen a la porción distal de la arteria ocluida.

GRADO 1 : Débil visualización de vasos colaterales que llegan a la arteria coronaria receptora.

GRADO 2: Visualización de vasos colaterales con llenado parcial de arterias epicárdicas..

GRADO 3: Visualización de vasos colaterales que llenan completamente el segmento distal a la oclusión de la arteria coronaria.

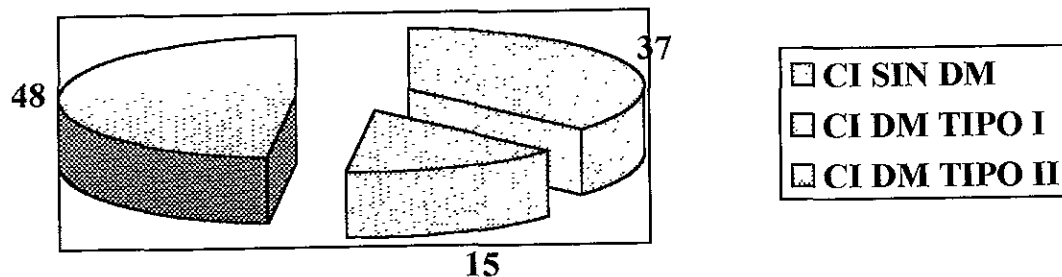
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los tres grupos se analizaron como muestras independientes a través de la prueba de T de Student y se determinó como valor significativamente estadístico un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS:

Se estudiaron en forma retrospectiva un total de 100 paciente todos con sospecha de *cardiopatía isquémica crónica* a quienes se les realizó coronariografía. La Figura 1 muestra la división de los grupos referidos como A, B1 y B2.

FIG.1 GRUPOS ESTUDIADOS



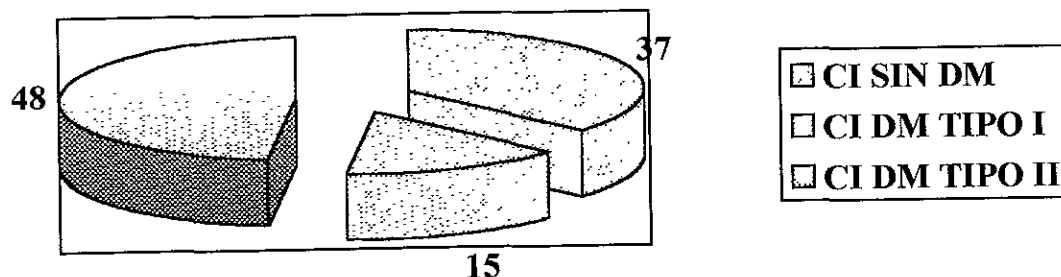
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los tres grupos se analizaron como muestras independientes a través de la prueba de T de Student y se determinó como valor significativamente estadístico un valor de p menor de 0.05.

RESULTADOS:

