11205.
Ej.
35

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
F A C U L T A D D E M E D I C I N A
División de Estudios de Posgrado
Hospital Español de México

EL FLUJO LENTO EN LAS ARTERIAS CORONARIAS

Estudio en 43 pacientes

TRABAJO DE INVESTIGACION
Para obtener el Grado de
Especialista en Cardiología

PRESENTADO POR:

DR. CARLOS RUIZ VAZQUEZ

México, D.F. 1986

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.

INTRODUCCION

Durante mucho tiempo en la literatura, solamente se han hecho referencias de arterias coronarias obstructivas ateroesclerosas[1,2] y coronarias normales, que en algunos casos estas últimas se pueden relacionar con la isquemia miocárdiaca.[3,4]

En la última década se ha dado mayor importancia a los fenómenos funcionales como son: los fenómenos de espasmo o aumento del tono vascular,[5,6,7] alteraciones metabólicas basicamente relacionadas con el transporte de oxígeno por la hemoglobina[8,9] y pocos autores desglosan otras alteraciones como, las arterias tortuosas[10] o con desarrollo anormal, las bandas musculares,[11] el prolapso de la válvula mitral[12] y las miocardiopatías en relación con la cardiopatía isquémica.[13]

Han sido claramente demostrados los fenómenos de agregación plaquetaria en las obstrucciones fijas, como parte de la fisiopatología en algunos casos del infarto del miocardio.[14]

El flujo lento (FL) en las arterias coronarias ha sido solamente mencionado por algunos autores,[15] sin darle un significado específico, esto en parte explicable ya que los métodos para medir el flujo coronario son muy sofisticados y probablemente poco confiables.[16,17,18]

En nuestro estudio tomamos como base principal la apreciación angiográfica del flujo que se retarda en circular más del doble en tiempo, que el de un grupo control con arterias coronarias que en nuestra interpretación resultaban normales.

Es necesario para la apreciación fidedigna de la angiografía, que no existan variantes en la viscosidad del medio de contraste, la filmación a la misma velocidad y como detalles técnicos que pudieran falsear la apreciación del flujo, serían las canulaciones selectivas, el cateter muy introducido en la arteria ó que permanezca mucho tiempo canulada.[19]

También hay que tener en cuenta que conforme se acumulaban el número de pacientes con flujo lento y alteraciones isquémicas y co-

mo único hallazgo en la angiografía encontrábamos el FL, se pensó que durante la fisiopatología pudiera tener alguna relación con la cardiopatía isquémica, o simplemente catalogar a las coronarias como normales ya que muchos de los laboratorios de hemodinamia no hacen distinción entre algunos de los hallazgos funcionales con los anatómicos.

Por lo previamente mencionado se hizo este estudio en forma retrospectiva para observar la relación existente entre FL y cardiopatía isquémica.

MATERIAL Y METODOS

De enero de 1974 a julio de 1985 se practicaron 1787 coronariografías a pacientes referidos al laboratorio de hemodinamia del Hospital Español de México. En 60 pacientes (3.5%) se encontró FL, que en 17 se asociaba a lesiones obstructivas de las arterias coronarias significativas. En los otros 43, o sea el 2.4% del total, tenían como alteración primordial esta entidad, que son los que forman el material de esta comunicación. El seguimiento fue de 1 a 108 meses (promedio de 46 meses).

De los 43 pacientes, 30 eran hombres y 13 mujeres. Las edades extremas fueron de 30 a 74 años, con una media de 53 años y la mayoría tenían más de 40 años. La tabla I muestra las características generales de estos pacientes.

La tabla II muestra los factores de riesgo, donde cabe hacer notar que el tabaquismo se encontraba en 18 pacientes, la hipertensión arterial en la cuarta parte y solo en 2 había diabetes mellitus. Mencionamos exclusivamente estos factores ya que como se analizará posteriormente, creemos que son los únicos que pudiesen tener relación con la patología que estamos analizando.

En todos el estudio clínico incluyó el electrocardiograma en reposo, que mostró alteraciones del ST-T de tipo isquémico en 32 de los pacientes.

