



UCA

Universidad
de Cádiz

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ 2023

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA EN
EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EVOLUCIONADO**

Realizada en:

UGC de Cardiología en el área de hemodinámica del Hospital Universitario

Puerta del Mar y del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

TESIS DOCTORAL

PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EVOLUCIONADO

Doctoranda:

Dolores Cañadas Pruaño

Licenciada en Medicina

Facultativa Especialista de Área en Cardiología

Para optar al grado de doctor por la Universidad de Cádiz

Dirigida por:

Dr. Alejandro Gutiérrez Barrios

Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz

Facultativo Especialista de Área en Cardiología y experto en Hemodinámica y Cardiología Intervencionista en el Hospital Universitario Puerta del Mar

Dr. Ángel Estella García

Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz

Facultativo Especialista de Área en Medicina Intensiva en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Tutorizada por :

Dr. Alfredo Michán Doña

Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz

Facultativo Especialista de Área en Medicina Interna en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Doctor Alejandro Gutiérrez Barrios, Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz.

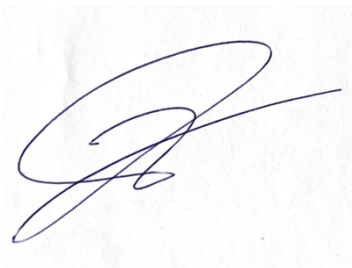
Facultativo Especialista de Área en Cardiología y experto en Hemodinámica y

Cardiología Intervencionista en el Hospital Universitario Puerta del Mar.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado por Dolores Cañadas Pruaño, titulado "**PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EVOLUCIONADO**", ha sido realizado bajo su dirección y cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos legales firma la presente a 30 de agosto de 2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Gutiérrez Barrios', written on a light-colored background.

Fdo. Dr. Alejandro Gutiérrez Barrios

Doctor Ángel Estella García, Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz.

Facultativo Especialista de Área en Cuidados Intensivos en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado por Dolores Cañadas Pruaño, titulado "**PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EVOLUCIONADO**", ha sido realizado bajo su dirección y cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos legales firma la presente a 30 de agosto de 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ángel Estella García', written in a cursive style.

Fdo. Dr. Ángel Estella García

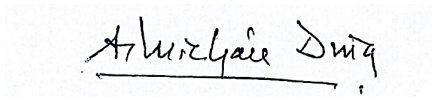
Doctor Don Alfredo Michán Doña, Doctor en Medicina por la Universidad de Granada.

Facultativo Especialista de Área en Medicina Interna en el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado por Dolores Cañadas Pruaño, titulado "**PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EVOLUCIONADO**", ha sido realizado bajo su tutorización y cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a efectos legales firma la presente a 30 de agosto de 2023

A handwritten signature in black ink that reads "Alfredo Michán Doña". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

Fdo. Dr. D. Alfredo Michán Doña

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dedicar estas líneas para expresar mi agradecimiento sincero a todas aquellas personas que con su ayuda y colaboración han contribuido en la realización de este trabajo, en especial a los Doctores Alejandro Gutiérrez y Ángel Estella, directores de esta investigación, por su motivación, paciencia, orientación y supervisión continúa durante estos años. Destacando mis agradecimientos al Doctor Alejandro Gutiérrez que van más allá de esta tesis, gracias por transmitirme tu experiencia, rigurosidad y entusiasmo por la cardiología intervencionista y la investigación, ya que, en ello he encontrado un gran estímulo para aprender y mejorar.

También quisiera resaltar la colaboración prestada por el Doctor Alfredo Michán, tutor de este trabajo, así como a mis compañeros y amigos de las Unidades de Gestión clínica de Cardiología del Hospital Puerta del Mar de Cádiz y del Hospital de Jerez.

Me gustaría dar las gracias a mis amigos por su apoyo, cariño y ánimos continuos, habéis sido un impulso fundamental y necesario.

Por último, un agradecimiento especial a mi familia, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido cumplir mis proyectos, gracias por inculcarme el ejemplo de esfuerzo y superación y por estar siempre a mi lado, apoyándome incondicionalmente a lo largo de mi camino.

Muchas gracias a todos por ayudarme a conseguirlo, sin vosotros no hubiera sido posible.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS.....	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	17
ÍNDICE DE TABLAS.....	19
PRIMERA PARTE: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	21
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	23
1. Circulación coronaria.....	23
2. Cardiopatía isquémica.....	33
2.1. Generalidades.....	33
2.2. IAMCEST.....	36
A. Estrategia de reperfusión: Mecánica o Farmacológica.....	36
B. Aspectos relacionados con la ICP.....	40
2.3. IAM evolucionados y revascularización.....	41
3. Circulación colateral coronaria.....	43
3.1. Definición.....	43
3.2. Contexto histórico.....	44
3.3. Clasificación de la circulación colateral.....	47
3.4. Estudios experimentales en animales.....	54
3.5. Anatomía de la circulación colateral.....	56
3.6. Desarrollo de la circulación colateral: La arteriogénesis.....	59
3.7. Función de la circulación colateral.....	67
3.8. Evaluación invasiva de la circulación colateral en humanos.....	69

A. Estudio morfológico de la circulación colateral: Clasificación de Rentrop...	69
B. Estudio fisiológico de la circulación colateral.....	70
4. Papel de la circulación colateral coronaria en la cardiopatía isquémica.....	75
4.1. Efecto de la circulación colateral en la cardiopatía isquémica crónica.....	75
4.2. Efecto de la circulación colateral en el IAM.....	76
4.3. Efecto de la circulación colateral en el IAM evolucionado.....	81
SEGUNDA PARTE: OBJETIVOS Y MÉTODOS.....	83
CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	85
1. Justificación.....	85
2. Objetivos.....	87
a. Objetivo primario.....	87
b. Objetivos secundarios.....	87
CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS.....	89
1. Pacientes.....	89
2. Procedimiento.....	92
3. Seguimiento clínico.....	93
4. Análisis estadístico.....	94
TERCERA PARTE: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	95
CAPÍTULO 4: RESULTADOS.....	97
1. Características clínicas basales de los pacientes.....	97
2. Forma de presentación.....	99

3. Características angiográficas y del procedimiento.....	105
4. Resultados en el seguimiento.....	107
4.1. Eventos en el seguimiento.....	107
4.2. Análisis univariado.....	109
4.3. Análisis multivariado.....	111
4.4. Análisis de supervivencia.....	112
 CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN.....	 115
1. Presencia de circulación colateral coronaria precoz en el IAM evolucionado no reperfundido.....	116
2. Comparación con el estudio OAT.....	118
3. Efecto pronóstico de la circulación colateral.....	122
4. Forma de presentación del IAME no reperfundido según el grado de circulación colateral.....	124
5. Limitaciones.....	127
 CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES.....	 129
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 131

ABREVIATURAS

ADA: Arteria descendente anterior

ACD: Arteria coronaria derecha

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea

ACX: Arteria circunfleja

ANRI: Arteria no responsable del infarto

ARI: Arteria responsable del infarto

BCC: Buena circulación colateral

BCCRP: Buena circulación colateral reclutada precozmente

CC: Circulación colateral

CCRP: Circulación colateral reclutada precozmente

CFIp: Índice de flujo colateral derivado de la presión

CFIv: Índice de flujo colateral derivado de la velocidad

CFVR: Reserva de flujo colateral

CK: Creatinquinasa

Cols.: Colaboradores

CTO: Oclusión crónica total

CVF: Velocidad de flujo colateral

DAPT: doble terapia antiagregante

DP: Arteria descendente posterior

ECG: Electrocardiograma

ETT: Ecocardiograma transtorácico

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

HTA: Hipertensión arterial

IAM: Infarto agudo de miocardio

IAMe: Infarto agudo de miocardio evolucionado

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

i-SRAA: inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

IVP: Rama interventricular posterior

MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores

MCV: Mortalidad cardiovascular

NTG: Nitroglicerina

NT proBNP: Péptido natriurético cerebral

NYHA: New York Heart Association

OCT: Oclusión crónica total

OM: Obstrucción microvascular

PCC: Pobre circulación colateral

Qc: Flujo colateral

Qn: Flujo máximo de perfusión miocárdica

R_{coll}: Índice de resistencia colateral

RMC: Resonancia magnética cardíaca

SCA: Síndrome coronario agudo

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

TCI: Tronco coronario izquierdo

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

TMO: Tratamiento médico óptimo

VAI: Vasos anastomóticos interconectores

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

FGF: Factor de crecimiento fibroblástico

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Visión del Tronco Coronario Izquierdo (TCI) en el TAC multicorte.....	24
Figura 2: Visión de la Arteria Descendente Anterior (ADA) en el TAC multicorte...	25
Figura 3: Visión de la Arteria Circunfleja (ACX) en el TAC multicorte.....	26
Figura 4: Visión de la Arteria Coronaria Derecha (ACD) en el TAC multicorte.....	27
Figura 5: Coronariografía de la circulación colateral presente en una oclusión coronaria crónica.....	29
Figura 6: Correspondencia entre los 17 segmentos miocárdicos y los territorios irrigados por las arterias coronarias principales.....	31
Figura 7: Modos de presentación, tiempos de isquemia y diagrama para la selección de la estrategia de reperfusión.....	39
Figura 8: Imagen original de una pieza anatómica de la circulación coronaria humana.....	46
Figura 9: Clasificación de la CC según Levin basada en los distintos trayectos de los vasos colaterales.....	47
Figura 10: Clasificación de Rentrop de la Circulación Colateral.....	49
Figura 11: Estudio angiográfico original del investigador Gerald S. Werner.....	50
Figura 12: Estudio angiográfico original del investigador Gerald S. Werner y medición de presión en Aorta y presión distal a una oclusión coronaria crónica total.....	53
Figura 13: Diagrama original de las observaciones del investigador Maxwell.....	55
Figura 14: Distribución anatómica de vasos colaterales preexistentes en el corazón.....	57

Figura 15: Abordaje retrógrado de una oclusión coronaria crónica de la arteria coronaria derecha.....	58
Figura 16: Angiografías post mortem del original de Fulton.....	60
Figura 17: Estudio angiográfico original del investigador Peter Rentrop.....	62
Figura 18: Formación de la CC en el IAM.....	66
Figura 19: Esquema del estudio fisiológico de la CC.....	71
Figura 20: Medida del CFip.....	74
Figura 21: Diagrama de flujo de inclusión de pacientes.....	91
Figura 22: IAMSEST Killip I de 6 días de evolución con FEVI conservada.....	103
Figura 23: IAMCEST anterior evolucionado killip III de 7 días de evolución con disfunción severa de VI.....	104
Figura 24: Tasa de eventos.....	108
Figura 25: Curvas de eventos acumulados para los MACE	113
Figura 26: Curvas de eventos acumulados para la mortalidad cardiovascular.....	114

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de Rentrop y de Werner de la Circulación Colateral.....	51
Tabla 2: Características clínicas basales de los pacientes del estudio	98
Tabla 3: Presentación clínica	101
Tabla 4: Características angiográficas y del procedimiento	106
Tabla 5: Eventos a los 12 meses de seguimiento.....	109
Tabla 6: Análisis multivariante. Predictores de eventos al año.....	111

PRIMERA PARTE

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1. CIRCULACIÓN CORONARIA

La circulación coronaria está constituida por las arterias coronarias y el sistema venoso.

El árbol arterial coronario, tanto desde un punto de vista anatómico como funcional, se divide en dos grandes compartimentos, las arterias epicárdicas y la microcirculación (prearteriolas y arteriolas)^{1,2}.

Las arterias coronarias epicárdicas presentan un diámetro mayor a 0.5 mm siendo visibles en la coronariografía invasiva (cateterismo cardíaco) y no invasiva (tomografía computarizada multicorte)^{3,4}. En la anatomía coronaria normal distinguimos, según su origen y trayecto, dos partes principales: el árbol coronario izquierdo y la coronaria derecha²⁻⁶.

El árbol coronario izquierdo nace del seno coronario o seno de valsalva izquierdo y en su origen constituye el tronco coronario izquierdo (TCI)^{2,5,6} (**Figura 1³**). El TCI irriga el 70% del miocardio y el 80% del ventrículo izquierdo, presenta una longitud entre 5-20 mm, un diámetro de 3.9 ± 0.8 mm y consta de tres partes: ostium, cuerpo y porción distal. El TCI se bifurca en dos arterias principales, la arteria descendente anterior (DA) y la arteria circunfleja (CX)^{2,5,6}. Sin embargo, en un 31% de la población el TCI se trifurca dando lugar a otra arteria más con origen situado entre la arteria DA y la arteria CX y se denomina ramo intermedio o bisectriz. Se estima que en 0.41% de la población el TCI no

se desarrolla y las arterias DA y CX tienen un origen independiente del seno coronario izquierdo^{2,5,6}.

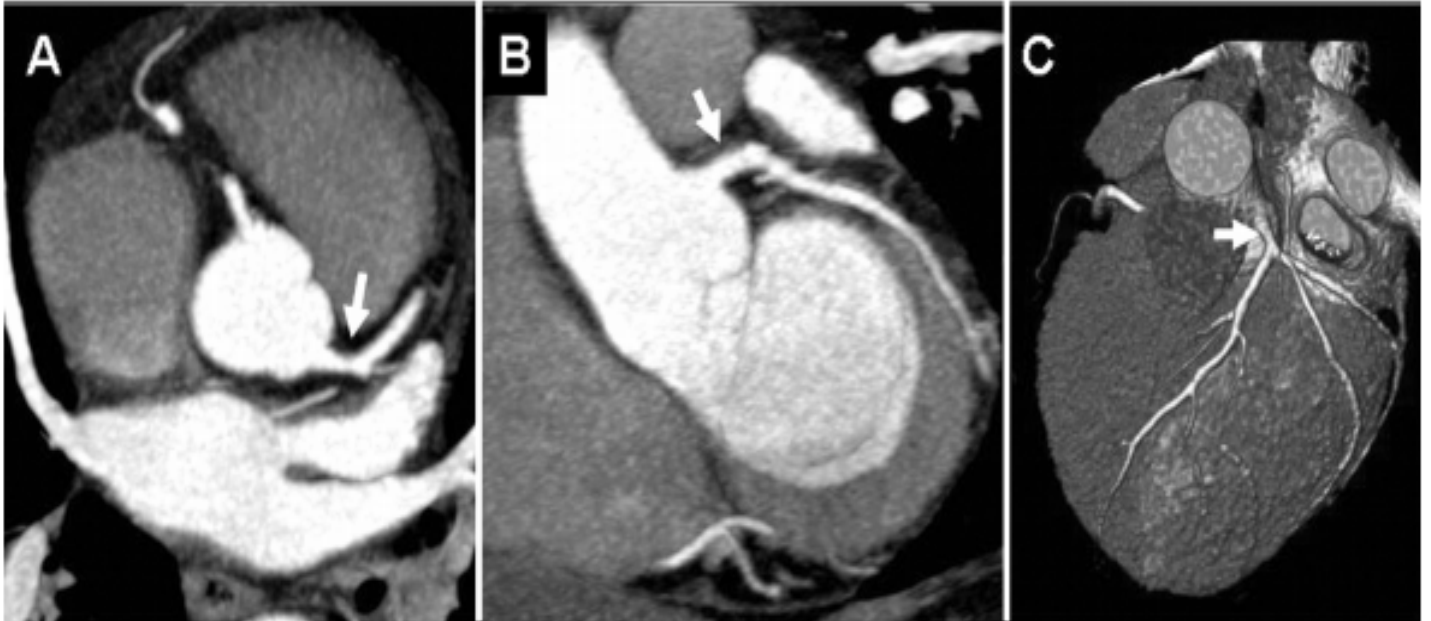


Figura 1: Visión del Tronco Coronario Izquierdo (TCl) en el TAC multicorte. A, B y C corresponden a distintas proyecciones donde se visualiza el TCl (punta de flecha). *Reproducido con permiso de Bastarrika Alemañ G, Alonso Burgos A, Azcárate Agüero PM, Castaño Rodríguez S, Pueyo Villoslada JC, Alegría Ezquerra E. [Normal anatomy, anatomical variants, and anomalies of the origin and course of the coronary arteries on multislice CT]. Radiología 2008;50(3):197-206. (In spa). DOI: 10.1016/s0033-8338(08)71965-9.*

La arteria DA recorre en surco interventricular anterior hasta el ápex, dando en ocasiones incluso la vuelta a la punta cardiaca (**Figura 2³**). De la arteria DA nacen una serie de ramos secundarios, los ramos septales que reciben su nombre porque penetran en el septo interventricular y las ramas diagonales que recorren la cara anterior del corazón^{2,5,6}.

La arteria CX se dirige hacia la pared lateral y posterior del ventrículo izquierdo y da origen a una ramas secundarias denominadas obtusas marginales, existiendo

normalmente dos ramas, primera obtusa marginal y segunda obtusa marginal y reciben este nombre porque discurren por el ángulo obtuso del corazón^{2,5,6} (Figura 3³).

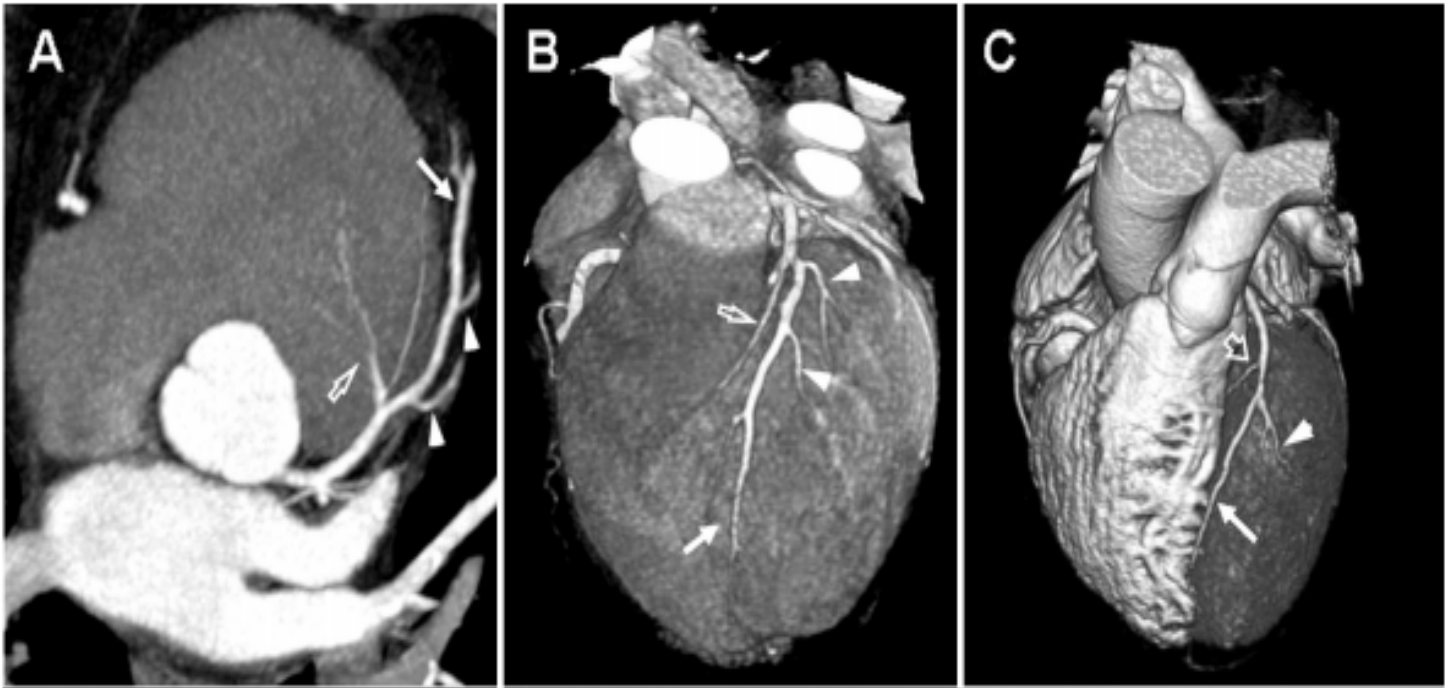


Figura 2: Visión de la Arteria Descendente Anterior (DA) en el TAC multicorte. A, B y C corresponden a distintas proyecciones donde se visualiza la arteria DA (flecha) con sus ramas diagonales (punta de flecha) y ramas septales (flechas abiertas). *Reproducido con permiso de Bastarrika Alemañ G, Alonso Burgos A, Azcárate Agüero PM, Castaño Rodríguez S, Pueyo Villoslada JC, Alegría Ezquerro E. [Normal anatomy, anatomical variants, and anomalies of the origin and course of the coronary arteries on multislice CT]. Radiología 2008;50(3):197-206. (In spa). DOI: 10.1016/s0033-8338(08)71965-9.*

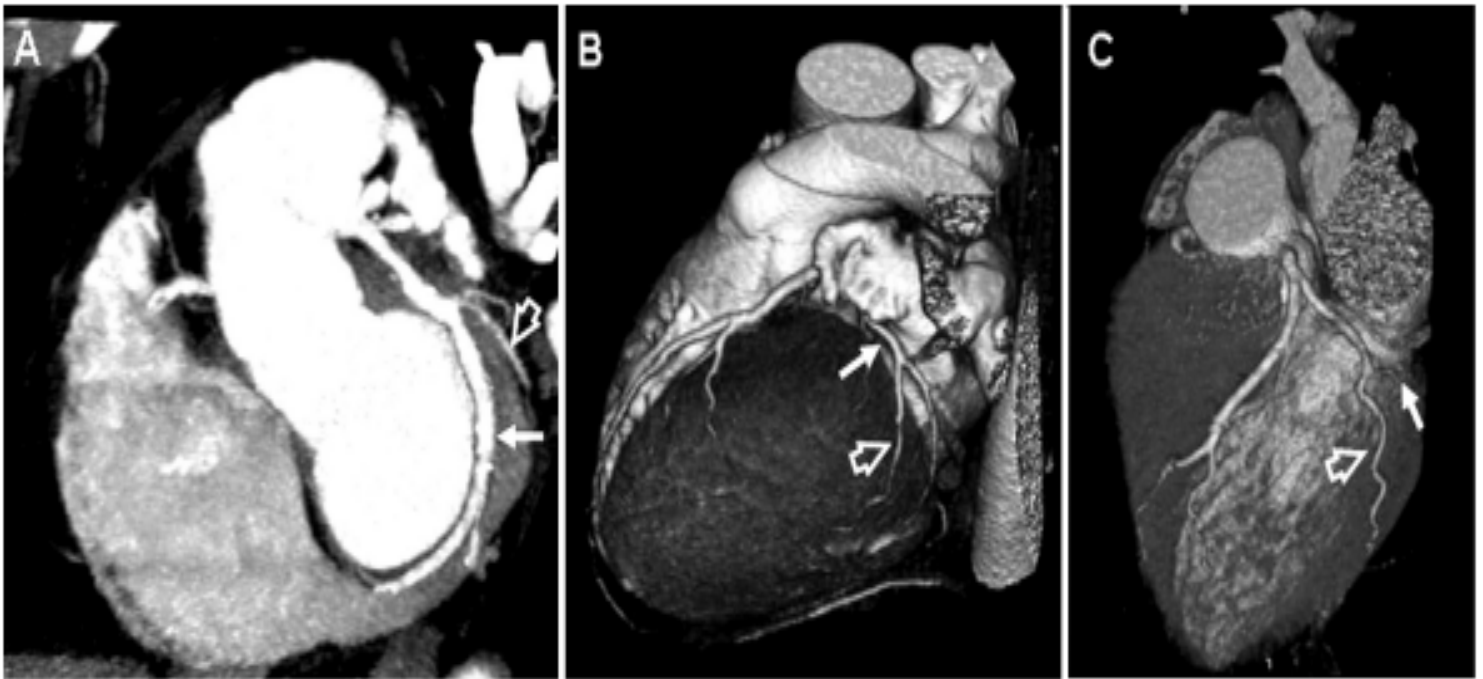


Figura 3: Visión de la Arteria Circunfleja (CX) en el TAC multicorte. A, B y C corresponden a distintas proyecciones donde se visualiza la arteria CX (flecha) y la rama Obtusa Marginal (flecha abierta). *Reproducido con permiso de Bastarrika Alemañ G, Alonso Burgos A, Azcárate Agüero PM, Castaño Rodríguez S, Pueyo Villoslada JC, Alegría Ezquerro E. [Normal anatomy, anatomical variants, and anomalies of the origin and course of the coronary arteries on multislice CT]. Radiologia 2008;50(3):197-206. (In spa). DOI: 10.1016/s0033-8338(08)71965-9.*

La arteria coronaria derecha (CD) nace del seno coronario o seno de valsalva derecho y recorre en surco auriculoventricular derecho. Tanto la arteria conal como la arteria sinoauricular nacen de la arteria CD²⁻⁶ (**Figura 4³**).



Figura 4: Visión de la Arteria Coronaria Derecha (CD) en el TAC multicorte. A, B y C corresponden a distintas proyecciones donde se visualiza la arteria CD (flecha). Da origen a ramas agudas marginales (puntas de flecha). Distalmente se bifurca en la arteria descendente posterior (DP) (flecha abierta) y en el tronco posterolateral (TPL) (flecha curva). *Reproducido con permiso de Bastarrika Alemañ G, Alonso Burgos A, Azcárate Agüero PM, Castaño Rodríguez S, Pueyo Villoslada JC, Alegría Ezquerro E. [Normal anatomy, anatomical variants, and anomalies of the origin and course of the coronary arteries on multislice CT]. Radiología 2008;50(3):197-206. (In spa). DOI: 10.1016/s0033-8338(08)71965-9.*

Se denomina arteria dominante aquella que da origen a la rama interventricular posterior (IVP) o descendente posterior (DP), siendo la dominancia más frecuentemente derecha (85%) con origen de la arteria DP en la arteria CD^{2,5,6}. En el caso de dominancia izquierda (8%) la arteria DP nace de la arteria CX^{5,6}. Un 7% de la población presenta codominancia^{5,6}. Se denomina cruz cordis a la zona de la coronaria derecha donde se bifurca en la arteria DP y el tronco posterolateral (TPL). En la cruz o en sus proximidades, la arteria dominante da lugar a una pequeña arteria que se dirige hacia el nodo auriculoventricular y que se denomina arteria del nodo auriculoventricular^{2,5,6}.

Las arterias epicárdicas se distribuyen desde los ostium hasta la periferia presentando subdivisiones progresivas que implica una reducción gradual de sus diámetros lumenales, siendo las arteriolas la porción más distal de esta red arterial. Las arteriolas presentan un diámetro menor de 0.5 micras, no son visibles en la coronariografía y terminan a modo de red capilar que en su conjunto constituyen la llamada microcirculación coronaria. Las arterias epicárdicas son vasos de conductancia cuya función es conducir el flujo coronario hacia la microcirculación que son vasos de alta resistencia donde se lleva a cabo el intercambio metabólico con el tejido cardíaco y siendo las responsables de la modulación de la fisiología coronaria⁷⁻⁹.

Destacar que existen conexiones anastomóticas que se establecen entre las grandes arterias coronarias y es la denominada circulación colateral (CC) coronaria **(Figura 5)**. Actualmente, sabemos que existen dos tipos de vasos coronarios que actúan como sistemas colaterales, es decir, como estructuras interconectoras o anastomóticas: las colaterales de tipo capilar y las colaterales epicárdicas. Las de tipo capilar corresponden a la microcirculación coronaria, se desarrollan por un mecanismo llamado

angiogénesis y se caracterizan por ausencia de músculo liso en su pared y tener distribución subendocárdica en forma de plexos. Las colaterales epicárdicas, forman la CC propiamente dicha, se desarrollan a partir de arteriolas preexistentes a través de un mecanismo de arteriogénesis y se caracterizan por su mayor calibre, presentar capa muscular y tener una distribución epicárdica¹⁰⁻¹².