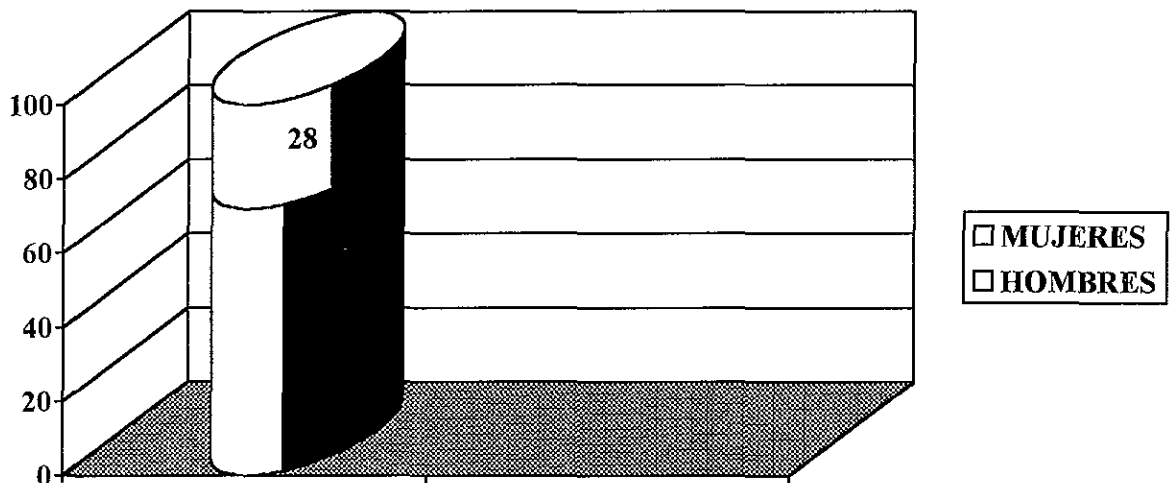
Se estudiaron en forma retrospectiva un total de 100 paciente todos con sospecha de cardiopatía isquémica crónica a quienes se les realizó coronariografía. La Figura 1 muestra la división de los grupos referidos como A, B1 y B2.

FIG.1 GRUPOS ESTUDIADOS



En lo referente a la división de los grupos por edad, la edad promedio fue de 57.4 +/- 12 años y en cuanto al sexo, existió predominio del sexo masculino con un total de 72 hombres y 28 mujeres. Fig 2

FIG 2 SEXO



El tiempo estimado de evolución de la cardiopatía isquémica, tomando como inicio síntomas de angina o equivalentes anginosos como lo son: disnea de esfuerzo progresiva, disnea paroxística nocturna insuficiencia cardiaca o episodios

de edema pulmonar sin llegar a presentar angina inestable o infarto del miocardio, fue de 1.5 +/- 3 años, el tiempo de evolución de la DM en el grupo B1 fue de 30 años +/- 10 y en el grupo B2 fue de 20 años +/- 5

