

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

IGNACIO CHÁVEZ

**ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO DE CIRCULACIÓN COLATERAL Y LA
OCURRENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES
CON INFARTO DEL MIOCARDIO TRATADOS CON Y SIN
TROMBÓLISIS. SEGUIMIENTO A DIEZ AÑOS.**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. VITELIO AUGUSTO MARIONA MONTERO

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE EDUARDO COSSÍO ARANDA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A Araceli, su amor es un pilar donde apoyarme.

A mi madre y a mi padre, les debo lo que soy.

A mi hermano Ricardo.

A la familia López Rivera, por su cariño y apoyo siempre presentes.

A mis amigos, son parte indispensable en este camino.

Al doctor Jorge Cossío por su asesoría en la realización de este trabajo.

A Alberto Ávila Funes y Jhonathan Uribe por su amistad y por su ayuda en el análisis estadístico.

A los médicos que en el Instituto de Cardiología aún creen en la grandeza de este centro y pugnan por su superación.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
ANTECEDENTES.....	5
INTRODUCCIÓN.....	5
FISIOPATOLOGÍA.....	6
FORMACIÓN DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL.....	6
PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL.....	14
EVALUACIÓN DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL.....	21
ANGIOGRÁFICA.....	21
HEMODINÁMICA.....	24
ECOCARDIOGRAFÍA CONTRASTADA.....	26
OTROS MÉTODOS DE EVALUACIÓN.....	27
INVESTIGACIÓN ACTUAL SOBRE TÉCNICAS DE MANIPULACIÓN DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL.....	29
FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF).....	29
FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FCF).....	29
FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS.....	30
PROTEÍNA QUIMIOTÁCTICA DE MONOCITOS 1 (MCP1).....	31
JUSTIFICACIÓN.....	32
HIPÓTESIS.....	33
OBJETIVO PRIMARIO.....	34
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	34
MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
RESULTADOS.....	42
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

En el contexto de los pacientes que tienen lesiones coronarias difusas o enfermedad multivasular con vasos de pequeño calibre, quienes no son susceptibles de recibir un tratamiento de revascularización, se ha observado que existe un grupo que es capaz de mantener una función ventricular adecuada, con una calidad de vida razonablemente buena. Una de las características propias de estos casos es el desarrollo de circulación colateral. La circulación colateral puede proteger y preservar miocardio cuando se ocluye un arteria coronaria (limita el tamaño del infarto), contribuye a una mejor función contráctil residual y disminuye los síntomas. Un adecuado desarrollo de la circulación colateral se ha asociado a la disminución de eventos cardiovasculares adversos y a una mejoría en la función del ventrículo izquierdo. Actualmente existen líneas de investigación muy interesantes basadas en los avances en cuanto a la dilucidación de los procesos moleculares y celulares básicos que participan en la expresión de los vasos colaterales. El presente estudio pretende principalmente investigar la asociación entre el grado de circulación colateral y los eventos cardiovasculares adversos en una cohorte retrospectiva, con un período de seguimiento largo y, por otro lado, revisar de forma amplia la literatura con respecto a este interesante tema.

FISIOPATOLOGÍA

FORMACIÓN DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL

Vasculogénesis

Se denomina así a la formación de una red de vasos sanguíneos nuevos en el embrión, los cuales proceden de células precursoras indiferenciadas (angioblastos), así como a la diferenciación de los angioblastos en células endoteliales. Actualmente se considera que este proceso no juega un papel relevante en el desarrollo de la circulación colateral coronaria . (1)

Angiogénesis

Se describe como el proceso mediante el cual células endoteliales recientemente diferenciadas migran, se diferencian y multiplican para formar canales vasculares. Dichos canales pueden ser formados por tres mecanismos básicos: a) brotando de un vaso ya existente, b) por diferenciación de células endoteliales que dividen un canal vascular “madre” y c) por “intususcepción”, donde el vaso nativo es infiltrado por matriz extracelular, lo cual va seguido del desarrollo de un canal vascular.

El nuevo capilar colateral comunica a la arteria donadora con la porción distal de una estenosis en una arteria receptora. A través de este mecanismo los vasos son formados de novo y, por lo tanto no están previamente conectados, lo cual implica que los gradientes de presión no juegan un papel importante en su formación.

El desarrollo de la circulación colateral coronaria está estrechamente relacionado con la expresión de factores de crecimiento celular que son liberados principalmente por el endotelio. Por otro lado, participan las metaloproteinasas, unas enzimas que degradan la matriz extracelular del sitio en el que se formará un nuevo canal vascular. (1, 26, 38, 39)

a)Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

Es un estimulador potente y altamente específico de la mitosis en las células endoteliales, del cual se han identificado cinco isoformas. El VEGF se une a dos receptores, el flt-1 y el KDR (flk-1). Los anteriores se localizan en la membrana de las células endoteliales y son parte de la superfamilia de receptores tirosina-cinasa. La expresión del VEGF se induce por la hipoxia, la cual además lo estabiliza y aumenta su vida media de 43 a 106 minutos. Se ha demostrado que los niveles de VEGF en sangre del seno coronario son mayores en pacientes con una oclusión coronaria total que en aquéllos con una lesión obstructiva importante pero aún permeable. En la enfermedad coronaria inestable la formación de trombo es una de las características fisiopatológicas fundamentales y la trombina que participa en la mediación de este mecanismo puede aumentar el efecto del VEGF.

El VEGF entonces parece ser un factor clave en el desarrollo de las colaterales en la cardiopatía isquémica, a través de los siguientes mecanismos: incrementando la permeabilidad vascular para formar un nicho en el que las células crecerán y migrarán; como factor de crecimiento para las células endoteliales; induciendo la liberación de proteasas de serina para degradar la matriz extracelular, permitiendo que exista el espacio para el crecimiento celular; previniendo la apoptosis de células endoteliales al inducir la expresión de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2 y A1); actuando como factor quimioatrayente de

monocitos y macrófagos; y estimulando de forma directa la producción local de óxido nítrico. (2)

b) Óxido nítrico (NO)

Su papel básico es la vasodilatación, la cual aumenta a su vez la permeabilidad vascular y la fuga de proteínas del plasma. Como el VEGF, el NO prolonga la vida de las células endoteliales y estimula su proliferación y migración. Ocasiona además una regulación a la alza en la expresión de la integrina $\alpha v \beta 3$, un receptor transmembranal que juega un papel en la activación de las metaloproteinasas y en la migración celular al unirse a la fibronectina. También, el ON puede inhibir a la angiostatina, un inhibidor de la angiogénesis. (3)

c) Angiopoyetina

La angiopoyetina 1 y 2 actúa como ligando para el receptor Tie 2. Dicho receptor es un receptor del grupo tirosina-cinasa que comparte homología con el receptor de VEGF. La hipoxia aumenta la expresión de este receptor. La liberación de angiopoyetina 1 podría estar mediada por el mismo VEGF. Esta sustancia está involucrada en la maduración del endotelio recién formado y en la miogénesis y arteriogénesis. Lo anterior lo hace participando en la remodelación así como en la maduración y estabilización (adhiriendo miocitos al endotelio) vascular. Se cree que la angiopoyetina 2, la cual también es inducida por el VEGF participa en la neovascularización. (4)

d) Metaloproteinasas y sus inhibidores

Para que exista espacio para la migración celular, la matriz extracelular debe ser degradada, este proceso había sido previamente poco valorado, pero hay evidencia creciente de que es vital para el inicio y desarrollo de la respuesta

vascular a la hipoxia. La degradación de la matriz extracelular es función de las metaloproteinasas. Es necesaria una regulación de este proceso mediante la producción tanto de estas sustancias como de sus inhibidores. La metaloproteinasa 2, la metaloproteinasa 1 unida a membrana, la integrina $\alpha_v\beta_3$ y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2 inician la degradación de la matriz extracelular y promueven la movilización de las células endoteliales. Por otro lado, el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) es una sustancia que puede ser proangiogénica, cuya producción también es inducida por la hipoxia. Este factor de crecimiento puede incrementar la expresión de metaloproteinasa 2. (5)

Arteriogénesis

Constituye el mecanismo principal en el desarrollo de la circulación colateral coronaria.

Es el crecimiento y desarrollo de vasos colaterales a partir de arteriolas inmaduras existentes. Una condición para que exista este mecanismo es la angiogénesis previa, es decir, que ya exista una red capilar formada, la cual pueda madurar de forma consecuyente con un estímulo isquémico. Los vasos sanguíneos de neoformación pueden ser cubiertos por células musculares lisas, las cuales pueden comenzar a diferenciarse. En el corazón las células precursoras de los vasos sanguíneos provienen de la capa epicárdica y este proceso no está confinado al periodo embrionario y puede contribuir al desarrollo de circulación colateral en la vida adulta.