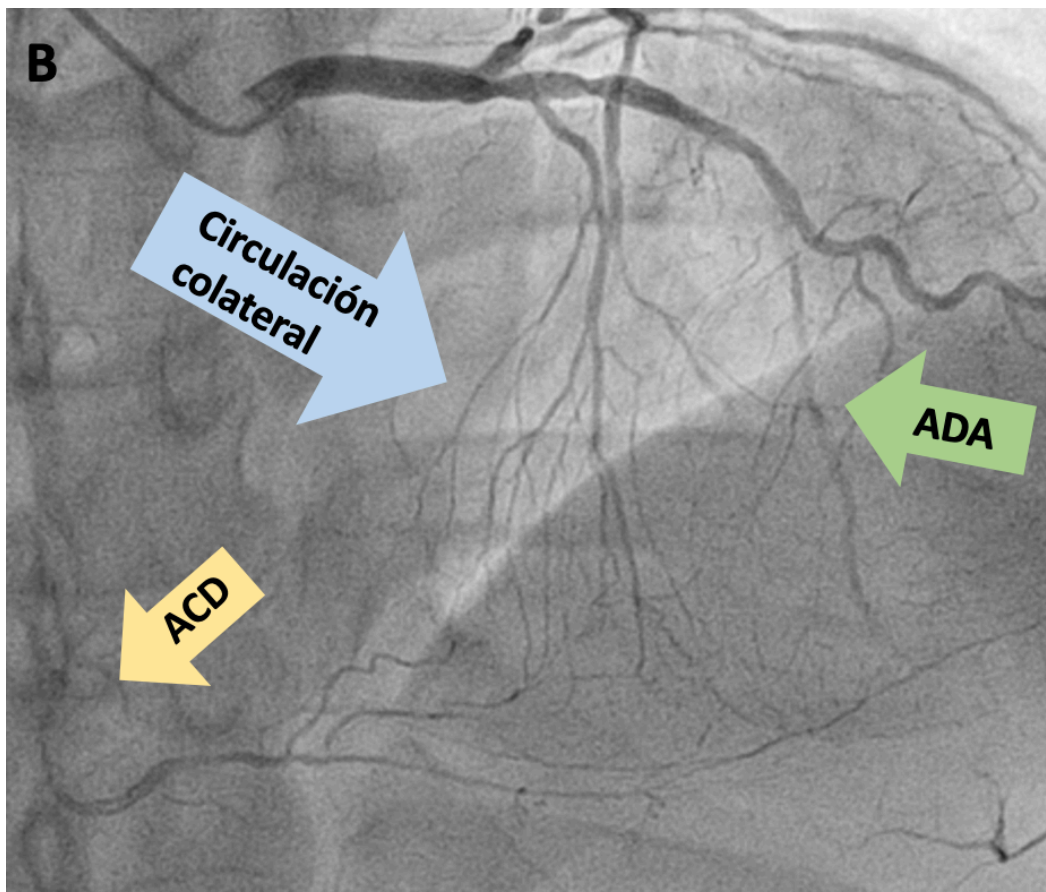


Figura 5: Coronariografía de la circulación colateral presente en una oclusión coronaria crónica.

ACD: arteria coronaria derecha. ADA: arteria descendente anterior. A. La ACD presenta una oclusión crónica en su segmento proximal. B. Relleno de la ACD a través de CC procedente de la ADA.

Las regiones de los ventrículos que dependen de las 3 principales arterias coronarias son^{2,7-9} **(Figura 6³)**:

- La arteria CD irriga la pared libre del ventrículo derecho y la porción inferoposterior del septo interventricular.
- La arteria DA irriga los 2/3 anteriores del septo interventricular y la pared libre anterior y lateral del ventrículo izquierdo.
- La arteria CX irriga la región posterolateral de la pared libre del ventrículo izquierdo.

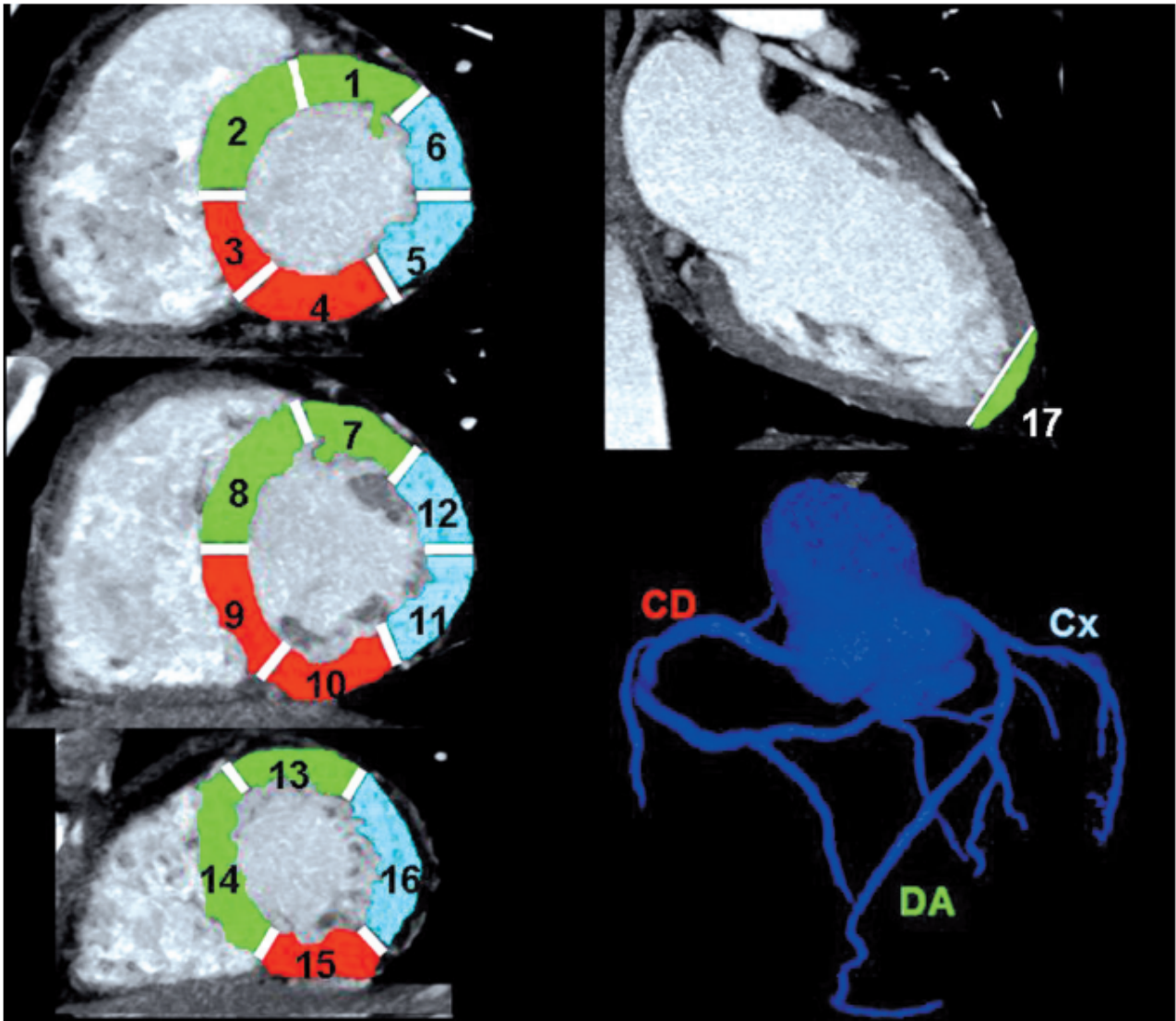


Figura 6: Correspondencia entre los 17 segmentos miocárdicos y los territorios irrigados por las arterias coronarias principales. CD: arteria coronaria derecha. Cx: arteria circunfleja. DA: arteria descendente anterior. 1: basal anterior. 2: basal anteroseptal. 3: basal inferoseptal. 4: basal inferior. 5: basal inferolateral. 6: basal anterolateral. 7: medio anterior. 8: medio anteroseptal. 9: medio inferoseptal. 10: medio inferior. 11: medio inferolateral. 12: medio anterolateral. 13: apical anterior. 14: apical septal. 15: apical inferior. 16: apical lateral. 17: ápex. *Reproducido con permiso de Bastarrika Alemañ G, Alonso Burgos A, Azcárate Agüero PM, Castaño Rodríguez S, Pueyo Villoslada JC, Alegría Ezquerra E. [Normal anatomy, anatomical variants, and anomalies of the origin and course of the coronary arteries on multislice CT]. Radiología 2008;50(3):197-206. (In spa). DOI: 10.1016/s0033-8338(08)71965-9.*

Esta descripción anatómica es la distribución normal del árbol arterial coronario, pero existen variantes anatómicas y anomalías congénitas que normalmente cursan asintomáticas, pero puede presentarse como dolor torácico o muerte súbita, por lo que es importante tenerlas en cuenta durante la realización de una coronariografía³⁻⁶. Se define anomalía coronaria como aquella variación del patrón morfológico normal que está presente en menos de un 1% de la población^{8,9,13}. Las anomalías coronarias se clasifican en función del nivel de la arteria coronaria donde se localiza la variación, de manera que, pueden afectar al ostium (número, localización ectópica, tamaño anómalo con atresia o estenosis y angulación), al desarrollo de la coronaria (arteria hipoplásica o ectásica, aneurismas coronarios), al fragmento afectado (trayecto intramiocárdico de segmento proximal, medio o distal), de las ramificaciones o de su terminación (fistulas coronarias)^{5,8,9,13}. Se estima una incidencia de anomalías coronarias en torno al 1% de la población, sin embargo, la incidencia exacta no está clara, ya que la mayoría cursa de forma asintomática siendo un hallazgo incidental en necropsias⁸. Las manifestaciones clínicas van a depender de si provocan o no isquemia miocárdica. La mayoría de ellas no generan isquemia y cursan de forma silente. Existe otro grupo de anomalías coronarias que si comprometen el flujo coronario de forma permanente, como por ejemplo, el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda de la arteria pulmonar (síndrome de ALCAPA¹⁴) y en los casos de estenosis severa o atresia del ostium coronario^{8,9,13,14}. Por otro lado, existe un tercer grupo de anomalías coronarias que cursan con episodios de isquemia con síntoma de dolor torácico, como es el caso de los puentes intramiocárdicos, las fistulas coronarias y el origen anómalo de la arteria coronaria. Este grupo supone un verdadero reto, ya que los mecanismos que inducen isquemia no están

del todo aclarados y se plantea como posibles factores adicionales la existencia de robo coronario o el espasmo coronario^{8,9,13}.

2. CARDIOPATIA ISQUÉMICA

2.1. Generalidades

En todo el mundo, la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte y su frecuencia está en aumento.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es aquella situación en la que existe un daño miocárdico agudo detectado por la elevación de biomarcadores cardíacos (troponinas) por encima del percentil 99 del límite superior de la normalidad en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda¹⁵. Siendo la isquemia miocárdica el paso inicial en el desarrollo del IAM y es el resultado de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno.

Desde un punto de vista clínico, el síntoma principal es el dolor torácico. Hablamos de dolor torácico típico cuando presenta características opresivas, es de localización centrotorácica y es irradiado (cuello, mandíbula, miembro superior izquierdo, derecho o ambos, región interescapular, etc), además este dolor es desencadenado por el esfuerzo y se puede acompañar de síntomas vegetativos (diaforesis, náuseas, vómitos, sudoración, flatulencias, etc). Aunque el IAM puede ocurrir con dolor torácico atípico, otros síntomas atípicos o incluso de manera asintomática¹⁶.

Diferenciamos cuatro tipos de infarto según el mecanismo fisiopatológico implicado¹⁶:

- i) IAM tipo 1: Es aquel que ocurre en presencia de enfermedad coronaria aterosclerótica como consecuencia de la inestabilización de una placa de ateroma. Este tipo de infarto es debido a una rotura o erosión de placa que desencadena un fenómeno de trombosis aguda con la consiguiente formación de un trombo in situ y oclusión total o casi total de la arteria coronaria.
- ii) IAM tipo 2: Es aquel que se produce cuando existe un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno en el contexto de:
 - (1) Enfermedad aterosclerótica severa sin rotura de placa
 - (2) Vasoespasmo coronario.
 - (3) Disección coronaria.
 - (4) Secundaria a un factor estresante como anemia grave, taquicardia sostenida, crisis hipertensiva, etc.
- iii) IAM tipo 3: Es aquel en el que se produce una muerte súbita cardíaca.
- iv) IAM tipo 4: Es aquel relacionado con procedimientos de intervencionismo coronario. Diferenciamos a su vez dos tipos de IAM tipo 4:
 - (1) IAM tipo 4a: El IAM tipo 4a es aquel que se produce después de un procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo y que requiere de datos de isquemia miocárdica aguda (síntomas clínicos y cambios eléctricos) junto con nueva elevación de troponinas 5 veces por encima del límite superior de referencia y con curva en aumento. Es debido a

complicaciones que produzcan una disminución del flujo coronario como disección coronaria iatrogénica o embolización distal.

- (2) IAM tipo 4b: Aquel relacionado con la cirugía de revascularización coronaria y que requiere de datos de isquemia miocárdica aguda (síntomas clínicos y cambios eléctricos) junto con nueva elevación de troponinas 10 veces por encima del límite superior de referencia y con curva en aumento. Es secundario a una oclusión de un injerto coronario o de una arteria nativa.

Nos centraremos en el IAM tipo 1, en el cual, es fundamental integrar los hallazgos clínicos con las alteraciones electrocardiográficas presentes para clasificar el IAM en sus dos tipos principales, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) o síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) y establecer el tratamiento adecuado según las guías vigentes¹⁷⁻¹⁹:

- a) El SCACEST o IAMCEST, se presenta en forma de dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 minutos) del segmento ST en el electrocardiograma (ECG). Esta condición, generalmente refleja una oclusión coronaria total o subtotal. Siendo el pilar fundamental del tratamiento de estos pacientes la reperfusión inmediata mediante una angioplastia primaria, o si no es posible realizarla dentro de los tiempos recomendados, llevar a cabo una reperfusión farmacológica administrando con terapia fibrinolítica.
- b) El SCASEST, se presenta en forma de dolor torácico, pero sin elevación persistente del segmento ST en el ECG, pudiendo presentar cualquier

cambio electrocardiográfico que puede incluir elevación transitoria del segmento ST, descenso persistente o transitorio del segmento ST, inversión de las ondas T, aplanamiento de las ondas T o incluso presentar un ECG normal. A su vez, dentro del SCASEST podemos encontrarnos dos subtipos según el mecanismo fisiopatológico subyacente:

- 1) IAMSEST cuando se produce una necrosis de miocardiocitos.
- 2) Angina inestable cuando existe isquemia miocárdica sin daño celular.

En un pequeño grupo de estos pacientes con SCASEST se puede presentar como isquemia miocárdica en curso, caracterizada por uno o más de los siguientes: episodios de dolor torácico recurrente, descenso marcado del ST en el ECG, insuficiencia cardiaca o inestabilidad eléctrica o hemodinámica. En estos casos, es necesario llevar a cabo una coronariografía urgente y revascularización si está indicado.

2.2. IAMCEST

A. Estrategia de reperfusión: Mecánica o Farmacológica

Un IAMCEST está causado por la oclusión trombótica aguda completa de una de las arterias coronarias epicárdicas, que se produce en la mayoría de los casos por la rotura de una placa aterosclerótica previa que expondrá al torrente sanguíneo su núcleo lipídico desencadenando la cascada de activación de la agregación plaquetaria y activando la cascada de la coagulación con la consiguiente trombosis del vaso^{15,16}.

Debemos de iniciar inmediatamente las distintas estrategias de tratamiento, como la reperfusión mecánica o farmacológica, que está indicada en aquellos pacientes con diagnóstico de IAMCEST con síntomas de dolor torácico persistente u otro síntoma que indique isquemia miocárdica aguda junto con elevación del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas o con bloqueo completo de rama de nueva aparición¹⁷⁻¹⁹.

Según la teoría de la arteria abierta, la reperfusión rápida y precoz de la arteria relacionada con el infarto (ARI) se asocia con mejores resultados clínicos que la no reperfusión²⁰. De ahí que el tratamiento óptimo de los pacientes con IAMCEST incluya el tratamiento de reperfusión para conseguir una permeabilidad arterial coronaria completa, mantenida y lo más precoz posible, siendo crucial para disminuir la mortalidad y morbilidad de estos pacientes. De manera que el tratamiento de elección del IAMCEST es la reperfusión, ya sea farmacológica (trombolisis o fibrinólisis) o mecánica (angioplastia), habiendo demostrado reducir la mortalidad inherente a esta patología. Los factores que van a influir en la mortalidad son múltiples, pero es necesario destacar por su importancia y capacidad de corrección, el factor tiempo. Siendo importante corregir todo aquello que produzca una demora en la atención de estos enfermos¹⁷⁻¹⁹. Los mecanismos a través de los cuales la apertura de la ARI se relaciona con mejores resultados clínicos son la reducción del remodelado adverso del ventrículo izquierdo, preservación de la función del ventrículo izquierdo e incremento de la estabilidad eléctrica²⁰.

La fibrinólisis fue la primera estrategia de reperfusión de la que se disponía hasta el desarrollo de la angioplastia primaria. Actualmente, la fibrinólisis sigue vigente por su

amplia disponibilidad y su utilidad en el ámbito prehospitalario, si bien, como veremos a continuación, actualmente, el tratamiento de elección, siempre que esté disponible dentro de los plazos de tiempo adecuados, debe ser la angioplastia primaria. La utilización de los fármacos trombolíticos supuso un cambio sustancial en el tratamiento de los pacientes con IAM, pues demostraron conseguir una disminución del tamaño del infarto, con preservación de la función ventricular y reducción de la mortalidad²¹⁻²³. Posteriormente, surgió la angioplastia primaria y demostró su eficacia en este contexto en cuanto a disminución de mortalidad y preservación de la viabilidad miocárdica²⁴. Con la aparición de esta técnica surgió la polémica sobre cuál de las dos opciones terapéuticas es la más adecuada como tratamiento de reperfusión. En el estudio CAPTIM²¹ se comparaba la trombolisis extrahospitalaria con el traslado a un centro con angioplastia primaria y no se encontraron diferencias significativas en el objetivo primario combinado (muerte, reinfarto o ACV), con una tendencia no significativa hacia una menor mortalidad con trombolisis en aquellos pacientes con tiempo de evolución <2 horas²¹.

Sin embargo, diversos estudios y metaanálisis han demostrado la superioridad de la angioplastia sobre la trombolisis cuando se realiza en centros con experiencia y dentro de los tiempos recomendados, con una reducción de la mortalidad a los 30 días de aproximadamente un 2% y en la tasa de reinfartos de entre un 2 y un 5%²⁵.

Según las guías actuales, ante el diagnóstico de un paciente con SCACEST está indicada la reperfusión inmediata, siendo la estrategia de elección la angioplastia primaria (ACTP 1ª) en menos de 120 minutos y si se prevé que no es posible dentro de los tiempos recomendados, se debe administrar tratamiento fibrinolítico lo más

precozmente posible (menos de 10 minutos) y traslado inmediato a un centro con capacidad de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) para realizar angioplastia de rescate si la fibrinólisis no ha sido eficaz o bien angioplastia facilitada a las 24 horas si la fibrinólisis ha sido eficaz^{17,26,27} (Figura 7¹⁷).

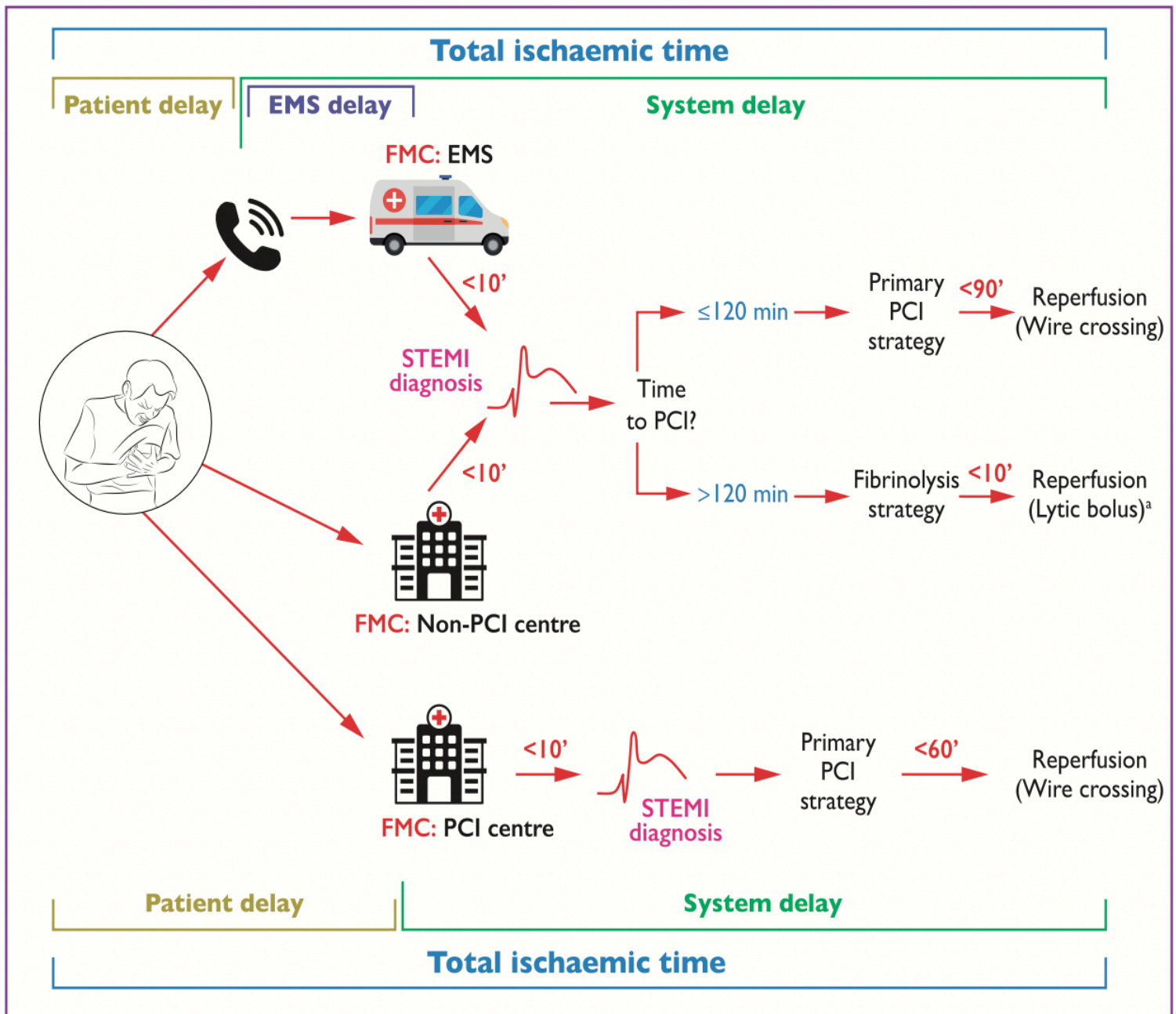


Figura 7: Modos de presentación, tiempos de isquemia y diagrama para la selección de la estrategia de reperfusión. EMS: Emergency Medical System, Sistema de Emergencias Médicas; FMC: First Medical Contact, Primer Contacto Médico; PCI: Percutaneous Coronary Intervention, Intervencionismo Coronario

Percutáneo; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction, IAMCEST infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El primer contacto médico del paciente y el consecuente diagnóstico de IAMCEST se puede producir mediante tres vías, una llamada del paciente al sistema de emergencias extrahospitalarias, en un centro hospitalario con capacidad para la realización de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) o en un centro sin ICP. La estrategia de reperfusión elegida dependerá del tiempo estimado desde el diagnóstico del IAMCEST hasta la reperfusión mediante angioplastia primaria (ACTP 1ª). Si se estima que el tiempo hasta la reperfusión mediante ACTP 1ª es mayor a 120 minutos (o 60 minutos si estamos en un centro con ICP) se llevara a cabo una estrategia de fibrinólisis. *Reproducido con permiso de Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal 2018;39(2):119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.*

B. Aspectos relacionados con la ICP

- i) Vía de acceso:** Se recomienda el acceso radial sobre el femoral por el menor riesgo de hemorragias, menor tasa de complicaciones vasculares y menor mortalidad^{17,28,29}.
- ii) Stents:** En el escenario de la ACTP 1ª en el IAM, la técnica de elección es la realización de angioplastia de ARI mediante el implante de stents farmacoactivos sobre la angioplastia con balón o el implante de stent metálicos convencionales, ya que han demostrado menor tasa de reinfarto, nueva revascularización del vaso responsable y reestenosis^{17,30,31}.
- iii) Tromboaspiración:** No se recomienda la aspiración sistemática del trombo que ocluye la ARI, pero habría que considerar la tromboaspiración en casos

con alta carga de trombo después de abrir la arteria con la guía coronaria o con un balón^{17,32,33}.

iv) Revascularización de la enfermedad coronaria multivaso:

Aproximadamente un 50% de los pacientes con IAMCEST presentan enfermedad multivaso. Está muy claro que siempre debemos revascularizar la ARI, sin embargo, en estos casos, la revascularización de las arterias no responsables del infarto (ANRI) siempre ha sido un tema conflictivo. Con la evidencia actual, se concluye que debe realizarse en un segundo procedimiento y antes del alta hospitalaria^{17,34-37}.

2.3. IAM evolucionados y revascularización

El infarto evolucionado (IAME) es aquel IAM que no ha sido reperfundido dentro de los tiempos recomendados ni de forma mecánica mediante angioplastia primaria ni de forma farmacológica mediante trombólisis, representando aproximadamente un tercio de los pacientes con IAMCEST³⁸.

La mejor estrategia terapéutica para estos pacientes no está claramente definida siendo un tema que genera controversia. En un paciente estable con una oclusión persistente de una ARI y después de haber superado el tiempo aceptado de potencial miocardio salvable, no está claro que la ICP aporte beneficio añadido al tratamiento médico óptimo (TMO) y reduzca el riesgo de eventos futuros.

Pequeños estudios observacionales, establecen que los mecanismos por los cuales la ICP tardía de una arteria ocluida relacionada con un infarto podría ser beneficioso en estos pacientes e incluyen, la reducción del remodelado adverso del

ventrículo izquierdo con preservación de la función ventricular³⁹⁻⁴¹, la estabilidad eléctrica²⁰ y la provisión de vasos colaterales a otros lechos coronarios para protección contra eventos futuros^{20,42}. La ICP tardía también tiene el potencial de causar daño por complicaciones relacionadas con el procedimiento, como la embolización distal de desechos aterotrombóticos que resultan en lesión miocárdica y pérdida de flujo colateral reclutable a otros territorios coronarios⁴³.

Posteriormente, se publicó un ensayo clínico que analiza la estrategia de ICP de rutina de la ARI en el IAME, es el Ensayo Clínico de la Arteria Ocluida (OAT Trial), publicado en la revista *New England Journal of Medicine* en 2006 por Hochman y cols⁴⁴. En este ensayo clínico se incluyeron pacientes estables, con datos de alto riesgo (oclusión proximal o FEVI < 50%), entre los 3 y los 28 días después de la oclusión de la ARI y fueron aleatorizados a ICP o TMO. Con el objetivo de analizar los eventos adversos en el seguimiento a los 3 años (compuesto de muerte, reinfarto o insuficiencia cardiaca NYHA IV). Se excluyeron pacientes insuficiencia cardiaca NYHA III-IV, shock cardiogénico, creatinina >2,5mg/dl, enfermedad de TCI o tres vasos o prueba de inducción de isquemia con datos de isquemia severa. Los pacientes fueron randomizados a ICP + TMO o TMO solo. Los autores concluyen que la revascularización tardía no aportaba ningún beneficio a estos pacientes a los 3 años de seguimiento en cuanto a muerte, reinfarto o insuficiencia cardiaca. Incluso parece observarse un incremento de la incidencia de reinfarto con la angioplastia coronaria percutánea. Los autores especulan que después de la ICP del vaso ocluido, se pierde la capacidad de reclutamiento precoz del flujo colateral, predisponiendo a estos pacientes a mayor riesgo de reinfarto si se produce una nueva oclusión⁴⁴.

Más adelante, a pesar de estos resultados, un grupo de investigadores apoyan la idea de la teoría de la arteria abierta y buscan explicaciones a los resultados obtenidos en el OAT⁴⁵. Establecen que a los cardiólogos intervencionistas se les permitió realizar ICP en las ARNI, de manera que >85% de los pacientes en el grupo de intervención presentaban una revascularización completa, situación que provocaría la regresión funcional de las colaterales existentes. Si en el seguimiento ocurriera una oclusión total de cualquiera de las 3 arterias coronarias (esperado en 5%-15% de los pacientes con síndromes coronarios agudos durante los primeros 1 a 2 años), el flujo colateral deteriorado predispondría a mayor daño miocárdico, lo que podría explicar los efectos negativos del estudio OAT, y que plantea la preocupante posibilidad de que la revascularización completa en pacientes con IAME puede conducir a mayores riesgos en los siguientes 1 a 2 años en caso de una nueva oclusión coronaria aguda. Por el contrario, la apertura tardía de la arteria culpable en pacientes con enfermedad coronaria multivaso, sin que todas las arterias estén permeables, puede tener resultados favorables⁴⁵.