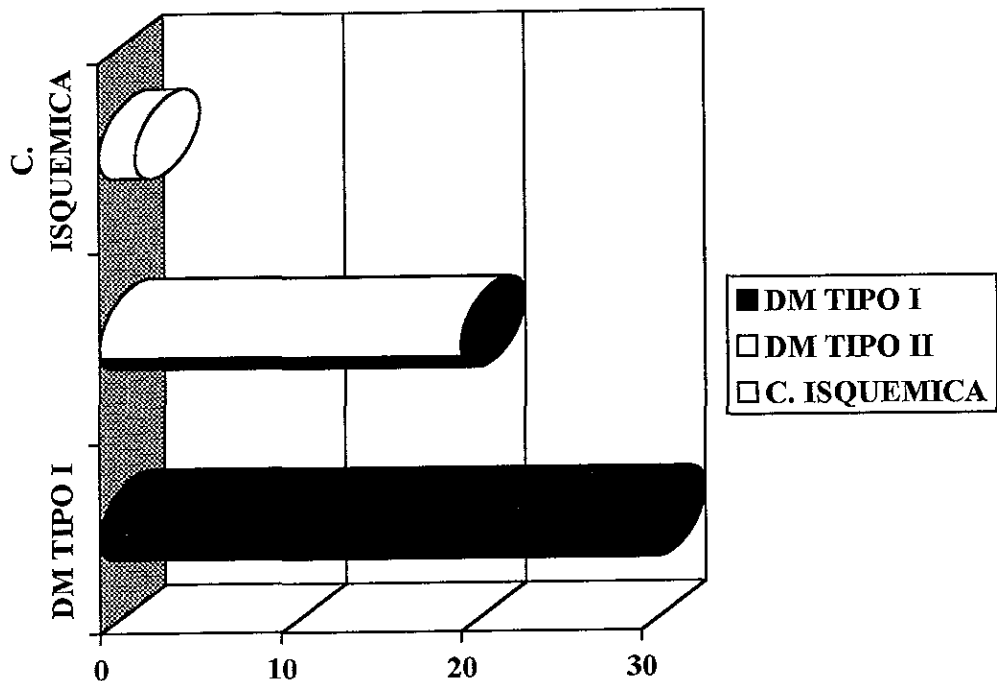


FIG. 3. AÑOS DE EVOLUCION

La fracción de expulsión promedio se valoró comparando los tres grupos y subdividiéndolos a su vez en dos grupos: Con presencia de circulación colateral coronaria y sin circulación colateral coronaria. Entre el grupo de pacientes diabéticos B1 y B2 la fracción de expulsión no tuvo diferencias tanto absolutas como porcentuales quedando con un promedio de 54.9 +/- 14.2 % con una p de 0.03.

FIG 4. FRACCION DE EXPULSION EN EL GRUPO DE DIABETICOS

	PRESENCIA DE CCC	AUSENCIA DE CCC	TOTAL
DIABETES TIPO I	55.3 +/- 12.4	51.1 +/- 11.4	54.0 +/- 17.2
DIABETES TIPO II	56.7 +/- 12.9	52.3 +/- 16.5	55.7 +/- 13.2
GRUPO TOTAL	55.5 +/- 12.5	51.9 +/- 13.5	54.9 +/- 14.2