Baroldi y cols describieron a estos vasos como canales confluentes, en forma de "sacacorcho" (cork-screw), de 20 a 350 μm de diámetro y de 1 a 5 cm de longitud, los cuales corren a lo largo del mismo territorio (homocoronarios o

ipsilaterales) o entre dos territorios coronarios (intercoronarios o contralaterales). Estos canales no son visibles angiográficamente en el reposo en individuos sin coronariopatía. Se presumía que estos vasos no transportaban una cantidad significativa de sangre en personas sanas, pero investigaciones recientes usando una medida indirecta, el índice de flujo colateral (IFC), han demostrado la función de las colaterales en ausencia de enfermedad coronaria oclusiva o con estenosis de alto grado. (6)

Aparentemente estos vasos colaterales no tienen una función importante como un mecanismo ante un estrés agudo, pero pueden cobrar relevancia al aumentar la capacidad de una circulación colateral pobremente desarrollada en el contexto de la enfermedad coronaria crónica.

Se considera que el estrés de rozamiento es el factor estimulador más importante de la arteriogénesis. En condiciones normales, donde la mayoría del flujo sanguíneo es a través de las arterias epicárdicas, los pequeños canales colaterales pueden ser más bien vestigiales, por lo menos en reposo. Por el contrario, cuando existe una oclusión relativa de los vasos epicárdicos, puede haber cambio del patrón de flujo, con derivación de éste a través de los vasos colaterales, lo cual aumenta su estrés de rozamiento. Lo anterior es un estímulo para la activación endotelial que conduce a un aumento en el tamaño de las colaterales en un intento por normalizar el estrés de rozamiento. No está totalmente esclarecido el mecanismo por el cual ocurre esta respuesta, pero se considera que el estrés parietal puede afectar el flujo de calcio y potasio hacia ambos lados de la membrana de la célula endotelial. Como consecuencia hay alteración en la contracción que aparentemente promoverían la expresión de factores de crecimiento y mediadores como la proteína quimiotáctica de

monocitos 1 (MCP 1), el factor de crecimiento transformante β (TGF β), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y el factor de necrosis tumoral α (TNF α). La isquemia no parece tener una participación importante en este proceso. (7)

a) Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1)

Como se mencionó, la MCP1 es un potente quimioatrayente de monocitos y macrófagos y su expresión depende del estrés de rozamiento. También induce la proliferación de células musculares lisas vasculares y podría tener influencia en la maduración de canales vasculares. (8)

b) Factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1)

Esta citocina está involucrada en el reclutamiento de monocitos y en la diferenciación de las células musculares lisas vasculares. En un estudio, Van Royen y cols. encontraron que al administrarlo de forma exógena a conejos después de haber ligado la arteria femoral, el TGF β 1 aumentaba el número de colaterales visibles su conductancia. (8)

c) Factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y factor de necrosis tumoral α (TNF α)

La participación de monocitos y macrófagos activados en el desarrollo de la circulación colateral coronaria hace que recordemos la biología de la respuesta inflamatoria, aspecto tan estudiado en la patogenia de la enfermedad coronaria crónica. Existen experimentos en conejos que han generado la observación de que tres días después de haber ligado la arteria femoral hay acumulación de monocitos alrededor y dentro de los vasos colaterales. Además, se detectó liberación del bFGF y del TNF α . Estas citocinas crean un círculo de

retroalimentación positiva, aumentando a su vez el reclutamiento de monocitos y macrófagos e incrementando la arteriogénesis. El bFGF tiene también propiedad mitogénicas y angiogénicas y en un experimento realizado en perros se observó que el bFGF aumenta la circulación colateral hacia el miocardio infartado. Sin embargo, otro estudio destaca un probable efecto negativo del bFGF, pues se encontraron niveles mayores en la sangre de individuos con enfermedad arterial coronaria mínima (sin colaterales), lo cual sugirió que ejerce un papel proaterogénico más que el de estimular la formación de colaterales (8,9).

Otras teorías sobre el desarrollo de la circulación colateral

La teoría que explica la formación de vasos colaterales por el simple incremento de flujo a través de éstos probablemente es muy simplista. El desarrollo de la circulación colateral ipsilateral (donde la restricción al flujo es en la misma arteria y las colaterales surgen de sus ramas) y de la contralateral (donde las colaterales se originan de una arteria abierta y se dirigen hacia una ocluida) puede ser explicado a través de los diferentes gradientes de presión, pues la presión que existe en un segmento distal a una oclusión coronaria total es menor que el que se genera en una arteria donadora de colaterales. Por otro lado, la oclusión total no es un requisito y se ha observado que existe desarrollo de colaterales entre regiones con diferentes presiones de perfusión. Por ejemplo, se podrían desarrollar colaterales entre la porción distal de la arteria descendente anterior y la porción distal de la rama descendente posterior si la presión de perfusión de la primera excede la de la segunda.

Una teoría alternativa para explicar la arteriogénesis es la de los cambios que sufre la matriz extracelular que rodea a los vasos colaterales inmaduros. En

condiciones normales, el tejido de dicha matriz ofrece rigidez externa, lo cual mantiene cerrado al canal vascular. La liberación de factores de crecimiento y citocinas que ocurre ante un estímulo patológico como el de la isquemia puede inducir la liberación de metaloproteinasas, lo que de forma subsecuente culmina con la degradación de la matriz extracelular. Lo anterior origina que disminuya la rigidez que rodea al vaso colateral y permite su expansión. Esto permite entonces que aumente el flujo, con el consiguiente incremento en el estrés de rozamiento, lo cual hará que el proceso de arteriogénesis se sostenga.

Como se puede apreciar, la aparición de vasos de circulación colateral coronaria es a través de una respuesta compleja que involucra a los procesos de angiogénesis y arteriogénesis. Los mecanismos principalmente implicados hasta ahora y que parecen tener un papel fisiopatológico crítico son la hipoxia, las fuerzas de rozamiento, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la degradación de la matriz extracelular. (8, 9)

PAPEL DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL

En el infarto agudo del miocardio

El papel que la circulación colateral tiene tanto al tiempo de presentación de un infarto del miocardio como en el pronóstico durante su seguimiento a mediano y largo plazo ha sido objeto de algunos estudios, varios de ellos con resultados controversiales. Las variables más estudiadas en el seguimiento han sido la ocurrencia de eventos cardíacos mayores (muerte cardíaca, reinfarto del miocardio, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST), la función ventricular izquierda (movilidad parietal y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo) y la ocurrencia de arritmias ventriculares. Existen también reportes de que un adecuado flujo colateral puede prevenir la formación de aneurismas ventriculares (10). Por otro lado, de acuerdo a la época en que han sido estudiados, los grupos de pacientes se pueden dividir entre los que han recibido tratamiento conservador, trombólisis y angioplastia coronaria percutánea. Algunos de los autores han escrito además sobre el tiempo de presentación del paciente al hospital y el inicio del tratamiento, como un indicador del tiempo de reperfusión. A continuación son mencionados los trabajos más interesantes al respecto.

En 1983, en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ramírez y Fernández de la Reguera condujeron un estudio de 52 pacientes con cardiopatía isquémica, el cual mostró que los que tenían circulación colateral pobremente desarrollada presentaban más complicaciones y mayor mortalidad al sufrir infarto agudo del miocardio. Posteriormente Hansen y cols. demostraron un aumento en la sobrevivencia a 10 años en los pacientes con buena circulación colateral después de haber presentado un infarto agudo del miocardio (11).

Por otro lado, Coggins demostró en un estudio realizado en perros que el desarrollo de circulación colateral contribuyendo a >25% del flujo sanguíneo de la arteria responsable del infarto se relacionó con un mayor tiempo de viabilidad del miocardio en riesgo de sufrir necrosis en el contexto de un infarto agudo del miocardio (12).

a) Trombólisis en el infarto agudo del miocardio y circulación colateral

En 1998, Cossío-Aranda y cols., también del Instituto Nacional de Cardiología, estudiaron a un grupo de 249 pacientes con un primer infarto del miocardio, 130 de los cuales fueron sometidos a trombólisis y el resto a terapia conservadora. Demostraron que los pacientes con flujo epicárdico TIMI 0-2 y con pobre desarrollo de flujo colateral presentaron una mayor frecuencia de arritmias malignas y mortalidad relacionada a estos eventos que los pacientes con el mismo flujo TIMI y buena circulación colateral. Lo anterior fue independiente de la terapia trombolítica. (13)

a) Angioplastia coronaria primaria (ACTP) y circulación colateral

En el año 2000, Lee y cols. reportaron un estudio sobre la importancia funcional de la circulación colateral en 70 pacientes con infarto agudo del miocardio reperfundido con angioplastia primaria. Midieron la fracción de flujo colateral mediante guía de presión coronaria y dividieron a los pacientes en dos grupos, los de circulación colateral suficiente e insuficiente. Mediante seguimiento ecocardiográfico evaluaron el índice de recuperación del movimiento parietal miocárdico, el cual fue mejor en los pacientes con un mayor índice de flujo colateral. En el grupo con pobre desarrollo de colaterales el tiempo de reperfusión se relacionó al índice de recuperación de la función ventricular. En el grupo con

buenas colaterales la recuperación ventricular fue independiente del tiempo de reperfusión. (14)

En el 2004, Elsmán hace el reporte de un estudio grande que reclutó a 1059 pacientes a los que se realizó angioplastia primaria. Concluye que las colaterales visibles en la angiografía tienen efecto protector en el tamaño del infarto (a juzgar por la elevación de las enzimas cardíacas) y en las condiciones clínicas pre y post intervencionismo, particularmente con una circulación Rentrop 2/3 y si la arteria descendente anterior era la responsable del infarto (41).