A 28 pacientes se les realizó prueba de esfuerzo siguiendo el protocolo de Bruce,[20] en algunos pacientes con angor inestable se utilizó el protocolo de Naugthon[21]. En 15 ptes. no se contó con prueba de esfuerzo (ya que estas fueron realizadas fuera de nuestro hospital y no pudimos analizarlas personalmente). En los casos que las pruebas fueron realizadas en nuestro hospital, se registraron las doce derivaciones convencionales en un polígrafo Mingograf Cardirex 61. Se tomaron trazos antes del ejercicio y durante el esfuerzo. En el período post-esfuerzo se hicieron estudios a los 30 segundos, después cada minuto durante los 3 primeros y cada 2 minutos hasta el noveno o la recuperación de la morfología del trazo control. (tabla III).

El criterio de positividad en la prueba de esfuerzo es el ya relatado en publicaciones previas.[22,23]

La tabla IV muestra el motivo de la angiografía. Se observa que la mitad de los pacientes llegaron a la angiografía por angina de pecho característica, 9 de ellos con angina francamente inestable. En once pacientes duda sobre las características del dolor y se catalogó como atípico.

Seis de los pacientes tenían infarto del miocardio (im) antiguo, por lo que se les realizó la angiografía para ver el estado anatómico de las arterias coronarias (4 con im inferior, 1 con im anterior y otro con im lateral alto).

Tenemos que tomar en cuenta que en este grupo inicial además del cuadro clínico mencionado, la mayoría tenían alteraciones electrocardiográficas de reposo y/o prueba de esfuerzo positiva.

A los 3 enfermos con valvulopatía aórtica se les practicó coronariografía al ser considerados para cirugía, ya que todos eran hombres mayores de 50 años.

El paciente con síncope tenía alteraciones del ST-T compatibles con isquemia miocárdica en el monitoreo ambulatorio de 24 horas y en el paciente con pericarditis no se tenía el diagnóstico preciso.

El cateterismo se realizó con la técnica de Sones[24,25] en un equipo Philips con intensificador de imágenes y película de 35mm a 32 cuadros por segundo. las inyecciones del material radio-opaco se hicieron en las posiciones oblicua anterior derecha, e izquierda. En los últimos 7 años se han realizado las posiciones axiales. También se realizó ventriculograma izquierdo con las posiciones oblicuas derecha e izquierda, y se registraron también las presiones del ventrículo izquierdo y aorta, así como el registro de la frecuencia cardiaca al inicio y al final del estudio.

Como medio de contraste se utilizaron el Renografin 76, el Angiomiron y Telebrix, previamente a estas sustancias utilizamos el Vasobrix.

1.- Datos arteriográficos y ventriculograma.

La tabla V muestra que en la arteriografía, el FL se encontraba involucrando la arteria descendente anterior (DA) aislada en doce pts., la arteria coronaria derecha (CD) en 7, en doce en 2 vasos y en doce en 3 vasos. No se encontró involucrada a la circunfleja en forma aislada y la DA estaba afectada en 36 pacientes.

En cuanto a las anomalías asociadas (Tabla VI) se encontraron arterias ectásicas o aneurismáticas, en 3 rudimentarias o hipoplásicas, en 2 con espasmo arterial (uno en CD y DA y en el otro en la CD) y solamente una banda muscular (localizada en el 1/3 medio de la DA). En once del total las anomalías estaban combinadas.

La tabla VII corresponde a los hallazgos en el ventriculograma. En la mayoría es normal y en 14 de ellos había alteraciones de la contractilidad (hipocinesia en 7, asincronía en 6 y solo en 1 había discinesia).

Se ha mencionado que la bradicardia, el aumento de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI), la presión media de aorta (PMAo) disminuida (éstas 2 últimas como manifestaciones de disminución del gradiente de perfusión coronaria) [26] y la fracción de expulsión baja, pueden correlacionarse para condicionar disminución del flujo a nivel coronario. En nuestro estudio encontramos bradicardia en la cuarta parte de los pacientes, elevación de la PDFVI en 6, la PMAo normal en la mayoría y solo 5 tenían fracción de expulsión disminuida. No encontramos ningún significado de estos datos hemodinámicos (tabla VIII), aún al tratar de relacionarlos entre sí.

2.- Datos de isquemia en el electrocardiograma de reposo y prueba de esfuerzo.

El electrocardiograma en el reposo mostró cambios del ST-T en la mayoría de los pacientes. En 22 de ellos las alteraciones correlacionaban con el sitio correspondiente al FL.

En los 18 pacientes que tuvieron la prueba de esfuerzo positiva, en la mayoría el desnivel del segmento ST fué mayor de 1 mm. - Aquí se encuentran incluidos 2 pacientes con prueba de esfuerzo a - base de Talio, las cuales mostraron francos defectos de perfusión - miocárdica y ambos pacientes tenían el FL en las 3 arterias y ninguna de las anomalías asociadas.

