



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

**PRESENCIA DE CIRCULACIÓN CORONARIA COLATERAL EN
PACIENTES MEXICANOS CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y
DIABETES MELLITUS.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Pedro Sánchez Tapia

México, Distrito Federal

Agosto 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División Estudios de Posgrado



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Título

**Presencia de circulación coronaria colateral en pacientes Mexicanos con cardiopatía
isquémica y diabetes mellitus**

Tesista:

Dr. Pedro Sánchez Tapia

Residente de la especialidad en cardiología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Tutor de Tesis:

Dr. Héctor González Pacheco

Sub-jefe del Departamento de Urgencias y unidad coronaria, del Instituto Nacional de
Cardiología Ignacio Chávez



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ



TESIS

Título

**Presencia de circulación coronaria colateral en pacientes Mexicanos con cardiopatía
isquémica y diabetes mellitus**

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Tutor de tesis

Dr. Héctor González Pacheco

Tesista

Dr. Pedro Sánchez Tapia

AGRADECIMIENTOS:

No podría empezar sin primero agradecer a mis padres, a ellos a los que les debo todo lo que soy y donde estoy actualmente, porque esta tesis es la culminación de una nueva etapa para mí y que no sería posible si no fuera por ustedes, mis primeros maestros en esta escuela que se llama vida y que me han guiado y enseñado a vivirla con su ejemplo. Por esto y todo les agradezco y espero llegar a ser tan grande como ustedes, los quiero mucho.

A mis hermanos Ramiro y Mario Alberto porque a pesar de las distancias siempre están a mi lado, ayudándome e impulsándome a alcanzar mis metas. Siempre me han extendido la mano para levantarme en esos momentos de debilidad, a ustedes les debo gran parte de mis alegrías y triunfos.

A la mujer que en estos últimos 5 años ha estado a mi lado y a soportado el hecho de no estar juntos y que mi tiempo lo comparte con mi profesión (prometo que te recompensare ese tiempo), a ti Diana Márquez porque en los momentos oscuros me has brindado esa luz que me ha guiado y me ha ayudado a salir de los malos momentos.

A mis maestros médicos, quienes con sus enseñanzas frente al paciente o al libro han cultivado mi conocimiento. En especial agradecer al Dr. González Pacheco quien me ayudo a realizar este trabajo el cual se lo quiero dedicar, y al Dr. Vieyra que además del conocimiento médico me ha enseñado a ser humano, a ellos que aparte de ser mis maestros los considero mis amigos.

INDICE

MARCO TEORICO.....	7
INTRODUCCION.....	7
DIABETES MELLITUS.....	8
Criterios diagn3sticos de diabetes mellitus	8
CARDIOPATIA ISQUEMICA	10
DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	13
Inflamaci3n, Diabetes y Aterosclerosis	13
FLUJO SANGUINEO E ISQUEMIA CORONARIA.....	17
CIRCULACION CORONARIA COLATERAL	21
DETERMINANTES DE LA CIRCULACION COLATERAL	23
Mecanismos del crecimiento colateral (arteriog3nesis)	25
Significado cl3nico de colaterales coronarios	29
Potencial terap3utico	30
DIABETES MELLITUS Y CIRCULACION COLATERAL	31
DEFINICI3N DEL PROBLEMA	32
JUSTIFICACI3N	33
PREGUNTA DE INVESTIGACI3N	34
HIPOTESIS	35
OBJETIVOS	36
OBJETIVO GENERAL	36
OBJETIVOS SECUNDARIO.....	36
MATERIAL Y METODOS	37

DISEÑO DEL ESTUDIO	37
DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	37
Población Objetivo	37
Población Elegible.....	37
Criterios de inclusión	38
Criterios de exclusión	38
<u>METODOLOGIA</u>	<u>39</u>
<u>ANALISIS ESTADÍSTICO</u>	<u>40</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>41</u>
CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA	41
ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES	42
VARIABLES BIOQUIMICAS AL INGRESO A LA UNIDAD CORONARIA	43
VARIABLES ANGIOGRAFICAS	45
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA	46
<u>DISCUSION</u>	<u>47</u>
<u>LIMITACIONES</u>	<u>50</u>
<u>RETOS</u>	<u>50</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>51</u>
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>52</u>

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

El paso de los años nos ha brindado un mayor conocimiento de las enfermedades y mayor desarrollo de tecnología para abordar y tratarlas, en especial a nivel cardiaco, pero a pesar de todo este importante aporte a la patología cardiaca, aun en nuestros tiempos la cardiopatía isquémica es un problema de salud creciente en la población mundial, ocupando los primeros lugares en morbilidad y mortalidad.

La enfermedad cardiovascular en nuestro país se encuentra en el primer lugar de causas de muerte en la población general y tiene factores predisponentes muy bien descritos como son la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo entre otros, que tienen implicación no solo en la presencia de ésta, sino también en el manejo y pronóstico de esta enfermedad.

Se han demostrado algunos factores protectores en pacientes con enfermedad coronaria aguda, como es la formación de circulación coronaria colateral. Ésta ha sido estudiada en varios grupos de enfermedades, diabetes mellitus, insuficiencia renal, dislipidemia, obesidad, etcétera. En alguno de ellos se ha visto que el tener alguna de estas comorbilidades actúa como factor predisponente para la formación de circulación colateral y otras como factor de mal pronóstico.

En este trabajo pretendemos recordar la fisiología de la circulación coronaria colateral así como los factores que participan en ella. Además de estudiar una población en específica que son los pacientes diabéticos asociados a cardiopatía isquémica, en los cuales en estudios en población no mexicana se ha observado que la diabetes mellitus tiene resultados controversiales en cuanto al desarrollo de circulación colateral.

DIABETES MELLITUS

El término diabetes mellitus (DM) describe varias enfermedades del metabolismo anormal de los carbohidratos que se caracterizan por la hiperglucemia que se asocia con una deficiencia relativa o absoluta en la secreción de insulina, junto con diversos grados de resistencia periférica a la acción de la insulina.

La diabetes es un reto de salud global; estimaciones de la OMS indican que en 1995 había en el mundo 30 millones de personas con DM, actualmente se estima que 347 millones de personas viven con diabetes.¹ Se ha estimado que la esperanza de vida de individuos con DM se reduce hasta entre 5 y 10 años.²

Durante las últimas décadas el número de personas que padecen diabetes en México se ha incrementado y actualmente figura entre las primeras causas de muerte en el país. Los datos de la ENSANUT 2012 identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir, 9.2% de los adultos en México han recibido ya un diagnóstico de diabetes.

Por lo que se refiere a las complicaciones más frecuentes relacionadas con la diabetes, del total de individuos que reportan diagnóstico previo, 47.6% (3 millones) reportaron visión disminuida, 38% (2.4 millones) ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en los pies, 13.9% (889 mil) daños en la retina. Por gravedad, 2% (128 mil) reportaron amputaciones, 1.4% (89 mil) diálisis, 2.8% (182 mil) infartos.³

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

El diagnóstico de DM es fácil de establecer cuando un paciente presenta síntomas clásicos de la hiperglucemia (aumento de sed, poliuria, pérdida de peso, visión borrosa) y tiene un valor de glucosa en sangre aleatoria de 200 mg/dl o superior, confirmado en 2 ocasiones. Otros criterios diagnóstico se han desarrollado en base a valores de

glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl, valores orales de glucosa de dos horas de ≥ 200 mg/dl y los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$.⁴

Criterios de la OMS (reportados en el 2006). Definen DM: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o una curva de tolerancia de la glucosa a dos horas ≥ 200 mg/dl (Intolerancia a la glucosa se define como una glucemia en ayunas < 126 mg/dl y una glucosa de dos horas ≥ 140 mg/dl, pero < 200 mg/dl).⁵ La glucosa alterada en ayunas se define como una glucemia en ayunas de 110 a 125 mg/dl. En 2011, la OMS llegó a la conclusión de que un valor de HbA1c $\geq 6.5\%$ se puede utilizar como una prueba de diagnóstico para la diabetes⁶ (Un valor de $< 6.5\%$ no excluye la DM).

Criterios de la ADA (publicados en 2003), la ADA recomienda el uso de los niveles de glucosa ayunas (sin ingesta calórica en por lo menos 8hrs previas) o prueba de tolerancia de glucosa con 75 g de glucosa anhidra para el diagnóstico de la diabetes.⁷ En 2009, un comité internacional de expertos recomendó el uso de HbA1c con un valor de $\geq 6.5\%$ para diagnosticar la diabetes⁸ (tabla 1).

Tabla 1: Criterios para el diagnostico de Diabetes Mellitus

1. HbA1c $\geq 6.5\%$.*
2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg / dl. (Ayuno se define como ninguna ingesta calórica durante por lo menos 8 h).
3. TOG con glucosa en plasma a las dos horas de ≥ 200 mg/dl durante (utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua). *
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, con una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl

HbA1c: hemoglobina glucosilada; TOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios de 1-3 debe ser confirmado por pruebas repetidas.

CARDIOPATIA ISQUEMICA

Las enfermedades cardiovasculares actualmente son la principal causa de muerte en el mundo.⁹ Entre ellas la enfermedad coronaria es la manifestación más prevalente, y se asocia a alta morbilidad. Las presentaciones clínicas de la cardiopatía isquémica incluyen la isquemia silente, angina de pecho estable, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Está bien establecido que los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en sus diferentes presentaciones clínicas comparten un sustrato fisiopatológico común.

Las observaciones patológicas, angioscópicas y biológicas han demostrado que la rotura o la erosión de la placa aterosclerótica, con los distintos grados de complicaciones trombóticas y embolización distal que dan lugar a una hipoperfusión miocárdica, son el mecanismo fisiopatológico básico de la mayoría de los SCA.¹⁰

Como se trata de un estado de la enfermedad aterotrombótica que pone en riesgo la vida del paciente, se han desarrollado criterios para la estratificación del riesgo que permitan al clínico tomar las decisiones oportunas sobre el manejo farmacológico y sobre las estrategias de revascularización miocárdicas de manera individualizada para cada paciente. El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de dolor torácico, pero la clasificación de los pacientes se basa en el electrocardiograma (ECG). Se puede encontrar dos categorías de pacientes:

1. *Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (>20 min) del segmento ST.* Esto se denomina SCA con elevación del ST (SCA-CEST) y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes sufrirán, en último término, un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo terapéutico es realizar una reperfusión rápida, completa y persistente mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.¹¹

2. *Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST.* Estos pacientes suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica. En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCA sin elevación del ST (SCASEST) se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de las troponinas, en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable.¹²

El SCA es una manifestación de la aterosclerosis que pone en riesgo la vida. Normalmente se precipita por una trombosis aguda inducida por rotura o erosión de una placa coronaria aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, lo que causa una reducción brusca y crítica del flujo sanguíneo. En el complejo proceso de rotura de una placa, la inflamación ha resultado ser un elemento fisiopatológico clave.¹⁰ (Fig. 1)

En casos raros, el SCA puede tener una etiología no aterosclerótica, como arteritis, traumatismo, disección, tromboembolia, anomalías congénitas, adicción a la cocaína o complicaciones de un cateterismo cardiaco¹³.