En la oclusión coronaria crónica

Otra vertiente de los estudios que se han realizado para establecer la importancia que la circulación colateral tiene en la cardiopatía isquémica es la que se encargó de dilucidar su papel en la obstrucción coronaria crónica. Se ha investigado la participación de los vasos colaterales en la clase funcional (umbral de angina y tolerancia al ejercicio) y, al igual que en el infarto agudo del miocardio, en el pronóstico a mediano y largo plazo (mortalidad y eventos cardíacos mayores). Los siguientes estudios son muestras de lo aquí mencionado.

a) Relación con el ejercicio físico y el umbral de angina

La tolerancia al ejercicio y el umbral de angina aumentan en pacientes con arteriopatía coronaria que se ejercitan regularmente. Los mecanismos que explican lo anterior incluyen al precondicionamiento isquémico, inducción de la formación de vasos colaterales y el impacto del ejercicio en la función endotelial.

El crecimiento de la circulación colateral podría tener un papel importante en la respuesta al ejercicio, particularmente la observada a mediano y largo plazo.

Belardinelli y cols. realizaron un estudio con 23 pacientes a los cuales se sometió a angiografía para determinar la anatomía coronaria y la densidad basal de colaterales. Doce de estos pacientes recibieron entrenamiento físico durante ocho semanas. En la angiografía de control se observó un incremento en la densidad de colaterales solamente en el grupo de ejercicio físico. En aquellos pacientes en quienes se había demostrado colateralización antes de iniciar el ejercicio se observó la mayor respuesta (15). Niebauer y cols. por su parte, condujeron otro estudio en el que aleatorizaron a 113 pacientes con angina estable crónica y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $>35\%$ en dos grupos, uno de los cuales se sometió a un programa de entrenamiento físico. Se realizó seguimiento a un año después de angioplastia coronaria y se observó que en el grupo de pacientes ejercitados hubo disminución en la progresión de la aterosclerosis pero sin aumento en la formación de vasos colaterales. La explicación a la ausencia de desarrollo de colaterales en este estudio podría ser debida al hecho de que la enfermedad obstructiva no progresó, en algunos pacientes se logró la recanalización de una arteria con oclusión crónica y a la probable existencia de vasos colaterales funcionalmente importantes pero angiográficamente invisibles. (16)

A pesar de que existe controversia al respecto, parece ser que el ejercicio incrementa el número de vasos colaterales lo cual puede explicar parte del beneficio sintomático que obtienen los pacientes incluidos en programas de entrenamiento físico.

b)Angioplastia en pacientes con obstrucción coronaria crónica y circulación colateral

El comportamiento que observan los vasos colaterales al realizarse angioplastia en lesiones obstructivas coronarias crónicas fue estudiado por Kyriakides en 1998. Reportó que el índice de flujo colateral disminuye después de una angioplastia coronaria exitosa y de la recanalización de una oclusión crónica. A pesar de esta reducción el índice de flujo colateral permanece elevado, lo cual sugiere que algunos canales colaterales continúan permeables. Por otro lado, el flujo sanguíneo en la arteria donadora de colaterales también está incrementado pues recibe flujo desde la arteria previamente estenótica a través de los mismos vasos colaterales. (17)

Por su lado, Pohl y cols. publicaron en el 2001 un grupo de 54 pacientes en los que se recanalizó una oclusión crónica mediante angioplastia percutánea. Encontraron que el permeabilizar estas lesiones hace que disminuya el flujo colateral (42).

En el pronóstico a mediano y largo plazo

a)En la recurrencia de eventos isquémicos

En 1992, Boehrer y cols. en un estudio prospectivo con un seguimiento promedio de 42 meses, no encontraron diferencias entre pacientes con y sin circulación colateral visible por angiografía en cuanto a la presentación de eventos cardiovasculares mayores. Mencionaron una tasa de mortalidad anualizada de 4.3 y 5.4%, en los pacientes con circulación colateral y en los que ésta no se observó en la coronariografía, respectivamente (18).

Un estudio prospectivo realizado por Pijls y cols. en 1995 midió el índice de la fracción de flujo colateral en pacientes con coronariopatía obstructiva y mostró que los individuos con un mayor índice tuvieron una menor incidencia de eventos isquémicos en el seguimiento(19). En el mismo contexto, Billinger reportó uno de los estudios prospectivos más grandes en el 2002. Realizó el seguimiento de 403 pacientes con angina estable crónica, quienes se sometieron a angioplastia coronaria y a evaluación cuantitativa de colaterales mediante el cálculo del índice de flujo colateral. Las mediciones de dicho índice se hicieron tanto por medición de presión con guía de presión intracoronaria como con medición de velocidad de flujo con guía de ultrasonido Doppler. Con un seguimiento promedio de 94 semanas se encontró que el grupo con circulación colateral bien desarrollada tuvo una ocurrencia de eventos cardíacos mayores (muerte de origen cardíaco, infarto del miocardio o angina inestable) de 2.2%, comparado con un 9% en el grupo con pobre circulación colateral ($p=0.01$). Un aspecto interesante es que el grupo de mejor circulación colateral tuvo una mayor incidencia de angina estable (21% contra 12%, $p=0.01$), lo cual contrasta con otros estudios. (n) Una de las diferencias entre el estudio de Billinger y el presente (además de que el primero incluye a un número mayor de pacientes) es el tiempo de seguimiento, que en el primer caso es inferior a 2 años y en el nuestro es mayor a 10 años (20).

b) En la función sistólica del ventrículo izquierdo

La función ventricular ha sido una de las variables más utilizadas al valorar el beneficio de la circulación colateral sobre el corazón humano. Con relación a ello, Werner reportó en el 2001 un grupo de 50 pacientes sometidos a recanalización de oclusiones coronarias crónicas mediante angioplastia

percutánea. Al medir la función colateral por medios invasivos y la función ventricular por ventriculografía contrastada encontró asociación entre un buen desarrollo colateral y un mejor desempeño ventricular izquierdo, de acuerdo al patrón de movilidad segmentaria .(21)

Con un objetivo similar, Seiler reunió a otro grupo de 50 pacientes, con coronariopatía crónica que serían sometidos a angioplastia programada. También se realizó una evaluación invasiva de la función colateral con guía de presión intracoronaria y la evaluación de la función miocárdica se hizo con ultrasonido Doppler tisular. Encontró que algunas de las mediciones hechas correlacionaron con un índice de flujo colateral suficiente, a saber: la velocidad de excursión sistólica regional, velocidad de excursión diastólica temprana y el tiempo regional de relajación isovolumétrica. Concluyó que las mediciones tanto de la función sistólica como la diastólica obtenidas con este método, están asociadas a la cantidad de flujo colateral del territorio estudiado.(22)

c)En la aparición de arritmias ventriculares

Mencionamos previamente el estudio dirigido por Cossío-Aranda en el Instituto de Cardiología, en el cual se demostró la asociación existente entre el grado de circulación colateral y la presentación de arritmias ventriculares, así como con la mortalidad relacionada a estos eventos. El anterior estudio se realizó en pacientes que sufrieron un infarto del miocardio y que fueron tratados mediante abordaje conservador y con trombólisis y el tiempo de seguimiento es a corto plazo. (13)

EVALUACIÓN DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL

Angiográfica

En los años ochenta, Rentrop y Cohen establecieron una clasificación angiográfica de la circulación colateral en grados que van desde la ausencia de vasos colaterales visibles hasta la opacificación completa del vaso epicárdico receptor a través de colaterales. Dicha clasificación se ilustra en la siguiente tabla.

Tabla 1. Clasificación angiográfica de la circulación colateral de Rentrop-Cohen.

Grado de CC Rentrop	Imagen angiográfica
Grado 0	Sin colaterales visibles
Grado 1	Escaso flujo colateral: el contraste opacifica los canales colaterales pero no el vaso epicárdico.
Grado 2	Flujo colateral parcial: se opacifica parcialmente el vaso epicárdico a través de las colaterales.
Grado 3	Flujo colateral completo: se opacifica completamente el vaso epicárdico a través de las colaterales.