3.- Evolución

Los pacientes fueron seguidos por un lapso de 46 meses como - promedio (tabla IX), la mayoría se encuentran asintomáticos, 8 continúan con angina de pecho, 3 murieron súbitamente, de estos uno tenía una prótesis en posición aórtica y en los otros 2 la muerte fue muy probablemente de orígen isquémico.

Además en los 6 pacientes que previamente a la angiografía habían tenido im, durante el seguimiento 2 pacientes tuvieron infarto del miocardio de localización inferior. En ambos existía FL en los 3 vasos, en 1 de ellos se encontraba asociada la banda muscular en la DA, pero era solamente del 50%

En 2 pacientes se ignora su evolución, debido a que cambiaron de domicilio.

DISCUSION

Precisamente desde finales de 1977 en nuestra técnica después de cada inyección en las arterias coronarias, retiramos inmediata - mente el cateter y solamente cinco pacientes del grupo fueron estudiados antes de esta fecha.

Por una parte sabemos que el cateter de Sones[25], que es el - que utilizamos permite un mejor flujo durante el procedimiento que los catéteres preformados con mayor calibre en la punta.

Con respecto a si existe una influencia sobre el retraso en el flujo coronario, al canular selectivamente las arterias (sobretodo de la arteria coronaria izquierda). El análisis angiográfico en - nuestros pacientes se realizó apreciando la lentitud del flujo y se valoró el haber retirado el cateter y por lo tanto no consideramos que este factor haya influido en la velocidad del flujo.

El FL es una situación evidente que la tienen presente muchos de los cardiólogos y hemodinamistas por tener precisamente pacien - tes con esta patología, además de francas manifestaciones isquémi - cas, sin embargo, creemos que la mayoría no le dan importancia en el momento actual.

Desgraciadamente como hemos mencionado,la relación en lo sofis ticado para la medición del flujo coronario y que nosotros no con - tamos con métodos para realizarlo. Quisiéramos motivar la inquietud en esta alteración, ya sea para quien pueda realizar mediciones más exactas y más que nada para no incluirla en el número de patologías cardiovasculares de las cuales desconocemos absolutamente la causa.

En cuanto al medio de contraste, la mayor osmolaridad del Vaso brix provocaba mayores trastornos del ritmo y además opacificaba - mucho menos las arterias coronarias[19], lo que además, aunado a - la mejor calidad de la técnica radiológica y de la película, nos - permite en el momento actual un análisis más detallado. Con las o - tras sustancias mencionadas, comparativamente no observamos ninguna variación significativa en la velocidad del flujo y al obtener un mejor contraste en las arterias, apreciamos mucho mejor la veloci - dad en el flujo del medio de contraste. Esto simplemente se demues

tra en que el 88.4% de nuestros pacientes datan de 1978. Insistiendo en que desde esa fecha se utilizan las sustancias más idoneas.

Como en la mayoría de las alteraciones coronarias, predomina el sexo masculino. Esto en parte explicable ya que el hombre está más expuesto a los factores de riesgo coronario como es un mayor número de fumadores y el estres. En cambio la mujer al parecer, tiene una protección hormonal para adquirir en forma temprana ateroesclerosis coronaria[27].

En lo que respecta a la edad, en los pacientes con manifestaciones isquémicas sin lesiones obstructivas en las coronarias, suelen ser jóvenes [28,29], lo contrario sucede en nuestros pacientes con el FL. Lo que en parte pudiera explicar que como sabemos, el proceso natural de la edad en las arterias, aunque no muestran placas obstructivas que reduzcan la luz del vaso.

Las paredes arteriales y arteriolares no tienen las mismas características de los sujetos jóvenes.

No creemos que los factores de riesgo tengan un papel significativo en esta alteración, en primer lugar por la baja incidencia de los mismo. Solamente una cuarta parte de los pacientes era hipertensos y como se sabe tanto por el aumento de tensión como por las alteraciones de microcirculación puedan tener alteraciones en el flujo coronario[30]. A esto hay que agregar que 5 de los diez que recibían betabloqueadores y estos pueden aumentar las resistencias coronarias[31]. Aunque con los cardioselectivos no tendríamos esta influencia. Independientemente de que esta medicación se suspende desde el dia anterior a la angiografía, en alguno de ellos puede permanecer el efecto.

En lo que respecta a la diabetes son solo 2 pacientes, lo cual no nos da significado para aducir cambios en la microcirculación.