3. CIRCULACION COLATERAL CORONARIA

3.1. Definición

La circulación colateral (CC) coronaria se define como la presencia de conexiones entre arterias coronarias epicárdicas cuya función es proporcionar flujo sanguíneo a un territorio miocárdico cuyo vaso de suministro principal está comprometido. La importancia hemodinámica de la CC coronaria radica en su papel fundamental en las estenosis coronarias ya que su principal función es prevenir la isquemia miocárdica. Hoy

en día, el conocimiento de la fisiología de la CC coronaria, su desarrollo y su capacidad funcional aún sigue siendo limitado¹⁰.

3.2. Contexto histórico

Las primeras descripciones de la CC coronaria en humanos se remontan a 1669. En ese año, Richard Lower, a partir de sus estudios en necropsias, describió la existencia de canales estructurales que funcionan como anastomosis que conectan las arterias coronarias entre sí¹⁰. Posteriormente, encontramos referencias de estas conexiones anastomóticas en estudios del siglo XVIII del anatomista suizo Albrecht Von Haller, quien en 1757 también describió la existencia de estas conexiones entre las arterias coronarias en su investigación de la circulación coronaria mediante técnicas de imagen en estudios post mortem¹⁰. En la primera mitad del siglo XX, se describió la CC en el escenario de la enfermedad coronaria. En 1912 James Herrik publica una teoría que aboga que gracias a estas conexiones es posible sobrevivir a una oclusión coronaria trombótica aguda¹⁰. En 1955, Baroldi y Scmazzonei junto con su grupo de cirujanos generales de Washington aportaron más datos acerca de estas estructuras^{46,47}. Este grupo de investigadores llevó a cabo un estudio anatómico sobre corazones humanos sanos mediante autopsias donde se definieron con más detalle estas estructuras. Describieron la presencia de vasos anastomóticos interconectores (VAI) del orden de micras de diámetro que conectan distintos segmentos de la misma arteria (VAI homocoronaria) o bien de arterias coronarias distintas (VAI heterocoronaria) como precursores de la CC. Estos VAI no son visibles en la coronariografía en condiciones normales, pero ante determinados estímulos se desarrollan, siendo el estímulo más potente la presencia de una estenosis

coronaria significativa que produce un gradiente de presión transanastomótico el cual desencadena el desarrollo de estos precursores dando lugar a la CC que si es visible en la coronariografía. Y establecieron así la primera hipótesis del desarrollo de la CC^{46,47} **(Figura 8)**.

Grandes avances en este campo ocurrieron en el siglo XX cuando se realizaron los primeros estudios in vivo. Inicialmente, en 1960, se llevaron a cabo estudios experimentales en animales, poniéndose de manifiesto las diferencias existentes entre especies (sección 1.3.4.A)⁴⁸⁻⁵⁰. Y posteriormente en humanos, de manera que entre 1970 y 1980 se realizaron las primeras evaluaciones in vivo de la CC coronaria durante procedimientos de cirugía cardíaca e ICP respectivamente (sección 1.3.4.B)^{12,51-53}.

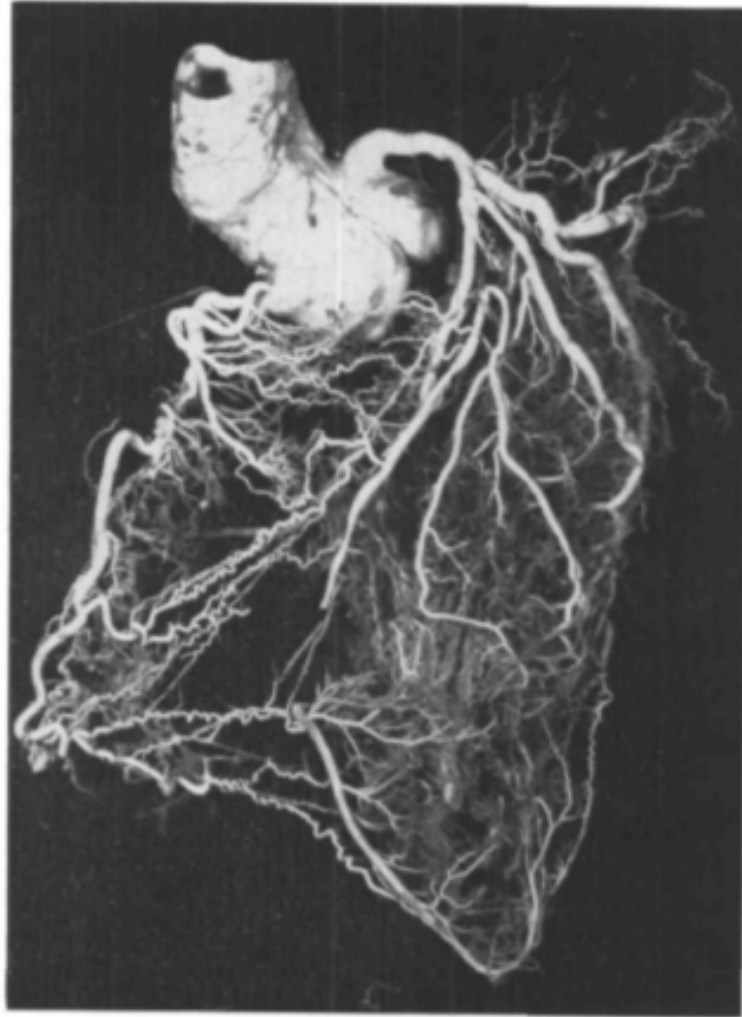


FIG. 5. A 62 year old male who died of cerebral hemorrhage; the anterior descending branch of the left coronary artery is interrupted at its origin and its distal third. The distal part, however, is injected through a large system of collateral vessels.

Figura 8: Imagen original de una pieza anatómica de la circulación coronaria humana del estudio de Baroldi y Scmazzone⁴⁷. La arteria DA está ocluida a nivel proximal y a nivel de tercio distal y se rellena a través de vasos colaterales. Extraído de Baroldi G, Mantero O, Scmazzone G. *The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. Circulation research 1956;4(2):223-9. DOI: 10.1161/01.res.4.2.223.*

3.3. Clasificación de la circulación colateral

En 1974, Levin elaboró la primera clasificación existente de la CC. Este investigador junto con su grupo de trabajo realizó una clasificación basándose en los distintos trayectos de la CC⁴⁶. Para ello, analizaron 200 coronariografías y ventriculografías de pacientes con enfermedad coronaria significativa (obstrucción >90%) y describieron 10 recorridos diferentes de la CC desarrollada en los casos de enfermedad de la arteria CD, 7 trayectos de la CC en los casos de enfermedad de la arteria DA y 5 trayectos de la CC en los casos de enfermedad de la arteria CX (**Figura 9**)⁴⁶.

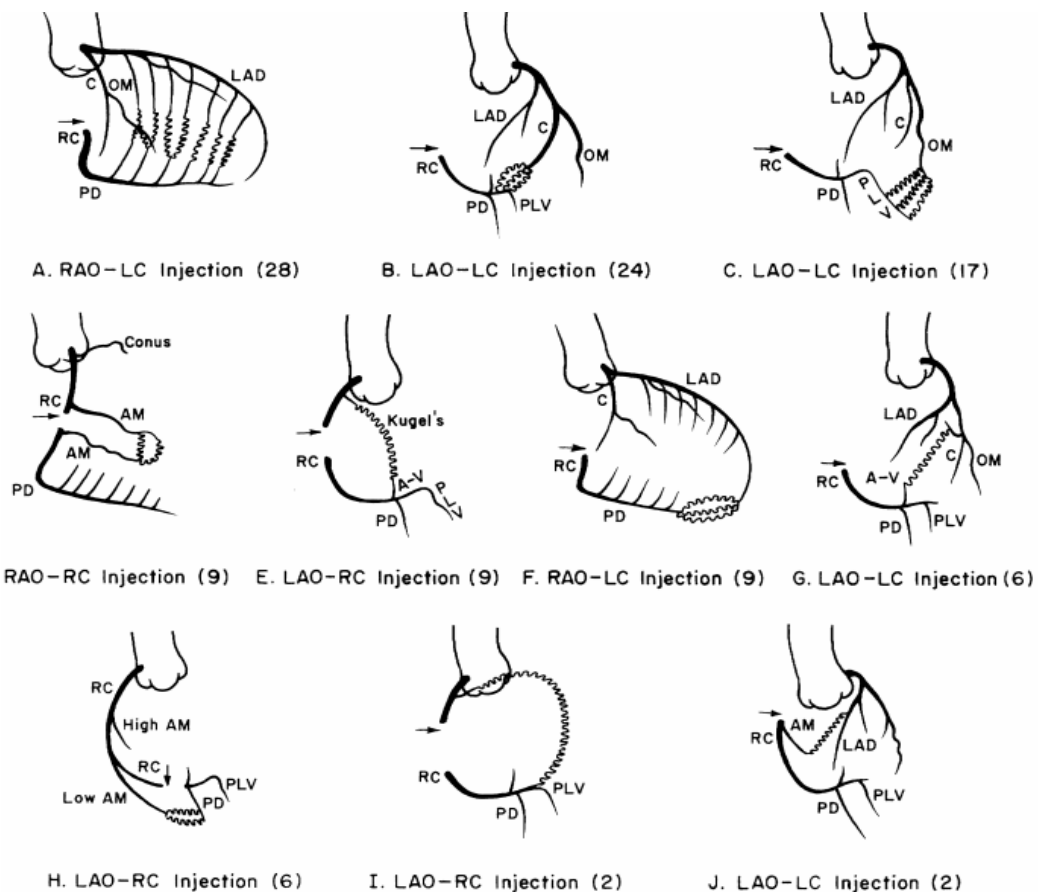


Figura 9: Clasificación de la CC según Levin basada en los distintos trayectos de los vasos colaterales⁴⁶.

Extraído de Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation.

Circulation 1974;50(4):831-7. DOI: 10.1161/01.cir.50.4.831.

Más tarde, surgieron dos clasificaciones que continúan vigentes en la actualidad, son las clasificaciones de Rentrop^{51,52} y la de Werner⁵⁴.

Una clasificación angiográfica de la CC y el tiempo necesario para el desarrollo de la CC fueron abordados inicialmente por el grupo de Rentrop y Cohen mediante estudios angiográficos en pacientes con IAM. Su primer trabajo fue publicado en 1985 y se trata de un estudio experimental que analiza cómo se modifica la CC durante una oclusión controlada de una arteria coronaria durante la realización de una coronariografía⁵¹. Incluyeron en su estudio a pacientes con enfermedad coronaria monovaso (DA o CD) significativa (estenosis >75%). Llevaron a cabo una cateterización bilateral, a nivel de la estenosis coronaria proceden a una oclusión completa de la arteria inflando un balón de angioplastia y con la arteria ocluida con el balón inflado, realizaban una inyección de contraste contralateral en el momento en el que aparecen síntomas o signos de isquemia o a los 90 segundos del inflado si estos síntomas o signos de isquemia no aparecen^{12,51}. Observaron que, en un alto porcentaje de pacientes con estenosis coronaria severa, el llenado colateral mejora en tan solo 60-90 segundos tras la oclusión completa de la arteria usando el balón. Analizaron el grado de desarrollo de la CC en este escenario y propusieron una clasificación en la que se evalúa la CC en función del relleno que proporcionan a la arteria epicárdica a la que facilitan flujo, siendo grado 0=no llenado, grado 1=relleno de ramas secundarias del vaso epicárdico al que nutren, grado 2=llenado parcial del vaso epicárdico y grado 3=llenado completo del vaso epicárdico⁵¹ (**Figura 10⁵⁵ y tabla 1**).

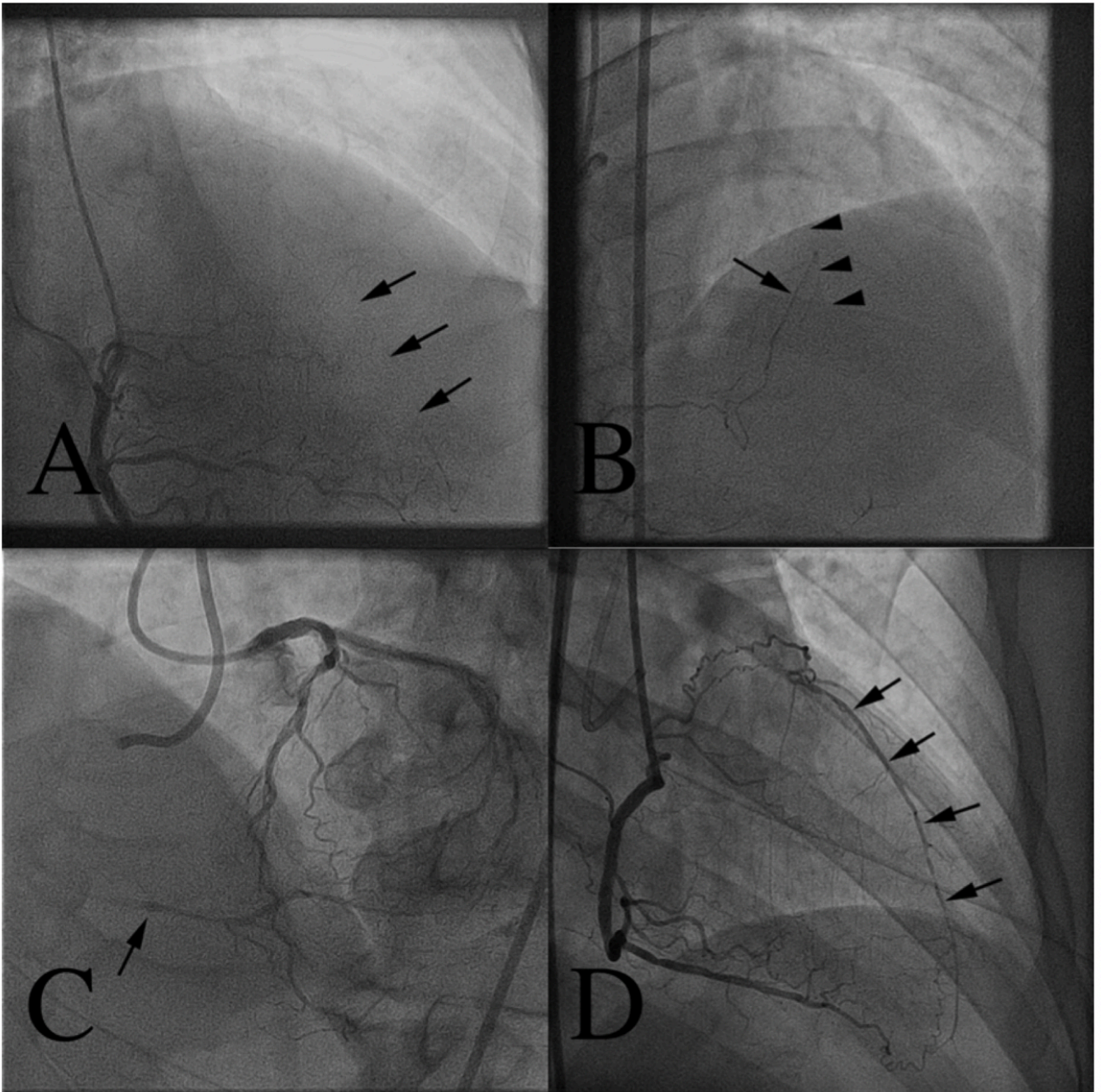


Figura 10: Clasificación de Rentrop de la Circulación Colateral. A: Colaterales Rentrop grado 0, Oclusión crónica de la arteria DA sin colaterales visibles (flechas) de la arteria CD (arteria donante). B: Colaterales Rentrop grado 1 (flechas) desde la CD hacia la arteria DA (puntas de flecha). C: Colaterales Rentrop grado 2 desde la DA hasta la CD con relleno distal del vaso (flecha). D: Colaterales Rentrop grado 3 desde la CD con relleno completo de la DA que presenta una oclusión crónica proximal. *Reproducida de Vo MN, Brilakis ES, Kass M, Ravandi A. Physiologic significance of coronary collaterals in chronic total occlusions. Can J Physiol Pharmacol 2015;93(10):867-71. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0498.*

En la misma línea de investigación destaca el grupo de Werner y cols, cuyo trabajo se remonta a 2003⁵⁴. Este grupo de investigadores llevaron a cabo una nueva clasificación de la CC en la cual se analiza el diámetro de la CC propiamente dicha visualizada mediante angiografía y diferencian CC0 que son colaterales no continuas, CC1 colaterales continuas finas ($\leq 0.3\text{mm}$) y CC2 colaterales continuas del tamaño de una rama lateral ($\geq 0.4\text{mm}$) y CC3 colaterales de $>1\text{mm}$ (esta última categoría de CC se acuñó más adelante y no estaba incluida en la descripción original) (**Figura 11, 12 y tabla 1**)⁵⁴.

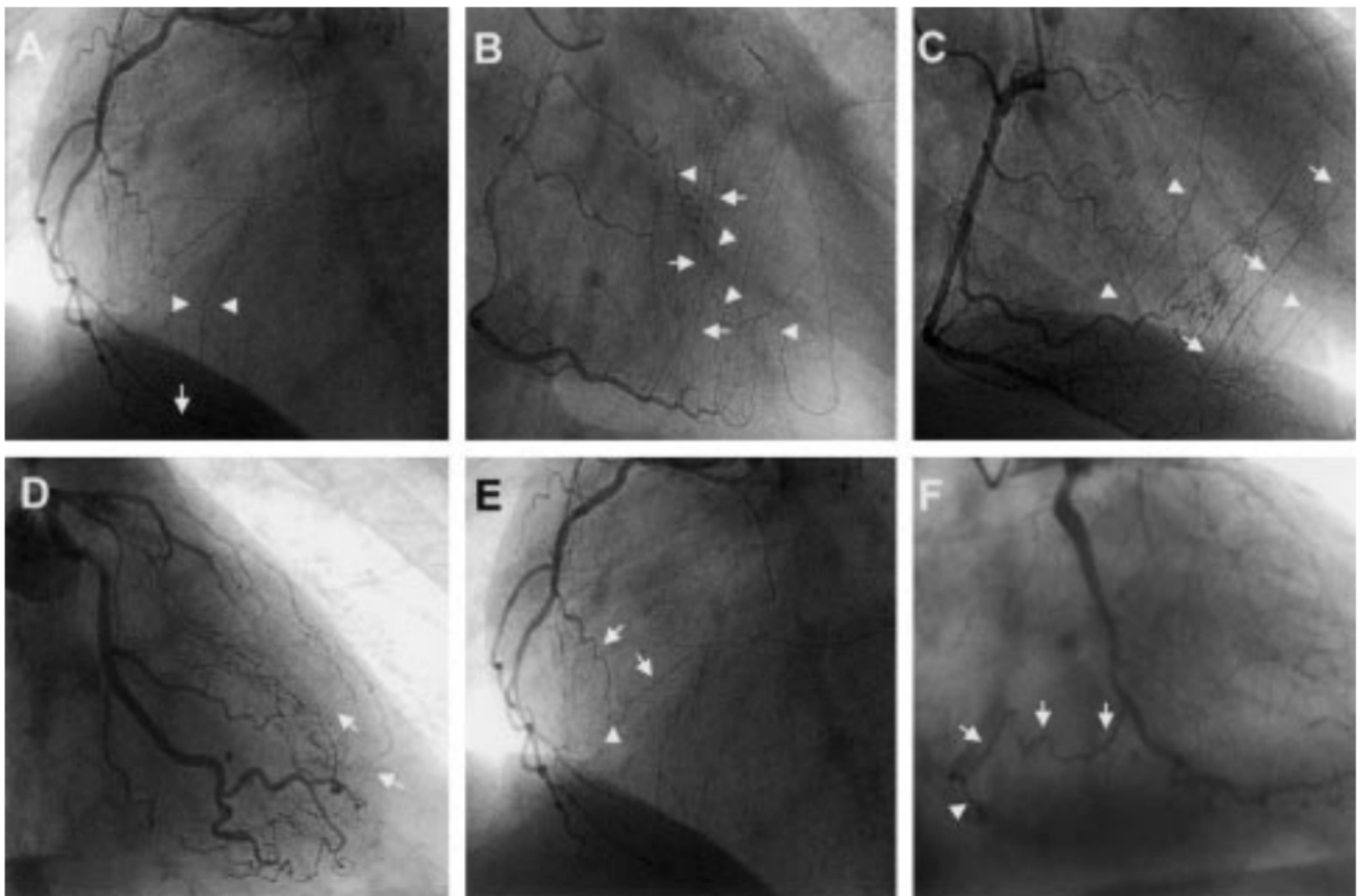


Figura 11: Estudio angiográfico original del investigador Gerald S. Werner⁵⁴. A, Colaterales discontinuas CC0 de arteria CD hacia arteria DA. B y E, Colaterales continuas tipo CC1 de arteria CD hacia arteria DA. C, Colaterales continuas tipo CC2 de arteria CD hacia arteria DA. D, Colaterales continuas tipo CC1 de arteria CX hacia arteria DA. F, Colaterales continuas tipo CC2 de arteria CX hacia arteria CD. *Extraído de*

Werner GS, Emig U, Mutschke O, Schwarz G, Bahrmann P, Figulla HR. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions: a serial assessment by intracoronary pressure and Doppler recordings. *Circulation* 2003;108(23):2877-82. DOI: 10.1161/01.CIR.0000100724.44398.01.

Tabla 1: Clasificación de Rentrop y de Werner de la Circulación Colateral

Clasificación de Rentrop⁵¹	
0	No relleno del vaso por colaterales
1	Relleno de ramas secundarias del vaso epicárdico al que nutren
2	Relleno parcial del vaso epicárdico
3	Relleno completo del vaso epicárdico
Clasificación de Werner⁵⁴	
CC0	Colaterales no continuas
CC1	Colaterales continuas finas ($\leq 0.3\text{mm}$)
CC2	Colaterales continuas del tamaño de una rama lateral ($\geq 0.4\text{mm}$)
CC3	Colaterales de $>1\text{mm}$

Werner y su equipo de investigadores compararon su nueva clasificación con las existentes (Rentrop y Levin). Y el principal objetivo fue analizar cuál de ellas se relaciona mejor con la función colateral en una oclusión coronaria incluyéndose las de tipo oclusión coronaria crónica total (CTO). Realizaron una evaluación angiográfica de la CC para obtener los siguientes parámetros: grado de desarrollo de la CC según la clasificación Rentrop (Rentrop 0 a 3), trayecto de la CC según la clasificación de Levin en una versión simplificada (colateral septal, intra-arterial, epicárdica proximal, epicárdica distal) y el diámetro de la CC en tres grados según la clasificación de Werner. Los autores concluyen que la valoración de la CC mediante los grados Werner-CC tiene relevancia clínica, ya que, la CC0 parecen ser formas rudimentarias y las CC2 son formas más maduras y son las que primero se reclutan en una reoclusión⁵⁴.

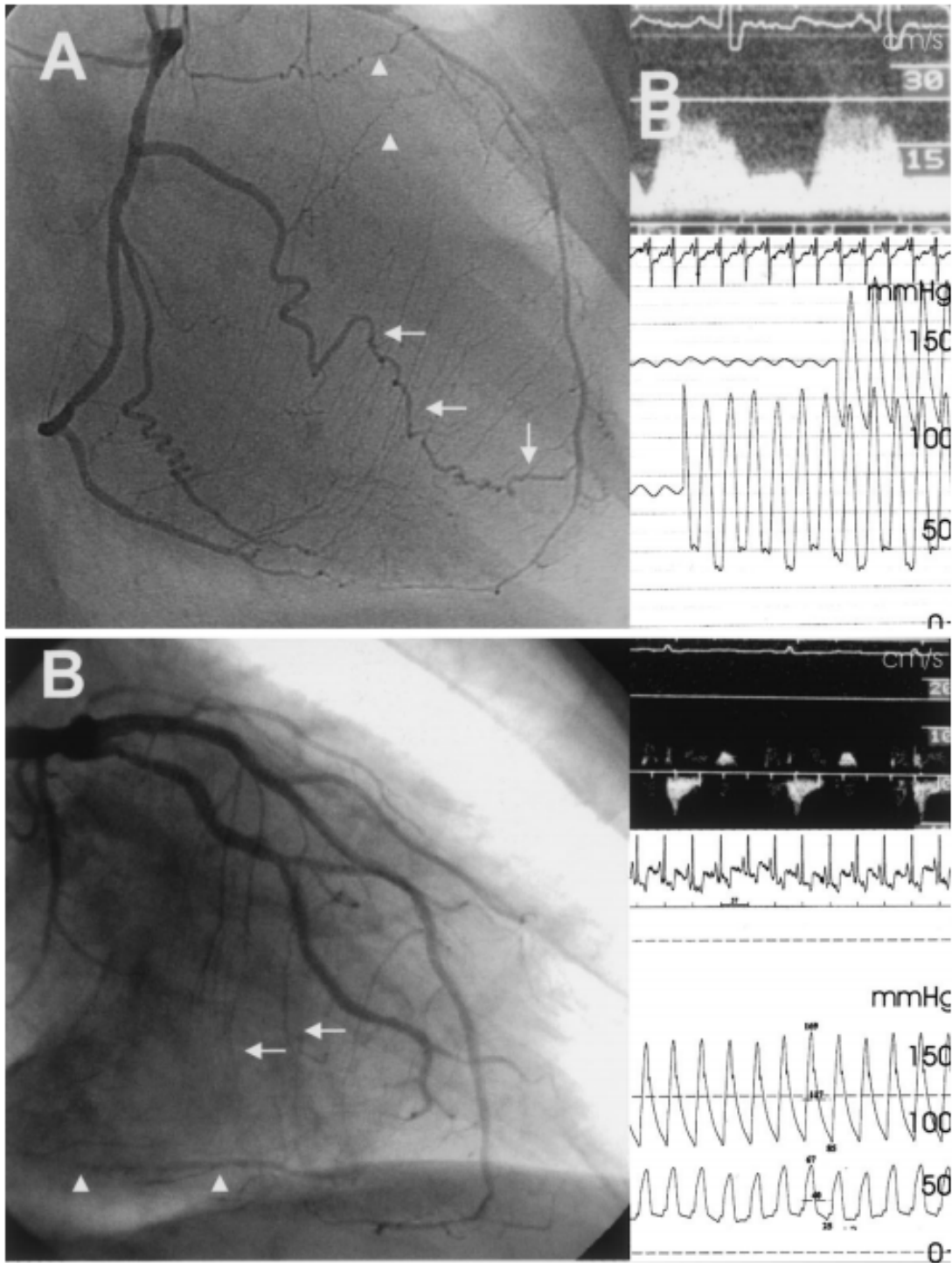


Figura 12: Estudio angiográfico original del investigador Gerald S. Werner y medición de presión en Aorta y presión distal a una oclusión coronaria crónica total (OCT) ⁵⁴. A, paciente con OCT de arteria DA con colaterales procedentes de arteria CD (flechas: colaterales tipo CC2, puntas de flecha: colaterales tipo CC1). B, paciente con OCT de arteria CD con colaterales procedentes de la arteria DA (flechas: colaterales tipo CC2, puntas de flecha: Vaso distal de la arteria CD que se rellena a través de colaterales.

Extraído de Werner GS, Emig U, Mutschke O, Schwarz G, Bahrmann P, Figulla HR. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions: a serial assessment by intracoronary pressure and Doppler recordings. Circulation 2003;108(23):2877-82. DOI: 10.1161/01.CIR.0000100724.44398.01.

3.4. Estudios experimentales en animales

Los estudios experimentales de la CC coronaria comenzaron en los años 60 usando modelos animales. De estos estudios, se obtuvo gran cantidad de información sobre la circulación coronaria y la CC aunque poniéndose de manifiesto las enormes diferencias existentes entre las distintas especies y más aún con la CC humana, como consecuencia, ninguno de estos modelos animales es extrapolable al corazón humano^{48-50,56,57}.

Los primeros estudios publicados datan del año 1960 resultado del trabajo de un grupo de investigadores liderados por Schaper. Llevaron a cabo sus estudios de CC coronaria sobre modelos animales en los que provocaban una oclusión coronaria artificial para estimular el desarrollo de la CC. Fueron los primeros en observar las diferencias entre especies, siendo el cerdo la especie con menor presencia de CC coronaria y los perros tenían un gran desarrollo de CC⁴⁸⁻⁵⁰.