El mismo Rentrop, usando esta clasificación en la evaluación de 393 pacientes que formaron parte del Segundo Estudio de Reperusión Mount Sinai-

New York University en 1988, documentó que los pacientes con oclusión total de un vaso epicárdico y con buena circulación colateral mostraban un mejor pronóstico cuando fueron trombolizados de forma tardía con estreptoquinasa, en comparación con los pacientes sin circulación colateral. El beneficio se observó en términos de mejoría en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, evaluada inicialmente de forma previa a la trombólisis y después, antes del egreso hospitalario. En este estudio, el tiempo de inicio de la terapia trombolítica no influyó el cambio en la fracción de expulsión. (23)

A pesar de ser un método antiguo de clasificación de la circulación colateral, la escala de Rentrop-Cohen sigue siendo utilizada tanto para fines clínicos como de investigación, pues tiene una muy buena reproducibilidad, con una variabilidad interobservador del 5% cuando los investigadores son dos cardiólogos experimentados. La variación promedio en el reporte del diámetro de los canales colaterales es del orden de 0.101 mm. (24). Aunque los métodos modernos que involucran variables hemodinámicas son más sensibles, existe correlación entre éstos y la evaluación visual angiográfica, la cual sin embargo es pobre cuando los vasos son Rentrop <1 (pues existen vasos no visibles en angiografía que tienen repercusión funcional).

Con el propósito de mejorar la observación angiográfica de los vasos colaterales, Gibson y cols. propusieron una nueva metodología que incluye: obtener magnificaciones de 7 pulgadas a las imágenes angiográficas, realizar la inyección y la detección de imágenes de forma prolongada para observar si hay llenado tardío de los vasos colaterales y programar una velocidad de adquisición de imágenes de 30 cuadros/segundo. (25)

Otro intento de establecer un mejor método de evaluación fue el que llevaron a cabo Seiler y cols. al estudiar a un grupo de 54 pacientes con coronariopatía crónica sometidos a angioplastia. Los autores cuantificaron el número de latidos que se requirieron para el aclaramiento de medio de contraste en la angiografía del vaso receptor de colaterales y reportaron que esta determinación tiene una sensibilidad de 88% y especificidad de 81% para detectar un buen flujo colateral al compararse con mediciones de presión intracoronaria. (26)

En esta misma línea de investigación Werner y cols. publicaron en el 2003 un estudio que comparó la escala de Rentrop-Cohen con una nueva clasificación propuesta por el autor. Dicha clasificación toma en cuenta el diámetro a nivel de la conexión del vaso colateral con la arteria receptora. Dividió a los pacientes en tres grupos: conexión colateral 0 (CC0), los cuales no tenían una conexión continua entre la arteria donadora y receptora; conexión colateral 1 (CC1), aquellos con conexiones filiformes entre la arteria donadora y receptora; y conexión colateral 2 (CC2), los que tenían vasos colaterales semejantes a los ramos secundarios de arterias epicárdicas normales. En este trabajo, los investigadores reportan que la nueva clasificación correlacionó mejor que la escala de Rentrop-Cohen con una variable funcional de la circulación colateral obtenida de forma invasiva (guía de presión y guía Doppler intracoronaria): el índice de resistencia colateral. Además, los pacientes con conexiones colaterales grado 2 (CC2) tuvieron mejor preservación de la movilidad miocárdica regional. (27)

Hemodinámica

A través de los avances tecnológicos cada vez mayores en el terreno del cateterismo cardíaco, ha sido posible la obtención de datos para una evaluación funcional invasiva cada vez más completa en el estudio de la circulación colateral coronaria. El desarrollo de las guías de presión y las guías con ultrasonido Doppler para uso intracoronario ha permitido la formulación de ecuaciones hemodinámicas que permiten inferir el estado funcional de la circulación colateral, aún en ausencia de su observación angiográfica.

a) Índice de flujo colateral (IFC).

Puede ser obtenido mediante la introducción de una guía de presión (IFCp = índice de flujo colateral derivado de la presión) o de una guía de ultrasonido Doppler (IFCv = índice de flujo colateral derivado de velocidad) intracoronaria.

El primero se determina mediante la medición simultánea de las presiones aórtica media (PAo), la presión de oclusión coronaria (PO) o la presión de enclavamiento coronaria (PEC) y la presión venosa central (PVC). El cálculo se hace con la siguiente fórmula:

$$\text{IFCp} = [(\text{PO} \text{ ó } \text{PEC} - \text{PVC}) / (\text{PAo} - \text{PVC})]$$

La base para esta fórmula es la consideración de que, una vez ocluida la arteria epicárdica, cualquier flujo residual que genere presión solo puede ser el resultado de circulación a través de canales colaterales. Obviamente no da información acerca de la localización de los vasos colaterales, para lo cual se debe correlacionar con las imágenes angiográficas.

La determinación por ultrasonido Doppler del índice de flujo colateral derivado de la presión se hace midiendo la integral de velocidad/ tiempo en la

arteria de forma distal al área de estenosis (ITVd) y haciendo dicha medición en el mismo sitio después de realizar angioplastia (ITVb). Ésta última se considera la presión basal, es decir, la que habría si no existiera la estenosis. Esto es:

$$IFCv = ITVd / ITV \quad (28)$$

Estudios que validan el uso del índice de flujo colateral

La medición de la función colateral por presión y por velocidad fue estudiada por van Liebergen y cols. en 63 pacientes, en quienes demostró que ambos métodos fueron mejores que la sola observación angiográfica de los vasos colaterales para predecir isquemia miocárdica. Las dos variables se mostraron como factores independientes de la función de la circulación colateral. (29)

Por su parte, Pohl y cols. realizaron un estudio tratando de establecer un valor de índice de flujo colateral válido para diferenciar entre un adecuado y un pobre flujo colateral e identificar los factores asociados a su desarrollo. Incluyó a 450 pacientes con cardiopatía isquémica crónica en quienes se realizó angioplastia electiva. Los dividió en un grupo con circulación colateral suficiente y otro con colaterales insuficientes, según un valor de corte del IFC de 0.25 (suficiente = >0.25). Encontró que luego de la oclusión con balón de la arteria coronaria estenótica durante un minuto, los pacientes del grupo de colaterales insuficientes tuvieron cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia en 84%, en comparación con 26% del grupo con colaterales suficientes ($p = 0.0001$). La única variable que se asoció de forma independiente con el desarrollo adecuado de flujo colateral fue el grado de estenosis previo a la angioplastia. (30)

En uno de los estudios mencionados previamente, Billinger y cols. relacionaron la medición del índice de flujo colateral calculado tanto por presión como por velocidad de flujo, con la ocurrencia de eventos cardíacos mayores

(muerte de origen cardíaco, infarto del miocardio y angina inestable) en 403 pacientes con angina estable crónica. Durante el período de seguimiento, los pacientes con buen flujo colateral sufrieron menos eventos cardíacos en comparación con que tuvieron pobre desarrollo de colaterales ($p = 0.01$). (20)

En el reporte de Lee y cols., por otro lado, se asoció a una buena función colateral, determinada mediante el IFC calculado por presión, con una mejor recuperación de la función ventricular en pacientes que fueron sometidos a angioplastia por infarto agudo del miocardio. (14)

Ecocardiografía contrastada

Para la realización de este método se administra contraste ecocardiográfico en la arteria donadora de circulación colateral y entonces se observa el patrón de distribución del material contrastado hacia los segmentos miocárdicos dependientes de circulación colateral (donde hay obstrucción de la circulación epicárdica). El puntaje con el cual se califica la distribución de contraste hacia los segmentos colateralizados es el siguiente: (0 = ninguna, 1 = en parches o distribución solamente epicárdica y 1 = homogénea).

De forma reciente, Vogel y cols. llevaron a cabo un estudio transversal en el cual incluyeron a 30 pacientes con coronariopatía obstructiva crónica en quienes se realizó angioplastia percutánea. En todos se determinó el índice de flujo colateral (IFC) con mediciones de presión intracoronaria y se realizó ecocardiograma con contraste miocárdico para el cálculo del flujo sanguíneo miocárdico (FSM), el cual, al tomar en cuenta la masa ventricular, se considera el estándar de referencia para la evaluación de la perfusión miocárdica y cuya unidad de medición son los $\text{mL}/\text{min}^{-1}/\text{g}^{-1}$. Vogel concluyó que la realización de

ecocardiografía contrastada durante la angioplastia percutánea es factible y que existe una muy buena correlación entre los datos obtenidos por este método y los que aporta la medición de presión intracoronaria. Postula al ecocardiograma con contraste miocárdico como el método de referencia para la cuantificación no invasiva del flujo coronario, aunque subraya sin embargo, el hecho de que aún se requiere un acceso invasivo para su realización. (31,40)

Otros métodos de evaluación

a)Gammagrafía con radioisótopos

Este estudio intenta cuantificar la función de los canales colaterales de forma indirecta, estudiando las demandas metabólicas del miocardio.