Hay que hacer notar que en los enfermos valvulares aórticos, no pensamos que su patología pueda tener relación con el FL, ya que en la estenosis aórtica probablemente condicionado por la hipertrofia, lo habitual es que observemos una mayor rapidez en el flujo del medio de contraste y en el insuficiente aórtico,explicable por

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

la dinámica de la patología además del crecimiento cardiaco existe un vaciamiento rápido del flujo coronario. En el paciente que murió súbitamente y que tenía estenosis aórtica, consideramos que el motivo del fallecimiento fue esta patología.

La arteria primordialmente afectada resultó ser la DA, sin embargo, en la mayoría de los pacientes había FL en 2 y 3 vasos.

En las arterias ectásicas o aneurismáticas donde la dilatación ocurre basicamente en las porciones proximales, puede explicarse el FL por el mayor diámetro del vaso y en todos los pacientes con dilataciones anormales en las arterias encontramos el FL. Aunque se sabe que de por sí, que uno de los factores en la velocidad del flujo y de la presión es precisamente el diámetro de los vasos.

La tortuosidad en las arterias se produce fundamentalmente en las porciones terminales de los vasos epicárdicos, lo que nos hace suponer que los vasos endocárdicos pueden tener la misma alteración de las terminales epicárdicas y en teoría puede traducir una enfermedad de pequeños vasos. Esta demostración debiera realizarse con biopsia o en la necropsia, sin embargo, como sabemos, la biopsia(34) no es un procedimiento rutinario, tiene algunas complicaciones y dentro de los reportado hasta el momento actual, no se ha descrito a la enfermedad de pequeños vasos como una entidad absoluta, excepto en los diabéticos y en algunos tipos de colagenopatías y enfermedades autoinmunes[35] que basicamente están relacionadas no específicamente con el corazón, sino con el sistema vascular periférico o al miocardio y no a las coronarias. En ninguno de nuestros pacientes (excepto en los 2 diabéticos) se demostró otro tipo de enfermedad sistémica.

En el FL asociado o no con arterias ectásicas o torturosas se puede sospechar una enfermedad de los pequeños vasos[36,37] que se traduce hemodinamicamente en un aumento de la resistencia vascular coronaria, que pueda dar lugar a determinados pacientes, incluso a la formación de trombos in situ. Nosotros solo podemos comentar en uno de nuestros pacientes con 3 angiografías seriadas, la presencia de un trombo en la CD que culminó en un im inferior y que en el último estudio había desaparecido como es probable por trombolisis espontánea.

No hicimos ninguna referencia al tratamiento ya que en nuestros pacientes fue muy variable, puesto que a través del tiempo la terapéutica ha cambiado. Ya comentamos la supresión de determinados medicamentos previos al estudio. No pudimos hácer ninguna correlación con el empleo de diferentes fármacos incluyendo inotrópicos, vasodilatadores, betabloqueadores, diuréticos, antiarrítmicos y anticoagulantes e incluso en algunos pacientes durante el procedimiento les hemos administrado vasodilatador sublingual para observar si existen cambios en la velocidad del flujo y no se demostró. Consideramos dentro de la fisiopatología mencionada que lo más conveniente es el uso de antiadhesivos plaquetarios y quizá de vasodilatadores.

Es importante hacer notar que la mayoría de nuestros pacientes llegaron a la angiografía por angina de pecho típica, la cuarta parte con angor inestable, dos terceras partes con electrocardiograma de reposo anormal y a la mitad con prueba de esfuerzo positiva y después de la angiografía 8 continuaron con angina, 2 tuvieron infarto del miocardio y 3 fallecieron súbitamente.

En conclusión, el análisis retrospectivo y prospectivo sugiere que esta entidad no debe ser considerada como una condición benigna.

43 Pts.

	Pts	%
HOMBRES	30	(69.8)
MUJERES	13	(30.2)
EDAD MEDIA	53	
EXTREMAS	30-74	AÑOS
MAYORES DE 40	37	(86.0)
MENORES DE 40	6	(14.0)

TABLA I

FACTORES DE RIESGO

	Pts.	%
VIDA SEDENTARIA	32	(74.4%)
TABAQUISMO	18	(41.8)
ESTRES	14	(32.5)
H.A.	10	(23.2)
OBESIDAD	10	(23.2)
D.M.	2	(4.6)