En esta misma línea, Maxwell y colaboradores, dirigieron sus esfuerzos a profundizar en el estudio de la CC coronaria en animales. En sus estudios, procedían a ligar la arteria DA, la arteria CX o ambas, e inyectaban microesferas marcadas con radionúclidos a nivel intraauricular para posteriormente detectar la actividad de los trazadores en el territorio miocárdico dependiente de estas arterias ocluidas.

Observaron que hacia el territorio isquémico se producía una perfusión procedente de flujo retrógrado en cuestión de segundos. Cuantificaron la radioactividad en el territorio isquémico como el porcentaje de actividad con respecto al territorio no isquémico. Compararon este valor entre especies observándose un amplio espectro de grados de CC coronaria (**Figura 13**)⁵⁷.

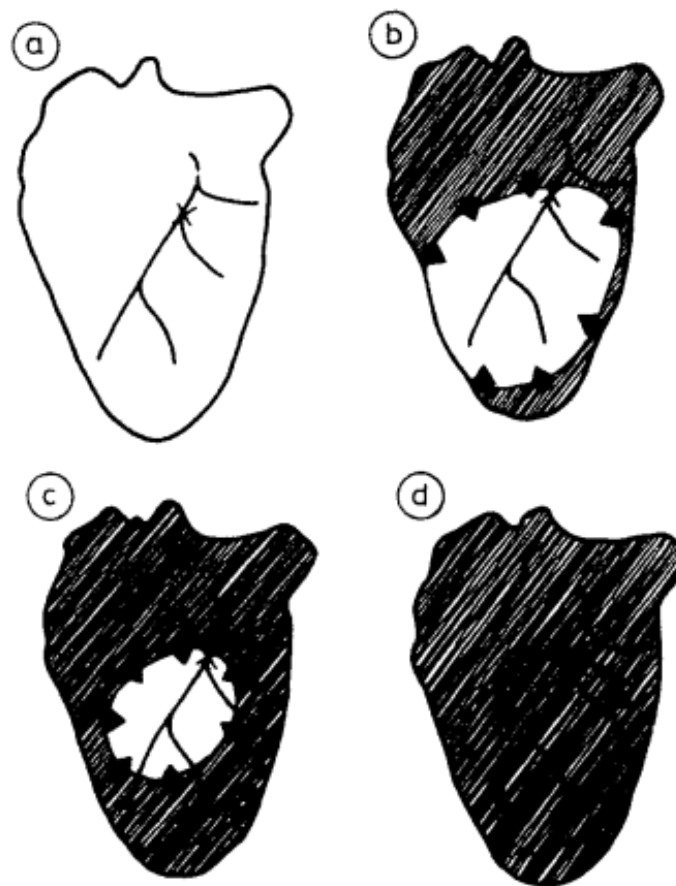


FIG 4 *Distribution of blue dye in the isolated perfused guinea pig heart (anterolateral aspect). The point of ligation is marked with a cross, shading represents the presence of blue dye on the myocardial surface, the perfusion bed of the LAD is shown by the dotted lines, and the direction of the movement of dye is shown with arrows. (a) time 0 s; (b) 0.5 s; (c) 0.7 s; (d) 1.0 s after dye injection.*

Figura 13: Diagrama original de las observaciones del investigador Maxwell⁵⁷. Corazón de un conejillo de indias con arteria DA ligada (marca cruz). Se observa como el miocardio del territorio de la arteria DA se tiñe del trazador gracias al flujo que le llega a través de colaterales. Extraído de Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial

ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction.

Cardiovascular research 1987;21(10):737-46. DOI: 10.1093/cvr/21.10.737.

3.5. Anatomía de la circulación colateral

Actualmente, sabemos que existen dos tipos de vasos coronarios que actúan como sistemas colaterales, es decir, como estructuras interconectoras o anastomóticas: las colaterales de tipo capilar y las colaterales epicárdicas. Las de tipo capilar corresponden a la microcirculación coronaria, se desarrollan por un mecanismo llamado angiogénesis y se caracterizan por ausencia de músculo liso en su pared y tener distribución subendocárdica en forma de plexos. Las colaterales epicárdicas, forman la CC propiamente dicha, se desarrollan a partir de arteriolas preexistentes a través de un mecanismo de arteriogénesis y se caracterizan por su mayor calibre, presentar capa muscular y tener una distribución epicárdica¹⁰⁻¹².

A su vez las colaterales epicárdicas se dividen en superficiales y profundas (**Figura 14**)⁵⁸. Las colaterales superficiales se encuentran en la interface entre territorios arteriales, son menos numerosas y de un diámetro entre 20-200 μm . Se localizan en la pared anterior del ventrículo derecho constituyendo ramas conectoras entre las arterias DA y CD, en el surco interventricular posterior constituyendo ramas conectoras entre las arterias CD y CX y en el ápex constituyendo ramas conectoras entre las arterias DA con CD y CX. Las colaterales profundas son más numerosas y de mayor calibre (100-300 μm). Son las colaterales del tipo septales que discurren por el septo interventricular y conectan la arteria DA con la arteria CD o CX y son las que preferentemente se utilizan en el abordaje retrógrado de las oclusiones crónicas (**Figura 15**)⁵⁹.

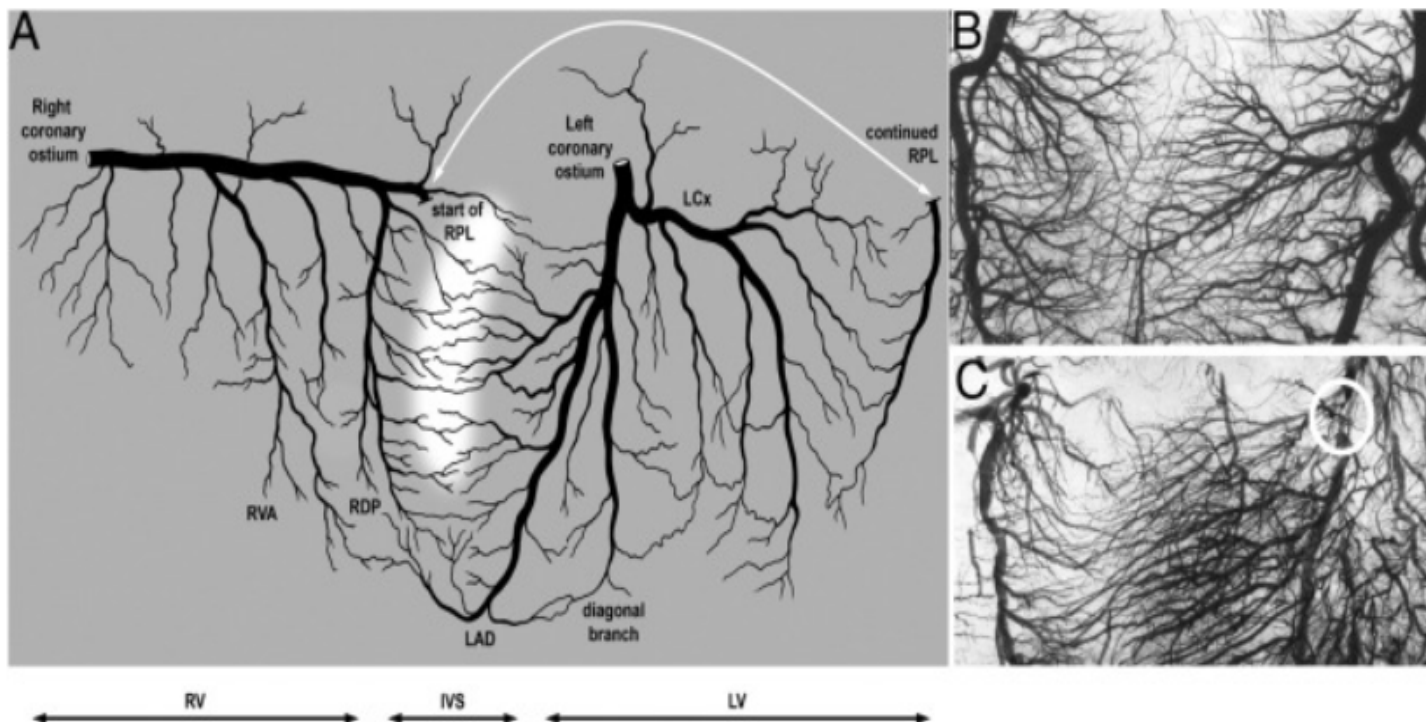


Figura 14: Distribución anatómica de vasos colaterales preexistentes en el corazón⁵⁸ (A) Distribución anatómica de vasos colaterales preexistentes en el corazón. El tabique interventricular (IVS) (área resaltada) es de especial interés, mostrando una gran cantidad de vasos colaterales. (B) Angiografía post-mortem que muestra vasos colaterales preexistentes en ausencia de enfermedad arterial coronaria. (C) Crecimiento de vasos colaterales en presencia de obstrucción de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) (círculo blanco). LCx = arteria circunfleja izquierda; LV = ventrículo izquierdo; RDP = arteria descendente posterior; RPL = arteria posterolateral derecha; RV = ventrículo derecho; RVA = arteria ventricular derecha. *Reproducido con el permiso de van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Fulton WF. A critical review of clinical arteriogenesis research. J Am Coll Cardiol 2009;55(1):17-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.058.*

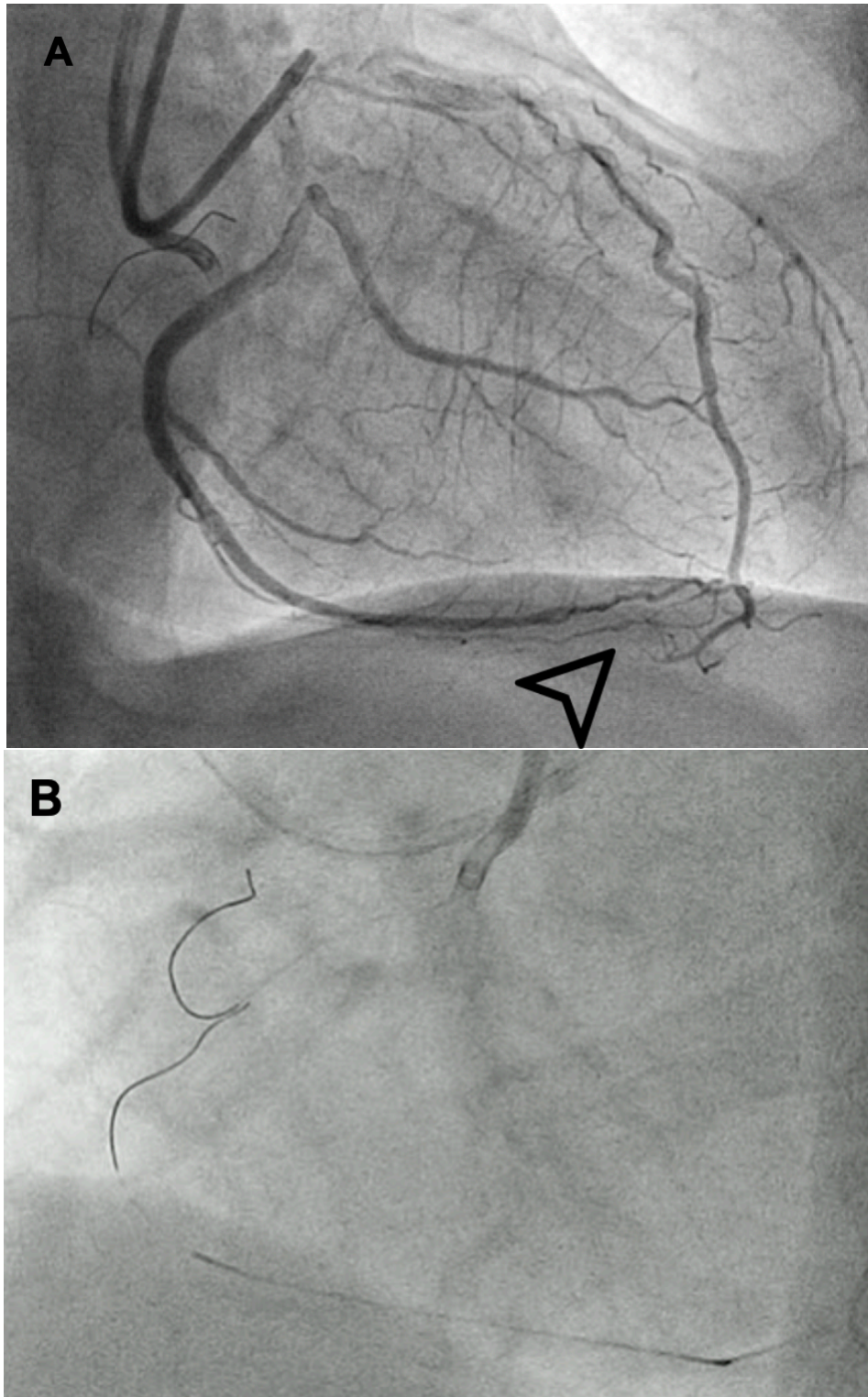


Figura 15: Abordaje retrógrado de una oclusión coronaria crónica de la arteria coronaria derecha. A. Se aprecia colateral tipo epicárdica (punta de flecha) de pequeño calibre no tortuosa procedente de la arteria CX-OM (Rentrop 1, CC2). B. A través de la colateral se avanza una guía coronaria hacia la arteria CD para conseguir cruzar la oclusión crónica por vía retrograda.

3.6. Desarrollo de la circulación colateral: La arteriogénesis

Se conocen tres mecanismos a través de los cuales se produce la formación de vasos: vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis. La vasculogénesis es el proceso de desarrollo vascular que ocurre durante la embriogénesis. La angiogénesis es el proceso de brotación y crecimiento capilar típicamente promovido a través de la expresión de factores de crecimiento vascular. Siendo la arteriogénesis el principal mecanismo implicado en la formación de la CC humana^{10,11,58}.

Hace poco más de 50 años Fulton publicó el primero de los estudios sobre la CC coronaria en el corazón humano usando angiografías post mortem de alta resolución⁶⁰. Estos estudios confirmaron la presencia de vasos colaterales entre los diferentes territorios vasculares del corazón humano sano normal y demostraron que el diámetro de estos vasos colaterales preexistentes aumentaba tras una oclusión coronaria. Esto constituye la base del concepto de arteriogénesis, que es el desarrollo de arterias colaterales de gran calibre a partir de una red preexistente, en respuesta a una enfermedad arterial oclusiva (**Figura 16**)⁶⁰.

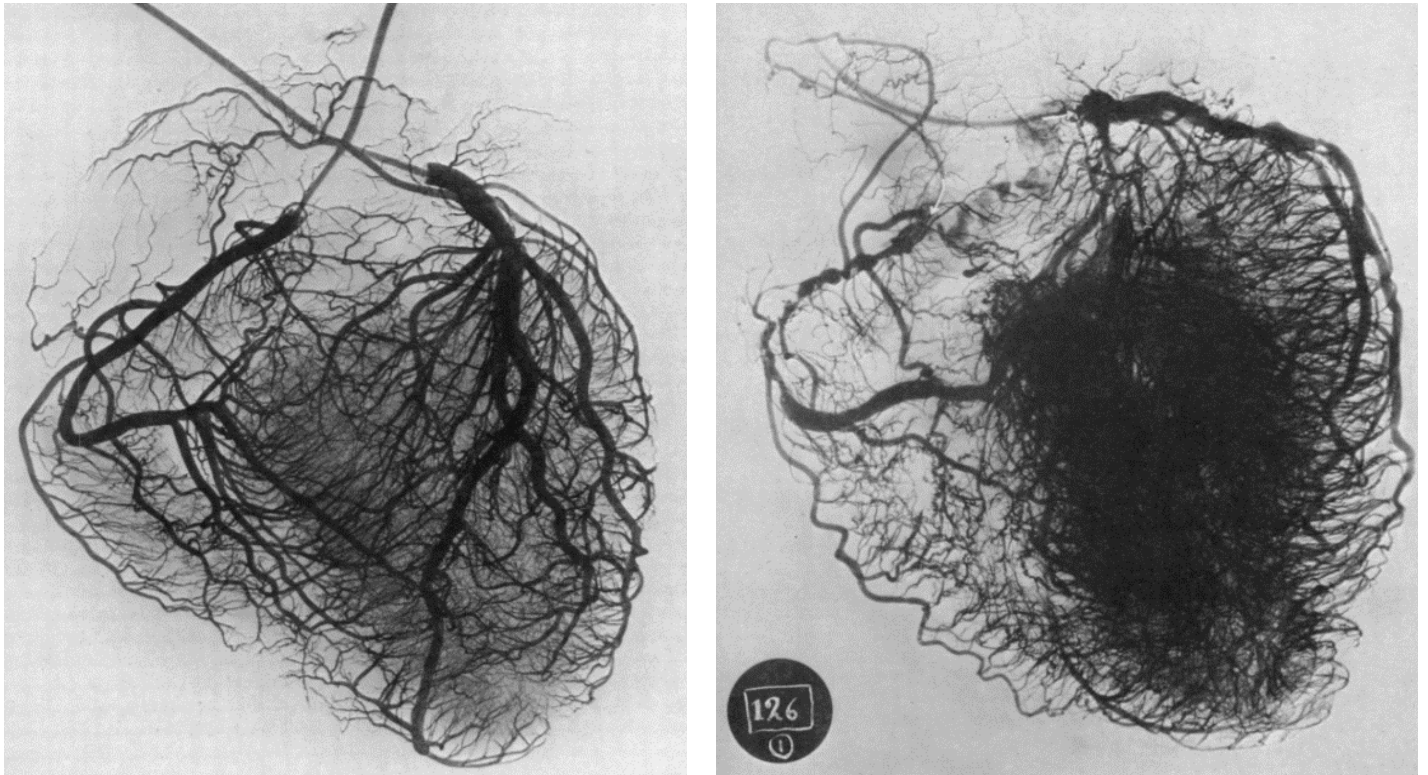


Figura 16: Angiografías post mortem del original de Fulton⁶⁰. En la imagen de la derecha se muestra el árbol coronario completo en ausencia de enfermedad coronaria. En la imagen de la izquierda podemos observar el patrón vascular resultado de la isquémica miocárdica crónica caracterizado por un gran desarrollo de vasos colaterales. *Extraído de Fulton WF. Chronic generalized myocardial ischaemia with advanced coronary artery disease. British heart journal 1956;18(3):341-54. DOI: 10.1136/hrt.18.3.341.*

La arteriogénesis es el mecanismo de formación de la CC humana que ocurre durante una oclusión coronaria. Este mecanismo no implica creación de nuevos vasos, sino que consiste en reclutamiento de conexiones interarteriales preformadas impulsadas por el gradiente de presión que se desarrolla cuando el vaso nativo está ocluido y está mediado por la liberación de determinados factores de crecimiento y otras moléculas, si bien las bases moleculares y celulares que desencadenan este proceso continúan sin ser completamente conocidas. En este proceso, vemos tanto la

aparición de nuevas conexiones grandes como la desaparición de las de menor diámetro (fenómeno de poda)^{11,58,61}.

La introducción de la coronariografía permitió evaluar la CC coronaria en los pacientes in vivo. Los primeros estudios clínicos se basaron en la documentación angiográfica de arterias colaterales visibles espontáneamente. Fueron realizados por Rentrop⁵¹ quien además demuestra elegantemente en sus estudios que la visualización de la CC depende fundamentalmente del gradiente de presión. En estos estudios, la arteria receptora se ocluía con un balón y utilizando un catéter se inyectaba contraste sobre la arteria donante y se ponía de manifiesto un reclutamiento de colaterales. En la mayoría de los pacientes, las arterias colaterales, que están ausentes durante las condiciones iniciales, se hacen evidentes durante la oclusión coronaria con balón de la arteria receptora. Estas arterias colaterales se denominan colaterales reclutables **(Figura 17)**⁵¹.

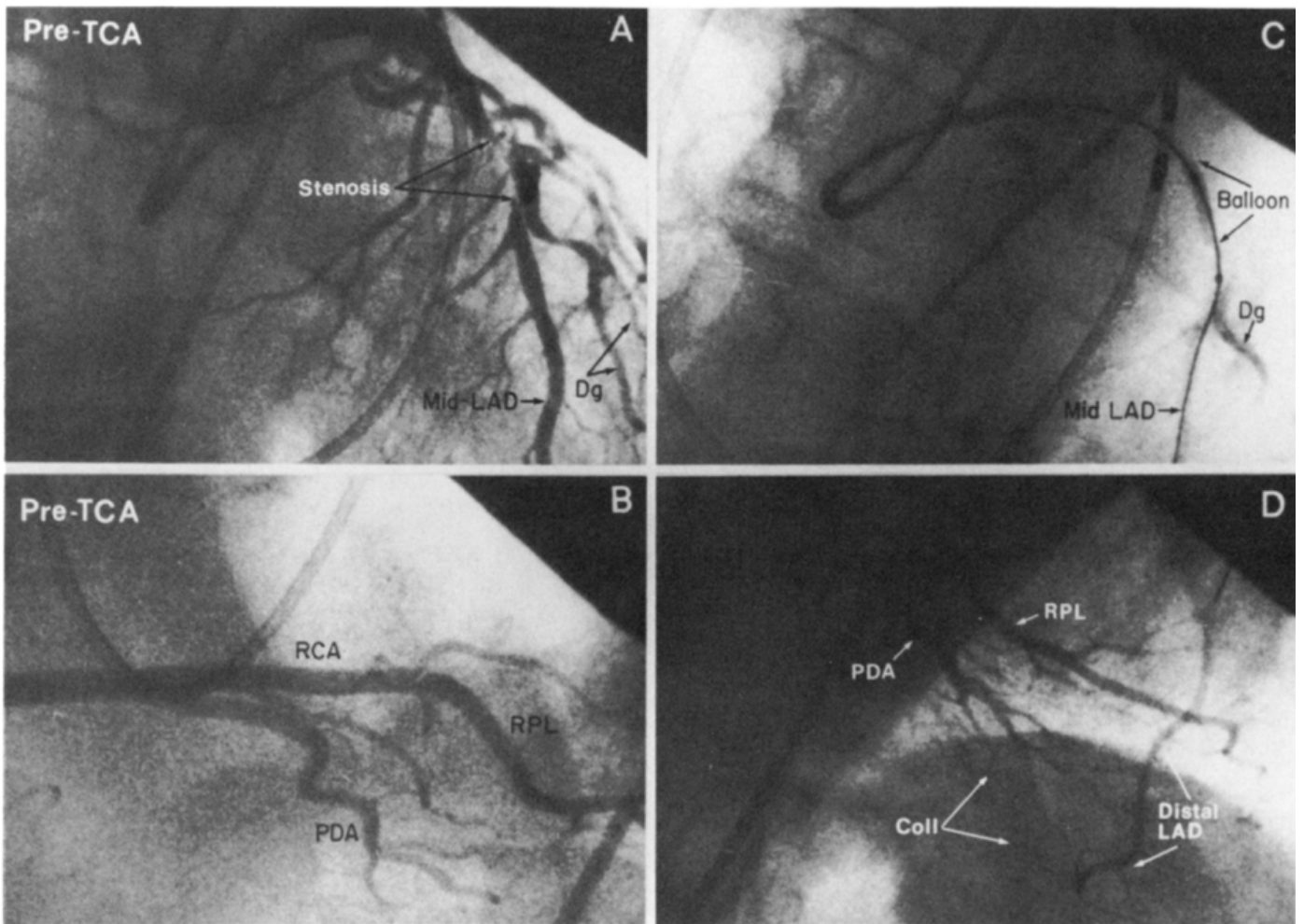


Figura 17: Estudio angiográfico original del investigador Peter Rentrop⁵¹. A, observamos una estenosis severa (>90%) en la arteria DA en su segmento proximal. B, arteria CD sin lesiones y sin CC (Rentrop 0). C, oclusión arterial completa con balón a nivel de la lesión. D, desarrollo de CC Rentrop 3 desde la arteria CD hasta la arteria DA que rellenan de forma completa dicha arteria. *Extraído de Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 1985;5(3):587-92. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80380-6.*

Posteriormente, en 1989 publicaron un segundo trabajo⁵² resultado de su intento de dar respuesta a la incógnita del tiempo necesario para el desarrollo de la CC. Para ello, llevaron a cabo estudios angiográficos seriados en pacientes con IAM en los

que no se revascularizó la ARI y observaron que comenzaban a aparecer colaterales en la primera o segunda semana después del evento agudo⁵².

Una visión más clínica puede derivarse del estudio de la arteria ocluida (OAT), en el que los pacientes entre los 3 y los 28 días después de una oclusión relacionada con un IAM, fueron asignados al azar para revascularización o tratamiento médico⁴⁴. En el subestudio angiográfico los resultados fueron la existencia de CC Rentrop 0-1 en más del 80% de los pacientes estudiados en una mediana de 10 días después del evento agudo, mientras que Rentrop 2 se observó en menos del 20%⁶². En comparación con oclusiones coronarias crónicas totales de más de 3 meses, donde observamos Rentrop 3 en aproximadamente el 80% de los pacientes⁵⁴. Ante estos resultados concluyeron que se tarda unos 3 meses en alcanzar la plena capacidad de función colateral.

Por tanto, este fenómeno de reclutamiento arterial suele tardar varias semanas, de manera que las primeras colaterales son visibles a las dos semanas tras una oclusión coronaria y se tarda unos tres meses en alcanzar la plena capacidad de la función colateral reclutable después de una oclusión aguda^{44,51,52}.

Sin embargo, es conocido que, por mecanismos aun no esclarecidos, en un 20% de la población este reclutamiento de CC puede producirse de manera precoz e incluso inmediata en el contexto de una oclusión coronaria aguda^{52,54,61,63}. Los primeros en describir este importante hallazgo fueron Werner y cols.^{10,54}. Este grupo de investigadores, durante la oclusión con balón de una arteria no enferma, midieron la presión distal al sitio de oclusión y observaron que, en aproximadamente el 20% de estos sujetos experimentales, la presión distal a la oclusión era superior al 25% de la presión

arterial. Esto proporcionó una tolerancia isquémica prolongada a la oclusión del balón y demuestra la existencia de reclutamiento inmediato^{10,54}.

No fue hasta finales del siglo XX, cuando gracias a los avances en el campo de la bioquímica molecular, aparecieron las primeras conclusiones sobre los mecanismos moleculares y celulares implicados en los procesos de angiogénesis y arteriogénesis⁶¹. En ambos mecanismos se necesitan de factores de crecimiento. Por un lado, en la angiogénesis se produce una brotación capilar donde el Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) desempeña un papel fundamental. Y, por otro lado, en la arteriogénesis, como se precisa del desarrollo de una nueva capa muscular, es el Factor de crecimiento fibroblástico (FGF) quien desempeña un papel importante⁶¹.

Pioneros en este campo fueron el investigador Fujita y sus colaboradores⁶⁴, quienes detectan concentraciones notablemente aumentadas de FGF en el líquido pericárdico de pacientes con angina inestable. Más adelante, gracias a los avances biomédicos, se demostró la relación entre la isquemia y los factores de crecimiento mediante el uso de técnicas de detección y cuantificación de ARNm mediante hibridación de transferencia Northern convencional. Ante una situación de isquemia aguda transitoria, se detecta de forma rápida y transitoria la presencia de VEGF siendo el principal factor implicado en la angiogénesis mediante brotación de las colaterales capilares. Por otro lado, en los estados de isquemia crónica la expresión de FGF se produce a través de la activación de macrófagos. Con estos hallazgos se asienta la idea de que la isquemia regional es el principal estímulo para el desarrollo de la CC, siendo el miocardiocito isquémico el principal inductor de estos factores de crecimiento^{58,61,64}.