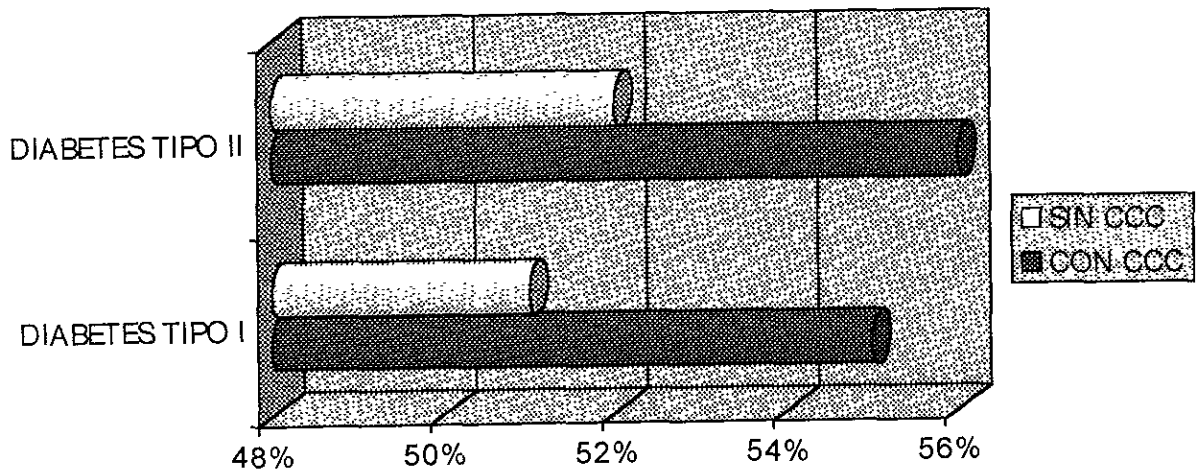


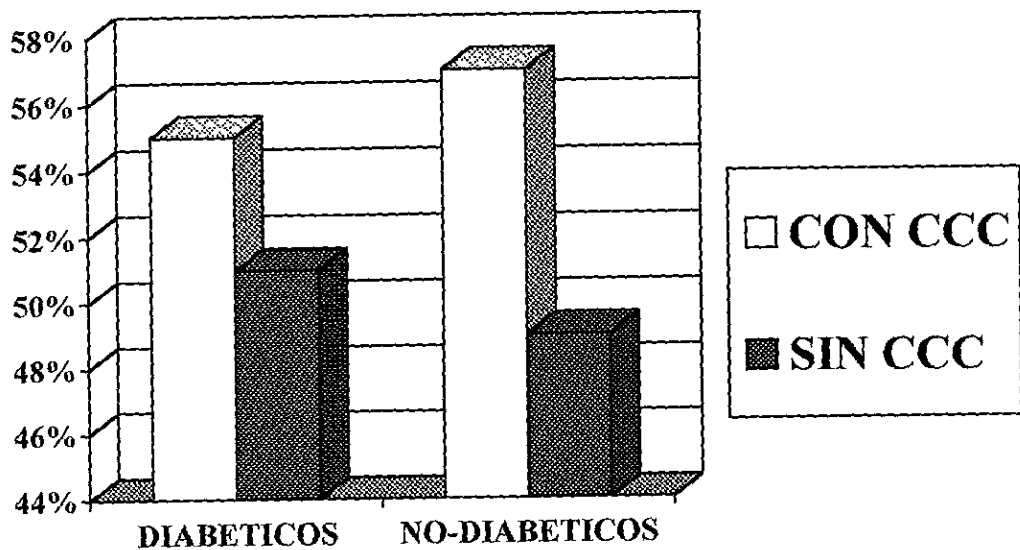
FIG. 5 FRACCION DE EXPULSION EN DIABETICOS.

Al comparar a los pacientes diabéticos en general con el grupo de no diabéticos la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo tampoco tuvo diferencia estadísticamente significativa incluyendo los grupos con presencia de circulación colateral coronaria. Fig 6

FIG. 6 FRACCION DE EXPULSIÓN ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS Y NO-DIABÉTICOS.

	PRESENCIA DE CCC	AUSENCIA DE CCC	GRUPO TOTAL
DIABÉTICOS	55.5 +/- 12.5	51.9 +/- 13.5	54.9 +/- 14.2
NO DIABÉTICOS	57.6 +/- 12.7	49.5 +/- 11.8	52.8 +/- 12.5
TOTAL	53.7 +/- 13.3	52.6 +/- 12.0	53.17 +/- 12.9

FIG. 7 FRACCION DE EXPULSIÓN ENTRE DIABÉTICOS Y NO-



DIABETICOS.

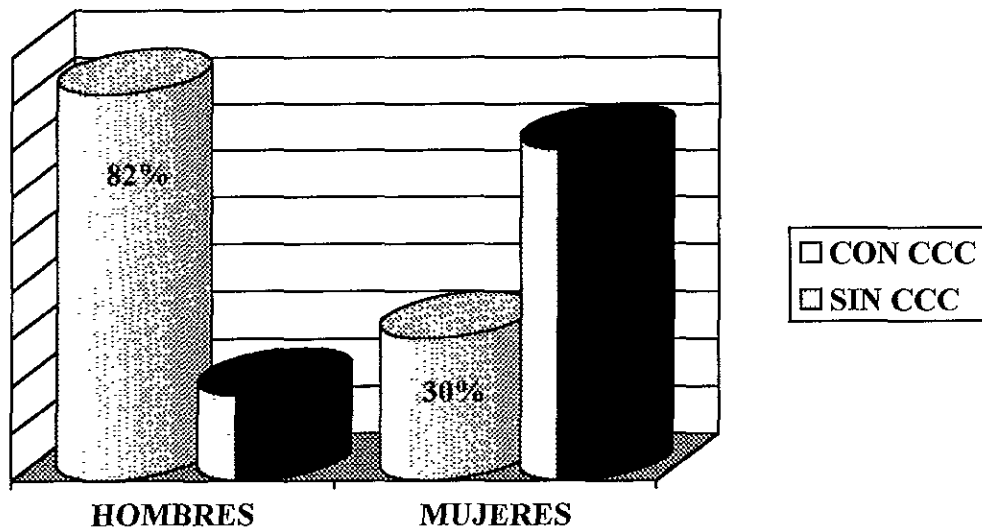


FIGURA 8. COMPARACIÓN DE CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA POR SEXO.