Sand y cols. llevaron a cabo un estudio en 30 pacientes con angina estable y con enfermedad univascular de la arteria descendente anterior programados para angioplastia electiva. Además de la evaluación angiográfica con la escala Rentrop-Cohen y la determinación invasiva de presión intracoronaria, se efectuó un estudio de perfusión miocárdica en todos los pacientes después de la oclusión con balón de la arteria estenótica durante 90 segundos. El protocolo se realizó con tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT), teniendo como radiomarcador al tecnecio 99- sestamibi. En los resultados se encontró que los pacientes con colaterales suficientes tenían significativamente menor hipoperfusión miocárdica en comparación con los de colaterales insuficientes. Además, el estudio gammagráfico correlacionó con la presión de oclusión coronaria y los cambios por isquemia en el electrocardiograma. (32)

b)Resonancia magnética nuclear (RMN)

A pesar de resultados prometedores en estudios en animales, la RMN no tiene en la actualidad la resolución para demostrar los vasos colaterales visibles por angiografía. A este respecto, Plein y cols. reportaron que con esta tecnología se puede obtener evidencia indirecta del flujo colateral, al mostrar llenado retrógrado de las arterias epicárdicas ocluidas. (33)

INVESTIGACIÓN ACTUAL SOBRE TÉCNICAS DE MANIPULACIÓN DE LA CIRCULACIÓN COLATERAL

La investigación de los procesos moleculares básicos que participan en la formación de la circulación colateral ha hecho surgir hipótesis que postulan que la manipulación de los procesos de angiogénesis y arteriogénesis parece una alternativa realista para el tratamiento futuro de los pacientes que no tienen la opción de un tratamiento de revascularización completa. En los pacientes en quienes se puede lograr la reapertura de una arteria nativa mediante angioplastia, las nuevas modalidades terapéuticas permitirían mejorar la efectividad del tratamiento mecánico. (8)

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

Como hemos mencionado, el VEGF es un promotor de la angiogénesis, pues es un potente estimulador de la mitosis de células endoteliales. Freedman reportó recientemente un pequeño estudio en el cual se administró VEGF a un grupo de pacientes en quienes se encontró una reducción en los episodios de angina en una evaluación a corto plazo (34). A su vez Koransky y cols., introdujeron DNA para la síntesis de VEGF de forma directa en células vasculares cardíacas utilizando plásmidos como vectores. Sus pacientes obtuvieron mejoría sintomática y en la imagen angiográfica de los vasos colaterales. (35)

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)

Esta sustancia es mitogénica y angiogénica y es de los componentes primordiales de la arteriogénesis.

Schumacher y cols. analizaron su efecto en 20 pacientes con enfermedad coronaria trivascular severa y función ventricular normal quienes sufrieron cirugía

de revascularización. Durante el acto quirúrgico, se inyectó FGF directamente en la anastomosis entre la arteria mamaria interna izquierda y la descendente anterior proximal. Luego de un seguimiento de doce semanas, la angiografía de control evidenció una densa red capilar en la emergencia de la arteria descendente anterior, dirigida hacia el miocardio isquémico, abasteciendo el tejido que no se pudo revascularizar con la cirugía. (36)

Una afirmación aventurada que resulta de éste y otros estudios es que la revascularización quirúrgica y el FGF podrían ser un tratamiento combinado estándar en el futuro.

Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

Esta citocina también ha sido estudiada en humanos y ha mostrado incrementar la circulación colateral activando y atrayendo macrófagos, así como aumentando la producción de monocitos por la médula ósea.

Al respecto, Seiler y cols. condujeron un ensayo clínico controlado en el cual se comparó la administración de GM-CSF contra placebo de forma intracoronaria y luego subcutánea. Lo anterior se realizó en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva severa que no se consideraron candidatos para alguna terapia de revascularización. El grupo de GM-CSF obtuvo mejoría en el índice de flujo colateral, lo cual sugiere que este factor de crecimiento modifica la respuesta de circulación colateral. (37)

Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1)

Participa también en la arteriogénesis, atrayendo monocitos y macrófagos.

También estimula la proliferación de células musculares lisas vasculares y colabora en la maduración de canales colaterales.

Una investigación en ratones mostró su participación en el aumento de circulación colateral hacia el territorio de una arteria femoral ligada. Sin embargo, se observó como efecto deletéreo un incremento en la aterosclerosis sistémica.

(8)

JUSTIFICACIÓN

La importancia que el desarrollo de una adecuada circulación colateral tiene en el pronóstico a largo plazo de la cardiopatía isquémica no ha sido estudiado de forma tan extensa como otros factores (vgr. el flujo epicárdico TIMI). Existen resultados publicados que apoyan la hipótesis de que el desarrollo de vasos colaterales suficientes se asocia con una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, así como una mejor función ventricular. Sin embargo, el tiempo de seguimiento en la mayoría de estos estudios no es largo.

El estudio de la circulación colateral tiene especial importancia en el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria obstructiva severa que no es candidato a alguna de las opciones actuales de tratamiento de revascularización, aunque la investigación en este campo podría beneficiar otros grupos dentro del espectro de pacientes con cardiopatía isquémica.

Las técnicas actuales de biología molecular y terapia génica para fomentar el desarrollo de vasos colaterales son prometedoras como un tratamiento adyuvante de los métodos mecánicos y farmacológicos usados como terapia estándar. A pesar de que el estudio de los vasos colaterales ha sufrido cambios importantes a través del tiempo con la disponibilidad de avances tecnológicos, la evaluación angiográfica utilizando la escala de Rentrop-Cohen continua siendo un método disponible y de relativo bajo costo, además de tener una fácil interpretación y poca variabilidad interobservador. Lo anterior cobra relevancia en los países en vías de desarrollo, donde se requiere validar métodos sencillos y baratos para la evaluación de aspectos sanitarios de importante impacto en la salud pública. Tal es el caso del estudio de la circulación colateral en la cardiopatía isquémica.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

El desarrollo de la circulación colateral no se asocia con la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento a largo plazo de pacientes que sufrieron un infarto del miocardio.

Hipótesis alterna:

El grado de desarrollo de la circulación colateral está asociado con una menor ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento a largo plazo de pacientes que sufrieron un infarto del miocardio.

OBJETIVO PRIMARIO

1. Determinar si existe asociación entre el grado de circulación colateral evaluado con la escala de Rentrop-Cohen y la ocurrencia de eventos cardiacos isquémicos en el seguimiento a largo plazo de pacientes que sufrieron un infarto agudo del miocardio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Identificar si existe asociación entre el grado de circulación colateral y la incidencia de arritmias ventriculares en el seguimiento a largo plazo de pacientes que sufrieron infarto del miocardio.

2. Identificar si hay asociación entre el grado de circulación colateral y una baja fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (<40%) en el seguimiento a largo plazo de pacientes que sufrieron infarto del miocardio.

MATERIAL Y MÉTODOS:

a)Diseño del estudio:

El presente estudio es una cohorte retrospectiva de 73 pacientes que fue estudiada previamente en el Instituto Nacional de Cardiología.

b)Selección de la población y período de reclutamiento

Los pacientes incluidos fueron aquellos que ingresaron a la unidad de cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con un primer infarto del miocardio y que posteriormente (primeras dos semanas después del infarto) fueron sometidos a angiografía coronaria con medición del grado de circulación colateral. Fueron seleccionados de forma aleatoria, no consecutiva y el período de reclutamiento inició el 1 de marzo de 1999 y finalizó el 15 de diciembre de 1996.

c)Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Primer infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST
3. Aceptación por el paciente de ingresar al estudio.

d)Criterios de exclusión

1. Contraindicaciones absolutas para trombólisis.
2. Antecedente de infarto del miocardio previo
3. Antecedente de haber sido sometidos a algún procedimiento de revascularización de forma previa.
4. Pacientes que no aceptaron ser incluidos en el estudio.

e) Metodología

Una vez seleccionada la muestra, se efectuó la revisión de la coronariografía por dos cardiólogos intervencionistas del servicio de hemodinámica del hospital, los cuales lo hicieron de forma ciega e independiente. Además de la identificación de la arteria responsable del infarto y la caracterización del flujo epicárdico TIMI, se clasificó a los pacientes según el grado de flujo colateral mediante la escala Rentrop-Cohen. En caso de una observación divergente se tomó como definitiva la opinión de un tercer cardiólogo intervencionista.