La teoría más reciente sobre el desarrollo de la CC establece que las citoquinas en la fase inicial del IAM desempeñan un papel vital en la inducción del desarrollo de la CC⁶⁵. En el IAM por una oclusión coronaria aguda, se desencadena una tormenta de citoquinas estimulada por la hipoxia. Los efectos de esta respuesta inflamatoria son deletéreos para el miocardio, pero hay una serie de citoquinas cardioprotectoras que favorecen el crecimiento de la CC y entre las que se incluyen VEGF, MCP-1 y TGF- β . El proceso de angiogénesis de la CC en el seno del IAM es un proceso complejo donde los principales estímulos son la hipoxia de las células endoteliales (CE) y las fuerzas de cizallamiento resultado de la dificultad para el flujo sanguíneo coronario por la oclusión trombótica existente. Ambos estímulos favorecen la liberación de citoquinas por las CE, como el MCP-1 y VCAM-1, quienes activan y atraen las células inmunitarias. Además, las CE producen MMP (metaloproteasas de la matriz) que degrada la matriz circundante y VEGF (Factor de crecimiento de fibroblastos) que favorece la angiogénesis. Las CE migran de la pared vascular original y forman brotes que van creciendo por migración y proliferación sostenida de las CE estimulada por las citoquinas. Las células de músculo liso vascular (VSMC) también se activan y proliferan estimulados por las citoquinas, y rodean la generando la capa externa de los nuevos vasos sanguíneos. Los fibroblastos también se integran en las paredes de los nuevos vasos sanguíneos y secretan fibras de colágeno para formar la matriz pericelular y aumentar la ramificación de la circulación colateral⁶⁵. Este complejo mecanismo se simplifica de manera esquemática en la **figura 18**.

The process of angiogenesis in coronary collateral circulation

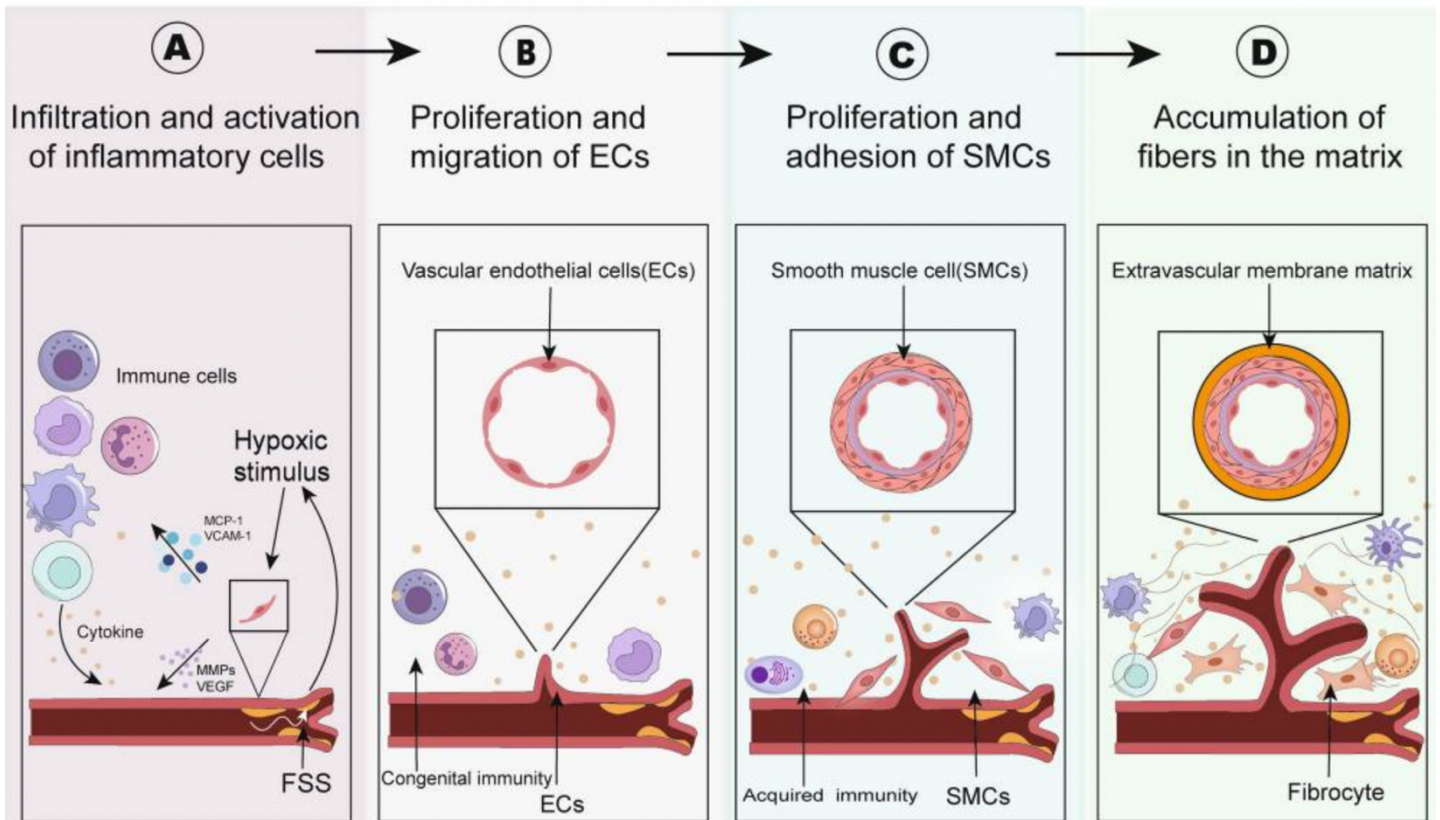


Figura 18: Formación de la CC en el IAM. A: Una oclusión coronaria genera hipoxia de las células endoteliales (CE) y fuerzas de cizallamiento (FSS) provocadas por la dificultad para el flujo sanguíneo desencadenándose una respuesta inflamatoria. B: Las CE de la arteria coronaria proliferan y migran formando brotes vasculares. C: Las células musculares proliferan y se adhieren a la pared vascular. C: Alrededor de los nuevos vasos colaterales se genera una nueva matriz extracelular. Reproducido con el permiso de He W, Chen P, Chen Q, Cai Z, Zhang P. *Cytokine storm: behind the scenes of the collateral circulation after acute myocardial infarction. Inflamm Res* 2022;71(10-11):1143-1158. DOI: 10.1007/s00011-022-01611-0.

3.7. Función de la circulación colateral

La función de la CC es prevenir la isquemia miocárdica presentando un papel fundamental en la cardiopatía isquémica que ha sido ampliamente analizado en la literatura científica^{54,63,66-69}.

Las primeras pruebas documentadas acerca de la función colateral datan en 1912 a manos de James Herrik's quien observó la posibilidad de sobrevivir a una oclusión coronaria aguda en presencia de anastomosis intercoronarias, asentando así, las bases de lo que posteriormente se ha reconocido ampliamente, que es el importante papel de la CC en la cardiopatía isquémica⁶⁶.

Posteriormente, surgieron varios estudios en humanos in vivo que tienen como denominador común la observación de la función colateral coronaria evaluada durante la oclusión de la arteria con balón^{54,63}.

Por un lado, el grupo de Seiler llevó a cabo un estudio mediante el cual analizó 100 arterias coronarias humanas y observó que aproximadamente la mitad de ellas tenía estenosis significativas en algún segmento coronario, sobre esas estenosis provocaban una oclusión completa con balón observando que gracias a las conexiones interarteriales inmediatamente reclutables (CC coronaria) se produjo una tolerancia isquémica prolongada a la oclusión de la arteria con balón⁶³.

Por otro lado, y siguiendo un enfoque diferente, el grupo del investigador Werner estudió la presencia y características de la CC de pacientes que presentaban una oclusión crónica total (OCT) antes de proceder a la revascularización de la misma. Observaron CC bien desarrollada en aproximadamente el 80% de los casos⁵⁴. Estos

pacientes fueron estudiados nuevamente 6 meses después de la revascularización. Los autores encontraron que, durante la reoclusión con balón en el sitio de la oclusión inicial, aproximadamente el 20% de los pacientes no desarrollaron angina, y que tenían inmediatamente una función colateral altamente reclutable⁵⁴.

Existe una diferencia interindividual en el desarrollo de la CC y es la capacidad de reclutamiento inmediato de estas conexiones arteriales preformadas, lo cual ocurre en un 20% de la población. La CC reclutada de forma precoz puede prevenir el desarrollo de un infarto de miocardio extenso en el caso de una oclusión coronaria aguda⁶⁷⁻⁶⁹. Y esto puede ser explicado por dos factores fundamentales: primero, la capacidad de reclutamiento precoz, y segundo, el curso temporal de la oclusión coronaria. Si la oclusión se desarrolla de forma aguda debido a la formación de un trombo oclusivo sobre una placa rota, el tiempo puede ser demasiado corto, y aún con conexiones arteriales preformadas, no se puede prevenir la necrosis miocárdica. Sin embargo, si la oclusión se desarrolla como la etapa final de la enfermedad arterial progresiva en una placa estenótica, el tiempo para el reclutamiento y la remodelación adicional de las colaterales será suficiente para prevenir cualquier necrosis⁶⁷⁻⁶⁹.

En la enfermedad coronaria por estenosis significativas, el estímulo para el desarrollo de la CC es el gradiente de presión a través de la estenosis y los factores predictores de la funcionalidad de la CC son el diámetro de la estenosis, la duración de la angina y la localización proximal de la estenosis. En el estudio de la angina estable, la presencia de la CC puede dar falsos negativos en el test de isquemia y en los estudios de perfusión. En las estenosis severas aparece angina cuando la CC es inadecuada por

aumento de la resistencia del vaso donante de la CC o por flujo inadecuado a través de la CC⁷⁰.

3.8. Evaluación invasiva de la circulación colateral en humanos:

Los estudios de la CC coronaria en humanos no se llevaron a cabo hasta la década de los 80, siendo la base de todos estos estudios el análisis angiográfico de la anatomía coronaria para evaluar la presencia y severidad de las estenosis coronarias y el grado de desarrollo de la CC coronaria si estuviera presente.

El estudio invasivo de la CC mediante la realización de un cateterismo cardiaco nos permite una evaluación morfológica de la circulación colateral coronaria, gracias a la coronariografía invasiva y fisiológica gracias al estudio funcional coronario mediante el empleo de guía de presión.

A. Estudio morfológico de la circulación colateral: Clasificación de Rentrop

El estudio morfológico de la CC se realiza mediante la angiografía coronaria que nos permite evaluar la CC según las clasificaciones de Rentrop, de Werner o de Levin, siendo la más extendida la de Rentrop por tratarse del método más fácil, rápido, y reproducible y, por ello, el usado en la mayoría de los estudios⁵¹.

El estudio angiográfico de la CC tiene la limitación de que para el ojo humano solo son visibles aquellas colaterales mayores de 0.1mm haciendo necesario para la evaluación completa administrar NTG o incluso inducir hiperemia máxima mediante adenosina intracoronaria.

Para la clasificación de las colaterales propuesta por Rentrop nos basamos en el relleno del vaso al que la CC nutre. RENTROP 0: No se visualiza en absoluto, RENTROP 1 se visualizan ramas secundarias o vaso muy distal, RENTROP 2: Se visualiza el vaso principal, RENTROP 3: El relleno es perfecto o casi perfecto por la CC. Además, en el estudio angiográfico podemos observar el concepto de aclaramiento colateral de contraste, término que hace referencia al tiempo de aclaramiento de contraste que es inversamente proporcional al desarrollo de la CC⁵¹.

B. Estudio fisiológico de la circulación colateral:

El estudio fisiológico de la función colateral se realiza de forma invasiva mediante el uso de una guía de presión intracoronaria o bien una guía doppler intracoronaria, que nos permiten la medida de la velocidad y la presión del flujo colateral y a partir de ellas cuantificarlo ⁷¹. Las medidas se hacen basalmente y tras inducir hiperemia máxima y con la arteria permeable y tras la oclusión con balón ^{72,73} **(Figura 19)**.

Measurement of coronary collateral function

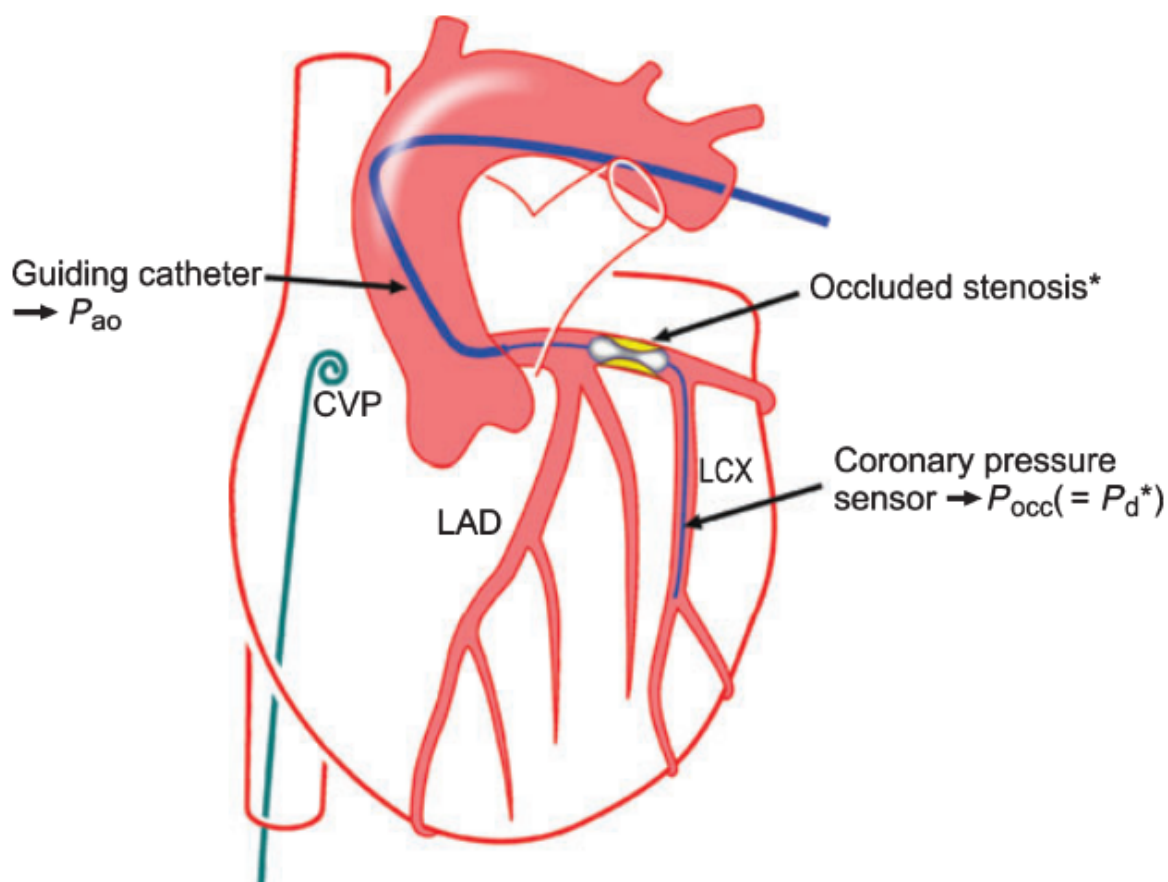


Figura 19: Esquema del estudio fisiológico de la CC¹². Pao=Presión en aorta. CVP=Presión venosa central. Pocc=Presión distal a la oclusión con balón. Reproducido con el permiso de Seiler C. *The human coronary collateral circulation. European journal of clinical investigation* 2010;40(5):465-76. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02282.

El primer investigador en llevar a cabo la técnica de la oclusión con balón para el análisis de las colaterales fue Rentrop⁵¹. Esta técnica se realiza ocluyendo con un balón de angioplastia una arteria epicárdica a nivel de una estenosis severa. Con ello, demostró que se produce un reclutamiento de la CC haciéndose visibles angiográficamente nuevas colaterales que no estaban presentes antes de la oclusión de la arteria y son las llamadas colaterales reclutables. Y, además, observaron que en los

pacientes con enfermedad coronaria monovaso y FEVI preservada existe un reclutamiento rápido (<90 seg).

En 1993, el investigador Piek, utilizando este método, observó que sobre la microcirculación se produce una respuesta vasodilatadora que conlleva un aumento de la velocidad del flujo colateral y una reducción de la resistencia vascular del lecho colateral y por tanto un incremento del flujo distal al lecho ocluido⁷⁴. Sin embargo, se ha observado que hasta en un 40% de los individuos se produce una reducción paradójica del flujo y es el denominado fenómeno del robo coronario⁵⁴.

Las características del flujo colateral fueron descritas por Yamada en 1995⁷⁵, quien establece que el flujo colateral es fásico, con una contribución claramente mayor durante la sístole, siendo diferente del perfil de flujo de la arteria coronaria nativa con una contribución diastólica más pronunciada⁷⁵.

En los últimos años, se han producido muchos avances en el campo de la fisiología coronaria fundamentalmente a manos de Nico Pijls y su grupo de investigadores⁷⁶. Todos estos conocimientos se han ido aplicando al campo de la CC, aunque el análisis es complejo y actualmente existen muchas lagunas.

Los parámetros de la función colateral que podemos obtener a través del estudio fisiológico de la misma son^{10,53,71,77,78}:

- La **Presión de enclavamiento colateral**: es la presión medida en la parte distal de la arteria tras ocluir la a nivel proximal con un balón y esa presión es la ejercida por la CC siendo un marcador de la función colateral^{71,78}. Fue descrita por primera vez en 1987 por Meier junto con su grupo de investigadores en sus

estudios en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a angioplastia. Midió la presión de enclavamiento coronaria durante la angioplastia y se encontró que una presión oclusiva media distal = 30 mmHg puede predecir el desarrollo de colaterales espontáneamente visibles o reclutables⁷⁸.

- **Velocidad de flujo colateral (CVF)**: Medida de la velocidad del flujo coronario distal a la oclusión de la arteria.
- El **índice de flujo colateral derivado de la presión (CFI_p)** es la ratio entre la presión proximal de la arteria y la presión medida distal a la estenosis tras la oclusión con balón. Se considera CC funcional cuando $CFI_p \geq 0.3$. Es sinónimo de reserva de flujo colateral (CFVR)⁵⁸. Una manera equivalente de obtener este índice es a través de las velocidades (CVF) y se denomina **índice de flujo colateral derivado de la velocidad (CFI_v)**. Se calcula como el ratio entre la velocidad del flujo distal (CVF) a la estenosis tras la oclusión con balón (Voccl) y la velocidad distal a la estenosis con la arteria permeable (Vnoccl), de manera que, $CFI_v = Voccl/Vnoccl$ ¹². Se considera CC bien desarrollada cuando $CFI_v \geq 0.25$.
(Figura 20).

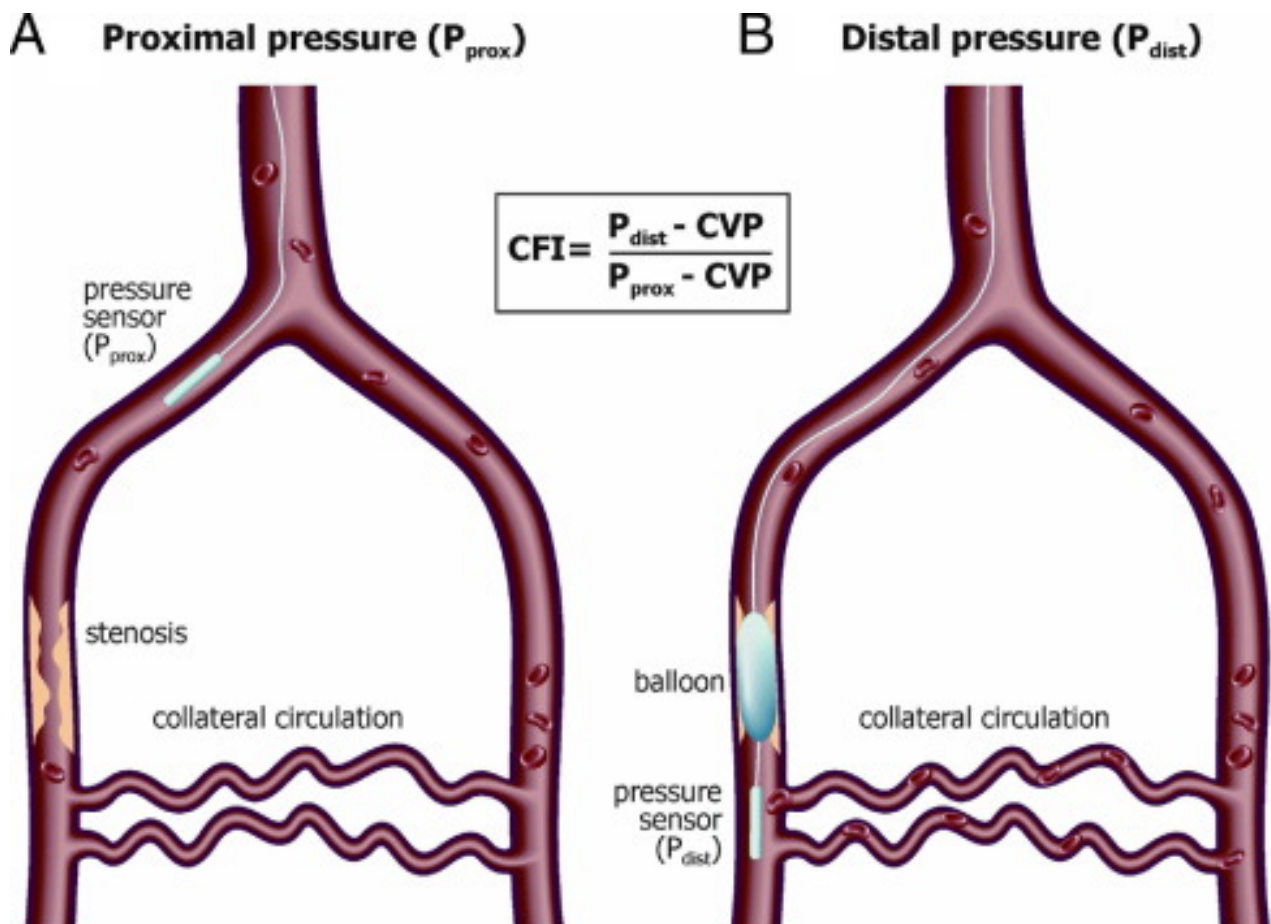


Figura 20: Medida del CFI⁵⁸ : A) Presión coronaria medida antes de la estenosis (P_{prox}), B) presión distal a la estenosis medida tras la oclusión completa con balón (P_{dist}). El CFI se calcula la fórmula de la caja. Presión venosa central (CVP) normal es de 5 mmHg. Una CC muy bien desarrollada presenta un CFI de 1. Reproducido con permiso de van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Fulton WF. A critical review of clinical arteriogenesis research. *J Am Coll Cardiol* 2009;55(1):17-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.058.

- La **reserva de flujo colateral (CFVR)** es la ratio entre el CFV en hiperemia máxima y CFV basal. Un valor de CFV CFVR < 2 en ausencia de estenosis epicárdica severa indica disfunción microvascular⁷¹.
- El **índice de resistencia colateral (R_{coll})** ($\text{mmHg}^{-1} \text{S}^{-1}$) es la relación entre el gradiente de presión a través de las colaterales y la CFV durante la oclusión con

balón de la arteria epicárdica. Es inversamente proporcional a la función colateral⁷¹.

- **Flujo colateral (Qc)⁷⁹**

Varios de estos índices han demostrado tener importante valor pronóstico. Los parámetros Qc/Qn (flujo máximo de perfusión miocárdica) y Pd/Pa son los que han demostrado valor pronóstico en los estudios, de manera que, Qc/Qn >0.28 y Pd/Pa >0.3 indican buena protección colateral y bajo riesgo de eventos isquémicos tras la angioplastia exitosa¹⁰.

4. PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL CORONARIA EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

Una visión clínica del papel de la CC coronaria puede derivarse de los estudios en los que se analizan el impacto pronóstico de la CC^{17,19,62,70,80-83}. En los últimos años, el papel de la CC en el contexto de la cardiopatía isquémica ha sido objeto de estudio y a día de hoy aún no está del todo aclarado.

4.1. Efecto de la circulación colateral en la cardiopatía isquémica crónica

Se conoce que, en enfermedad coronaria crónica estable, la presencia de buena CC reclutada precozmente (BCCRP) se asocia a una reducción de la mortalidad de hasta un 36%^{54,83}.

En 2010, Reglieli, fue el primero en demostrar que la presencia CC actúa como factor pronóstico en el desarrollo de eventos cardiovasculares⁷⁰. Parte de la premisa de que la CC constituye una respuesta adaptativa endógena en la cardiopatía isquémica tanto aguda como crónica ejerciendo un papel protector contra la isquemia. Y demostró que aquellos pacientes con CC visible angiográficamente tienen menos incidencia de eventos en el seguimiento (IAM, angina estable o necesidad de revascularización coronaria percutánea o quirúrgica) y, por tanto, es un factor pronóstico que ejerce un efecto protector frente a futuros eventos cardiovasculares. Su presencia no se relaciona con la carga de enfermedad coronaria pero su efecto protector es más reducido en pacientes con alta carga de enfermedad⁷⁰.

4.2. Efecto de la circulación colateral en el IAM

En el IAM su papel es controvertido, siendo objeto de debate si la presencia de BCCRP aporta beneficio alguno. Por un lado, hay estudios que indican que reduce al área de infarto y mejora el pronóstico^{69,80,81,84}. Pero, por otro lado, no son pocos los estudios que indican que no aporta beneficio alguno^{82,85-87}.

Por un lado, encontramos los estudios que demuestran un papel positivo de la CC, de manera que, la existencia de BCCRP hacia la ARI en el contexto de un IAM sometido a revascularización urgente, se ha relacionado con un efecto beneficioso en términos de reducción del área de infarto, obstrucción microvascular, prevención en la formación de aneurismas ventriculares⁸⁸ y mejor FEVI^{81,84}. Se ha visto una menor incidencia de shock cardiogénico en los pacientes con BCC^{89,90}. Además disminuye el

alargamiento del QT producido como consecuencia de la isquemia y por tanto, se reduce el riesgo de arritmias fatales consecuencia del QT largo⁸³. Se asume que el papel protector de la CC bien desarrollada es gracias a la suma de todos estos efectos, aunque el mecanismo exacto no está claro.

Elsman, en 2004, analizó la influencia de la presencia de CC desarrollada precozmente hacia la ARI en los pacientes con IAM que son tratados mediante ICP⁸⁴. Este estudio muestra que en pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia temprana (<6h del inicio del dolor), la presencia de CC bien desarrollada (Rentrop 2-3) precozmente hacia el territorio de la ARI se relaciona con efectos beneficiosos. Los endpoints analizados fueron el área de infarto determinada por los niveles de enzimas de daño miocárdico y vieron que el área infartada según esta evaluación era menor (solo resultó significativo en la afectación de la arteria DA). Además, observaron menor clase Killip y menor necesidad de balón de contrapulsación intraórtico (BCIAo), lo que indica mejores condiciones hemodinámicas pre y postintervencionismo.

En la misma línea, Desch y su grupo de investigadores, publicaron en 2009 los resultados de su trabajo⁸¹. Este grupo de científicos realizaron un estudio sobre una población de 235 pacientes con IAMCEST de <12h de evolución con BCCRP visible en la angiografía antes de la reperfusión para analizar si esta CC se relaciona con beneficios en cuanto a área infartada, obstrucción microvascular (OM) y FEVI medidas por resonancia magnética cardíaca (RMC). La evaluación de la OM mediante RMC se evaluó mediante el realce temprano y tardío de gadolinio. La OM medida por RMC o el “no-reflow” angiográfico es un fenómeno de inadecuada perfusión y daño microvascular en el área infartada y puede ocurrir incluso cuando el flujo epicárdico se recupera. Este

estudio pone de manifiesto: Primero, la presencia y extensión de la OM medida por RMC es significativamente menor en pacientes con CC bien desarrollada de forma precoz. Segundo, el análisis enzimático (CK) muestra menor grado de infarto en pacientes con CC bien desarrollada. Tercero, a los 6 meses de seguimiento se observa una tendencia a menor incidencia de eventos adversos cardíacos mayores, pero sin llegar a la significación estadística. En conclusión, a este estudio podemos decir que en los pacientes con IAMCEST con buena CC desarrollada de forma precoz antes de la angioplastia presentan un efecto protector sobre la microcirculación.

Posteriormente, este grupo de investigadores en 2010 publican sus resultados sobre el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, por ver si la CC en pacientes con IAMCEST tiene impacto en el mismo⁸⁰. Analizan la incidencia de muerte, reinfarto no fatal y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE: muerte o reinfarto no fatal). Con sus resultados apoyan que la CC tiene un efecto beneficioso en el pronóstico. Ya que, los investigadores concluyen que la presencia de BCCRP antes de la revascularización de los pacientes con IAMCEST se relaciona con una mayor supervivencia a largo plazo y menos riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores. Un dato observado es que en las primeras horas del IAMCEST la isquemia existente por el cese del flujo coronario anterógrado es altamente tolerable y el flujo aportado por la CC no es de gran importancia. Sin embargo, la CC alcanza gran importancia ante tiempos de isquemia prolongados (más 6h) desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión ya que proporcionan flujo a la microcirculación fundamental para preservar el miocardio.