Aterosclerosis

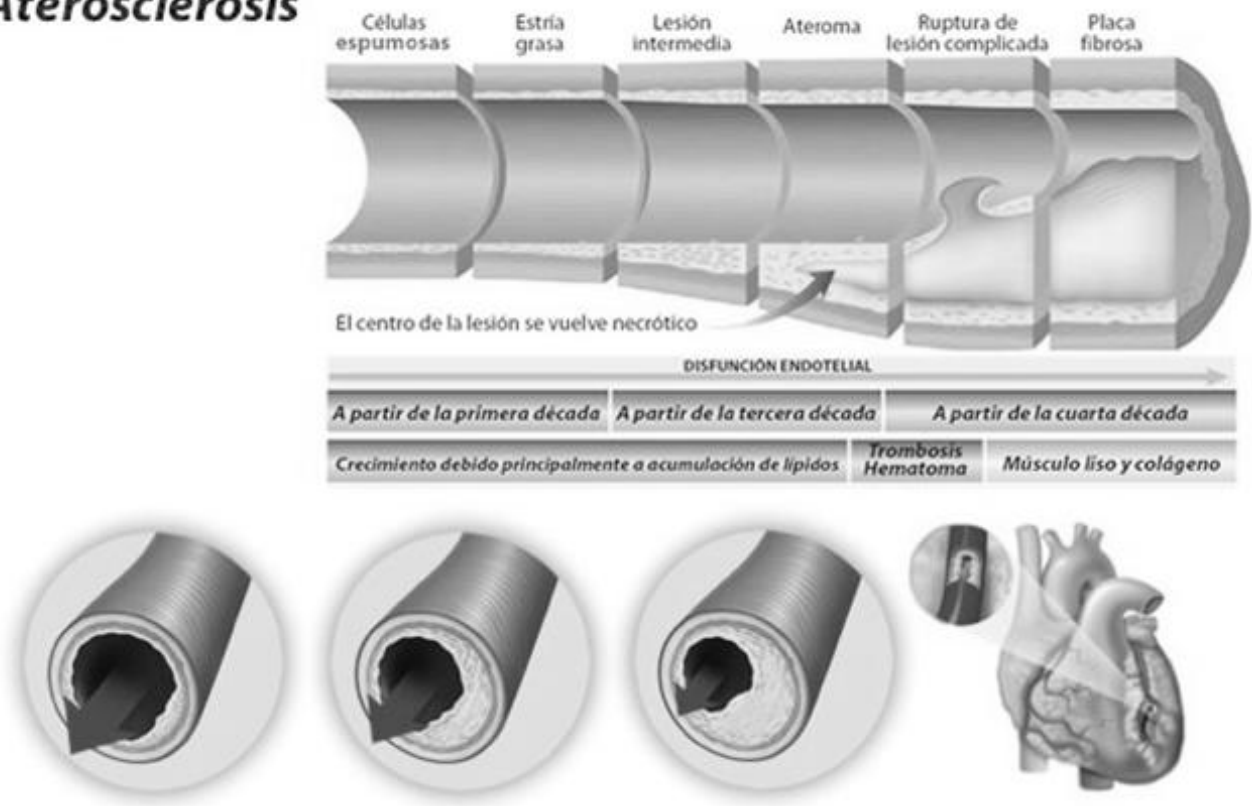


Fig. 1: Fisiopatología de la formación y ruptura de la placa ateromatosa

DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus.¹⁴ Existen evidencias de que los pacientes diabéticos que no han sufrido un síndrome coronario agudo tienen el mismo riesgo de padecerlo que aquellos no diabéticos que lo han sufrido previamente.^{15,16} Esto sugiere que, subyacente a la DM, puede existir una extensa aterosclerosis coronaria sin una obvia manifestación clínica. Además, el riesgo de muerte por un acontecimiento cardiovascular en los pacientes diabéticos es 2-4 veces mayor que en la población no diabética.¹⁷ Este exceso de mortalidad es más elevado en mujeres (4-5 veces) que en varones (2-3 veces).¹⁸ Por estos motivos, la American Heart Association considera la DM no como un simple factor independiente de riesgo, sino como una «verdadera enfermedad cardiovascular».¹⁹

La enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos suele ser de naturaleza difusa y ocasiona unas arterias coronarias no óptimas para la revascularización. Otra de las características es que por lo general progresa con rapidez, por lo que tanto la angioplastia con o sin stent así como los injertos aortocoronarios suelen tener una vida media más corta en pacientes diabéticos que en no diabéticos.^{20,21} Las causas de esta mayor severidad y rápida progresión en enfermos diabéticos no se han esclarecido por completo.¹⁵

INFLAMACIÓN, DIABETES Y ATEROSCLEROSIS

Actualmente existe una gran evidencia de que en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis subyacen mecanismos inmunológicos e inflamatorios.^{22,23} Numerosos estudios demostraron que proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la proteína sérica A-amiloide y diversas interleucinas fueron factores predictivos de progresión y severidad de enfermedad coronaria en la población general y en el subgrupo de pacientes diabéticos en particular.^{24,25}

Recientes investigaciones han revelado que la inflamación crónica y subclínica parece ser otro componente más del síndrome de resistencia a la insulina. Estudios epidemiológicos han demostrado que la PCR y otros marcadores de inflamación se asocian independientemente con la resistencia a la insulina y con marcadores de disfunción endotelial, etapa inicial del proceso aterogénico.²⁶

Inflamación, diabetes y desarrollo de la placa aterosclerótica

La etiopatogenia de la aterosclerosis es multifactorial, lo cual se verifica con claridad en el paciente diabético. La disfunción endotelial está considerada como el estadio más precoz en el proceso aterogénico y se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular clásicos y otros más recientes, como la hiperhomocisteinemia, el estrés oxidativo y las infecciones crónicas.²⁷ La consecuencia fisiológica de la disfunción endotelial es la disminución en la producción de óxido nítrico (ON), con la consiguiente pérdida de su función vasomotora y antiaterogénica (antiagregante, antiadhesiva, antiproliferativa y antioxidante). Además, la disfunción endotelial se asoció a un aumento de sustancias vasoconstrictoras, como las endotelinas.²⁸ El primer cambio histopatológico en el proceso aterogénico es la acumulación de lipoproteínas de alta densidad (LDL) en el espacio subintimal y la subsecuente oxidación, llevada a cabo principalmente por macrófagos. Las LDL oxidadas son capaces de activar al endotelio subyacente. Las células endoteliales activadas sintetizan selectinas, moléculas de adhesión y sustancias quimioatrayentes que facilitan la unión y la posterior migración de linfocitos T y monocitos circulantes al espacio subendotelial.²⁹ Aquí, los monocitos maduran a macrófagos, internalizan las LDL oxidadas y se transforman en células espumosas, las cuales producen más radicales libres y liberan nuevas citocinas para la atracción de más macrófagos y células musculares lisas (CML)³⁰

Experimentalmente, la insulina produce vasodilatación dependiente de ON, pero en presencia de hiperglucemia y de un estado de resistencia a la insulina, dicha vasodilatación es abolida. La hiperglucemia disminuye la disponibilidad de ON y aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales.³¹ Esto se debe a que la hiperglucemia induce un incremento en la producción de radicales libres y favorece la glicación no enzimática de proteínas y lipoproteínas, con la subsiguiente producción de productos avanzados de la glicación (AGE). Se ha detectado la acumulación, tanto de AGE como de proteínas glicoxidadas, en las placas de ateroma de pacientes diabéticos, lo que puede expresar la existencia de un mayor estrés oxidativo en la DM. Los AGE promueven la expresión de moléculas de adhesión, la inactivación de ON, la migración de macrófagos y la oxidación de LDL oxidadas en su interior.³² Adicionalmente, la hiperglucemia disminuye la producción de prostaciclina, sustancia vasodilatadora y antiagregante. Es interesante señalar que la hiperinsulinemia estimula la síntesis de la endotelina 1, potente sustancia vasoconstrictora (fig. 2). La hiperhomocisteinemia duplica el riesgo de muerte en los pacientes diabéticos, y se especula que actúa incrementando el ya alto grado de estrés oxidativo existente en la DM.³³