Para efectos del presente estudio, se revisaron de forma retrospectiva los expedientes clínicos de la cohorte seleccionada previamente. Se identificó a los pacientes que murieron y aquéllos que fueron rehospitalizados por presentar síndromes coronarios agudos, con y sin elevación del segmento ST. Se captó además a los que durante el período de seguimiento requirieron una estrategia de revascularización, ya sea por intervencionismo o cirugía. Se obtuvo el registro de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo efectuado mediante ecocardiograma (método de Simpson) o ventriculografía angiográfica (estimación visual) durante el seguimiento. Se registró a los pacientes en quienes se documentó la presencia de arritmias ventriculares mediante cualquier método diagnóstico (ECG, monitoreo Holter, prueba de esfuerzo). Las variables investigadas se ordenaron según la fecha de registro en el expediente de acuerdo a los siguientes intervalos de tiempo: 0-1 año, 1 a 5 años y 5 a 10 años o más. Una vez revisadas las variables, se dividió a los pacientes en dos grupos: uno con circulación colateral pobremente desarrollada (grado de colaterales 0-1 en la escala de Rentrop-Cohen) y otro con circulación colateral bien desarrollada

(colaterales grado 2-3 en la misma escala). Asimismo, se hizo un análisis de subgrupos correlacionando el grado de circulación colateral y el flujo epicárdico TIMI, tomando a un grupo con pobre circulación tanto epicárdica como colateral (TIMI 0-1/Rentrop 0-1) y se comparó con el resto el grupo. Los grupos y subgrupos se analizaron en cuanto a su asociación con los desenlaces descritos en los objetivos.

Se realizó finalmente análisis de regresión logística para ajustar los resultados significativos a las variables confusoras que mostraron relación significativa con el desenlace de interés en el análisis univariado.

e)Análisis estadístico

Se usó el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) en su versión 12.0 para Windows. En los resultados descriptivos, las variables se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para el análisis de la edad, la única variable continua estudiada, se aplicó la prueba T de Student. Para el análisis de las variables categóricas se usó la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher según fue conveniente. Se aplicaron intervalos de confianza del 95% y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$. Se hizo análisis univariado para conocer las variables asociadas significativamente a los desenlaces de interés. Finalmente, se realizó regresión logística, tomando en cuenta las variables relacionadas con el desenlace estudiado.

f)Definición operativa de variables

Circulación colateral: vasos visibles en angiografía que no forman parte de la distribución habitual de una arteria epicárdica y sus ramas. Generalmente se dirigen hacia un sitio en el que existe una obstrucción significativa de la arteria coronaria epicárdica. Pueden provenir del mismo territorio de la arteria afectada (circulación colateral ipsilateral) o de un territorio lejano (circulación colateral contralateral).

Grado de circulación colateral escala Rentrop-Cohen (categórica, ordinal): clasificación angiográfica. Grado 0 = sin colaterales visibles. Grado 1 = escaso flujo colateral: el contraste opacifica los canales colaterales pero no el vaso epicárdico. Grado 2 = flujo colateral parcial: se opacifica parcialmente el vaso epicárdico a través de las colaterales. Grado 3 = flujo colateral completo: se opacifica completamente el vaso epicárdico a través de las colaterales.

Grado de flujo epicárdico TIMI (categórica, ordinal): clasificación angiográfica del flujo anterógrado de la arteria coronaria responsable del infarto según el grupo de estudio TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Grado 0 = sin flujo anterógrado de contraste más allá del sitio de la oclusión. Grado 1 = penetración sin perfusión: el medio de contraste pasa a través del sitio de obstrucción pero no opacifica la porción distal del vaso. Grado 2 = perfusión parcial: el flujo de contraste llega a la porción distal del vaso de forma más lenta que las otras arterias sin obstrucción del mismo paciente. Grado 3 = perfusión completa: el flujo en el lecho distal coronario es rápido y completo.

Eventos cardiovasculares adversos: infarto del miocardio con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST,

necesidad de revascularización (intervencionismo o cirugía), disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI <40%) y arritmias ventriculares.

Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (categórica, dicotómica): síndrome clínico constituido por dolor torácico y cambios electrocardiográficos característicos (elevación ≥ 1 mm en el segmento ST en dos o más derivaciones contiguas), así como elevación de enzimas cardíacas.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (categórica, dicotómica): síndrome clínico compuesto por dos entidades nosológicas, el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST y la angina inestable. Se definen por un cuadro clínico característico, presencia o no de cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia (sin elevación del segmento ST) y elevación o no de enzimas cardíacas.

Revascularización (categórica, dicotómica): angioplastia coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria.

Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (categórica, dicotómica): fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, medida por ecocardiografía o ventriculografía izquierda.

Arritmias ventriculares (categórica, dicotómica): taquicardia ventricular monomórfica no sostenida, taquicardia ventricular monomórfica sostenida o fibrilación ventricular detectadas mediante electrocardiograma, monitoreo Holter o prueba de esfuerzo.

Factores de riesgo cardiovascular: edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo.

Edad (continua): Número de años de vida de una persona.

Sexo (categórica, dicotómica): condición de género. Sexo masculino y sexo femenino.

Diabetes mellitus (categórica, dicotómica): glucemia en ayuno ≥ 126 mg/dL por lo menos en dos mediciones separadas, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

Hipertensión arterial sistémica (categórica, dicotómica): Cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, según el Séptimo Reporte del Comité Nacional para la Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC 7).

Dislipidemia: cualquiera de las siguientes: triglicéridos ≥ 200 mg/dL, lipoproteínas de alta densidad (HDL) ≤ 40 mg/dL, lipoproteínas de baja densidad (LDL) ≥ 130 mg/dL.

Tabaquismo: consumo actual ≥ 10 cigarrillos al día.

g)Recursos materiales

Por ser un estudio de corte retrospectivo, los recursos materiales utilizados fueron los relacionados con la revisión de expedientes y el registro de datos en medios tanto gráficos como electrónicos:

1. Expedientes clínicos
2. Hoja de recolección de datos
3. Computadora personal portátil
4. Programas Excel y Word del paquete Office de Windows XP
5. Paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS versión 12.0) para Windows.

h)Recursos humanos

1. Investigador principal
2. Investigador adjunto
3. Cardiólogos intervencionistas del servicio de hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología.
4. Personal de los servicios de urgencias, unidad coronaria, consulta externa, ecocardiografía y electrofisiología del Instituto Nacional de Cardiología.

i)Consideraciones éticas

El actual estudio es una cohorte retrospectiva, en el que no se transgredieron los aspectos éticos que señala la declaración de Helsinki. Durante el período de reclutamiento inicial de la cohorte se obtuvo autorización de cada paciente mediante la firma de una carta de consentimiento informado, así como la aprobación por parte del comité de ética del hospital.

RESULTADOS

a) Estadística descriptiva

Las características basales de los pacientes se pueden ver en la tabla 1. La tabla incluye al grupo completo y menciona los factores de riesgo cardiovascular, los pacientes a quienes se aplicó tratamiento trombolítico, fármacos al momento de ingresar al estudio, cuando la arteria descendente anterior fue la responsable del infarto, y los grados de flujo epicárdico y colateral en la coronariografía inicial:

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	n (%)
Total	73 (100)
Edad promedio (años)	53.8
Hombres	66 (90.4)
Tabaquismo	50 (68.5)
Diabetes mellitus	21 (28.8)
Hipertensión arterial	38 (52.1)
Colesterol LDL \geq 130 mg/dL	32 (43.8)
Betabloqueador	33 (45.2)
Inhibidor de la ECA	31 (42.5)
Trombólisis	43 (58.9)
DA como ARI	31 (42.5)
Flujo epicárdico	
TIMI 0-1	28 (38.4)
TIMI 2-3	45 (61.6)
Flujo colateral	
Rentrop 0-1	60 (82.2)
Rentrop 2-3	13 (17.8)

LDL = lipoproteínas de baja densidad; ECA = enzima convertidora de angiotensina; DA = arteria descendente anterior; ARI = arteria responsable del infarto; TIMI = grado de flujo epicárdico (según el grupo trombólisis in Myocardial Infarction).

b) Estadística analítica

Además de realizar el análisis estadístico del grupo global, se estudió a subgrupos según el grado de circulación colateral. No se encontraron diferencias significativas en los eventos clínicos durante el seguimiento a largo plazo cuando solo se tomó en cuenta el grado de circulación colateral. Debido a lo anterior, se realizó un subanálisis que incluyó el grado de flujo epicárdico. Este análisis tuvo la intención de conjugar la presencia de un mal flujo epicárdico con un flujo colateral inadecuado y establecer la influencia de esta combinación en la ocurrencia de desenlaces clínicos. Se formó entonces un subgrupo de circulación inadecuada tanto epicárdica como colateral que incluyó pacientes con flujo epicárdico TIMI 0-1 y con flujo colateral Rentrop 0-1 (Grupo 1). El resto de pacientes se incluyó en el otro grupo, a los cuales se les atribuyó una circulación más aceptable (Grupo 2). Las características basales de estos subgrupos se observan en la tabla 2.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la mayoría de las variables tomadas en cuenta en las características basales. La única variable con una diferencia significativa fue la trombólisis, esto es, los pacientes que recibieron trombólisis durante el manejo inicial del infarto agudo del miocardio tuvieron con menor frecuencia la combinación de una inadecuada circulación epicárdica y colateral (TIMI 0-1, Rentrop 0-1), con un valor de p 0.005.