Sin embargo, por otra parte, no son pocos los estudios que han puesto en entredicho estos resultados al no encontrar beneficio alguno^{82,85-87}.

Por un lado, Antonucci publica en 2002 los resultados de su trabajo sobre la relación entre CC y los resultados en pacientes con IAMCEST que son sometidos a angioplastia primaria en menos de 6h del inicio de los síntomas⁸⁵. Los resultados de su estudio muestran que, a los 6 meses, los pacientes con CC presentaron menor mortalidad que los pacientes sin CC (4% vs 9%, $p=0.011$) mientras que no hubo diferencias en la incidencia de reinfarto, revascularización de vaso diana ni reestenosis angiográfica. En el análisis multivariante la presencia de CC no se relacionó de forma independiente con los resultados clínicos ni del procedimiento, por tanto, la CC no es un factor protector en los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP en menos de 6h del inicio de los síntomas.

El estudio ACUITY, un importante ensayo clínico no logró confirmar que la presencia de CC tuviera un papel beneficioso en los pacientes con un SCA⁸⁶. En este estudio, liderado por Meier y publicado en 2013, observaron que la presencia de CC visible en pacientes con un SCA sometidos a angioplastia no mostraba beneficios en cuanto a mortalidad, reinfarto y necesidad de revascularización del vaso diana al año de seguimiento.

El estudio a más largo plazo es un estudio reciente del grupo de Hara y cols, publicado en 2016, en el que se evalúa la mortalidad a lo largo de 5 años en pacientes con el IAMCEST por oclusión completa aguda de una arteria coronaria⁸². Los autores del estudio concluyen que la presencia de CC de fase aguda Rentrop 1 y 2 se asoció con una menor mortalidad intrahospitalaria y a los 5 años, pero este hallazgo solo resultó

significativo en pacientes con enfermedad monovaso sin cardiopatía isquémica previa y, por tanto, podemos suponer que el efecto beneficioso está en relación con la enfermedad poco grave de estos pacientes y no por la presencia de CC.

Por otro lado, y en consonancia con estos resultados, en 2017, un grupo de investigadores españoles, Hernández y colaboradores, analizan el impacto de la CC presente antes de la reperfusión por angioplastia primaria en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con IAMCEST⁹¹. El objetivo primario del estudio es evaluar el impacto de la CC en la mortalidad total y como objetivos secundarios evaluar la mortalidad cardiovascular y un combinado de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, reinfarto, revascularización del vaso diana y cirugía de revascularización coronaria) tras una mediana de seguimiento de 864 días. Los autores del estudio concluyen que, la presencia de buena CC antes de la angioplastia primaria no se asoció a mejor pronóstico de los pacientes en cuanto a eventos clínicos. Establecen la explicación de que, aunque se haya visto en estudios previos que la presencia de CC atenúa la isquemia y reduce el área de infarto en la fase aguda pero también podría indicar un marcador de isquemia crónica y de cardiopatía más evolucionada que condicionara un peor pronóstico a largo plazo.

4.3. Efecto de la circulación colateral en el IAM evolucionados

Actualmente en la era de la angioplastia primaria, el papel de la CC en el IAM puede verse influenciado por el efecto de la revascularización precoz, siendo una situación muy poco estudiada el papel de la CC en pacientes con IAMe que no ha sido revascularizado dentro de las primeras 24 horas. Este podría ser el escenario ideal para poner de relieve el efecto positivo de la CC, ya que, en esta situación, el papel de la CC no se ve influenciado por el enorme y de sobra conocido efecto de la revascularización coronaria en el pronóstico.

Hasta la fecha el único estudio sobre el papel de la CC en el IAM es un subanálisis angiográfico del ensayo clínico OAT⁶². Sin embargo, como se discutirá ampliamente en la discusión, este subanálisis, que tiene importantes sesgos de selección, llegó a la conclusión de que la presencia de CC no ejerce ningún efecto beneficioso en el IAM. Desde este trabajo que fue publicado hace más de una década no han aparecido nuevas líneas de investigación sobre el papel de la CC en el IAMe.

Con nuestro estudio pretendemos ofrecer nuevos datos sobre el papel de la CC en el IAMe y para ello buscaremos evitar los sesgos de selección del estudio OAT y evitar el muy relevante factor de confusión que este escenario significa la revascularización precoz en el contexto del IAM mediante la selección exclusivamente de pacientes con IAMe no revascularizado dentro de los tiempos recomendados.

SEGUNDA PARTE

OBJETIVOS Y MÉTODOS

CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. Justificación

Actualmente, aún existe un debate no resuelto sobre si la BCCRP en el contexto del IAM proporciona beneficio pronóstico a los pacientes o no. Existe gran discordancia en la evidencia en la literatura científica disponible hasta la fecha. Algunos estudios concluyen que la BCCRP en el escenario del IAM consigue mejorar al pronóstico de los pacientes al disminuir mortalidad y/o morbilidad^{69,80,81,84}, sin embargo, otros estudios no han podido demostrar este efecto beneficioso de la BCRPP^{82,85-87}.

Hay un aspecto importante a considerar a la hora de valorar el efecto de la BCCRP en la fase aguda del infarto, y que ha sido poco tenido en cuenta en estudios previos, y es el efecto de la reperfusión temprana¹⁷⁻²⁴. Es conocido y ampliamente demostrado que la revascularización precoz (dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas) tiene una enorme influencia favorable en el pronóstico de los pacientes que sufren un IAM, de manera que el impacto que la CCRP pueda ejercer por sí misma en el pronóstico de los pacientes que sufren un IAM, puede verse muy influenciada por el efecto de la angioplastia primaria y la reperfusión inmediata en el IAM. Por este motivo, y para subrayar el efecto de la BCCRP sin el significativo efecto que la revascularización precoz ejerce, planteamos un estudio con una estrategia novedosa, que no ha sido realizada hasta la fecha. Nos proponemos analizar el efecto de la BCCRP en pacientes que se presentan con un IAME de más de 24 horas desde el inicio de los síntomas y que no han sido revascularizados dentro de este periodo de 24 horas y, por tanto, el papel de la BCCRP no se verá influenciada por el efecto de la revascularización precoz.

En nuestro estudio analizamos la CC en el IAME, cuál es su papel sobre la función ventricular y el impacto pronóstico que pudiera tener la CC bien desarrolla de forma precoz en el seno del IAME. Todo ello, mediante un estudio de investigación pragmático y eminentemente clínico.

2.Objetivos:

A) Objetivo primario:

- i. Evaluar el impacto de la BCCRP en el pronóstico de los pacientes tras un IAME no revascularizado en cuanto a MACE a los 12 meses definidos como mortalidad cardiovascular (MCV), trasplante cardíaco u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

B) Objetivos secundarios:

- i. Evaluar la mortalidad total y la MCV a los 12 meses de seguimiento en pacientes con IAME no revascularizado.
- ii. Describir las diferencias en cuanto a la forma de presentación del IAME no reperfundido en función de la presencia o ausencia de CC.
Centrándonos principalmente en tres aspectos:
 - a. Analizar las diferencias en las manifestaciones electrocardiográficas en ambas cohortes analizadas.
 - b. Analizar las diferencias en cuanto a daño miocárdico y función de ventrículo izquierdo.
 - c. Evaluar la incidencia de shock cardiogénico en el momento de presentación en el IAME no revascularizado.
- iii. Analizar la prevalencia de la BCCRP en los pacientes con IAME no revascularizado.

CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes

Se trata de un estudio observacional de cohortes, ambispectivo y multicéntrico en el que participaron el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

Desde enero del año 2008 hasta mayo de 2015, fueron incluidos de forma consecutiva un total de 231 pacientes con diagnóstico de IAME a los que se les realizó un cateterismo en el laboratorio de hemodinámica para valorar la circulación coronaria y detectar la ARI y el grado de CC que presentaban. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. Los pacientes fueron recogidos en los dos centros participantes, el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y el Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

Se seleccionaron aquellos pacientes mayores de edad con un IAME de >24h a los que se le realiza angiografía coronaria a partir de las 24h posteriores al inicio del dolor hasta los 35 días después del IAM, siendo incluidos en el estudio aquellos en los que se evidencia una oclusión completa de la ARI con ausencia de flujo anterógrado definido como flujo TIMI 0 (Trombolysis in Myocardial Infarction flow) en vaso de diámetro >2.5mm. Fueron excluidos aquellos pacientes con enfermedad significativa de TCI, OCT, lesiones críticas o inestables en otros vasos que pudieran justificar el SCA o que generaran una duda razonable al respecto, enfermedad de tres vasos, enfermedad difusa, vaso en estudio de calibre menor de 2,5 mm, flujo TIMI ≥ 1 en el vaso en estudio,

fibrinólisis inicialmente eficaz (si no era eficaz desde el principio, se incluyeron), cirugía de revascularización coronaria previa mediante bypass, disfunción ventricular previa conocida (FEVI>40%), edad mayor de 85 años, valvulopatía severa conocida previamente, severa comorbilidad (anemia severa con Hb menor de 9 g/dl, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa, deterioro cognitivo, limitación funcional), negativa o imposibilidad de firmar o comprender el consentimiento informado.

Finalmente, y tras revisar meticulosamente los criterios de inclusión y exclusión descritos, obtuvimos un total de 164 (71%) pacientes que se consideraron adecuados para llevar a cabo la investigación. Entre los casos descartados, en 20 (8%) la calidad de la angiografía fue insuficiente para evaluar adecuadamente la CC y la evaluación angiográfica de la CC directamente no fue posible en absoluto en 47 (20%) procedimientos por no disponer de las angiografías. **(Figura 21).**

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Puerta del Mar de Cádiz y fue conforme a la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito.

El diagrama de flujo del estudio queda representado en la **Figura 21**. Nuestro trabajo contaba con dos poblaciones, una primera cohorte, formada por 88 pacientes (54%) que presentaban buena CC reclutada precozmente (BCCRP) y una segunda población formada por 76 pacientes (46%) que presentaban pobre CC (PCC).

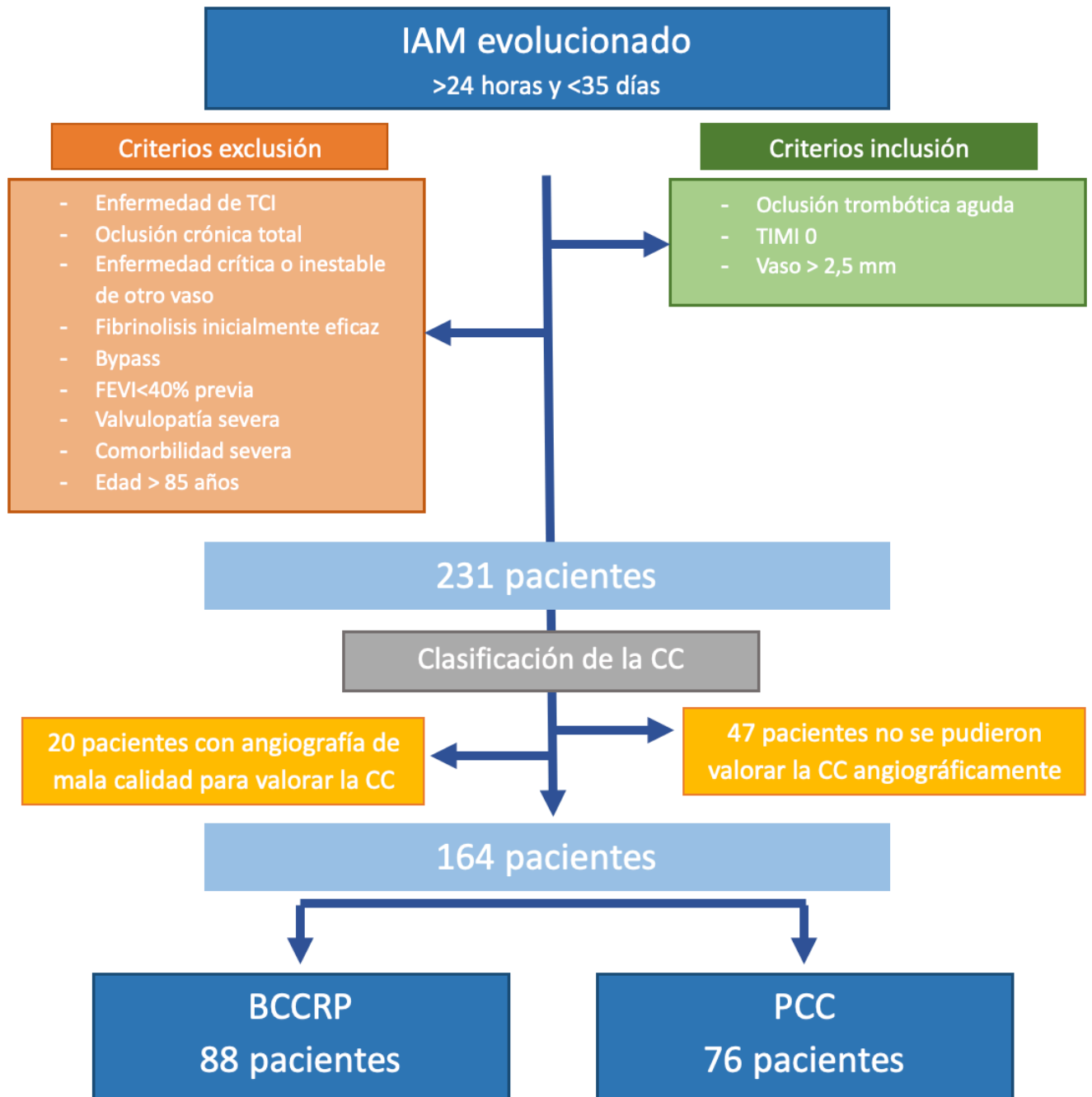


Figura 21: Diagrama de flujo de inclusión de pacientes. BCCRP: Buena CC reclutada precozmente.

PCC: Pobre CC.

2. Procedimiento

El primer paso en todos los pacientes fue realizar una coronariografía diagnóstica siguiendo el protocolo habitual del centro. Este protocolo consistió en, previa infiltración local de mepivacaína al 1%, canalizar la arteria radial con un introductor de 6 Fr. En caso de imposibilidad técnica del acceso por vía radial, se optaría por abordaje cubital, femoral o humeral. Posteriormente se avanza un catéter diagnóstico de 5 Fr o 6 Fr hacia el ostium coronario izquierdo y derecho para realización de la coronariografía diagnóstica y analizar el árbol arterial coronario y sus lesiones, entre ellas, la lesión culpable del infarto y analizar el grado de CC presente.

Después de la coronariografía diagnóstica, la decisión de realizar o no angioplastia sobre la arteria ocluida se dejaba a criterio del cardiólogo intervencionista responsable del procedimiento. Consideramos enfermedad coronaria difusa cuando en dos de las tres arterias coronarias principales presentaban estenosis significativas en dos de los cuatro segmentos arteriales, y fue uno de los criterios de exclusión de nuestro estudio.

Todos los pacientes recibieron doble terapia antiagregante (DAPT) con dosis de carga de 300 mg de ácido acetilsalicílico y 600 mg de clopidogrel. Desde 2011 y según su perfil, los pacientes recibieron dosis de carga de 60mg de prasugrel o 180 mg de ticagrelor. La doble terapia antiagregante se mantuvo durante al menos 1 año en todos los pacientes.

Retrospectivamente, las angiografías fueron revisadas de manera ciega por dos cardiólogos intervencionistas expertos para clasificar adecuadamente el grado de CC. La concordancia interobservador fue evaluada con el índice kappa.

La clasificación del grado de CC se realizó según la clasificación de Rentrop^{51,52}. Se trata de la clasificación más utilizada y se basa en el relleno del vaso al que la CC nutre. Como ya se ha explicado, esta clasificación divide la CC en 4 grados: Grado 0, ausencia de relleno; grado 1, relleno de ramas laterales de la arteria responsable del infarto; grado 2, relleno parcial del vaso epicárdico responsable del infarto; grado 3, relleno completo del vaso epicárdico responsable. Los pacientes se dicotomizan a BCCRP si presentaban Rentrop 2-3 y PCC si presentaban Rentrop 0-1.

La evaluación de la FEVI se realizó mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) o ventriculografía, basalmente y en el seguimiento. La ETT basal, se realiza en las primeras 48 h tras el procedimiento intervencionista y se realizó de manera ciega por dos cardiólogos ecocardiografistas expertos.

A todos los pacientes se les realiza ECG de 12 derivaciones en las primeras 48 horas de ingreso y posteriormente ECG seriados de control durante todo el ingreso hospitalario. Y se extrae analítica con hemograma y bioquímica con enzimas cardíacas antes del cateterismo y posteriormente en el seguimiento.

Cuando la causa de la muerte no era conocida, fueron incluidos en el grupo de muerte cardiovascular.

3. Seguimiento clínico

El seguimiento clínico de los pacientes se llevó a cabo mediante visitas programadas y/o llamadas telefónicas.

4. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como frecuencias (n) y/o porcentajes (%). Las variables continuas se expresan como la media \pm la desviación estándar o como la mediana (rango intercuartílico) si es apropiado y se compararon usando el test de la T de Student o el test de la U de Mann-Withney de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables categóricas son presentadas como conteo o porcentajes y se compararon usando la χ^2 o el test exacto de Fisher según fuera apropiado. La normalidad se valoró usando el test Kolmogorov-Smirnov.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística múltiple para evaluar los predictores independientes de los resultados principales. Todas las variables que presentaban un valor de p inferior a 0,10 en el análisis univariable fueron elegibles para su inclusión en el modelo multivariante. Se construyó un modelo multivariable de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar las diferencias en el tiempo hasta los eventos clínicos entre pacientes con y sin flujo colateral significativo antes de la reperfusión. Las variables con una asociación significativa o limítrofe con la supervivencia o MACE ($p < 0,10$) en el análisis univariable se incluyeron en el modelo multivariable.

Todos los análisis estadísticos fueron con dos colas y un valor de la $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron empleando el paquete estadístico para el software de ciencias sociales (SPSS) versión 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) para Windows.

TERCERA PARTE

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

1) Características clínicas basales de los pacientes

Fueron incluidos de forma consecutiva desde enero del año 2008 hasta mayo de 2015 un total de 231 pacientes con un IAME a los que se les realizó un cateterismo en el laboratorio de hemodinámica para valorar la circulación coronaria y detectar la ARI y el grado de CC que presentaban. De estos 231 pacientes iniciales, y tras revisar meticulosamente los criterios de inclusión y exclusión descritos, un total de 164 (71%) pacientes fueron incluidos en el análisis final y suponen la población objeto de nuestro estudio (**Figura 21**).

De los 164 pacientes incluidos, 88 pacientes (54%) presentaban BCCRP mientras que 76 pacientes (46%) tenían PCC. Las coronariografías de todos los pacientes fueron revisadas por dos cardiólogos intervencionistas y el índice kappa se utilizó para evaluar el grado de concordancia entre los dos observadores obteniéndose un resultado excelente [$\kappa=0.88$; intervalo de confianza (95% IC): 0.82-1.00].

Las características clínicas basales de la población del estudio estratificadas por la presencia de BCCRP o PCC se presentan en la **Tabla 2**. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes. La edad media fue similar en las dos cohortes de pacientes, (BCCRP 62.2 ± 1.1 años vs PCC 61 ± 1 , $p=0.5$), con un predominio del género masculino (BCCRP 79% vs PCC 75%, $p=0.5$) y un índice de masa corporal (IMC) medio en rango de obesidad (IMC medio del grupo BCCRP 28.9 ± 5 kg vs PCC 28.6 ± 4 kg, $p=0.6$). En nuestra población de pacientes con IAME encontramos

una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), siendo el tabaquismo el FRCV más frecuente (BCCRP 63% vs PCC 57%, $p=0.4$). Observamos que la incidencia de IAM previo en ambos grupos de pacientes fue baja (BCCRP 9% vs PCC 5%, $p=0.3$), sin embargo, hasta un 25% de los pacientes referían episodios previos de angina (BCCRP 24% vs PCC 23.5%, $p=0.9$).

Tabla 2: Características clínicas basales de los pacientes del estudio (n=164)			
	BCCRP (n=88)	PCC (n=76)	p
Edad (años) \pm DS	62.2 \pm 1.1	61 \pm 1	0.5
Varones	70 (79)	57 (75)	0.5
IMC (kg/m ²)	28.9 \pm 5	28.6 \pm 4	0.6
Tabaquismo	55 (63)	43 (57)	0.4
HTA	60 (54)	54 (59)	0.4
Dislipemia	43 (49)	32 (42)	0.4
Diabetes mellitus	31 (35)	33 (43.5)	0.3
IAM previo	8 (9)	4 (5)	0.3
ICP previa	11 (10)	10 (11)	0.01
Angina previa	19 (24)	16 (23.5)	0.9

Medicación:			
Aspirina	86 (97)	74 (98)	0.9
Clopidogrel	62 (80)	48 (84)	0.9
Nuevos P2Y12	14 (14)	9 (10.5)	0.5
i-SRAA	77 (88)	70 (92)	0.3
Betabloqueantes	81 (92)	70 (92)	1
Estatinas	82 (93)	73 (96)	0.4

Tabla 2: Características clínicas basales de los pacientes del estudio estratificadas por el grado de CC. DS: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal, IAM: infarto agudo de miocardio, ICP: intervencionismo coronario percutáneo, i-SRAA: inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y su porcentaje correspondiente entre paréntesis: n (%). Las variables cuantitativas están expresadas como la media \pm DS.

2) Forma de presentación

Las características en la presentación clínica de nuestra población de estudio estratificada en función del grado de CC se describen detalladamente en la **Tabla 3**.

La presentación más frecuentemente encontrada en los pacientes con PCC fue como SCACEST (BCCRP 48% vs PCC 73%, $p=0.01$). Por el contrario, los pacientes con

BCCRP se presentaron en la mayoría de los casos como SCASEST (BCCRP 46% vs PCC 21%, $p=0.01$).

De acuerdo al tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el cateterismo, observamos que, un total de 133 (81%) pacientes presentaban un tiempo de evolución menor o igual a 15 días y el resto (31/162, 19%) mostraban un tiempo inicio de los síntomas hasta la angiografía de 16-35 días. Se realizó un subanálisis de aquellos casos de presentación más tardía (más de 15 días del inicio de los síntomas) y encontramos que estos pacientes presentaban numéricamente con mayor frecuencia una BCCRP, pero sin alcanzar la significación estadística (64 vs 51%, $p=0.17$).

Con respecto a la situación clínica del paciente durante el cateterismo, observamos que, la gran mayoría de los pacientes se encontraban en situación clínica estable, aunque en el grupo de pacientes con PCC presentaron cifras de tensión arterial sistólica más baja (BCCRP 127 ± 26 mmHg vs PCC 114 ± 23 mmHg, $p=0.01$), frecuencia cardíaca más elevada (BCCRP 74 ± 19 lpm vs PCC 85 ± 20 lpm, $p=0.01$) y se encontraban en peor clase funcional al momento del diagnóstico, clasificándose con mayor frecuencia como Killip III o IV (BCCRP 3.4 vs PCC 15.7 %, $p=0.03$) y con mayor incidencia de debut como shock cardiogénico en comparación con aquellos pacientes que presentan una BCCRP (BCCRP 9.2 vs PCC 11%, $p=0.02$) (**Tabla 3**).

Los pacientes con BCCRP presentaban una mejor FEVI valorada mediante ETT después del evento agudo (54% vs 45%, $p<0.01$) (**Tabla 3**).

Con respecto al daño miocárdico, valorado por la elevación de la creatinquinasa (CK) en la analítica, fue significativamente mayor en los pacientes con PCC en

comparación con aquellos con BCCRP (BCCRP 112 ± 1432 vs PCC 1723 ± 1450 ng/ml, $p=0.03$). Al igual que el pico de troponinas, que también fue significativamente mayor en los pacientes con PCC (BCCRP 2524 ± 312 vs PCC 3742 ± 348 ng/ml, $p=0.01$).

Los datos electrocardiográficos se evaluaron en una muestra aleatoria de 39 (51%) pacientes con PCC y 44 (50%) pacientes con BCCRP. Los pacientes con PCC presentaban con mayor frecuencia elevación del segmento ST en el ECG (BCCRP 41% vs PCC 81%, $p<0.01$), una elevación más marcada del segmento ST [0.56 (0-1) vs 2.1 (1-3) mm, $p<0.01$] y un mayor número de derivaciones con supradesnivel del segmento ST superior a 1 mm [1.1 (0-6) vs 3.3 (2-5) derivaciones, $p<0.01$].

Tabla 3: Presentación clínica			
	BCCRP (n=88)	PCC (n=76)	p
TAS (mmHg) \pm DS	127 ± 26	114 ± 23	0.01
FC (lpm) \pm DS	74 ± 19	85 ± 20	0.01
Killip III-IV (%)	3 (3.4)	12 (15.7)	0.03
Shock cardiogénico (%)	8 (9.2)	8 (11)	0.02
SCASEST	46 (52)	21 (27)	0.01
SCACEST	42 (48)	55 (73)	0.01
FEVI (%)	54	45	0.01

CK pico (ng/ml) ± DS	112 ± 1432	1723 ± 1450	0.03
Troponina pico	2524 ± 312	3742 ± 348	0.01
NT proBNP	6076 ± 2929	4562 ± 1162	0.6
Linfocitos (x10⁹)	2.49 ± 2.4	1.8 ± 0.76	0.2
Neutrófilos (%)	67.3 ± 11.3	72.4 ± 12.5	0.07
Eosinófilos (%)	2 ± 3.7	1.3 ± 3.6	0.2
Plaquetas (miles(x10⁹))	115.8 ± 55	149.3 ± 86.3	0.01

Tabla 3: Características de la forma de presentación. DS: Desviación estándar. TAS: Tensión arterial sistólica. FC: Frecuencia cardíaca. CK: creatinquinasa, NT proBNP: péptido natriurético cerebral. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y su porcentaje correspondiente entre paréntesis: n (%). Las variables cuantitativas están expresadas como la media ± DS.

En las **figuras 22 y 23** se muestran dos ejemplos de casos representativos de los pacientes analizados en nuestro estudio. El primero de ellos se trata de un IAMSEST evolucionado por oclusión trombótica completa de la arteria CD a nivel medio-distal con BCCRP que se encontraba en situación Killip I y con FEVI conservada en la ETT realizada tras el diagnóstico del IAMe. En la figura 22 se ejemplifica un caso de IAMCEST anterior evolucionado con una oclusión trombótica completa de la arteria DA en su segmento proximal con mala CC, que debutó en situación Killip III en el momento de la presentación y con disfunción ventricular severa.