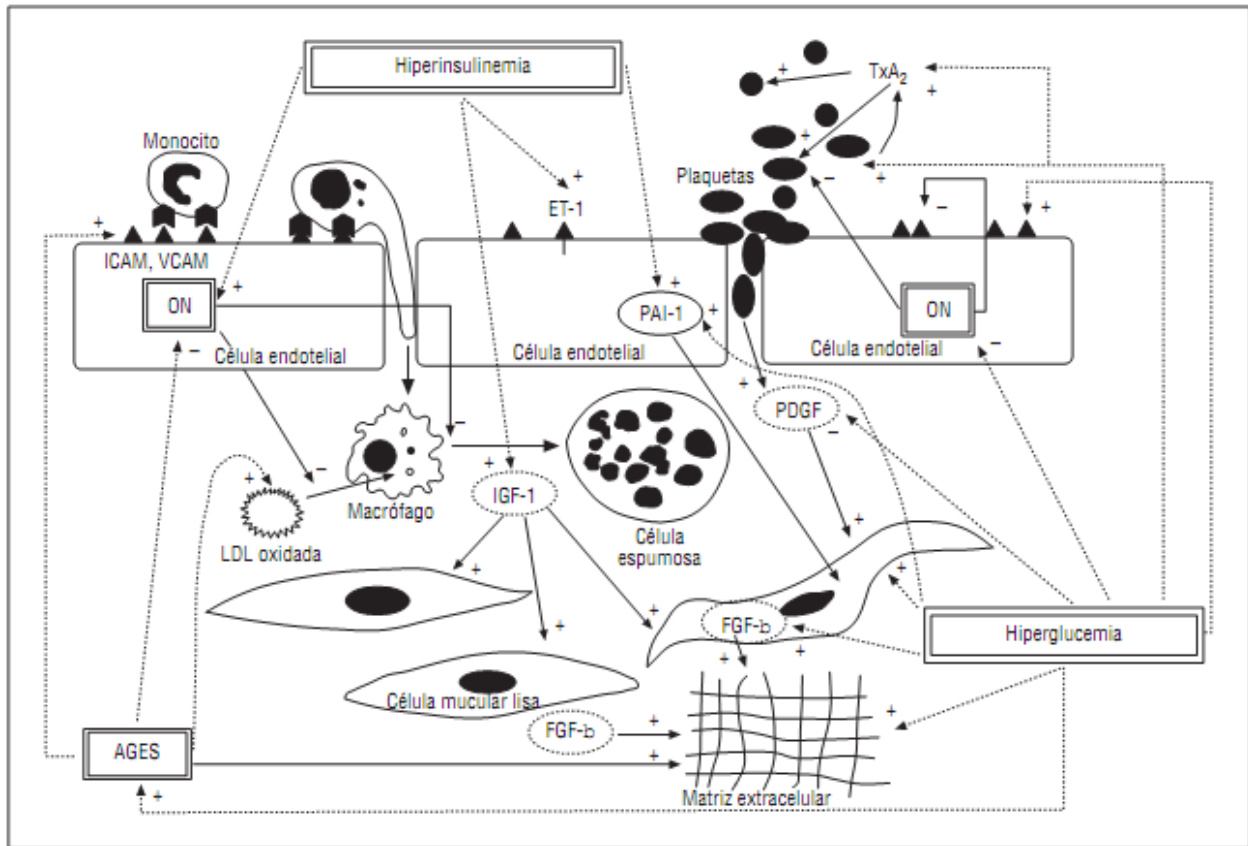


Fig 2: Efectos biológicos de la hiperglucemia, hiperinsulinemia y productos AGE sobre las distintas células implicadas en el proceso de la aterosclerosis. ON: óxido nítrico; ET-1: endotelina 1; PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno; IGF-1: factor 1 de crecimiento insulina-like. PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; FGF-β: factor beta transformador del crecimiento; AGES: productos avanzados de la glicación; TxA₂: tromboxano A₂; ICAM: molécula 1 de adhesión intercelular; VCAM: molécula de adhesión de células vasculares; (+): efecto activador; (-): efecto inhibidor

FLUJO SANGUINEO E ISQUEMIA CORONARIA

La función cardíaca es altamente dependiente del mantenimiento y modulación del flujo coronario.

El miocardio, y de forma particular el subendocardio, es el tejido con requerimientos aeróbicos basales más altos del organismo (8-10 ml/O₂/min/100g, frente a 0,15 ml/O₂/min/100g en el músculo esquelético), siendo sus tres principales determinantes el estrés de pared, el estado inotrópico y la frecuencia cardíaca.^{34,35}

El flujo coronario está influido por la compresión extravascular.

A lo largo del ciclo cardíaco las variaciones en la presión intramiocárdica e intracavitaria modifican drásticamente la resistencia vascular coronaria.³⁶ El flujo coronario está modulado por las variaciones de la resistencia vascular de sus lechos; mientras que en la coronaria izquierda es predominantemente diastólico, en la derecha existe también flujo sistólico que resulta de la baja compresión extravascular ejercida por el ventrículo derecho y las aurículas.^{35,37}

Durante la sístole cardíaca se produce flujo retrógrado en las arterias coronarias y flujo anterógrado en las venas coronarias.

Como resultado de la compresión extravascular resultante de la sístole, el lecho microcirculatorio e intramural se vacía en dos sentidos, retrógradamente en el arterial y anterógradamente en el venoso, lo que causa un desfase de 180° entre el flujo en las arterias coronarias y el seno venoso.^{33,38,39}

Durante la diástole parte del flujo anterógrado se utiliza para rellenar el lecho microcirculatorio intramiocárdico.

Aunque el flujo coronario es fundamentalmente diastólico, en la protodiástole el flujo epicárdico y la perfusión miocárdica están disociados, ya que se disipa en un fenómeno de capacitancia al llenar las ramas intramurales y la microcirculación ordeñadas durante la sístole.⁴⁰

En situación basal la relación entre presión y flujo en las arterias coronarias no es lineal.

Si se considera a partir de ahora únicamente una situación análoga a la mesotelediástole, es decir, en la que la compresión extravascular sea mínima y constante y no existan variaciones en la conductancia coronaria, se observa que durante un amplio rango de presiones el flujo coronario se mantiene estable. Este fenómeno recibe el nombre de autorregulación coronaria, y es el resultado del tono miogénico intrínseco, una respuesta de las células musculares lisas de las arteriolas coronarias a las variaciones de la presión.^{33,41} La autorregulación coronaria sólo es efectiva dentro del rango de presiones señalado: cuando la presión de perfusión cae por debajo del mismo, se produce una disminución del flujo coronario.

Durante la hiperemia coronaria máxima la relación entre presión y flujo coronario es lineal.

En contraste con la situación anterior, la vasodilatación completa de los vasos de resistencia inducida por un estímulo hiperémico máximo fisiológico (aumento del metabolismo miocárdico) o farmacológico establece una relación fija entre la presión de perfusión y el flujo coronario. La pendiente de dicha relación está influenciada por la resistencia del sistema: cuanto menor sea esta pendiente (conductancia), mayor será la resistencia del sistema.⁴² La relación presión-flujo durante la hiperemia máxima

constituye el techo de valores de flujo coronario esperables para las distintas presiones de perfusión.⁴³

El aumento de flujo desde la situación de autorregulación a la situación de hiperemia máxima constituye un indicador del estado funcional del sistema coronario.

Este concepto constituye la *reserva de flujo coronario*, un indicador funcional del estado de la circulación coronaria ampliamente utilizado en técnicas diagnósticas.^{33,41,40,42} Es importante recordar que en condiciones normales la reserva coronaria presenta una heterogeneidad transmural: en el subendocardio la reserva coronaria es menor debido a que existe un mayor grado basal de vasodilatación arteriolar, resultado de los mayores requerimientos metabólicos del mismo.³⁴

La presencia de una estenosis epicárdica origina una pérdida de energía asociada al flujo que se expresa como una caída de la presión de perfusión efectiva.

Las estenosis causan dos tipos de resistencia, una relacionada con la fricción (f) y otra relacionada con la turbulencia y separación del flujo a la salida de la estenosis (s). El gradiente de presión traslesional (ΔP) guarda una relación no lineal con los componentes “f” y “s” y con el flujo (Q), de acuerdo con la expresión $\Delta P = fQ + sQ^2$. Los componentes resistivos de fricción y turbulencia están influidos por las características sanguíneas (viscosidad y densidad) y geométricas de la estenosis (reducción del área luminal, longitud, ángulos de entrada y salida)⁴⁴.

La autorregulación coronaria compensa la caída de presión resultado de la estenosis para mantener el flujo coronario constante.

El mecanismo de la autorregulación, que en condiciones fisiológicas ajusta la resistencia microcirculatoria a los requerimientos energéticos del miocardio, pasa a desempeñar un papel compensador crónico frente a la caída de la presión intracoronaria secundaria a la estenosis. A medida que la estenosis aumenta su severidad, la vasodilatación arteriolar mantenida compromete más su capacidad autorreguladora en aras de mantener un flujo miocárdico adecuado. Dicho en otros términos, el papel compensador de la autorregulación coronaria en un vaso estenótico se realiza a expensas de disminuir su reserva coronaria. Este compromiso de la reserva coronaria se hace manifiesto primero en el subendocardio, donde, como se ha señalado más arriba, existe una mayor vasodilatación arteriolar basal para cubrir las demandas energéticas aumentadas.

El efecto hemodinámico de una estenosis se manifiesta como una menor pendiente de la relación presión-flujo.

En este hecho es donde radica la utilidad diagnóstica del concepto de reserva coronaria. El aumento potencial del flujo coronario para una presión dada desde la situación basal a la situación de hiperemia máxima (es decir, la reserva coronaria) disminuye en presencia de una estenosis. El ejercicio físico constituye el estímulo más fisiológico, ya que combina estímulos metabólicos con la modulación neural de la circulación coronaria.

La disfunción microcirculatoria también se manifiesta como una menor pendiente de la relación presión-flujo.

Muchas de las entidades clínicas que causan remodelado de la microcirculación coronaria participan también en el desarrollo de estenosis epicárdicas: citaremos la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la hipercolesterolemia, así como la vasculopatía del trasplante cardíaco.⁴⁵ Asimismo puede producirse un aumento de la resistencia microcirculatoria en relación con la estimulación alfaadrenérgica (ej., en relación con el ejercicio físico o estrés mental),⁴² durante la isquemia miocárdica aguda,⁴⁶ o con relación a microembolización.⁴⁷

CIRCULACION CORONARIA COLATERAL

La circulación colateral (CC) o “puentes naturales” son conexiones anastomóticas en ausencia de lecho capilar entre dos segmentos de la misma arteria o entre dos arterias coronarias diferentes.⁴⁸ Por lo tanto, las arterias colaterales proporcionan una fuente alternativa de suministro de sangre al miocardio que ha sido puesto en peligro por la enfermedad coronaria oclusiva, y puede ayudar a preservar la función miocárdica en el escenario de la enfermedad arterial coronaria⁴⁹ (fig. 3).

Si bien el crecimiento de las arterias colaterales se considera a menudo es iniciado por isquemia, los vasos coronarios también están presentes en personas que no tienen enfermedad coronaria.^{48,50} Obviamente, otros factores parecen jugar un papel más importante.