Se analizó entonces la ocurrencia de eventos cardíacos en estos subgrupos, tanto a los 5 como a los 10 años. Dichos desenlaces, como ya se mencionó, consistieron en la ocurrencia de reinfarto con elevación del segmento ST, síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable e

infarto sin elevación del segmento ST, baja fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, necesidad de revascularización por intervencionismo o cirugía y la ocurrencia de arritmias ventriculares. Los resultados se muestran en las tablas 3 y 4.

Tabla 2. Características basales de los subgrupos.

	Total de pacientes n (%)	Grupo 1 Rentrop 0-1 /TIMI 0-1 n (%)	Grupo 2 n (%)	Valor de p
Número de pacientes	73 (100)	17 (23.3)	56 (76.7)	
Edad promedio (años)	53.8	50.9	54.7	0.09 NS
Hombres	66 (90.4)	16 (94.1)	50 (89.3)	1.00 NS
Tabaquismo	50 (68.5)	12 (70.5)	38 (67.9)	0.83 NS
Diabetes mellitus	21 (28.8)	3 (17.6)	18 (32.1)	0.36 NS
Hipertensión arterial	38 (52.1)	9 (52.9)	29 (51.8)	0.93 NS
Colesterol LDL ≥130 mg/dL	32 (43.8)	7 (41.2)	25 (44.6)	0.80 NS
Betabloqueador	33 (45.2)	11 (64.7)	22 (39.3)	0.06 NS
Inhibidor de la ECA	31 (42.5)	8 (47.1)	23 (41.1)	0.66 NS
Trombólisis	43 (58.9)	5 (29.4)	38 (67.9)	0.005
DA como ARI	31 (42.5)	7 (41.2)	24 (42.9)	0.90 NS

LDL = lipoproteínas de baja densidad; ECA = enzima convertidora de angiotensina; DA = arteria descendente anterior; ARI = arteria responsable del infarto.

Tabla 3. Eventos cardíacos en los subgrupos a los 5 años.

	Total n (%)	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	Valor de p
Número de pacientes	73 (100)	17 (23.3)	56 (76.7)	
Reinfarto	8 (11)	1 (5.9)	7 (12.5)	0.67 NS
SICA SEST	20 (27.4)	3 (17.6)	17 (30.4)	0.74 NS
Angina inestable	16 (21.9)	2 (11.7)	14 (25)	0.32 NS
Infarto SEST	4 (5.5)	1 (5.9)	3 (5.4)	1.00 NS
FEVI ≤ 40%	12 (16.4)	6 (35.3)	6 (10.7)	0.017
Intervencionismo	21 (28.8)	6 (35.3)	15 (26.8)	0.49 NS
CRVC	20 (27.4)	4 (23.5)	16 (28.6)	0.76 NS
Arritmias ventriculares	5 (6.9)	1 (5.9)	4 (7.1)	1.00 NS

SICA SEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea); CRVC = cirugía de revascularización coronaria.

Tabla . Eventos cardíacos en los subgrupos a los 10 años.

	Total n (%)	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	Valor de p
Número de pacientes	73 (100)	17 (23.3)	56 (76.7)	
Reinfarto	9 (12.3)	1 (5.9)	8 (14.3)	0.67 NS
SICA SEST	20 (27.4)	3 (17.6)	17 (30.4)	0.74 NS
Angina inestable	16 (21.9)	2 (11.7)	14 (25)	0.32 NS
Infarto SEST	4 (5.5)	1 (5.9)	3 (5.4)	1.00 NS
FEVI ≤ 40%	21 (28.8)	7 (41.2)	14 (25)	0.23 NS
Intervencionismo (ACTP)	25 (34.2)	7 (41.2)	18 (32.1)	0.49 NS
CRVC	21 (28.8)	4 (23.5)	17 (30.4)	0.76 NS
Arritmias ventriculares	6 (8.2)	1 (5.9)	5 (8.9)	1.00 NS

SICA SEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea); CRVC = cirugía de revascularización coronaria.

En el análisis realizado a los 5 años se observó diferencia con significancia estadística entre los grupos en la variable de fracción de expulsión $\leq 40\%$, con un valor de p 0.017. El riesgo relativo calculado para esta asociación fue de 4.5. Ni en el resto de variables estudiadas a 5 años ni en todas las analizadas a 10 años se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre los grupos.

Con los resultados hasta aquí obtenidos se realizó un análisis univariado para encontrar los factores que se asociaron a tener una FEVI $\leq 40\%$ a 5 años. Los datos que arrojó esta prueba mostraron que el tabaquismo, la arteria descendente anterior como arteria responsable del infarto y el mal flujo epicárdico/colateral, se asociaron a tener FEVI baja.

Después de obtenido lo anterior, se llevó a cabo un análisis de regresión logística para ajustar el resultado de una fracción de expulsión $\leq 40\%$ a 5 años a los factores que tuvieron una asociación significativa con esta variable en el modelo univariado. Los resultados de la regresión logística se ilustran en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis de regresión logística

	Significancia	Exponente beta	IC inferior (95%)	IC superior (95%)
Tabaquismo	0.03	5.8	1.18	28.38
DA como ARI	0.079	0.23	0.05	1.18
Pobre flujo epicárdico/colateral	0.012	8.19	1.59	42.22

Como se puede observar, una vez realizado el ajuste para las variables confusoras, la inadecuada circulación epicárdico/colateral se relaciona de forma independiente con la variable de fracción de expulsión $\leq 40\%$, ahora con un valor de p 0.012. El riesgo asociado a desarrollar este desenlace si se cuenta con pobre

circulación epicárdica y colateral es de 8.1 veces más del que se tiene en caso de no tenerla (valor del exponente beta).

El tabaquismo resultó también un factor asociado de forma independiente con el riesgo de padecer una fracción de expulsión baja, con un valor de p 0.030, con un riesgo 5.8 veces mayor para los que fuman en relación con los que no lo hacen.

La relación entre un infarto relacionado con la arteria descendente anterior y la FEVI baja no alcanzó en este análisis significancia estadística.

DISCUSIÓN

Como se ha mostrado en los resultados del estudio, se encontró que la variable combinada de circulación colateral pobremente desarrollada (Rentrop 0-1), en asociación con un grado pobre de flujo epicárdico (TIMI 0-1), tiene una asociación significativa con el desarrollo de disfunción ventricular izquierda a los 5 años, definida ésta como una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$. ($p = 0.017$, RR 4.5). Dicho resultado prevaleció a pesar del ajuste hecho para variables confusoras con el modelo de regresión logística. Lo anterior concuerda con lo reportado por varios autores, como Lee y cols., que en el año 2000 informaron que en pacientes con infarto agudo del miocardio reperfundido con ACTP, los de circulación colateral suficiente tuvieron un mejor índice de recuperación del movimiento parietal miocárdico del ventrículo izquierdo que los pacientes con inadecuado flujo colateral (14). Werner, por otra parte, encontró que en pacientes sometidos a recanalización de oclusiones coronarias crónicas mediante angioplastia percutánea, hubo asociación entre un buen desarrollo colateral y un mejor desempeño ventricular izquierdo, de acuerdo al patrón de movilidad segmentaria (21).

De forma inesperada, este resultado no se conserva a los 10 años de seguimiento, lo cual puede ser explicado por tres causas. En primer lugar, algunos pacientes del grupo de circulación epicárdico/colateral adecuada empeoraron su fracción de expulsión y, por otro lado, otros en el grupo de circulación pobre tuvieron por lo menos un estudio ecocardiográfico después de los 5 años en el que se observó una fracción de expulsión mayor de 40%, aunque en este segundo grupo el número de pacientes es escaso. En tercer lugar, consideramos

que el número de pacientes incluidos en el estudio pudo haber sido insuficiente para mantener la diferencia entre los grupos a 10 años.

Lo anterior sugiere que el efecto protector que se logra en lo que respecta a la función ventricular, con una circulación epicárdico/colateral aceptable se observa sobre todo en los primeros 5 años. Sin embargo, no debemos olvidar la posibilidad de que, al incluir un número mayor de pacientes, se pudiera haber conservado la diferencia a un plazo aún mayor.

En lo que respecta al resto de los desenlaces clínicos que incluyeron el reinfarto del miocardio, los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, la necesidad de revascularización coronaria y la ocurrencia de arritmias ventriculares, no se encontró diferencia significativa entre los grupos.