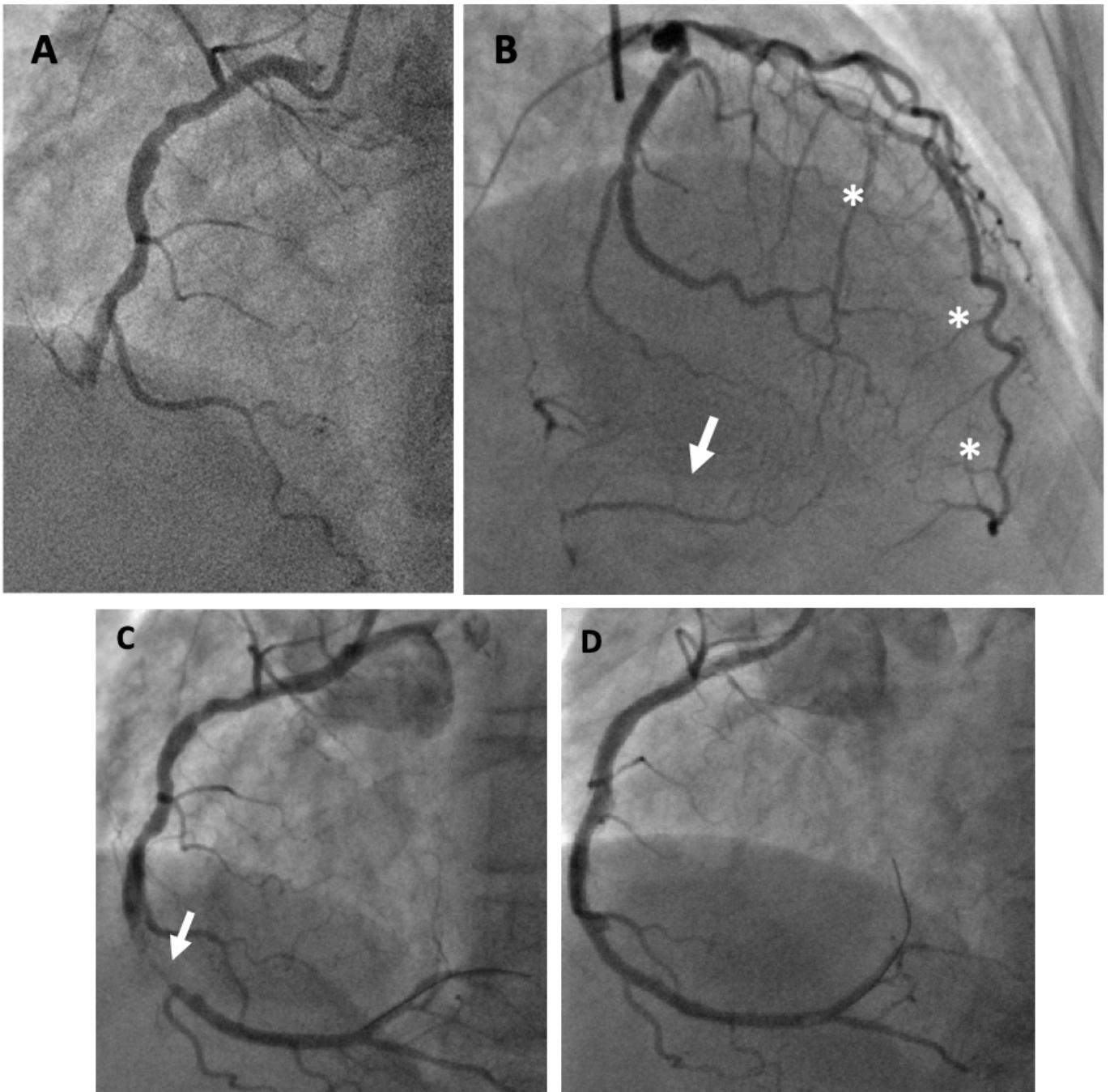


Figura 22: IAMSEST Killip I de 6 días de evolución con FEVI conservada. A: Oclusión trombótica completa de la arteria CD en su segmento medio. B: BCCR de tipo septal y Rentrop 2 (asteriscos) desde la arteria DA hasta la arteria CD y rellenan el vaso distal (flecha). C: Paso de guía intracoronaria hacia vaso distal. Se recupera flujo y se evidencia gran trombo en segmento medio de la arteria (flecha). D: Buen resultado angiográfico tras implante de 1 stent farmacoactivo.

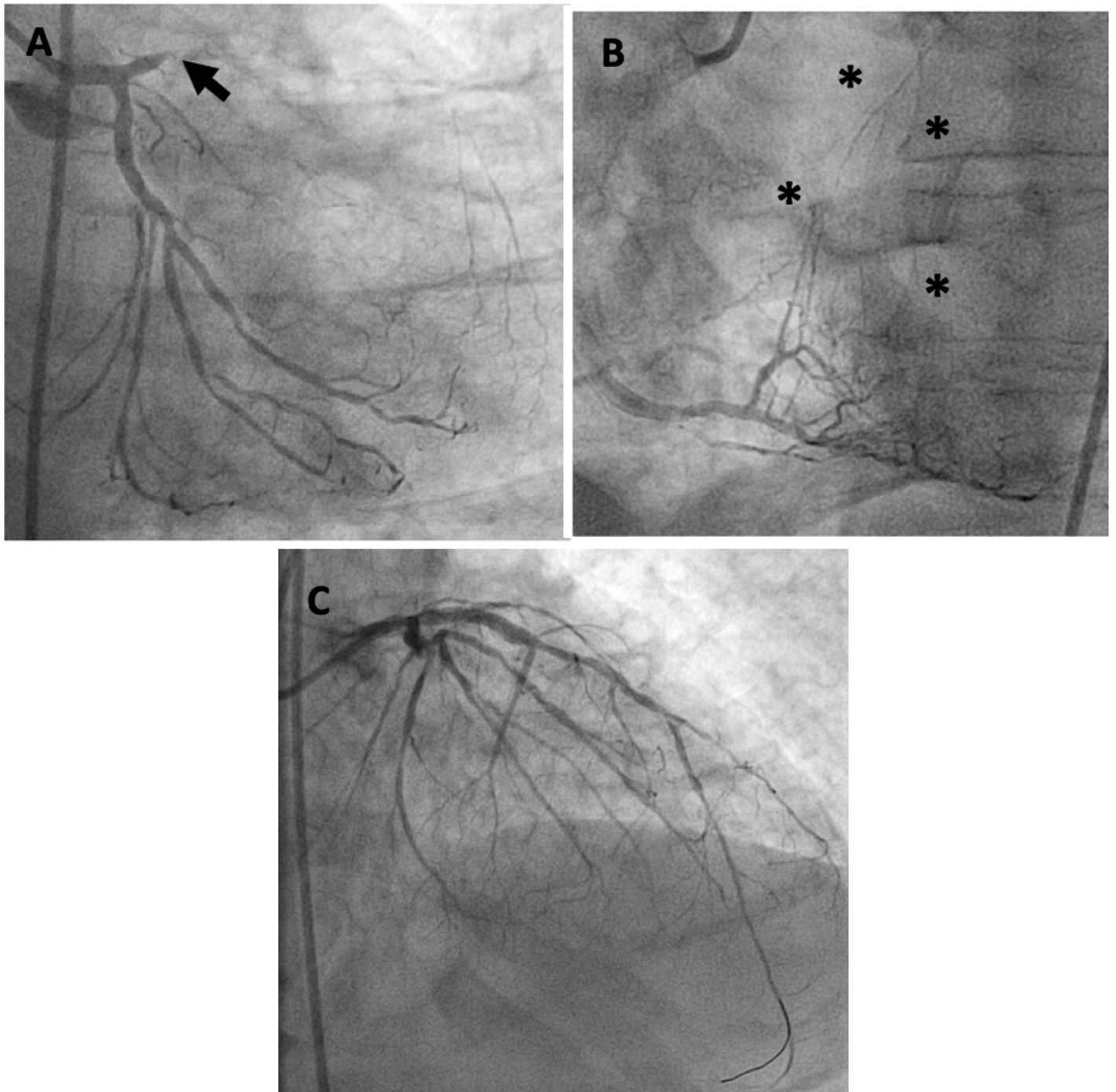


Figura 23: IAMCEST anterior evolucionado killip III de 7 días de evolución con disfunción severa de VI. A: Oclusión trombótica completa de la arteria DA proximal (flecha). B: colaterales poco desarrolladas (Rentrop 1) que rellenan las ramas secundarias (septales) de la arteria DA ocluida (asteriscos). C: Buen resultado angiográfico tras el implante de 1 stent farmacoactivo.

3) Características angiográficas y del procedimiento

Las características angiográficas y del procedimiento de revascularización observados en nuestra serie de pacientes quedan recogidas en la **Tabla 4**.

Todos los pacientes fueron tratados con DAPT antes del procedimiento, que incluyó en todos los casos 100 mgr diarios de ácido acetilsalicílico junto a clopidogrel 75 mgr al día, prasugrel 10 mgr al día o ticagrelor 90 mgr dos veces al día según práctica habitual y a criterio del médico responsable del paciente.

Observamos como la ARI difería en ambas cohortes estudiadas. En el grupo de BCCRP la ARI más frecuente identificada fue la arteria CD (BCCRP 51% vs PCC 25%, $p < 0.01$) mientras que en el grupo de PCC la arteria DA fue la responsable del evento agudo más habitualmente encontrada (BCCRP 29% vs 51%, $p < 0.01$). La dominancia izquierda fue poco frecuente y similar en ambos grupos (BCCRP 11% vs PCC 12%, $p = 1$).

La decisión de revascularizar la ARI se dejó a criterio del operador, alcanzándose una revascularización exitosa de la ARI en la mayoría de los casos en ambos grupos de pacientes sin objetivarse diferencias en función del grado de CC, (BCCRP 73% vs PCC 70%, $p = 0.7$). Algo similar nos encontramos al analizar la tasa de revascularización completa. La cual no fue muy elevada en ninguno de los dos grupos estudiados, si bien es importante tener en cuenta que en el 28% de los casos no se revascularizó la ARI, y por tanto en estos pacientes no era ya posible alcanzar una revascularización completa. En el grupo de PCC, la tasa de revascularización coronaria completa fue numéricamente menor, aunque sin alcanzar la significación (BCCRP 70% vs PCC 56%, $p = 0.06$). Como era de esperar, la estrategia farmacológica de reperusión mediante fibrinólisis fue poco

frecuente en este escenario e independiente del grado de CC encontrada en la angiografía. (BCCRP 6% vs PCC 9%, p=0.5).

Tabla 4: Características angiográficas y del procedimiento			
	BCCRP (n=88)	PCC (n=76)	p
ARI			
- ADA	26 (29)	39 (51)	<0.01
- ACX	11 (12)	12 (16)	0.6
- ACD	51 (58)	25 (32)	<0.01
Multivaso	51 (46)	37 (40)	0.5
Dominancia izquierda	8 (11)	7 (12)	1
Fibrinólisis	4 (6)	5 (9)	0.5
Revascularización exitosa de la ARI	64 (73)	46 (70)	0.7
Revascularización completa	61 (70)	42 (56)	0.06

Flujo TIMI Final			
TIMI 0	23 (25)	23 (21)	0.17
TIMI II-III	81 (75)	56 (61)	1.8

Tabla 4: Características del procedimiento. ARI: arteria responsable del infarto. ADA: arteria descendente anterior. ACX: arteria circunfleja. ACD: arteria coronaria derecha. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y su porcentaje correspondiente entre paréntesis: n (%).

4) Resultados en el seguimiento

4.1. Eventos en el seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 3.4 (1.1-5.5) años y los eventos ocurridos en el periodo de seguimiento quedan representados en la **figura 24**.

Durante el seguimiento, un total de 33 pacientes de nuestra cohorte fallecieron, de los cuales, 12 pacientes (14.1%) pertenecían al grupo de BCCRP frente a 21 pacientes (29.2%) que pertenecían al grupo de PCC. Señalar, que 3 pacientes se perdieron en el seguimiento.

Observamos que los pacientes del grupo de PCC presentaban significativamente una mayor incidencia de MACE, mortalidad total y MCV. Además, de una peor clase funcional, encontrándose un 13% de los pacientes con PCC en estadios III-IV de la New York Heart Association (NYHA) transcurridos los 12 meses del evento mientras que ningún paciente con BCCRP presentaban dicha clase funcional (13 vs 0%, p=0.02) (**Figura 23**).

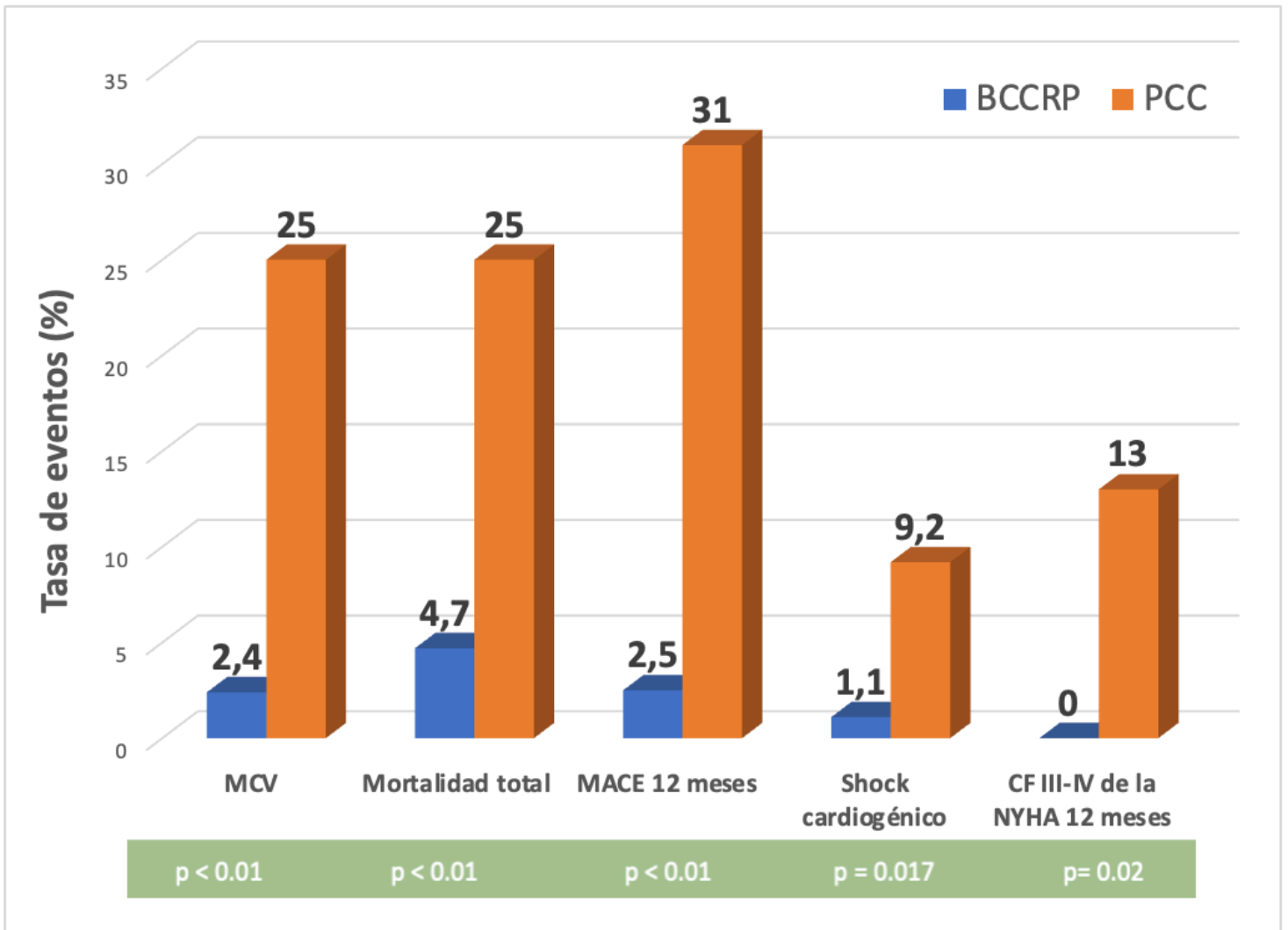


Figura 24: Tasa de eventos. Tasa de eventos en función del grado de CC. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. MACE: Eventos adversos mayores cardiaco.

4.2. Análisis univariado

En la **tabla 5** se muestran los predictores de eventos al año del seguimiento en el análisis univariado.

Ni la revascularización de la ARI ni la revascularización completa mejoraban el endpoint primario de MACE a los 12 meses ni tampoco la mortalidad de causa CV al año. Sin embargo, estas variables en el grupo de BCCRP si se relacionaban con menor incidencia de MACE y MCV a los 12 meses de seguimiento.

Además, observamos en el análisis univariante que otros predictores que alcanzaron la significación fueron tener PCC y que la ADA fuera la ARI siendo factores determinantes que se asociaban con mayor incidencia de MACE y mortalidad CV al año.

Tabla 5: Eventos a los 12 meses de seguimiento

	MACE a los 12 meses			Mortalidad CV 12 meses		
	Si	No	p	Si	No	p
Revascularización del vaso responsable	17 (73)	92 (69)	0.7	13 (68)	96 (70)	0.84
Revascularización completa	15 (65)	84 (63)	0.9	12 (63)	87 (64)	0.94
Revascularización del vaso responsable + BCCRP	2 (3)	61 (46)	< 0.01	2 (10)	61 (44)	< 0.01

Revascularización completa + BCCRP	2 (8)	58 (43)	0.01	2 (10)	58 (42)	< 0.01
ADA arteria culpable	15 (65)	45 (34)	< 0.01	13 (68)	47 (34)	< 0.01
Enfermedad multivaso	10 (43)	49 (37)	0.5	7 (37)	52 (38)	0.9
BCCRP	2 (8.7)	83 (63)	< 0.01	2 (10)	83 (61)	< 0.01

Los datos se presentan como recuento (porcentaje). MACE: eventos adversos cardiacos mayores. CV: cardiovascular. BCCRP: buena CC reclutada precozmente.

4.3. Análisis multivariado

De acuerdo con los resultados del estudio multivariante (**Tabla 6**), los predictores independientes de los MACE, mortalidad CV y mortalidad total al año fueron la ausencia o pobre colateralización, la presencia de peor FEVI tras IAM y encontrarse en mala clase funcional (killip III-IV de la NYHA) a la presentación. Por otro lado, no recibir tratamiento con i-SRAA fue predictor de mortalidad CV, pero no para los MACE ni la mortalidad total. (**Tabla 6**).

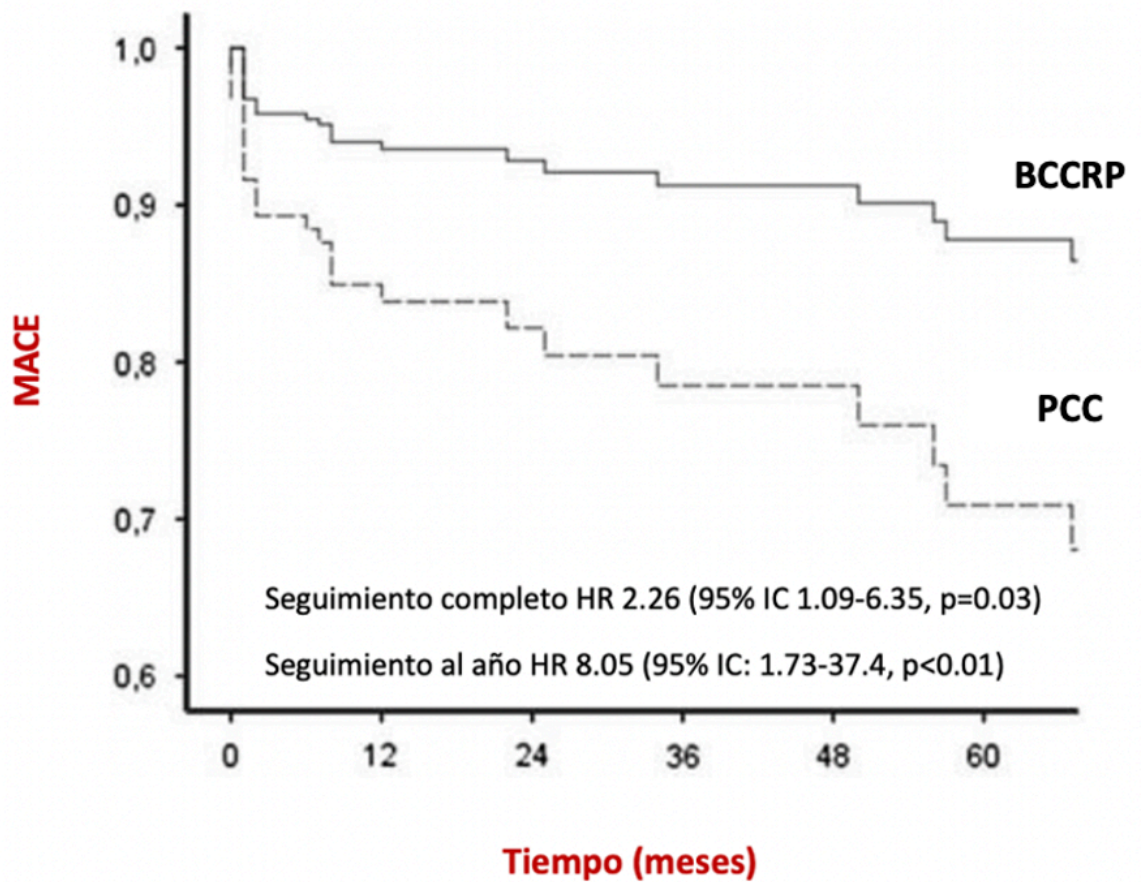
Tabla 6: Análisis multivariante. Predictores de eventos al año

	Mortalidad CV		MACE		Mortalidad total	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Ausencia o pobre colateralización	9.77 (1.75-54.2)	0.009	14.8 (2.59-84.8)	0.002	12.3 (1.4-97)	0.02
FEVI tras el IAM	0.92 (0.87-0.98)	0.014	0.91 (0.85-0.96)	0.003	0.92 (0.87-0.98)	0.01
Killip a la presentación	2.54 (1.28-5.03)	0.007	2.72 (1.27-5.83)	0.02	1.98 (1.04-3.7)	0.03
No tratamiento con iSRAA	8.73 (1.26-60.4)	0.02	7.09 (0.92-54.2)	0.06	3 (0.3-30.7)	0.3

CV: cardiovascular. MACE: eventos adversos cardiacos mayores. IC: intervalo de confianza. iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

4.4. Análisis de supervivencia

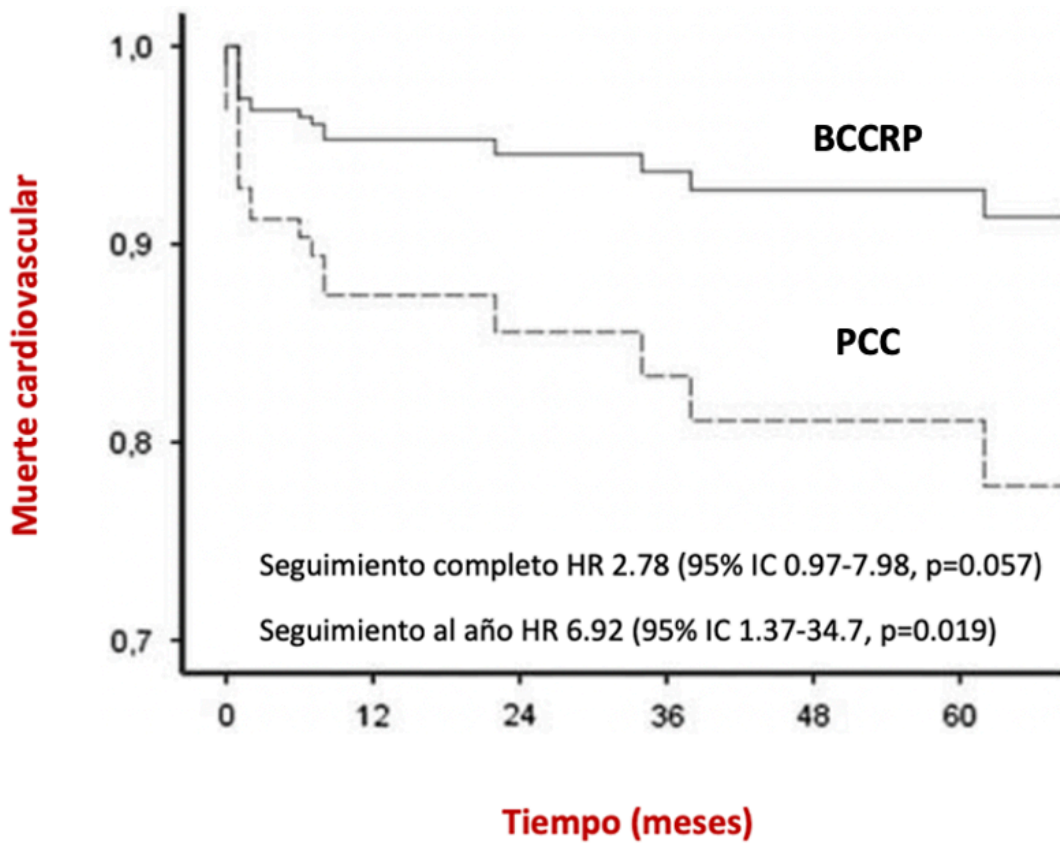
Para analizar los eventos en el seguimiento utilizamos el modelo de riesgo proporcional de Cox. Obtuvimos que para el grupo con BCCRP, el Hazard ratio o cociente de riesgo de ocurrencia del evento mortalidad al año fue 5.9 (95% IC: 1.9-7.4; $p=0.01$), para los MACE al año fue 8.05 (95% IC: 1.73-37.4; $p<0.01$) (**Figura 25**) y para la mortalidad de causa cardiovascular al año fue 6.92 (95% IC: 1.37-34.7; $p=0.019$) en comparación con el grupo de pacientes que presentaban una PCC en el momento de la coronariografía basal (**Figura 26**).



Nº pacientes en riesgo

BCCRP	85	70	61	49	37	25
PCC	72	63	48	36	24	12

Figura 25: Curvas de eventos acumulados para los MACE. La línea continua corresponde a los pacientes con BCCRP y la línea discontinua corresponde a los pacientes con PCC. IC: Intervalo de confianza. MACE: eventos adversos cardíacos mayores. BCCRPP: buena circulación colateral reclutada precozmente. PCC: pobre circulación colateral.



Nº pacientes en riesgo

BCCRP	85	70	61	49	37	25
PCC	72	63	48	36	24	12

Figura 26: Curva de eventos acumulados para la moratlidad cardiovascular. La línea continua corresponde a los pacientes con BCCRP y la línea discontinua corresponde a los pacientes con PCC. IC: Intervalo de confianza. MACE: eventos adversos cardíacos mayores. BCCRPP: buena circulación colateral reclutada precozmente. PCC: pobre circulación colateral.

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

La CC coronaria en la cardiopatía isquémica actúa como una respuesta compensadora ante una obstrucción coronaria, aportando un flujo sanguíneo adicional al área afectada. El papel de la CC en el IAM sigue siendo controvertido, siendo objeto de debate si la presencia de BCCRP tiene un efecto beneficioso o no^{69,80,81,84,82,85-87}.

En nuestro trabajo llevado a cabo en el escenario del IAMe no revascularizado, se pone de relieve, que la presencia de BCCRP no es infrecuente, estando presente en el 54% de los casos de nuestra serie. Esta cifra es sensiblemente superior a lo descrito previamente en otros escenarios diferentes al IAMe no revascularizado, y ello se justifica debido a ciertas peculiaridades que encontramos en esta población, tal y como veremos a continuación en mayor profundidad. En términos de pronóstico, hemos demostrado que, al año de seguimiento, los pacientes que presentan PCC presentan una mayor incidencia de MACE, mortalidad total y MCV y, por tanto, la ausencia de colateralización precoz es un factor determinante de eventos en el seguimiento a medio plazo. Además, como desarrollaremos a continuación, hemos encontrado diferencias tanto en cuanto a la forma de presentación del IAMe en función del grado de CC como en su expresión electrocardiográfica.

1. Presencia de circulación colateral coronaria precoz en el IAM evolucionado no reperfundido

Es conocido que el fenómeno de reclutamiento precoz de la CC y por tanto la presencia de BCCRP en el contexto de una oclusión coronaria aguda ocurre en aproximadamente un 20% de los seres humanos, un hecho que ha sido verificado en diversos escenarios clínicos, tanto en contexto de enfermedad coronaria estable^{92,93} como en el contexto del IAMCEST sometido a angioplastia primaria⁹¹, incluso, en voluntarios sanos⁶³.

En nuestro estudio, centrado en el contexto del IAME no reperfundido, encontramos una mayor prevalencia de BCCRP, estando presente en un 54% de los individuos de nuestra muestra, en comparación con el 20% esperable en población general. Nuestra hipótesis es que este hallazgo se puede explicar por dos factores o peculiaridades de la población a estudio:

A) Selección natural. En nuestra población de pacientes con IAME, observamos que la presencia de PCC se asocia con un mayor deterioro clínico en su presentación, como evidencia la peor clase Killip (Killip III-IV, 3.4% vs 15.7 %, $p=0.03$), la presencia de una frecuencia cardíaca más elevada (74 ± 19 lpm vs 85 ± 20 lpm, $p=0.01$) y una tensión arterial sistólica menor (127 ± 26 mmHg vs 114 ± 23 mmHg, $p=0.01$), así como la mayor incidencia de shock cardiogénico (9.2% vs 11%, $p=0.02$) de los pacientes con PCC respecto a los pacientes con BCCRP. Además, estos pacientes presentan una mayor mortalidad (4,7% vs 25%, $p<0.01$) y mayor tasa de eventos mayores en el seguimiento a medio plazo (2,5% vs 31%, $p<0.01$).