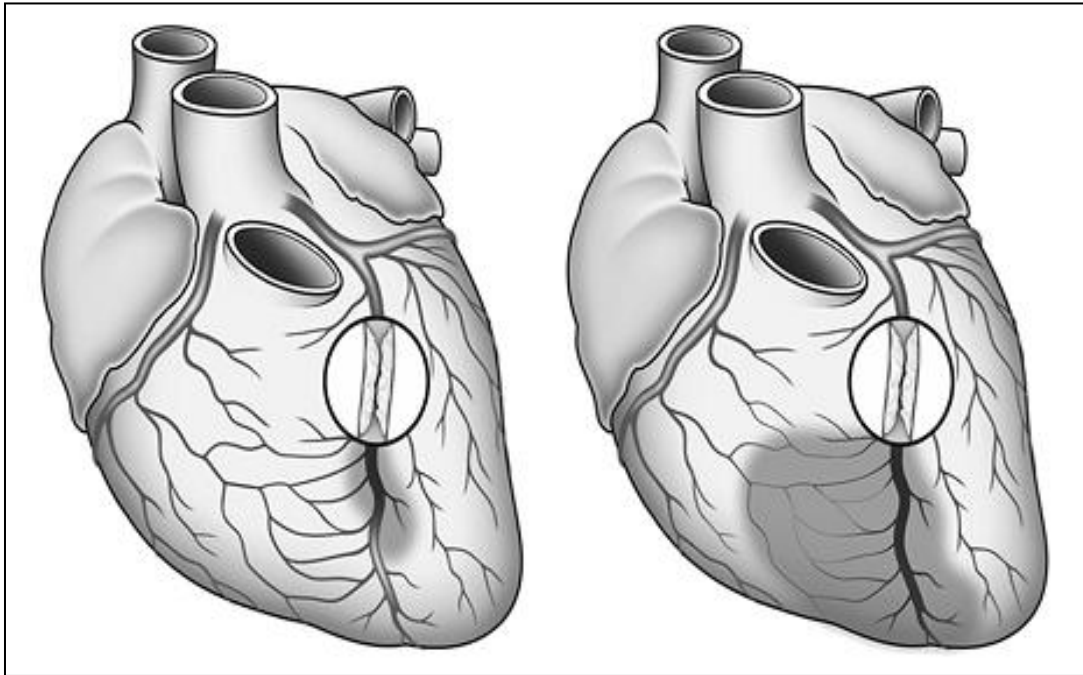


Fig. 3: Dibujo esquemático de la circulación de la arteria coronaria con (panel izquierdo) y sin (panel derecho) anastomosis entre la arteria coronaria derecha y la arteria descendente anterior (DA) izquierda ocluida. El área gris indica el área de riesgo de infarto de miocardio en el caso de la oclusión de la DA y en la ausencia de colaterales (correspondiente al tamaño del infarto en los el ejemplo en el lado derecho).

La presencia de circulación colateral en corazones humanos ha sido demostrada desde 1956 con las observaciones de Fulton, que desarrollo una técnica postmortem en donde observaba las arterias coronarias por medio de material de contraste y rayos X que producía imágenes de alta claridad y precisión.^{51,53} Así desde 1964 se estableció una relación estrecha entre la historia de angina crónica y el desarrollo de circulación colateral.⁴⁸

Modelos experimentales de infarto del miocardio han demostrado que para una duración dada de oclusión vascular, la cantidad de circulación colateral junto con el área de miocardio en riesgo son los dos determinantes mayores del tamaño final del infarto.⁵²

El grado de perfusión colateral reclutable es altamente variable, pero ha sido demostrado que proporciona más del 60-80% de la perfusión anterógrada normal, siendo muy superior al 25% requerido para mantener viabilidad y minimizar el tamaño final del infarto.⁵³

DETERMINANTES DE LA CIRCULACION COLATERAL

El grado de circulación colateral varía considerablemente entre personales. Durante muchos años, se pensó que la isquemia era el estímulo para el desarrollo de la circulación colateral. Sin embargo, ningún estudio podría probar directamente un rol causal de la isquemia en la inducción del crecimiento de vasos colaterales.

Los determinantes del desarrollo de la circulación colateral coronaria pueden dividirse en: clínicos, angiográficos y mediados por factores de crecimiento.⁴⁷ En las personas sanas (sin enfermedad coronaria) éstas determinantes son, la hipertensión arterial y la frecuencia cardíaca en reposo,⁵⁴ mientras que las variables en pacientes con enfermedad arterial coronaria incluyen la gravedad de la estenosis coronaria,⁵⁵ duración de la angina de pecho, localización de la lesión,⁵⁶ y duración de la lesión oclusiva.⁵⁷ (Tabla 2).

Tabla 2: Factores clínicos que pueden influir en la circulación colateral

Factor	Comentario
Grado de estenosis coronaria	Mayor predictor, confirmado y diversos estudios
Localización proximal de la lesión	
Mayor duración de los síntomas	
Mayor duración de la lesión oclusiva	En pacientes con lesiones oclusivas totales crónicas
Frecuencia cardíaca (baja)	Solo en paciente sin enfermedad coronaria

Piek y cols. establecieron que un período de duración de tres meses de la angina representa un valor de corte, siendo predictor independiente [OR 14.0; $p < 0.0001$, IC 95% (4.1-48)] para el reclutamiento de vasos colaterales coronarios. La prevalencia de circulación colateral bien desarrollada hacia la arteria coronaria relacionada con el infarto es mayor en pacientes con historia de angina previa al infarto (57% vs 26%, $p < 0.0001$).⁴⁷ Otros determinantes clínicos son la ausencia previa de infarto del miocardio no-Q, niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presencia de angina durante la prueba de esfuerzo.⁵⁸

Los determinantes angiográficos están fundamentalmente relacionados con la severidad de la enfermedad arterial coronaria, oclusión coronaria total y la presencia como vaso receptor de la arteria coronaria derecha y circunfleja.⁴⁷

Dentro de las variables hemodinámicas con capacidad de reclutar CC la severidad de la lesión es la más importante. Estudios en pacientes con lesión univascular y función ventricular normal han demostrado que el desarrollo de circulación colateral esta predominantemente relacionado a la severidad de la lesión. La localización proximal de la lesión ha sido descrita como variable independiente asociada al reclutamiento de CC, sin embargo, no ha sido confirmado en la mayoría de los estudios.^{47,57}

Los dos factores hemodinámicas más importantes relacionados con la CC, son el gradiente de presión y el incremento en el estrés de la pared. En presencia de un gradiente hemodinámico significativo el reclutamiento de circulación colateral es activado, el flujo sanguíneo es redistribuido a nivel de arteriolas preexistentes conectando áreas de alta con baja presión. El incremento secundario en el flujo sanguíneo y el efecto mecánico a nivel de las arterias colaterales activa al endotelio con los subsecuentes cambios morfológicos y de remodelación vascular.⁵¹⁻⁵²

Diferentes factores de crecimiento están relacionados con la angiogénesis y arteriogénesis, la primera está ligada a hipoxia y la segunda al incremento del estrés mecánico de la pared. Los factores comprometidos en la angiogénesis son el factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformador alfa (TGF- α) y el factor de crecimiento de fibroblastos alfa (α -FGF). En arteriogénesis los factores involucrados son el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β). Algunos factores de crecimiento participan en ambos procesos, así como el factor de crecimiento de fibroblastos beta (β -FGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).^{51-52,59}

MECANISMOS DEL CRECIMIENTO COLATERAL (ARTERIOGÉNESIS)

El factor desencadenante más importante para la circulación colateral, llamado arteriogénesis, es la tensión de cizallamiento de fluido tangencial a nivel endotelial, junto con el reclutamiento de médula ósea derivado a células mononucleares.^{51,60,61,62} (Figura 4).

Siguiente a la oclusión de una arteria principal, se desarrolla un gradiente de presión en las anastomosis colaterales preexistentes. Este gradiente de presión es la fuerza motriz para un aumento en el flujo de sangre a través de las arteriolas colaterales, lo que lleva a una tensión de cizallamiento de fluido aumentada que, a su vez, activa el endotelio arteriolar colateral. La forma exacta por la cual las células del endotelio colateral captan la tensión de cizallamiento aun es incierta. 'La Mecano-captación' es un proceso multifactorial, y actualmente está aceptado que se necesitan ciertos canales mecano-sensitivos en la superficie endotelial para convertir la fuerza física en una respuesta celular, pero que tanto la célula en su conjunto, incluso el citoesqueleto⁶³, y el glicocálix endotelial⁶⁴ actúan como un sensor mecánico.⁶⁵ Hay, sin embargo, ciertos canales de cationes en la superficie celular que se consideran como receptores directos para las fuerzas. Las moléculas de adhesión celular (molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1), molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1)) se autoregulan para facilitar la adhesión de las células mononucleares circulantes. Las células de músculo liso adyacentes conducen a la producción de ON y otras moléculas proarteriogénicas.

Aparte de la tensión de cizallamiento del fluido, la tensión cíclica de la arteriola colateral plantea otra forma de activar el endotelio y por consiguiente el aumento de la proliferación de colaterales. Aquí, la transducción de señales se ejecuta a través de la proteína activadora 1, entre otros.⁶⁶