TABLA II

ECG DE REPOSO	Pts.	
NORMAL	11	
ANORMAL	32	
PRUEBA DE ESFUERZO		
NEGATIVA	10	
		I -- 5
POSITIVA (dos con talio)	18	II -- 11
		III -- 2
NO SE REALIZO	15	

TABLA III

MOTIVO DE LA ANGIOGRAFIA

	Pts.	%
ANGINA DE PECHO	21	(48.8)
ESFUERZO	12	(27.9)
INESTABLE	9	(20.0)
DOLOR ATIPICO	11	(25.6)
I.M. ANTIGUO	6	(13.9)
VALVULOPATIA AORTICA	3	(7.0)
SINCOPE	1	(4.6)
PERICARDITIS	1	(4.6)

TABLA IV

ARTERIAS INVOLUCRADAS

	Pts
DESCENDENTE ANTERIOR	12
CORONARIA DERECHA	7
DOS VASOS	.12
TRES VASOS	12

TABLA V

ANOMALIAS ASOCIADAS

	Pts.
ARTERIAS TORTUOSAS	11
ECTASICAS O ANEURISMATICAS	9
RUDIMENTARIAS O HIPOPLASICAS	3
ESPASMO	2
BANDA MUSCULAR	1

11 Pts. con las anomalías combinadas.

TABLA VI

HALLAZGOS EN EL VENTRICULOGRAMA

	Pts.	%
NORMAL	29	(67.4)
HIPOCINESIA	7	(16.3)
ASINCRONIA	6	(14.0)
DISCINESIA	1	(2.3)

TABLA VII

DATOS HEMODINAMICOS

		Pts.	%		Pts.	%
F.C.	< 60	11	(25.6)	> 60	32	(74.4)
PDFVI	> 12	6	(13.9)	< 12	37	(86.1)
PMAo	> 100	8	(18.6)	< 100	35	(81.4)
F.E.	< 50	5	(11.6)	> 50	35	(81.4)

TABLA VIII

EVOLUCION A LARGO PLAZO (46 MESES)

	Pts.	%
ASINTOMATICOS	28	(65.2)
ANGINA	8	(18.6)
MUERTE SUBITA	3	(7.0)
INFARTO	2	(4.6)
SE IGNORA	2	(4.6)

TABLA IX

REFERENCIAS

1.- Braunwald E. M. D.: HEART DISEASE. A textbook of Cardiovascular Medicine. Saunders Co. 1980. 1221-1240

2.- Ross R. and Glomset J. A.: The Pathogenesis of Atherosclerosis. New Engl. J. Med. 295: 369, 420, 1976.

3.- Rosenblatt A. and Selzer A.: The Nature and Clinical Features of Myocardial Infarction with Normal Arteriograms. Circulation 55: 578, 1977

4.- Kemp H. G.: Left Ventricular Function in Patients with Anginal Syndrome and Normal Coronary Arteriogrms. Am. J. Cardiol. 32: 375, 1973

5.- Cheitlin M., et al.: Myocardial Infarction without Atherosclerosis. J. A. M. A. 231: 951, 1975

6.- Hillis L. D. and Braunwald E.: Coronary Artery Spasm. New Engl. J. Med. 299: 695,1978.

7.- Bertrand M., et al.: Frecuency of Provoked Coronary Arterial - Spasm in 1,089 Consecutive Patients Undergoing Coronary Arteriography. Circulation. 65: 1299, 1982.

8.- Kemp H. G. et al.: The Anginal Syndrome Associated with Normal Coronary Arteriograms. Report of a Six Year Experience. Am. J. Med. 54: 735, 1973.

9.- Eliot R. S. and Bratt G.T.: Paradox of Myocardial Ischemia and Necrosis in Young Women with Normal Coronary Artheriograms. Relatioship to Anomalous Hemoglobin Oxigen Dissociation. Am. J. Cardiol. 21: 98, 1968

10.- Levin D.C.: Pathways and Functional Significance of the Coronary Collateral Circulation. Circulation 50: 831, 1974.

11.- Frade G. J. Maldonado V.A., Parás Ch. E.: Significado Clínico de las Bandas Musculares en las Arterias Coronarias. Arch. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 53: 413. 1983.

12.- Nakhjavan F.K., Natarjan G.,Sechachary P. and Goldberg H.: The Relatioship between Prolapsing Mitral Leaflet Syndrome and Angina and Normal Coronary Arteriograms. Chest 70: 706, 1976

13.- Pasternac A., et al.: Patophysiology of Chest Pain in Patients with Cardiomyopathies and Normal Coronary Arteries. Circulation 65: 778, 1982.