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

1.- El estudio con relación al sexo, en cuanto al desarrollo de circulación colateral mostró una discreta tendencia a ser mayor en el sexo masculino, probablemente debido que los hombres inician con el cuadro de cardiopatía isquémica a edad más temprana que la mujer y por lo tanto la exposición al proceso isquémico que es el detonante del desarrollo de la circulación colateral coronaria es mayor dando como resultado un mayor número de colaterales.

DIABETICOS.

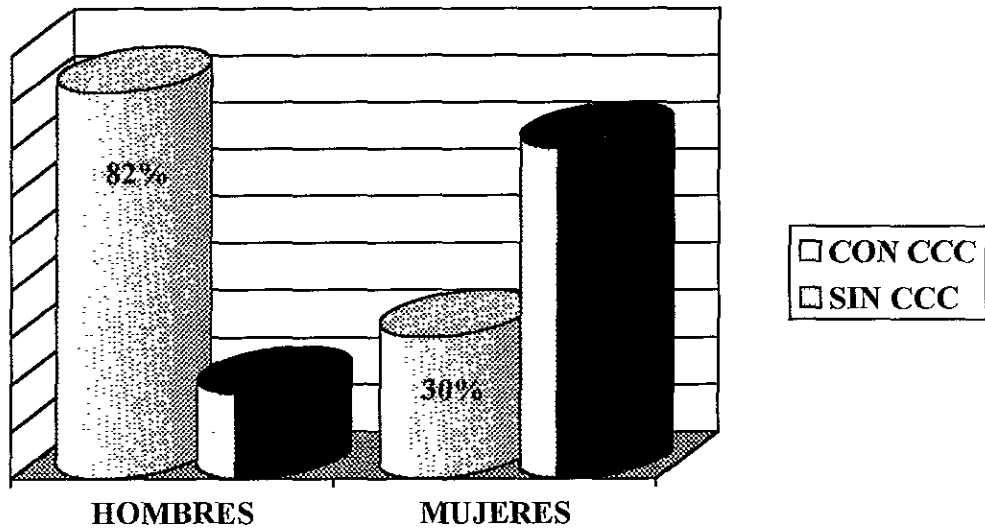


FIGURA 8. COMPARACIÓN DE CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA POR SEXO.

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

1.- El estudio con relación al sexo, en cuanto al desarrollo de circulación colateral mostró una discreta tendencia a ser mayor en el sexo masculino, probablemente debido que los hombres inician con el cuadro de cardiopatía isquémica a edad más temprana que la mujer y por lo tanto la exposición al proceso isquémico que es el detonante del desarrollo de la circulación colateral coronaria es mayor dando como resultado un mayor número de colaterales.

2.- La fracción de expulsión tomada como parámetro de función ventricular del ventrículo izquierdo medida en los pacientes diabéticos con circulación colateral coronaria, es menor que la de los pacientes no diabéticos a diferencia de lo encontrado por Férrez y Ortiz

3.- El grado de circulación colateral en pacientes diabéticos en promedio fue de 1 a 2 mientras que en los pacientes no diabéticos fue de 2 a 3 en la clasificación de Rentrop.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Los pacientes diabéticos tienen riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria en un 55% ya que en ellos existe un estado de hipercoagulabilidad, incremento en la agregación plaquetaria, alteraciones en el fibrinógeno, dislipidemias, alteraciones en la dinámica de la vasodilatación de los pequeños vasos y todo esto en conjunto ha sido considerada como un mecanismo básico de isquemia.