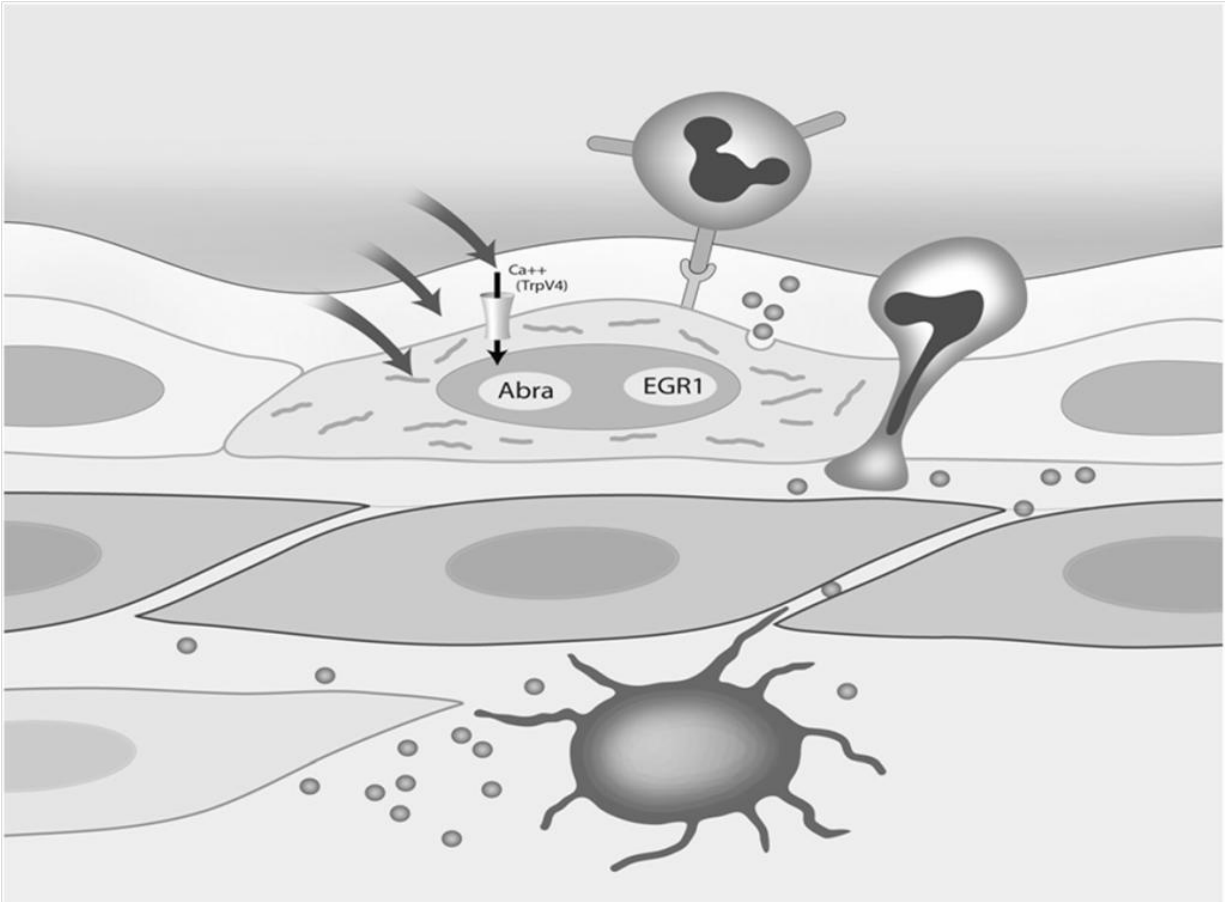


Fig. 4: Mecanismo de inducción de crecimiento colateral (arteriogénesis). (1) El endotelio detecta la tensión de cizallamiento a través de los canales de Ca^{++} , y realiza la transducción de señales a través del glicocálix y el citoesqueleto. (2) Las proteína actina unida a Rho activador (ABRA) y la proteína de respuesta temprana crecimiento 1 (EDGR1) son genes autorreguladores. (3) El endotelio activado expresa moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y factores de crecimiento tales como proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), así como ON. (4) Los monocitos circulantes se unen a su antígeno de macrófagos 1 (Mac-1), los receptores de ICAM. (5) Los monocitos se diferencian en macrófagos y factores de crecimiento adicionales secretan quimioatrayentes, estimulan la proliferación de músculo liso y las células endoteliales.

La comprensión de los procesos físicos de la tensión de cizallamiento y su fuerte influencia en el crecimiento arterial colateral ha llevado a la investigación de los modelos artificiales de tensión de cizallamiento excesivo. En una anastomosis arteriovenosa femoral en un modelo animal, donde se ha formado una anastomosis quirúrgica entre la arteria y vena femoral distal a la oclusión de la arteria femoral disminuyó fuertemente la presión distal (igualando la presión venosa), esto causó incremento del gradiente de presión, de la tensión de cizallamiento y finalmente, crecimiento de arterias colateral.⁵¹ La restauración de flujo de sangre después de la oclusión de la arteria femoral en este modelo superó el 100% (del lado contralateral no ligado) fácilmente, lo que demuestra que el flujo sanguíneo arterial colateral en realidad puede superar el flujo de sangre en la circulación saludable. Para entender el mecanismo molecular por el cual la tensión de cizallamiento induce estimulación del crecimiento arterial colateral se realizó un análisis de la expresión de todo el genoma de las arterias colaterales en la extremidad posterior del conejo. Un perfil extenso del genoma reveló que la cadena de actina de la proteína Rho-activadora (ABRA) es uno de los componentes más fuertes para la regulación positiva y por lo tanto tiene potencialmente un fuerte papel causal en la arteriogénesis.⁵⁹

Las investigaciones adicionales sobre los mediadores moleculares de la tensión de cizallamiento revelaron que el canal de calcio TRPV4 son inducidos por el estrés y su activación física o farmacológica estimula la arteriogénesis.⁶⁷

Estos cambios moleculares llevan a una atracción local y a la activación de los monocitos de sangre periférica (células más importantes durante este proceso) Los monocitos circulantes migran a través del endotelio, se activan y secretan productos que degradan la matriz, tales como metaloproteinasas de la matriz (MMPs), que conduce a la remodelación arterial. También liberan otras citoquinas que orquestan el proceso de arteriogénesis. Por ejemplo, los quimioatrayentes para los monocitos tales como proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), es un factor mitogénico que conducen a la proliferación de células del músculo liso tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de necrosis tumoral α (TNF). Este último

promueve la formación de colaterales a través de su receptor p55, como se ha demostrado en modelos con roedores.⁶⁸

Además, se ha debatido si células pluripotenciales derivadas de médula ósea al endotelio pueden dar lugar a la formación de nuevos componentes de la pared vascular.⁶⁹ El reclutamiento de estas células progenitoras circulantes (regulada por el óxido nítrico / balance de las especies reactivas de oxígeno) puede referirse a la base molecular de la formación de colaterales.

Es importante tener en cuenta que las arterias colaterales a menudo tienen una regresión una vez que el estímulo de cizallamiento ha cesado. Este proceso se llama 'poda', produciendo finalmente arterias colaterales de gran calibre en lugar de un elevado número de pequeñas anastomosis.⁷⁰

En resumen, el entendimiento actual es que el crecimiento colateral (llamado arteriogénesis) pasa a través de un proceso de remodelación de colaterales pequeños preexistentes. Se diferencia de la angiogénesis, la cual se refiere a el crecimiento de los nuevos vasos capilares, que es inducida por la isquemia. El crecimiento colateral, en contraste, es inducido por la tensión de cizallamiento del fluido en los vasos colaterales preformados causados por un gradiente de presión entre la zona proximal a una estenosis coronaria y el área de postestenótica de baja presión. La tensión de cizallamiento sobre las células endoteliales estimula la producción de óxido nítrico y MCP-1, que conduce a una atracción de los monocitos que juegan un papel clave en la orquestación de remodelación colateral, incluyendo la atracción de las células progenitoras endoteliales.⁷¹

SIGNIFICADO CLÍNICO DE COLATERALES CORONARIOS

La relevancia clínica ha sido cuestionada repetidamente desde que las anastomosis son a menudo incapaces de restaurar el flujo a niveles normales.⁷² De hecho, la presencia de colaterales a veces incluso supone significar un empeoramiento pronóstico.⁶¹

En la configuración de un infarto agudo, la relevancia de colaterales coronarias se ha demostrado en la preservación de la función miocárdica, lo que limita el tamaño del infarto, y la influencia positiva en la remodelación.⁷¹ El aumento del flujo colateral también se asoció con una menor necesidad de balón de contrapulsación intra-aórtica posterior a intervención coronaria percutánea (ACTP) y un mejor grado de blush miocárdico.⁷³ La presencia de colaterales también parece reducir la mortalidad en los pacientes, sobre todo debido a una frecuencia más baja de shock cardiogénico.⁷¹ Estas observaciones apoyan la opinión de que el flujo colateral es un factor de modificación, capaz de aliviar los efectos deletéreos de la aterosclerosis en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Hasta la fecha, de los estudios que han investigado el efecto de colaterales sobre la mortalidad, sólo tres de estos ensayos han mostrado un claro beneficio para los colaterales. Esta inconsistencia en realidad no ayuda a resolver el conflicto.⁵¹ La inconsistencia es parcialmente explicable por el método de evaluación de la circulación colateral utilizadas en la mayoría de los estudios, ya que eran evaluados de forma «cualitativa» visualmente durante la angiografía coronaria.⁷⁴ Esto representa un enfoque bastante crudo. Métodos de flujo o presión intracoronaria (índice basado en el flujo colateral) con presión o un sensor Doppler son más precisos.⁵² La importancia de la circulación colateral en caso de una oclusión total crónica de una arteria coronaria con función ventricular izquierda normal es bastante obvio. Hay incluso ejemplos extremos de los pacientes con oclusión de la arteria principal izquierda u oclusión de 3 vasos con sólo síntomas leves.⁷⁵ Junto a esta evidencia anecdótica, un análisis combinado de los 12 estudios (incluyendo 6,529 pacientes) mostró claramente que, en

general, la circulación colateral bien desarrollada se asocian con una reducción de la mortalidad.⁷⁶ En promedio, la mortalidad se redujo en aproximadamente un 35%.

A pesar de que las colaterales parecen tener en balance un efecto protector en las pruebas disponibles, se han encontrado también estar asociado con un mayor riesgo de reestenosis. Un metaanálisis de 7 estudios (1,425 pacientes) mostró que los pacientes con buena colateralización tienen un 40% más de riesgo de reestenosis en comparación con los pacientes con mala colateralización⁷⁷. Sin embargo, si esta asociación es causal o si colaterales sólo presentan un riesgo marcador no está claro.

POTENCIAL TERAPÉUTICO

Varias estrategias para mejorar la función de garantía han sido probados.

El importante papel de la tensión de cizallamiento y de los monocitos se ha usado como objetivos para la inducción terapéutica de la circulación colateral. Macrófagos y el GM-CSF son factores de crecimiento que aumentan el número de monocitos y ambos han demostrado mejorar la función colateral.⁷⁸ Su mecanismo de acción es probablemente a través de su efecto no solo sobre el número, sino también en el perfil de expresión génica de los monocitos, un mecanismo adicional es la liberación de células progenitoras endoteliales de la médula ósea.⁷⁷ Otra opción terapéutica es aumentar la tensión de cizallamiento a través de contrapulsación externa⁷⁹ o mediante el ejercicio físico⁸⁰, ambas estrategias han demostrado un efecto sobre la función de la circulación colateral.

DIABETES MELLITUS Y CIRCULACION COLATERAL

Existen datos disponibles muy limitados en cuanto al efecto de la DM en el desarrollo de la CC.⁸¹ Se ha encontrado que la DM es un factor inhibitor en el desarrollo de la circulación colateral en pequeños ensayos clínicos⁸² y en estudios postmortem.⁸³ En otros estudios se ha analizado el efecto de la intolerancia a los carbohidratos con o sin DM en el desarrollo de circulación colateral. Estos investigadores han afirmado que, aunque se conoce que la DM afecta al árbol vascular, esas anormalidades subyacentes no inhiben la formación de vasos colaterales, afecta a las pequeñas arterias pero los canales colaterales usualmente representan vasos epicárdicos largos que no parecen estar influenciados por la DM. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las colaterales al inicio de su formación son vasos pequeños.⁸⁰

Hay un incremento en el interés en la literatura en cuanto al impacto funcional de la DM en la función vascular coronaria. Se ha visto que las altas concentraciones de glucosa causan disfunción de las células endoteliales.⁸⁰ Debido a que la función del endotelio es importante en el desarrollo de colaterales y en la DM hay disfunción endotelial, la prevalencia de la circulación colateral en paciente con DM es menor que en paciente no DM.⁸⁴

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La cardiopatía isquémica es un problema de salud serio en nuestro país, causante de disminución de la capacidad funcional y de vida de los pacientes. De igual manera la diabetes mellitus es una epidemia en nuestro país afectando cada vez a población más joven. La sinergia de diabetes mellitus y cardiopatía isquémica se ha convertido en un lastre social con implicación familiar, económica y social.