Estos datos nos llevan a establecer la hipótesis de que la ausencia de reclutamiento precoz de CC en el IAME no reperfundido, al igual que conlleva un mayor deterioro clínico en su presentación y una mayor mortalidad en el seguimiento, muy probablemente también condicionará una mayor mortalidad extrahospitalaria, y que por tanto la presencia de BCCRP puede actuar como un mecanismo de selección natural. Algunos pacientes con IAME no reperfundidos y que presenten pobre reclutamiento de la CC podrían fallecer antes de ser remitidos al laboratorio de hemodinámica para la realización de una coronariografía, o encontrarse en una situación clínica muy deteriorada en la cual se limite el esfuerzo terapéutico y no se solicite el cateterismo cardiaco, y por tanto en estas dos situaciones, estos pacientes nunca se contabilizarían como casos con PCC. Ello explica, al menos parcialmente, por qué en los pacientes con IAME no reperfundido de nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de BCCRP que en otras poblaciones estudiadas previamente.

B) Enmascaramiento. La presencia de BCCRP puede enmascarar los hallazgos electrocardiográficos, analíticos e incluso clínicos típicos de una oclusión coronaria aguda, dificultando el diagnóstico precoz y como resultado, estos pacientes son remitidos tardíamente a la sala de hemodinámica. En nuestro estudio y en concordancia con otros trabajos previamente publicados, en aquellos pacientes con BCCRP, encontramos menos elevación del ST en el ECG y menos niveles séricos de CK que los pacientes que presentan PCC^{12,62,69,77}.

Esto nos lleva a teorizar que algunos pacientes con IAME no reperfundido, no son reperfundidos precozmente, tal y como recomiendan las guías clínicas,

precisamente por el efecto de enmascaramiento clínico y electrocardiográfico que la propia presencia de BCCRP ejerce.

2. Comparación con el estudio OAT

El estudio OAT (Occluded Artery Trial)⁴⁴ analizó la ACTP tardía, realizada de manera rutinaria en pacientes con IAMe que presentaban una oclusión coronaria de la ARI desde 3-28 días del inicio del evento agudo, siendo el primer ensayo clínico diseñado para evaluar el papel de la revascularización completa en pacientes con IAMe⁴⁴.

Los pacientes fueron aleatorizados a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y tratamiento médico óptimo (TMO) frente a la opción de recibir exclusivamente TMO sin ser sometidos a revascularización coronaria. El objetivo principal del estudio fue analizar los eventos adversos en el seguimiento a los 4 años (compuesto de muerte, reinfarto u hospitalización por insuficiencia cardíaca NYHA IV).

Los autores concluyen que la ICP tardía no aportaba ningún beneficio a estos pacientes en el seguimiento en cuanto a los endpoints analizados. Incluso parece observarse un incremento de la incidencia de reinfarto en el grupo de ICP, si bien es importante aclarar que solo encontraron mayor incidencia de reinfarto en el grupo ICP para los IAM tipo 4a (aquellos relacionados con el procedimiento) y el tipo 4b (IAM por trombosis de stent).

Por otro lado, una teoría interesante que los autores plantean en base a sus hallazgos, es que después de la ICP sobre el vaso ocluido se puede producir la pérdida

de la capacidad de reclutamiento precoz de la CC coronaria, y por tanto, al no disponer de este mecanismo de compensación, estos pacientes están expuestos a un mayor riesgo de reinfarto si se produce una nueva oclusión coronaria en el futuro⁴⁴. Es decir, el hecho de haber presentado una CC bien desarrollada en un territorio ocluido, incluso aunque esta fuera reclutada precozmente, no garantiza que en el futuro vuelva a aparecer BCRPP precoz y, por tanto, se pierde esa protección en el futuro de sufrir un IAM sobre ese vaso.

Unos años más tarde de la publicación del estudio OAT, Steg et al., publicaron un subanálisis retrospectivo destinado a estudiar la CC utilizando la población de pacientes del OAT. Este estudio supone el más importante análisis publicado hasta la fecha en el campo de la CC en el AIME, ya que además de incluir un número elevado de pacientes, sus datos se extraen de un ensayo clínico randomizado como fue el estudio OAT⁶².

Steg et al, encontraron una relación significativa entre el grado de CC y diferentes eventos clínicos analizados en el seguimiento, además en su trabajo los pacientes que presentaban peor colateralización debutaban con un mayor deterioro clínico. Observaron que cuanto peor era el grado de CC, más signos de insuficiencia cardíaca se encontraban en los pacientes a su presentación (crepitantes a la auscultación y taquicardia), peor clase funcional, pero también mayor tasa de mortalidad y de incidencia del compuesto de MACE en el seguimiento. Sin embargo, lo cierto es que, a pesar de todas estas asociaciones encontradas mediante análisis estadísticos univariante, al realizar un análisis estadístico multivariado para eliminar los factores de confusión, la presencia de BCCRP no resultó ser un factor independiente de eventos clínicos en el seguimiento, y por tanto la conclusión principal de este estudio, en

contraposición con nuestros resultados, es que la presencia de BCCRP no mejora el pronóstico de los pacientes con IAME.

En este punto es necesario explicar los motivos por los que nuestro estudio nos conduce a un resultado diametralmente opuesto al obtenido en el OAT. La diferencia entre ambos estudios se explica principalmente por los diferentes criterios de inclusión de las poblaciones estudiadas:

1. En el estudio OAT se excluyeron aquellos pacientes que se encontraban en clase funcional III y IV de la NYHA y los pacientes en shock cardiogénico. A nuestro modo de ver este criterio de exclusión de los pacientes del estudio OAT supone un sesgo de selección, ya que según hemos visto en nuestros datos, así como en los datos del propio estudio OAT y en otros estudios^{89,90,94}, aquellos pacientes con PCC presentan con mayor frecuencia shock cardiogénico y peor clase funcional de la NYHA, y es de sobra conocido que este perfil de pacientes tienen una mayor mortalidad. Al excluirlos, estamos excluyendo del análisis aquellos pacientes que han sido más perjudicados por su ausencia de reclutamiento precoz de CC, y estamos seleccionando artificialmente aquellos pacientes con BCCRP donde es de esperar que la presencia de buena colateralización precoz les va a proporcionar un mayor beneficio clínico (mejor clase funcional, menos shock cardiogénico). Por tanto, estamos dificultando el llegar a obtener resultados estadísticamente significativos en el análisis. En nuestro análisis estos pacientes no fueron excluidos, porque lejos de considerarlo un factor de confusión, mantenemos la hipótesis, soportada por nuestros datos, de que muy probablemente la relación sea de causalidad, y estos pacientes presentan peor

clase funcional y más incidencia de shock cardiogénico, precisamente porque tiene PCC, y por tanto esto no debería considerarse un criterio de exclusión.

2. Se excluyeron los casos que presentaban isquemia severa, angina refractaria y también aquellos que presentaban en la zona del infarto miocardio aquinético o disquinético, incluso aunque hubiera evidencia de miocardio viable. Es decir, los pacientes con clara evidencia de viabilidad miocárdica fueron excluidos del estudio, y es conocido que la presencia de BCCRP se relaciona con viabilidad y ésta a su vez con el pronóstico^{88,95,96}. De manera que quedaron excluidos aquellos pacientes con BCCRP donde es de esperar que la presencia de buena colateralización precoz les va a proporcionar un mayor beneficio clínico (miocardio viable, mayor territorio en riesgo...) mientras que fueron excluidos aquellos pacientes con PCC a los que la mala colateralización les atribuye un peor pronóstico (shock cardiogénico, peor KILLIP...), por tanto, queda mitigado el efecto real de la CC como predictor en el pronóstico, resultando por tanto mucho más difícil demostrar el beneficio de la CC precoz en estos pacientes.

En resumen, los criterios de exclusión del OAT, eliminaban del análisis aquellos pacientes más perjudicados por la ausencia de CC y por tanto se reducían los pacientes con eventos debido a esta ausencia de colateralización, y por otro lado excluían aquellos pacientes que más se beneficiaban de la presencia de BCCRP. Estos criterios de exclusión no fueron utilizados en nuestro estudio y ello podría explicar el diferente resultado obtenido.

3. Efecto pronóstico de la CC

El principal hallazgo de nuestro estudio es un aumento en la incidencia de MACE al año, mayor mortalidad total y mayor mortalidad cardiovascular en los pacientes con PCC en comparación con pacientes con BCCRP.

Los resultados de estudios previos que examinaron la relevancia clínica de la CC en el IAM han sido ambiguos. Es de destacar que la mayoría de estos estudios se han centrado en el efecto de la CC en pacientes con IAMCEST reperfundidos, la gran mayoría de ellos mediante angioplastia primaria. El impacto protector de la CC en el pronóstico de estos pacientes podría haber sido mitigado por el efecto de la reperfusión coronaria temprana y sus múltiples y relevantes factores acompañantes (como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la revascularización, el uso de la vía radial o femoral, si la revascularización completa fue ad hoc o no, el tipo de stent, etc.). A pesar de que se apliquen técnicas estadísticas para eliminar el efecto de los factores de confusión con éxito en muchos estudios, en el escenario que nos atañe, el peso sobre la mortalidad y el pronóstico que tiene realizar una angioplastia primaria en pacientes que sufren un IAM es mayúsculo, y muy probablemente inferior al efecto de la CC, por tanto resulta complicado considerar la angioplastia primaria meramente como un factor de confusión que podamos ajustar para valorar el efecto de la CC. Además, como ya se ha mencionado, al realizar una angioplastia primaria entran en juego muchos otros factores acompañantes que influyen enormemente en el pronóstico y la mortalidad. Algunos ejemplos de estos factores serían el empleo o no de agentes inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, si el acceso es radial o femoral, el número de stents implantados, el empleo de tromboaspiración, el empleo de técnicas de imagen intracoronaria, si la revascularización

completa fue ad hoc o no, el tipo de stent, etc. Y resulta difícil creer que el efecto de todos estos factores pueda ser eliminado por un análisis estadístico por muy sofisticado que esta sea. En nuestro estudio, se incluyeron solo pacientes con oclusión coronaria aguda de presentación tardía no reperfundidos, por lo que, el efecto de la CC en el pronóstico no se vio afectado por todos estos factores.

En consonancia con nuestros datos dos estudios encontraron que el efecto de la CC se pone de mayor relieve cuanto mayor es el tiempo de evolución del IAM. Desch et al.⁸⁰ encontraron que la presencia de BCCRP tiene un beneficio muy limitado cuando la reperfusión mediante ACTP se realiza de manera temprana y que solo los pacientes reperfundidos a partir de las 6 horas después del inicio de los síntomas experimentaron algún beneficio proporcionado por la CC. En consecuencia, sería de esperar que los beneficios de la BCCRP hubieran sido aún mayores con un mayor retraso en la revascularización, como encontramos en nuestro estudio (> 24 h). Habib et al.⁶⁹ establecieron que el efecto beneficioso de las colaterales sobre el tamaño del infarto se puede demostrar más fácilmente en presencia de oclusión coronaria sostenida y en pacientes en los que la extensión de la necrosis está limitada por la reperfusión, el impacto de las colaterales puede ser menos importante.

De igual manera, algunos estudios de pequeño tamaño han encontrado que, en pacientes con IAM no reperfundido, la presencia de BCCRP se asoció con un menor del tamaño del infarto valorado por la elevación biomarcadores séricos (creatininasa y troponinas) y mejoría de la FEVI medida con ETT o ventriculografía, e incluso podría ejercer un efecto beneficioso en la prevención de la formación de aneurismas del ventrículo izquierdo^{69,88}.

4. Forma de presentación del IAME no reperfundido según el grado de CC

En nuestro trabajo hemos observado que la presencia de BCCRP mitiga las manifestaciones inherentes del IAM, lo que puede ser explicado por el hecho de que la CC aporta un suministro adicional de flujo sanguíneo a un territorio cuyo vaso principal esta obstruido y si la CC está bien desarrollada actúa como un mecanismo protector.

Entendemos por manifestaciones típicas del IAM a la elevación del segmento ST en el ECG, el daño miocárdico severo manifestado como una elevación marcada de CK y troponinas. Así como, disfunción ventricular severa en la ETT. Otra manifestación, afortunadamente no tan frecuente es la situación de shock cardiogénico en el peor de los escenarios.

En cuanto a la forma de presentación del IAME no reperfundido en función de la presencia o ausencia de CC, en nuestro trabajo hemos encontrado diferencias en tres aspectos principales: las manifestaciones electrocardiográficas, la magnitud del daño miocárdico y la función de ventrículo izquierdo y la incidencia de shock cardiogénico en el momento de presentación.

Centrándonos en el primer aspecto, los datos electrocardiográficos, encontramos que los pacientes con PCC presentaban en el ECG, con mayor frecuencia elevación del segmento ST (BCCRP 41% vs PCC 81%, $p < 0.01$), una elevación más marcada del segmento ST [0.56 (0-1) vs 2.1 (1-3) mm, $p < 0.01$] y en un mayor número de derivaciones [1.1 (0-6) vs 3.3 (2-5) derivaciones, $p < 0.01$], estando nuestros hallazgos concordantes con los descritos en la literatura previa⁶².

En segundo lugar, respecto a los biomarcadores, es bien sabido que, la determinación sérica los marcadores de daño miocárdico (troponina y CK) es una prueba fundamental en el manejo del SCA y su evaluación cuantitativa juega un papel fundamental en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el manejo de los pacientes en este escenario. En el IAM en ausencia de CC funcional, la muerte de los miocardiocitos del territorio dependiente de la arteria ocluida, comienza aproximadamente a los 60 minutos, se completa en pocas horas y los biomarcadores se elevan de manera proporcional a la lesión⁹⁷. Por el contrario, los pacientes con BCCRP pueden tener un aporte de flujo sanguíneo extra al territorio miocárdico subsidiario de la ARI y por lo tanto, puede reducir la extensión de la lesión miocárdica en el IAM^{12,83}.

Hoy en día, son escasos los datos existentes sobre el impacto de la CC en los niveles de marcadores de daño miocárdico en el IAM^{69,98}. Dubey et al ⁹⁸, analizaron en profundidad este aspecto y en consonancia con nuestros resultados, encontraron que la presencia de CC bien desarrollada se relaciona con niveles significativamente más bajos de marcadores de daño miocárdico (CK y troponinas) en comparación con aquellos pacientes que presentaban PCC.

En tercer y último lugar, la CC coronaria en el escenario del IAM ejerce un papel protector relevante sobre el miocardio, habiéndose demostrado tanto en nuestro estudio como en investigaciones previas que una BCCRP, que reduce el tamaño del infarto, preserva la función cardíaca y evita el remodelado negativo¹². Con respecto a la función ventricular izquierda, nuestros resultados muestran que los pacientes con BCCRP presentaban una mejor FEVI valorada mediante ETT o ventriculografía, estando nuestros hallazgos en consonancia con los descritos en estudios previos^{69,81,84,94}. Como

era de esperar, a tenor los datos mencionados, hemos encontrado una menor incidencia de debut como shock cardiogénico en presencia de CC bien desarrollada en comparación con aquellos pacientes que presentan una PCC, al igual que se ha descrito en estudios previos^{89,90,94}.

Tras todo lo comentado, podemos decir que nuestros resultados sugieren que la presencia de una BCCRP en este escenario es frecuente, con una forma de presentación clínica y electrocardiográfica menos florida y que constituye un mecanismo protector (menor daño miocárdico, mejor FEVI, menos shock cardiogénico) con efecto positivo en el pronóstico (menos MACE y menor mortalidad). Finalmente, nuestros resultados dan pie a plantear la hipótesis de si la angioplastia coronaria tardía en este grupo de pacientes con IAME y buena CC pudiera llegar a tener un efecto beneficioso y por tanto podría estar justificada y, si bien serán necesarios nuevos estudios que confirmen esta hipótesis.

5. Limitaciones

Hay que subrayar varias limitaciones que encontramos en nuestro estudio:

- En nuestra opinión, la principal limitación de nuestro estudio es un tamaño de muestra relativamente pequeño y heterogéneo. Esto es debido a la gran dificultad para reclutar pacientes, ya que hemos seleccionado una población de estudio muy concreta y poco frecuente, pacientes con IAME no reperfundido, con el objetivo de eliminar factores de confusión inherentes a la revascularización precoz y que tal y como hemos comentado antes, pueden enmascarar el verdadero efecto de la CC en el IAM.
- Otra limitación a reseñar sería el no tratarse de un estudio controlado aleatorizado.
- Tres pacientes se perdieron durante el seguimiento a pesar de los esfuerzos por contactar con ellos. Los tres (100%) pacientes tenían PCC y parece probable que los resultados hubieran sido aún más pronunciados a favor del grupo de BCCRP si la causa de la imposibilidad de contactar con alguno de los pacientes perdidos fuera que hubieran fallecido.
- La clasificación de la CC mediante angiografía es de naturaleza cualitativa y subjetiva, lo que podría explicar en parte las diferencias entre los estudios existentes en la literatura. Además, mediante la coronariografía solo podemos observar las colaterales de $>100 \mu\text{m}$, lo que proporciona solo una estimación del verdadero flujo colateral total. Otros métodos de evaluación de la colateralización coronaria, como la medición invasiva de los índices de flujo derivados de la presión o del Doppler, son más precisos, pero mucho menos

prácticos y su disponibilidad es menor. Por estas razones optamos por realizar una valoración angiográfica a pesar de las limitaciones mencionadas.

- Un sesgo de selección puede explicar la infrarrepresentación de PCC, aunque, como se explicó anteriormente en la sección de discusión, esta infrarrepresentación podría venir explicada, al menos parcialmente, por una mayor mortalidad antes de llegar a la sala de hemodinámica, y por lo tanto, sin ese sesgo se podrían haber encontrado mayores diferencias aún entre ambos grupos a favor del grupo de BCCRP.

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

1. Los pacientes con IAME y PCC presentaron una mayor tasa de eventos cardiacos mayores al año de seguimiento que aquellos con BCCRP.
2. La mortalidad total y la mortalidad cardiovascular al año también resultó mayor en los pacientes con PCC.
3. La forma de presentación del IAME no reperfundido fue diferente en función de la presencia o ausencia de CC. Los pacientes con IAME y BCCRP presentaron:
 - a. Menos elevación del segmento ST en el electrocardiograma, en comparación con aquellos pacientes con poco desarrollo de CC.
 - b. Menor daño miocárdico agudo medido como pico sérico de CK y troponinas.
 - c. Mejor función ventricular izquierda en fase aguda cuantificada mediante ETT y/o ventriculografía.
 - d. Menor incidencia de shock cardiogénico en el momento de presentación y una mejor clase funcional NYHA.
4. La presencia de BCCRP en el IAME no reperfundido resultó ser relativamente frecuente (54%) en nuestra serie.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317-25.
2. James TN. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation* 1965;32:1020-33.
3. Bastarrika Alemañ G, Alonso Burgos A, Azcárate Agüero PM, Castaño Rodríguez S, Pueyo Villoslada JC, Alegría Ezquerro E. [Normal anatomy, anatomical variants, and anomalies of the origin and course of the coronary arteries on multislice CT]. *Radiologia* 2008;50:197-206.
4. Malago R, Pezzato A, Barbiani C, et al. Coronary artery anatomy and variants. *Pediatric radiology* 2011;41:1505-15.
5. Martín-Moreiras J CI, Cascón M. Anatomía coronaria, proyecciones angiográficas. . In: J M-M, ed. *Manual de Hemodinámica e Intervencionismo cardíaco* Madrid: Marban 2014:64-77.
6. Popma JJ BJ. Coronariografía y ultrasonografía intravascular. In: Braunwald E ZD, Libby P, ed. *Braunwald's cardiología "El libro" de medicina cardiovascular*. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2004:476-516.
7. Tomanek R, Angelini P. Embryology of coronary arteries and anatomy/pathophysiology of coronary anomalies. A comprehensive update. *International journal of cardiology* 2019;281:28-34.
8. Angelini P VS, Chan AV Jr, Diez JG. Normal and anomalous coronary arteries in humans. In: P A, ed. *Coronary artery anomalies: a comprehensive approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:27–150.
9. Angelini P. Coronary artery anomalies--current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. *Texas Heart Institute journal* 2002;29:271-8.
10. Werner GS. Physiology of collateral circulation. In: Escaned J, ed. *Coronary stenosis imaging, structure and physiology* 2015.
11. Schaper W. *Arteriogenesis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004.
12. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *European journal of clinical investigation* 2010;40:465-76.
13. P. Angelini JM. Coronary artery anomalies. In: Moscucci M, ed. *Grossman & Baim's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:335–53.
14. Shivalkar B BM, Daenen W, Gewillig M, Flameng W. ALCAPA syndrome: an example of chronic myocardial hypoperfusion? . *J Am Coll Cardiol* 1994;23:772-8.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018;138:e618-e51.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
17. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2018;39:119-77.
18. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal* 2020.
19. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-

Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37:267-315.

20. White HD, Braunwald E. Applying the open artery theory: use of predictive survival markers. *European heart journal* 1998;19:1132-9.

21. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.

22. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochi-nasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1987;2:871-4.

23. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-60.

24. O'Keefe JH, Jr., Bailey WL, Rutherford BD, Hartzler GO. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients. Results in an unselected population and high-risk subgroups. *The American journal of cardiology* 1993;72:107G-15G.

25. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.

26. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2013;368:1379-87.

27. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *European heart journal* 2009;30:1598-606.

28. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481-9.

29. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465-76.

30. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal* 2007;28:2706-13.

31. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:496-504.

32. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2013;369:1587-97.

33. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *The New England journal of medicine* 2015;372:1389-98.

34. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-71.

35. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-72.

36. Smits PC, Boxma-de Klerk BM. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine* 2017;377:397-8.

37. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2013;369:1115-23.

38. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373-7.
39. Horie H, Takahashi M, Minai K, et al. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998;98:2377-82.
40. Steg PG, Thuaire C, Himbert D, et al. DECOPI (DEobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *European heart journal* 2004;25:2187-94.
41. Silva JC, Rochitte CE, Junior JS, et al. Late coronary artery recanalization effects on left ventricular remodelling and contractility by magnetic resonance imaging. *European heart journal* 2005;26:36-43.
42. Monteiro P, Antunes A, Goncalves LM, Providencia LA. Long-term clinical impact of coronary-collateral vessels after acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2003;22:1051-61.
43. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, et al. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation* 2006;114:662-9.
44. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2006;355:2395-407.
45. Epstein SE, Pichard AD, Kent KM, et al. The late open-coronary artery hypothesis: dead, or not definitively tested? *The American journal of cardiology* 2007;100:1810-4.
46. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974;50:831-7.
47. Baroldi G, Mantero O, Scomazzoni G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circulation research* 1956;4:223-9.
48. Schaper W. The physiology of the collateral circulation in the normal and hypoxic myocardium. *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie* 1971;63:102-45.
49. Schaper W. Experimental coronary artery occlusion. III. The determinants of collateral blood flow in acute coronary occlusion. *Basic research in cardiology* 1978;73:584-94.
50. Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic research in cardiology* 2009;104:5-21.
51. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-92.
52. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Thornton JC. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *Circulation* 1989;80:1166-75.
53. Seiler C, Engler R, Berner L, et al. Prognostic relevance of coronary collateral function: confounded or causal relationship? *Heart* 2013;99:1408-14.
54. Werner GS, Emig U, Mutschke O, Schwarz G, Bahrmann P, Figulla HR. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions: a serial assessment by intracoronary pressure and Doppler recordings. *Circulation* 2003;108:2877-82.
55. Vo MN, Brilakis ES, Kass M, Ravandi A. Physiologic significance of coronary collaterals in chronic total occlusions. *Can J Physiol Pharmacol* 2015;93:867-71.
56. Boatwright RB, Williams DO, Rugh KS, et al. Distribution of coronary collateral blood flow at different levels of collateral growth in conscious ponies. *The American journal of physiology* 1992;263:H1145-53.
57. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovascular research* 1987;21:737-46.

58. van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Fulton WF. A critical review of clinical arteriogenesis research. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:17-25.
59. Surmely JF, Katoh O, Tsuchikane E, Nasu K, Suzuki T. Coronary septal collaterals as an access for the retrograde approach in the percutaneous treatment of coronary chronic total occlusions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2007;69:826-32.
60. Fulton WF. Chronic generalized myocardial ischaemia with advanced coronary artery disease. *British heart journal* 1956;18:341-54.
61. Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart. Role of fibroblast growth factor-2. *Circulation* 1996;94:600-1.
62. Steg PG, Kerner A, Mancini GB, et al. Impact of collateral flow to the occluded infarct-related artery on clinical outcomes in patients with recent myocardial infarction: a report from the randomized occluded artery trial. *Circulation* 2010;121:2724-30.
63. Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation* 2003;107:2213-20.
64. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, et al. Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:610-3.
65. He W, Chen P, Chen Q, Cai Z, Zhang P. Cytokine storm: behind the scenes of the collateral circulation after acute myocardial infarction. *Inflamm Res* 2022;71:1143-58.
66. Prinzmetal M, Simkin B, et al. Studies on the coronary circulation; the collateral circulation of the normal human heart by coronary perfusion with radioactive erythrocytes and glass spheres. *American heart journal* 1947;33:420-42.
67. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *American heart journal* 1978;95:396-404.
68. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly DC, Mankin HT. The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979;59:1137-44.
69. Habib GB, Heibig J, Forman SA, et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation* 1991;83:739-46.
70. Regieli JJ, Jukema JW, Nathoe HM, et al. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. *International journal of cardiology* 2009;132:257-62.
71. Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, Lesperance J, Bonan R, Oldroyd KG. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *European heart journal* 2007;28:278-91.
72. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation* 2004;110:2137-42.
73. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184-7.
74. Piek JJ, Koolen JJ, Metting van Rijn AC, et al. Spectral analysis of flow velocity in the contralateral artery during coronary angioplasty: a new method for assessing collateral flow. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1574-82.
75. Yamada T, Okamoto M, Sueda T, Hashimoto M, Kajiyama G. Relation between collateral flow assessed by Doppler guide wire and angiographic collateral grades. *American heart journal* 1995;130:32-7.
76. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:1354-67.
77. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272-9.

78. Meier B, Luethy P, Finci L, Steffenino GD, Rutishauser W. Coronary wedge pressure in relation to spontaneously visible and recruitable collaterals. *Circulation* 1987;75:906-13.
79. Pijls NHJB, G.J.W.; Elgamal, M.I.H.; Bonnier, H.J.R.M.; De Bruyne, B.; Van Gelder, B.; Michels, H.R.; Koolen, J.J. . Quantification of recruitable coronary collateral blood-flow in conscious humans and its potential to predict future ischaemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995;1522-8.
80. Desch S, de Waha S, Eitel I, et al. Effect of coronary collaterals on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2010;106:605-11.
81. Desch S, Eitel I, Schmitt J, et al. Effect of coronary collaterals on microvascular obstruction as assessed by magnetic resonance imaging in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2009;104:1204-9.
82. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. Impact of coronary collaterals on in-hospital and 5-year mortality after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary percutaneous coronary intervention era: a prospective observational study. *BMJ open* 2016;6:e011105.
83. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *European heart journal* 2012;33:614-21.
84. Elsmann P, van 't Hof AW, de Boer MJ, et al. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *European heart journal* 2004;25:854-8.
85. Antonucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2002;89:121-5.
86. Meier P, Lansky AJ, Fahy M, et al. The impact of the coronary collateral circulation on outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from the ACUTY trial. *Heart* 2014;100:647-51.
87. Sorajja P, Gersh BJ, Mehran R, et al. Impact of collateral flow on myocardial reperfusion and infarct size in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *American heart journal* 2007;154:379-84.
88. Hirai T, Fujita M, Nakajima H, et al. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;79:791-6.
89. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:512-8.
90. Yaylak B, Altintas B, Ede H, et al. Impact of Coronary Collateral Circulation on In-Hospital Death in Patients with Inferior ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology research and practice* 2015;2015:242686.
91. Hernández-Pérez F, Goirigolzarri-Artaza J, Restrepo-Córdoba M, et al. Impact of Coronary Collaterals on Long-term Prognosis in Patients Treated With Primary Angioplasty. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:178-85.
92. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation* 2003;107:1972-7.
93. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, Voss R, Wiecha J, Tillmanns H. [Prevalence and significance of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarct]. *Z Kardiol* 2002;91:243-8.
94. Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *The American journal of cardiology* 1976;37:345-51.

95. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1992;327:1825-31.
96. Bonow RO, Castelvichio S, Panza JA, et al. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:1121-9.
97. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 2017;12:147-55.
98. Dubey G, Sharma K, Patel I, Mansuri Z, Sharma V. Does the extent of collaterals influence the severity of the myocardial injury as assessed by elevation in biomarkers? *J Cardiovasc Thorac Res* 2021;13:49-53.