Los pacientes diabéticos tienen un 50% más de riesgo de muerte súbita y las mujeres diabéticas hasta un 300% comparados con los no diabéticos.²⁰ Factores neurogénicos y humorales causan una respuesta alterada a todos los estímulos externos que recibe el paciente, los cuales tienen frecuentemente isquemia miocárdica silente, con el consiguiente deterioro de la función ventricular por isquemia que progresivamente se va agravando hasta terminar con miocardio hibernante. La circulación colateral coronaria aún en nuestros tiempos ha sido poco estudiada en pacientes portadores de diabetes

2.- La fracción de expulsión tomada como parámetro de función ventricular del ventrículo izquierdo medida en los pacientes diabéticos con circulación colateral coronaria, es menor que la de los pacientes no diabéticos a diferencia de lo encontrado por Férrez y Ortiz

3.- El grado de circulación colateral en pacientes diabéticos en promedio fue de 1 a 2 mientras que en los pacientes no diabéticos fue de 2 a 3 en la clasificación de Rentrop.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Los pacientes diabéticos tienen riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria en un 55% ya que en ellos existe un estado de hipercoagulabilidad, incremento en la agregación plaquetaria, alteraciones en el fibrinógeno, dislipidemias, alteraciones en la dinámica de la vasodilatación de los pequeños vasos y todo esto en conjunto ha sido considerada como un mecanismo básico de isquemia.

Los pacientes diabéticos tienen un 50% más de riesgo de muerte súbita y las mujeres diabéticas hasta un 300% comparados con los no diabéticos.²⁰ Factores neurogénicos y humorales causan una respuesta alterada a todos los estímulos externos que recibe el paciente, los cuales tienen frecuentemente isquemia miocárdica silente, con el consiguiente deterioro de la función ventricular por isquemia que progresivamente se va agravando hasta terminar con miocardio hibernante. La circulación colateral coronaria aún en nuestros tiempos ha sido poco estudiada en pacientes portadores de diabetes

mellitus, además de que ha representado toda una controversia, ya que su función, efectividad y significado no son completamente claros para algunos es un mecanismo compensatorio para proteger al miocárdio contra la isquemia, pero para otros mencionan que los vasos colaterales pueden tener poco o ningún efecto benéfico en pacientes con isquemia aguda.

De acuerdo a la literatura una mayor presencia de circulación colateral impacta directamente de forma benéfica sobre la función ventricular medida como la fracción de expulsión del VI, además mejora la geometría ventricular y disminuye el riesgo de arritmias letales en pacientes que sufrieron un infarto del miocardio. Además por múltiples factores ya comentados la diabetes mellitus ya sea Tipo I o Tipo II deteriora a largo plazo la función ventricular, desde luego dependiendo del control que se lleve de la glicemia, de tal manera que en pacientes mal controlados el deterioro de la función ventricular con desarrollo de miocardiopatía diabética será de pronta aparición y evolución rápida.

En nuestro estudio, se logró completar una población de 100 pacientes en la que la mayoría fueron del sexo masculino y con una edad promedio similar. Se excluyeron todas las patologías que pudieran influenciar sobre la función ventricular incluyendo la hipertensión arterial que como sabemos generalmente acompaña a los pacientes diabéticos con miocardiopatía, esto redujo el grupo de estudio pero los autores consideran que se trata de una muestra representativa.

El no encontrar diferencias significativas en la función ventricular medida por fracción de expulsión entre los diferentes grupos de pacientes que mostramos, al igual que algunos estudios referidos y encontrando diferencias

significativas con otros más en que mencionan que la FE mejora con la presencia de circulación colateral, solo nos hace pensar en que hasta la actualidad aún no está completamente entendido el mecanismo por el cuál la diabetes mellitus puede afectar a algunos pacientes tan importantemente y a otros no.