14.- Oliva P., et al.: Pathophysiology of Acute Myocardial Infrac - tion. Ann. Inter. Med. 94: 236, 1981.

15.- Pujadas G. Fiore C., Garlando C., Tamashiro A. y Baglivo H.: LA ARTERIOGRAFIA CORONARIA. Flujo en Vaiven. Publicación del - Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires. Cap. 9: 175, 1977.

16.- Marcus M., et al.: Measurements of Coronary Velocity and Reactive Hyperemia in the Coronary Circulation of Humans. Cir. Res. 49: 877, 1981.

17.- Bates E.R. et al.: Comparative Long-Term Effects of Coronary Arthery Bypass Graft Surgery and Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty on Regional Coronary Flow Reserve. Circulation, 72: 833, 1985.

18.- Bassan M., M.D., et al.: The Effect of Intracoronary Injection of Contrast Medium Upon Coronary Blood Flow. Circulation. 51: 442, 1975.

19.- Martínez R.M., Gil M. M., Cisneros A. F. y Soní C. J.: ARTERIOGRAFIA CORONARIA. Cineventriculografía Izquierda. Monografías del Instituto Nal. de Cardiología. La Prensa Médica Mexicana. Cap. 5: 29-35, 1977.

20.- Bruce R.A. y Hornstein T.R.: Exercise Stress Testing in Evaluation of Patients with Ischemic Heart Disease. Progr. Cardiovasc Dis. 11: 371, 1969.

21.- Naugthon J. and Haider H.: Methods of Exercise Testing and Exercise Training, Cap. 6 "Coronary Heart Disease". H.K. Academic Press New York, 1973.

22.- Carrillo L., Gómez L. Moragrega J.L. y Parás E.: Resultados en 1,000 Pruebas Electrocardiográficas de Esfuerzo Arch. Inst. - Cardiol. Mex. 46: 756, 1976.

23.- Carrillo L. Frade J., Gómez L., Parás E. y Maldonado F.: Correlación entre los hallazgos en el ECG de Esfuerzo con doce Derivaciones y la Coronariografía. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 48: 823, 1978.

24.- Sones F.M., Jr., Shirey E. K. , Proudfit W.L. and Westcott R.N Cine Coronary Arteriography. Circulation. 20. 773,1959.

25.- Sones F. M., Jr. and Shirey E.K.: Cine Coronary Arteriography. Mod. Conc. Cardiovasc. Dis. 31: 735, 1962

26.- Oliveros R.A., Boucher C.A., Haycraft G.L. and Beckmann C. H.: Myocardial Oxygen Supply-Demand Ratio. A Validation of Peripher ally vs. Centrally Determined Values. Chest. 75: 693, 1979.

27.- Hannel W.B., McGee D. and Bordon T.: A General Cardiovascular Risk Profile: The Franmingham Study. Am. J. Cardiol. 38: 46, - 1976.

28.- Erlebacher J.A.: Transmural Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries. Am. Heart J. 98: 421, 1979.

29.- Legrand V., et al.: Patients with Myocardial Infarction and Nor mal Coronary Arteriograms. Chest. 82: 678, 1982.

30.- Opherk D., et al.: Reduction of Coronary Reserve: A Mechanism for Angina Pectoris in Patients with Arterial Hypertension and Normal Coronary Arteries. Circulation 69: I, 1984.

31.- Conti C.R. M. D.: CARDIAC DRUG THERAPHY. Comprehensive Drug - Manegement of Angina Pectoris. F.a. Davis Company, Philadelphia 146, 1984.

32.- Markis J., et a.: Clinical Significance of Coronary Arterial - Ectasia. Am. J. Cardiol. 37: 217, 1976.

33.- Befeler B., et al.: Coronary Artery Aneurysms. Am. J. Med. 62: 597, 1977

34.- Richardson P.J., Livesley B. and Oram S.: Angina Pectoris with Normal Coronary Arteries. Transvenous Myocardial Biopsy in Diag nosis. The Lancet. Sept. 21: 677, 1974.

35.- Alpert.M. A., et al.: Cardiovascular Manifestations of Mixed - Connective Tissue Disease in Adults. Circulation. 68. I, 182, 1983.

36.- James T.N.: Pathology of Small Coronary Arteries. Am. J. Cardiol. 20.: 679, 1967.

37.- James T. N.: Small Arteries of the Heart. Circulation. 56: 2,- 1977.