Lo anterior coincide con lo reportado en 1992 por Boehrer y cols. en un estudio prospectivo en el cual no encontraron diferencias en cuanto a la presentación de eventos cardiovasculares mayores entre pacientes con y sin circulación colateral visible por angiografía. (18)

Otros autores, sin embargo, han encontrado resultados positivos que contrastan con los del presente estudio. Es el caso de Pijls y cols., que en 1995 mostró que los individuos con un mayor índice de flujo colateral tuvieron una menor incidencia de eventos isquémicos en el seguimiento.(19). Billinger por su parte, reportó en el 2002 que en pacientes con angina estable, el grupo con circulación colateral bien desarrollada tuvo una menor ocurrencia de eventos cardíacos mayores (muerte de origen cardíaco, infarto del miocardio o angina inestable) comparado con el grupo con pobre circulación colateral (20). También ya mencionado antes, está el

estudio de Cossío-Aranda y cols., que en 1998 demostraron que los pacientes con pobre flujo epicárdico y con pobre desarrollo de flujo colateral presentaron una mayor frecuencia de arritmias malignas y mortalidad relacionada a estos eventos.
(13)

Una vez más, los resultados negativos de la presente investigación pueden estar en relación al tamaño de la muestra.

En otro de los aspectos estudiados aquí, como era de esperarse, los pacientes sometidos a terapia trombolítica tuvieron una menor asociación a un mal flujo epicárdico/colateral (variable combinada TIMI 0-1, Rentrop 0-1), lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.05$). Este resultado no es sorprendente pues la relación entre la trombólisis en el infarto agudo del miocardio y un mejor flujo epicárdico y colateral está bien establecida.

Llama la atención, finalmente, el hallazgo que asocia al tabaquismo con un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia ventricular izquierda. Este resultado se mantiene hasta los 10 años y por ahora no tenemos una respuesta satisfactoria para explicarlo. Se requerirá de otros estudios diseñados para investigar esta posible relación.

CONCLUSIONES

Los resultados que se obtuvieron con este estudio sugieren que el hallazgo de un inadecuado flujo epicárdico (TIMI 0-1) combinado con un pobre desarrollo de circulación colateral (Rentrop 0-1) es un factor que predispone a la aparición de disfunción ventricular izquierda (FEVI \leq 40%). Lo anterior es válido para los primeros 5 años luego de un infarto del miocardio y este hallazgo no se mantuvo en el seguimiento a 10 años. Esta falta de consistencia pudo ser debida a varios factores que incluyen a una muestra relativamente pequeña.

El flujo epicárdico/colateral pobre se ha relacionado previamente con la aparición de eventos cardiacos mayores durante el seguimiento de pacientes con cardiopatía isquémica con síndromes coronarios agudos y con angina crónica, sin embargo, nuestro estudio no pudo corroborar estas observaciones. La probable explicación también es el tamaño de la muestra.

Como era de esperarse, la trombólisis en el tratamiento inicial del infarto del miocardio, se relacionó con la presencia de un mejor flujo epicárdico, así como con la visualización de una mejor circulación colateral. Por último, se encontró una asociación entre el tabaquismo y un pobre flujo epicárdico/colateral, pero esta relación ameritará mayores estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Royen N, Piek J, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: Mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nuclear Cardiol* 2001; 8: 687-93.
2. El- Gendi H, Violaris A, Foale R, Sharma H, Sheridan D. Endogenous, local, vascular endothelial growth factor production in patients with chronic total coronary artery occlusions: further evidence for its role in angiogenesis. *Heart* 2002; 87: 158-9
3. Cooke J, Losordo D. Nitric Oxide and Angiogenesis. *Circulation* 2002; 105: 2133-5.
4. Carsten W, Koehne P, Jurgensen J. Tie2 Receptor Expression is stimulated by Hypoxia and Proinflammatory Cytokines in Human Endothelial Cells. *Circ Res* 2000; 87: 370-7.
5. Tayebjee MH, MacFadyen RJ, Lip GY. Extracellular matrix biology: a new frontier linking the pathology and therapy of hypertension? *J Hypertension* 2003; 21: 2211-2218.
6. Baroldi G, Mantero O, Scomazzoni G. The collaterals of the Coronary arteries in normal and pathological hearts. *Circ Res* 1956; 4: 223-9.
7. Cohen M. Myocardial ischemia is not a prerequisite for the stimulation of coronary collateral development. *Am Heart J* 1993; 126: 847-55.
8. Tayebjee MH, Lip GY, MacFadyen RJ. Collateralization and the response to obstruction of epicardial coronary arteries. *Q J Med* 2004; 97: 259-272.
9. Hofer I, Van Royen N, Rechtenwald J. Direct evidence for tumor necrosis factor-alpha signalling in arteriogenesis. *Circulation* 2002; 105: 1639-41.

10. Hirai T, Fujita m, Nakajima H. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79:791-6.
11. Ramírez M, Fernández de la Reguera G. Coronary collateral circulation: its importance and significance in ischemic cardiopathy. *Arch Inst Cardiol Mex* 1983; 53:397-405.
12. Coggins M, Sklenar J, Le E. Non invasive prediction of ultimate infarct size at the time of acute coronary occlusion based on the extent and magnitude of collateral derived myocardial blood flow. *Circulation* 2001; 104: 2471-7.
13. Cossío J, Lupi E, González-Hermosillo J. Trombólisis tardía y estabilidad eléctrica en el infarto agudo del miocardio: importancia del flujo colateral. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998; 68: 462-72.
14. Lee C, Park S, Cho G. Pressure-Derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Col Cardiol* 2000; 35: 949-955.
15. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Augusto P. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 553-61.
16. Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C. Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 771-5.

17. Kyriakides Z, Antoniadis A, Kolettis T. Coronary flow reserve in the contralateral artery increases after successful coronary angioplasty in patients with spontaneously visible collateral vessels. *Heart* 1998;80:493-8.
18. Boehrer J, Lange R, Willard J. Influence of collateral filling of the occluded infarct-related coronary artery on prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:10-2.
19. Pijls NH, Bech GJ, Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1522-8.
20. Billinger M, Kloos P, Eberli F. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow up study in 403 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1545-50.
21. Werner G, Ferrari M, Betge S. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001; 104:2784-90.
22. Seiler C, pohl T, Lipp E. Regional left ventricular function during transient coronary occlusion: relation with coronary collateral flow. *Heart* 2002; 88:35-42.
23. Rentrop P, Feit F, Sherman W. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:1166-75.
24. Rockstroh J, Brown G. Coronary collateral size, flow, capacity and growth. Estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation* 2002; 105:168-73.

25. Gibson C, Ryan K, Sparano A. Angiographic methods to assess human coronary angiogenesis. *Am Heart J* 1999; 137:169-79.
26. Seiler C, Billinger M, Fleisch M. Washout collaterometry: a new method of assessing collaterals using angiographic contrast clearance during coronary occlusion. *Heart* 2001;86:540-46.
27. Werner G, Ferrari M, Heinke S. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation* 2003;107:1972-77.
28. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1272-79.
29. van Liebergen R, Pick J, Koch K. Quantification of collateral flow in humans: a comparison of angiographic, electrocardiographic and hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:670-77.
30. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, Windecker S, Eberli F, Meier B. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. *J Am Coll Cardiol* 2001;38 (7): 1872-78
31. Vogel R, Zbinden R, Indermühle A, Windecker S, Meier B, Seiler C. Collateral-flow measurements in humans by myocardial contrast echocardiography: validation of coronary pressure-derived collateral-flow assessment. *Eur Heart J* 2006; 27:157-165.
32. Ronnow N, Rehling M, Bagger J, Thuesen L, Flo C, Nielsen T. Functional significance of recruitable collaterals during temporary coronary occlusion

- evaluated by ^{99m}Tc- sestamibi single-photon emission computerized tomography. J Am Coll Cardiol 2000; 35 (3): 624- 632.
33. Plein S, Ridgway J, Jones T. Coronary artery disease: assessment with a comprehensive MR imaging protocol-Initial results. Radiology 2002;225:300-7.
34. Freedman S, Isner J. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann Intern Med 2002;136:54-71.
35. Koransky M, Robbins R, Blau H. Gene delivery for treatment of ischemic cardiovascular disease. Ann Intern Med 2002;12:108-14
36. Schumacher B, Pecher P, von Specht B. Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. Circulation 1998;97:645-50.
37. Seiler C, Pohl T, Wustman K. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation 2001;104:2012-17.
38. Herzog S, Sager H, Khmelevski E, Deylig A, Ito W. Collateral arteries grow from preexisting anastomoses in the rat hindlimb. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283:2012-20.
39. Fujita M, Tambara K. Recent insights into human collateral development. Heart 2004;90:246-50.
40. Spaan J. Is myocardial contrast echocardiography ready to assume "gold standard" status for quantification of collateral flow in humans? Eur Heart J 2006; 27: 1627-1634.

41. Elsmann P, van't Hof A, de Boer M. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J* 2004;25:854-58.
42. Pohl T, Hochstrasser P, Billinger. Influence on collateral flow of recanalising chronic total coronary occlusions: a case-control study. *Heart* 2001;86:438-43.