Los autores esperan que el presente estudio sienta las bases y la inquietud de seguir investigando la función y desarrollo de la circulación colateral y ¿por qué no? algún día manejarla para disminuir el espectro de la isquemia miocárdica.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ Newman, P.E.: The coronary collateral circulation: Determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 102 (3) pt1: 431-45, sep 1981.
- ² Elayda, M. A.; Mathur, V.S.; Hall, R.J.; Massum, G.A.; Garcia, E. and de Castro, C.M.: Collateral Circulation in Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 55: 58-60, 1985.
- ³ Nidorf, S.M.; Siu, S.C.; Galambos, G.; Weyman, A.E. and Picard, M.H.: Benefit of late coronary reperfusion on ventricular morphology and function after myocardial infarction. *JACC* 21: 683-91, 1993.
- ⁴ Hirai, T.; Fujita, M.; Nakajima, H.; Asanoi, H.; Yamanishi, K; Ohno, A. and Sasayama, S.: Importance of Collateral Circulation for Prevention of Left Ventricular Aneurysm Formation in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 79: 791-96, 1989.
- ⁵ Brugada, P.; De Swart, H.; Smeets, J.L.R.M. and Wellens, H.J.J.: The Role of Collateral Blood Supply in Tachycardia after Myocardial Infarction. *Eur Heart J*, 9:1104-11, 1988.
- ⁶ Sasayama S. and Fujita, M.: Recent Insights into Coronary Collateral Circulation. *Circulation* 85(3):1197-1204, mar 1992.
- ⁷ Helfant, R.H.; Vokonas, P.S. and Gorlin, R.: Functional importance of the human coronary collateral circulation. *NEJM* 284(23): 1277-81, jun 1971.
- ⁸ Helfant, R.H.; Kemp, H.G. and Gorlin, R.: Coronary atherosclerosis, coronary collaterals, and their relation to cardiac function. *Ann Int med* 73(2): 189-193, 1970.
- ⁹ Williams, D.O.; Amsterdam, E.A.; Miller, R.R. and Mason, D.T.: Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiology* 37: 345-51, mar 1976.
- ¹⁰ Ortiz J. Férrez S. Circulación coronaria colateral en diabéticos con cardiopatía isquémica. Tesis para obtener el título de cardiología. Director de tesis Férrez S. UNAM-INCICH 1995
- ¹¹ Carisrtom S. Karlefors T. Hemodynamics studies on newly diagnosed diabetics before and after adequate insulin treatment. *Br Heart J*, 1970; 32:355-358.

- ¹² Rubler S. Duglash J. Yoceoglu YZ. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30: 595-602.
- ¹³ Hamby RI. Zoneraich S. Sherman S. Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Med Ass.* 1974;229: 1749-1754.
- ¹⁴ Pérez.Orozco G. Manfroi WC. Miocardiopatía diabética: conocimiento actual y perspectivas. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63(6): 507-511.
- ¹⁵ Neuber B. Cristensen NJ. Norepinephrine, epinephrine and dopamine content of the cardiovascular system in long term diabetics. *Diabetes* 1976;25; 6- 11.
- ¹⁶ Karlefors T. Hemodinamycs studies in male diabetics. *Acta Med Scand.* 1996 449 (suppl)45-76.
- ¹⁷ Jun-Ichi H. Ueda K. Tadotashi T. Mabuchi H. Effects of metabolic control on ventricular function in type 2 diabetic patients. *Intern Med* 1992; 31; 6 725-729
- ¹⁸ Sheehan Fh. Braunwald E. Canner p: Dodge HT. Gore J. Van Natta P. Passamani ER. Williams DO. Zaret B et al. The effect of intravenous thrombolityc therapy on left ventricular function. A report on Tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the trombolisis in myocardial infarction (TIMI Phase I9 Trial. *Circulation* 1987;75: 819-829.
- ¹⁹ Férez Santander. La circulación colateral coronaria en la cardiopatía isquémica. 1997 Ed panamericana I.S.B.N. 968-7157-73-9.
- ²⁰ Danielsen R. Factors contributing to left ventricular diastolic dysfunction in long term type I diabetic subjects. *Acta Med Scand* 1988;224: 249-256