Aunque está bien establecido que la diabetes mellitus induce una enfermedad arterial coronaria más severa, existen una serie de estudios en los cuales los hallazgos han sido controversiales.

La diabetes mellitus ha sido considerada como una enfermedad sistémica con afectación endotelial. El desarrollo de circulación colateral se define como multifactorial, dentro de los cuales los estímulos de crecimiento endotelial juegan un papel importante.

JUSTIFICACIÓN

El propósito de este trabajo es conocer la prevalencia de circulación colateral entre los pacientes diabéticos y no diabéticos en una población de pacientes mexicanos con cardiopatía isquémica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en el desarrollo de circulación colateral en pacientes diabéticos y no diabéticos que se encuentran en el contexto de la cardiopatía isquémica en la población mexicana que acude al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez?

HIPÓTESIS

H1: Los pacientes diabéticos presentan menor circulación colateral que los pacientes no diabéticos en el contexto de cardiopatía isquémica aguda, medido por angiografía coronaria percutánea

H0: Los pacientes diabéticos presentan mayor circulación colateral que los pacientes no diabéticos en el contexto de cardiopatía isquémica aguda, medido por angiografía coronaria percutánea

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la prevalencia de circulación colateral en pacientes diabéticos y de los pacientes no diabéticos, en el contexto de cardiopatía isquémica aguda, que ingresen al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. .

Objetivos secundarios

1. Conocer el estado metabólico de los pacientes a su ingreso con análisis de variables y comparación entre los grupos definidos como diabéticos y no diabéticos.
2. Conocer las características angiográficas para determinar la extensión de la enfermedad en base al número de vasos con obstrucción significativa.
3. Conocer la mortalidad general intrahospitalaria entre los grupos y su asociación con la presencia de enfermedad colateral.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo transversal

Descripción de la población de estudio

Población objetivo

Pacientes con cardiopatía isquémica aguda que ingresaron al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez al servicio de urgencias.

Población elegible

Pacientes con cardiopatía isquémica aguda que ingresaron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y se les realizó angiografía coronaria percutánea durante su estancia en la unidad coronaria.

Criterios de inclusión

- Sujetos de ambos géneros
- Mayores de 18 años sin límite superior de edad
- Síndrome coronario agudo a su ingreso
- Angiografía coronaria percutánea durante su estancia en la unidad coronaria.

Criterios de exclusión

- No contar con datos completos del expediente

METODOLOGIA

Se revisó la base de datos de la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología, obteniendo 5,235 pacientes con diagnóstico síndrome isquémico coronario agudo en un periodo comprendido entre enero de 2006 y junio de 2013. Del total de pacientes se les realizó coronariografía a sólo 3,900, de los cuales 3,750 cumplieron con el criterio de enfermedad coronaria significativa (definida como lesión angiográfica >50%) que fueron los sujetos a estudiar.

Los 3,750 pacientes para su análisis fueron divididos en 2 grupos: pacientes diabéticos y pacientes no diabéticos. Se definió antecedente de diabetes mellitus como la presencia de tratamiento previo al ingreso con hipoglucemiantes orales y/o insulina, con lo que se obtuvieron 1,386 pacientes con criterio de diabetes.

Del total de pacientes estudiados se revisó el reporte de angiografía en búsqueda de circulación coronaria colateral, la cual se definió como presencia de imagen angiográfica de circulación entre vasos coronarios principales.

Se realizó revisión y captura de variables paramétricas y no paramétricas las cuales fueron capturadas en una hoja de cálculo.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas serán expresadas en media \pm desviación estándar. La relación entre las variables paramétricas continuas serán expresadas usando la prueba de T de student no pareada. Las variables no paramétricas serán evaluadas por U de Mann Whitney. Las variables analizadas son, edad, sexo, peso, infarto previo del miocardio, hipertensión arterial, angioplastia previa, cirugía de revascularización previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, nivel de glucosa, colesterol, triglicéridos, índice de masa corporal, depuración de Creatinina, número de vasos enfermos y tabaquismo. Se consideró para todas las pruebas un valor de $p < 0.05$ como significativo a dos colas.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

De los 3750 pacientes estudiados, 1,386 cumplían con el diagnóstico de diabetes mellitus (37%). En cuanto a las características demográficas, clínicas y antecedentes no cardiacos de la población aparecen en la tabla 3. Se puede observar en la tabla que el género predominante en ambos grupos es el masculino (en el grupo de los diabéticos el 75.5% fueron hombres y el 24.5% mujeres; y en el grupo de los no diabéticos el 85.1% fueron hombres y el 14.9% mujeres) sin haber diferencia significativa. La edad de los pacientes mostró que el grupo de diabéticos tiene mayor edad que el grupo no diabéticos. El índice de masa corporal (así como sus divisiones en peso normal, sobrepeso y obesidad) no demostró tener diferencia significativa entre ambos grupos. La depuración de Creatinina medida en mililitros/minutos tuvo una diferencia significativa entre diabéticos y no diabéticos, siendo más baja en el grupo de diabéticos (89.96 ± 47.54 vs 90.51 ± 48.16 ml/min) sin cumplir criterios de insuficiencia renal y cuando esta la dividimos en estadios (estadio IV de KDOQI) el grupo de diabéticos continuo siendo más prevalente (3.8%) con diferencias significativas. Se observó que antecedentes como hipertensión arterial sistémica y dislipidemia son más frecuentes en pacientes diabéticos con diferencia estadística significativa (66.2% vs 52.1% y 54.7% vs 42% respectivamente, con $p < 0.001$) no así con el antecedente de tabaquismo que se presentó en el 72.2% de los pacientes no diabéticos vs 62.8% en los diabéticos ($p < 0.001$) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica que no hubo diferencia entre los grupos.

Tabla 3. Comparación de las variables clínicas basales de los pacientes

Variables Clínicas	Diabéticos (n= 1,386)	No Diabéticos (n= 2,364)	P
Género, n (%)			
Hombre	1,047 (75.5)	2,012 (85.1)	
Mujer	339 (24.5)	352 (14.9)	
Edad, años	60.69 ± 10.37	59.11 ± 11.83	<0.001
Peso, IMC (kg/m ²)	27.53 ± 3.97	27.59 ± 6.41	0.659
Peso normal, n (%)	343 (24.7)	596 (25.2)	0.785
Sobrepeso, n (%)	750 (54.1)	1243 (52.6)	0.378
Obesidad, n (%)	282 (20.3)	484 (20.5)	0.933
Depuración de creatinina, ml/min	86.96 ± 47.54	90.51 ± 48.16	0.010
Dep. >30ml/min, n(%)	1,331 (96.2)	2,323 (98.3)	
Dep. <30ml/min, n(%)	55 (3.8)	41 (1.7)	<0.001
Tabaquismo*, n (%)	871 (62.8)	1,708 (72.2)	<0.001
Dislipidemia, n(%)	758 (54.7)	993 (42.0)	<0.001
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	918 (66.2)	1323 (52.1)	<0.001
EPOC**, n (%)	28 (2.0)	63 (2.7)	0.129

* Tabaquismo positivo considera fumadores activos y exfumadores.

** EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Datos expresados en media ± desviación estándar cuando es apropiado.

ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES

En la tabla 4 se expresan los antecedentes cardiovasculares al ingreso. Se demuestra que en los pacientes diabéticos tienen más insuficiencia cardíaca (7.3% vs 4.4%) siendo estadísticamente significativo. En cuanto al antecedentes de angina previa es más frecuente en el grupo de diabetes (28.2% vs 23.9%) con una p de 0.004. Si determinamos el infarto del miocardio previo, éste antecedente también mostró ser mayor en el grupo de diabéticos con significancia estadística. Si valoramos el antecedente de revascularización coronaria, la angioplastia percutánea previa es más común en los diabéticos (16.3% vs 13.4%) con una p de 0.014, no así, en los pacientes con antecedente de cirugía de revascularización coronaria donde no se encontraron

diferencias en ambos grupos. El uso de aspirina y estatinas previas al ingreso se encontró ser más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus con p estadísticamente significativa.

Tabla 4. Antecedentes cardiovasculares

Antecedentes Cardiacos	Diabéticos (n= 1,386)	No Diabéticos (n= 2,364)	P
Insuficiencia cardiaca, n (%)	101 (7.3)	104 (4.4)	<0.001
Angina previa, n (%)	391 (28.2)	566 (23.9)	0.004
Infarto del miocardio previo, n (%)	448 (32.3)	618 (26.1)	<0.001
ACTP previo, n (%)	226 (16.3)	316 (13.4)	0.014
CRVC previo, n (%)	61 (4.4)	95 (4.0)	0.611
Uso de aspirina previo, n (%)	629 (54.4)	860 (36.4)	<0.001
Uso de estatinas previo, n (%)	467 (33.7)	601 (25.4)	<0.001

ACTP: Angioplastia coronaria percutánea.

CRVC: Cirugía de revascularización coronaria.

VARIABLES BIOQUIMICAS AL INGRESO A LA UNIDAD CORONARIA

Cuando analizamos las variables bioquímicas de ambos grupos al momento del ingreso encontramos los siguientes datos: el colesterol total es más alto en los pacientes no diabéticos (171.30 ± 46.21 vs 166.77 ± 44.59) siendo estadísticamente significativo, pero cuando hicimos el análisis en cuando al valor de colesterol mayor o menor de 200mg/dl, no se encontró diferencia con significancia estadística. Hicimos un análisis del colesterol LDL, en su valor total al momento del ingreso se encontró que el paciente diabético tiene cifras de LDL más bajas 98.80 ± 35.04 vs 103.44 ± 39.94 , observando el mismo comportamiento cuando se analizó por puntos de corte (mayor o menor de 120mg/dl), los diabéticos con colesterol <120mg/dl representa el 75% vs 71.5% de los no diabéticos, mientras que en colesterol >120mg/dl, los no diabéticos representan el 28.45 vs 25% de los diabéticos con una p de 0.027. El análisis de la HDL tanto en su valor total como en puntos de corte mayor o menor de 40mg/dl, el grupo de diabéticos tiene menos niveles que los no diabéticos con diferencia estadística significativa. Así

también en el grupo de pacientes diabéticos, se encontró tener valores más altos de triglicéridos 172.48 ± 98.48 mg/dl vs 164.41 ± 88.58 mg/dl con valor de p de 0.010. Se realizó determinación de proteína C reactiva al ingreso encontrando valores de 38.07 ± 53.55 mg/dl vs 32.46 ± 49.71 mg/dl, en el grupo de diabéticos vs no diabéticos respectivamente con valores de p estadísticamente significativo. Por último se valoraron las cifras de glucosa al momento del ingreso mostrando que el paciente con diabetes tiene cifras de glucosa mayores que el grupo sin diabetes (212.25 ± 116.25 mg/dl vs 129.03 ± 58.13 mg/dl) con valor de p de <0.001 . Tabla 5

Tabla 5. Variables bioquímicas al ingreso a la Unidad Coronaria

Variables Bioquímicas	Diabéticos (n= 1,386)	No Diabéticos (n= 2,364)	P
Colesterol total	166.77 ± 44.59	171.30 ± 46.21	0.003
Colesterol <200mg/dl, n (%)	1,078 (77.8)	1,816 (76.8)	0.519
Colesterol >200mg/dl, n (%)	308 (22.2)	548 (23.2)	
Colesterol LDL	98.80 ± 35.04	103.44 ± 39.94	<0.001
LDL <120mg/dl, n (%)	1,039 (75)	1639 (71.6)	0.027
LDL >120mg/dl, n (%)	347 (25)	671 (28.4)	
Colesterol HDL	98.80 ± 35.04	103.44 ± 39.94	0.002
HDL >40mg/dl, n (%)	396 (28.6)	791 (33.5)	0.002
HDL <40mg/dl, n (%)	990 (71.4)	1573 (66.5)	
Triglicéridos	172.48 ± 98.48	164.41 ± 88.58	0.010
Triglicéridos <150mg/dl, n (%)	687 (49.6)	1,253 (53)	
Triglicéridos >150mg/dl, n (%)	699 (50.4)	1,111 (47)	0.042
Proteína C Reactiva, mg/dl	38.07 ± 53.55	32.46 ± 49.71	0.001
Glucosa	212.25 ± 116.25	129.03 ± 58.13	<0.001

Datos expresados en media \pm desviación estándar.

VARIABLES ANGIOGRAFICAS

Después de analizar las características demográficas, antecedentes previos y variables bioquímicas al momento del ingreso de los pacientes, analizamos el número de vasos enfermos por grupo encontrando que los pacientes con diabetes mellitus tienen más enfermedad multivaso y los no diabéticos más enfermedad univascular. Grafico 1

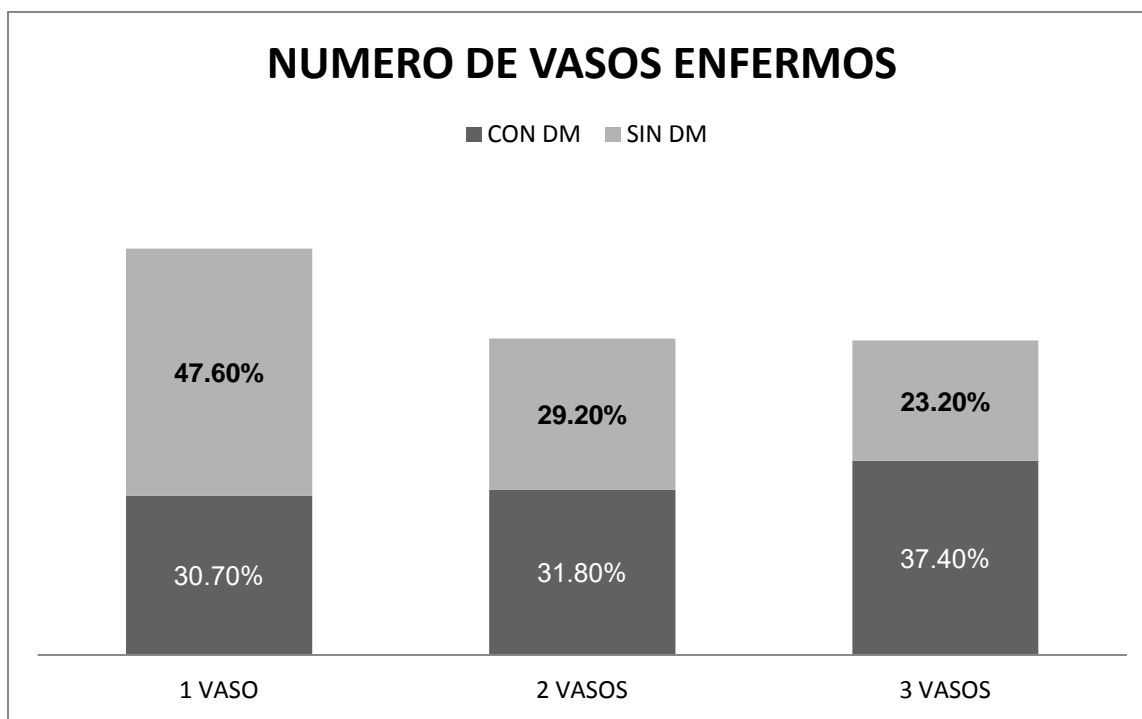


Grafico 1: Número de vasos enfermos en pacientes diabéticos y no diabéticos

En cuanto a la presencia de circulación colateral en ambos grupos encontrando los siguientes resultados: Del grupo con diabetes mellitus, 488 pacientes (35.2%) presentaban circulación colateral al momento de la angiografía coronaria comparado con solo 610 pacientes (25.8%) en el grupo de los no diabéticos, lo cual tiene significancia estadística ($p < 0.001$). Grafico 2.

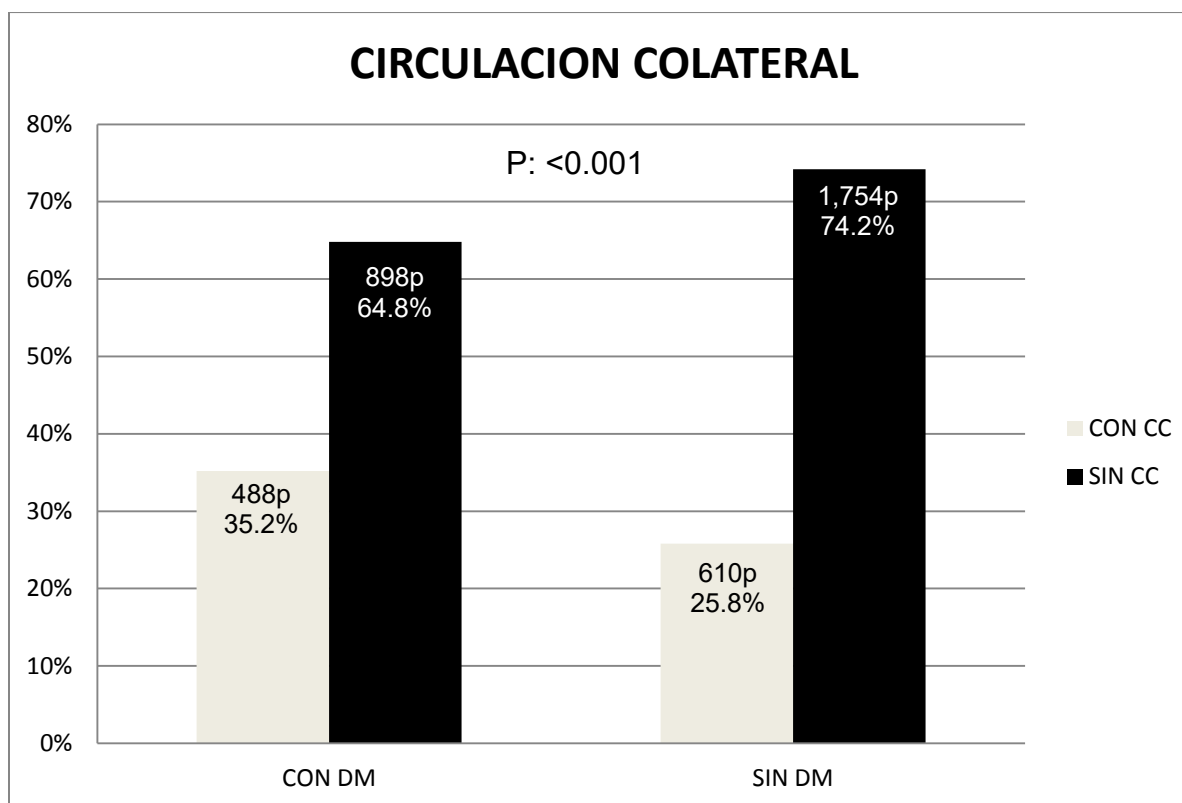


Gráfico 2. Comparación de circulación colateral en pacientes diabéticos y no diabéticos

MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA

Por último analizamos la mortalidad intrahospitalaria en general en cada grupo, encontrando que los pacientes diabéticos tienen una mortalidad mayor en relación a los no diabéticos de 4.5% vs 2.7% respectivamente con una p estadísticamente significativa. Cuando la mortalidad de acuerdo a la presencia de circulación colateral es analizada no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 6. Análisis de la mortalidad intrahospitalaria

Variable	Diabéticos (n= 1,386)	No Diabéticos (n= 2,364)	P
Mortalidad general	63 (4.5)	65 (2.7)	0.005
Mortalidad por colateral	23 (4.7)	18 (3)	0.149

DISCUSION

El interés en el estudio de la circulación colateral inició desde los años 50's con los estudios de Fulton y Baroldi⁵⁰, los cuales estudiaron la presencia de vasos coronarios colaterales en pacientes postmortem. Aproximadamente en la década de los 80's inician los estudios de circulación colateral en pacientes con cardiopatía isquémica y con ellos inicia la búsqueda de la fisiología de la formación de vasos colaterales y de los factores coadyuvantes a la arteriogénesis⁸⁵. Con todo ellos se demostró que la isquemia miocárdica no es el gatillo de la arteriogenesis^{48,49}, siendo el factor desencadenante más importante para la circulación colateral, la tensión de cizallamiento de fluido a nivel endotelial⁵¹, ya que esta causa la activación del endotelio para formación de monocitos y la activación de factores de crecimiento relacionados con la arteriogénesis.^{51-52,}

Hay diversos factores clínicos que pueden influir en la circulación coronaria colateral, entre los más importantes tenemos: el grado de estenosis coronaria, la localización proximal de la lesión coronaria, la mayor duración de los síntomas, angina previa al ingreso y la presencia de angina al ejercicio^{56,57}.

Una vez que el paciente cursa con un síndrome isquémico coronaria agudo, la relevancia de colaterales coronarias se ha demostrado en la preservación de la función miocárdica, lo que limita el tamaño del infarto, y la influencia positiva en la remodelación.⁷¹

En los estudios revisados donde se correlaciona el efecto de la diabetes mellitus con el desarrollo de circulación colateral se ha encontrado que la DM es un factor inhibitor en el desarrollo de la circulación colateral en pequeños ensayos clínicos y en estudios postmortem. Por lo que ha habido un incremento en el interés en cuanto al impacto funcional de la DM en la función vascular coronaria. Se ha visto que las altas concentraciones de glucosa causan disfunción de las células endoteliales.⁸⁰ Debido a que la función del endotelio es importante en el desarrollo de colaterales y en la DM hay

disfunción endotelial, la prevalencia de la circulación colateral en paciente con DM es menor que en paciente no DM.

En nuestro trabajo donde nos propusimos valorar una población mexicana específica como son aquellos pacientes que cursan con síndrome isquémico coronario agudo, hemos estudiado la presencia de circulación colateral en relación a la presencia o no de diabetes mellitus, encontrando hallazgos interesantes y distintos a diversos estudios. Si bien dentro de nuestros resultados hemos visto que los pacientes diabéticos cursan más con datos de dislipidemia, insuficiencia renal, mayor edad e hipertensión arterial sistémica, como era de esperarse en este grupo tan específico de sujetos. Aunque hay un dato que llama la atención como es el antecedente de tabaquismo y los niveles elevados de colesterol LDL (que en valores absolutos no muestran elevación más allá del punto de corte, si al momento de dividirlo en grupos de $>$ ó $<$ de 200mg/dl) que se presentan más frecuentemente en los no diabéticos contrario a lo visto en literatura universal. Otro detalle importante se ve en los niveles de glucosa al momento del ingreso a la unidad coronaria que si bien como es esperado en los pacientes diabéticos es mayor, la media de las cifras en los pacientes no diabéticos es de 129.03 ± 58.13 mg/dl, que es mayor a lo determinado como cifras de glucosa normal, lo cual esta elevación podría ser explicado por respuesta al estrés en pacientes con cardiopatía isquémica.

Nuestro objetivo principal en este estudio fue determinar la presencia de circulación colateral en pacientes diabéticos en el contexto de un síndrome isquémico coronario agudo. De acuerdo a lo reportado en diversos estudios se ha señalado lo siguiente: Kadi y cols en su estudio de efectos de pre-diabetes y el desarrollo de circulación coronaria colateral en pacientes con enfermedad coronaria isquémica reporta que la CC se ve afectada en este grupo de pacientes.⁸⁶ Así como este estudio hay otros como los de Mouquet publicados en 2009,⁸⁷ donde estudia el síndrome metabólico y la presencia de circulación colateral, reportando que el nivel de glucosa en ayunas es uno de los factores presentes de mal pronóstico para desarrollo de CC.

Estudios como los de: Tatli y cols (2007),⁸⁸ Islam y cols (2006),⁸⁹ Weihrauch y cols (2004),⁹⁰ Rzeczuch y cols (2003),⁹¹ Melidonis y cols (1999),⁹² a su vez encontraron también una relación inversa entre la diabetes mellitus y la circulación colateral. Todo esto difiere a nuestro estudio, en el cual nosotros encontramos que los pacientes con diabetes mellitus y cardiopatía isquémica aguda desarrollan mayor circulación colateral que aquellos pacientes que no tiene diabetes mellitus.

Factores a tomar en cuenta en nuestro estudio es que los pacientes con diabetes mellitus tienen cifras de PCR mayores así como también usaban más estatinas previas que los pacientes sin diabetes y que estos factores se han relacionado con mayor circulación colateral.^{93,94}

LIMITACIONES

El estudio fue realizado tras la revisión de un registro de un centro de referencia y especializado en enfermedades cardiovasculares, lo que limita su validez externa. La revisión angiográfica, de la circulación colateral fue de manera cualitativa reportado en los resultados del cateterismo. No se cuantifico, por no contar en el registro, con el grado de circulación colateral.

RETOS

La realización de un estudio prospectivo, en el cual permita tener variables específicas y realizar la valoración de la circulación colateral por medios cuantitativas, para tener mayor certeza del grado y presencia de vasos colaterales. Así como la búsqueda de biomarcadores relacionados con el desarrollo de la circulación colateral.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que la presencia de circulación colateral es mayor en los pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus; resultado que difiere de lo reportado en la literatura, encontrado en estudios de menor muestra, realizados en otros centros.

No existe en nuestro país algún estudio en el cual se reporte la circulación colateral entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, por lo que los resultados de este estudio permitirán la realización de nuevas ideas en este ámbito de conocimiento .

BIBLIOGRAFIA.

- ¹ OMS. Diabetes: el costo de la diabetes. Hoja de hechos 236.
- ² ABC of vascular disease: Vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000;320:1062
- ³ Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- ⁴ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S62.
- ⁵ WHO/IDF Consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia . WHO website. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf (Accessed on December 22, 2011).
- ⁶ WHO Consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. WHO website. http://www.who.int/entity/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf. Accessed June 14, 2011.
- ⁷ Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160.
- ⁸ Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010; 33:95.
- ⁹ Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- ¹⁰ O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
- ¹¹ Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
- ¹² Hamm C, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie M, Sonntag F, Sousa M, Storey R, Wijns W, Zahger D. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65 :173.e1-e55.
- ¹³ Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
- ¹⁴ Stamler J, Vaccano O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes mellitus and other risk factors and 12 year mortality for men screened in the Multi Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 10: 434-444.

- ¹⁵ Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyrola K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- ¹⁶ Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D et al, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.
- ¹⁷ Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13
- ¹⁸ Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038
- ¹⁹ Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
- ²⁰ Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW, for the Investigators of the NHLBI PTCA Registry. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-1825.
- ²¹ Detre KM, Lombardero MS, Brooks MM, Hardison RM, Holubkov R, Sopko G et al. for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. The effect of previous coronary artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342: 989-997.
- ²² Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
- ²³ Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- ²⁴ Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81-91
- ²⁵ Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482
- ²⁶ Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
- ²⁷ Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998; 44: 1799-1808.
- ²⁸ Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-638
- ²⁹ Klatt P, Esterbauer H. Oxidative hypothesis of atherogenesis. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 346-351
- ³⁰ Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.

- ³¹ Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000; 101: 2247-2251.
- ³² Ángel Sánchez-Recalde y Juan Carlos Kaski.– Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria *Rev Esp Cardiol* Vol. 54, Núm. 6, Junio 2001; 751-763
- ³³ Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101: 1506-151
- ³⁴ Opie LH. *The Heart: physiology, from cell to circulation*. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998; p. 267-94.
- ³⁵ Marcus ML. Metabolic regulation of coronary blood flow. En: Marcus ML, editor. *The coronary circulation in health and disease*. New York: McGraw-Hill, 1983; p. 65-92.
- ³⁶ Marcus ML. Differences in the regulation of coronary perfusion to the right and left ventricles. En: Marcus ML, editor. *The coronary circulation in health and disease*. New York: McGrawHill, 1983; p. 337-47.
- ³⁷ Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Okura H. Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996;76:240-4.
- ³⁸ Klues HG, Schwartz ER, von Dahl J, Reffelmann T, Reul H, Potthast K, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging. Early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2905-13.
- ³⁹ Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269-75.
- ⁴⁰ Kajiya F, Tomonaga G, Tsujioka K, Ogasawara Y, Nishihara H. Evaluation of local flow velocity in proximal and distal coronary arteries by laser Doppler method. *J Biomech Eng* 1985;107:10-5.
- ⁴¹ Klocke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis; current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:131-41.
- ⁴² Hoffman J, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990;70:331-90.
- ⁴³ Candell-Riera J, et al. Valoración fisiológica de la circulación coronaria. Papel de las técnicas invasivas y no invasivas. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(3):271-91.
- ⁴⁴ Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L. Assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:103-13.
- ⁴⁵ L'Abatte A, Sambuceti G, Haunsø S, Schneider-Eicke. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J* 1999;200:1300-13.
- ⁴⁶ Marzilli M, Sambuceti G, Fedele S, L'Abbate A. Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:327-34.
- ⁴⁷ Eeckhout E, Kern MJ. The coronary non-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-39.

- ⁴⁸ G Eid-Lidt. Circulación colateral. Vol. 74 Supl. 1/Enero-Marzo 2004:S50-S55
- ⁴⁹ Seiler C: The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest* 2010, 40:465–476.
- ⁵⁰ 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, 107:2213–2220
- ⁵¹ Fulton WFM. The time factor in the enlargement of anastomoses in coronary artery disease. *Scot Med J* 1964; 9:18–23
- ⁵² Koerselman J, Van der Graaf Y, De Jaegere PT, Grobbee DE. Coronary collaterals. An important and underexposed aspect of coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 2507-2511.
- ⁵³ Sasayama S, Fujita M: Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992; 85: 1197-1204.
- ⁵⁴ de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, Traupe T, Steck H, Cook S, Vogel R, Seiler C: Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease. *Cardiology* 2011, 118:198–206
- ⁵⁵ Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, Windecker S, Eberli FR, Meier B: Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:1872–1878.
- ⁵⁶ Piek JJ, van Liebergen RA, Koch KT, Peters RJ, David GK: Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 1997, 29:275–282.
- ⁵⁷ Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR: Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 2001, 104:2784–2790.
- ⁵⁸ Poh T, Seiler C, Billinger M, Herrens E, Wustmann K, Mehta H, et al: Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1872-1878.
- ⁵⁹ Conway EM, Collen D, Carmeliet P: Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovas Res* 2001; 49: 507-521
- ⁶⁰ Troidl K, Rüdinger I, Cai WJ, Mücke Y, Grosseckler L, Piotrowska I, Apfelbeck H, Schierling W, Volger OL, Horrevoets AJ, Grote K, Schmitz-Rixen T, Schaper W, Troidl C: Actin-binding Rho activating protein (Abra) is essential for fluid shear stress-induced arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009, 29:2093–2101.
- ⁶¹ Pipp F, Boehm S, Cai WJ, Adili F, Ziegler B, Karanovic G, Ritter R, Balzer J, Scheler C, Schaper W, Schmitz-Rixen T: Elevated fluid shear stress enhances postocclusive collateral artery growth and gene expression in the pig hind limb. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:1664–1668.
- ⁶² Schaper W: Collateral vessels reduce mortality. *Eur Heart J* 2012, 33:564–566.
- ⁶³ Osborn EA, Rabodzey A, Dewey CF Jr, Hartwig JH: Endothelial actin cytoskeleton remodeling during mechanostimulation with fluid shear stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006, 290:C444–C452.

- ⁶⁴ Grundmann S, Schirmer SH, Hekking LH, Post JA, Ionita MG, de Groot D, van Royen N, van den Berg B, Vink H, Moser M, Bode C, de Kleijn D, Pasterkamp G, Piek JJ, Hoefer IE: Endothelial glycocalyx dimensions are reduced in growing collateral arteries and modulate leucocyte adhesion in arteriogenesis. *J Cell Mol Med* 2009, 13:3463–3474.
- ⁶⁵ Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292:H1209–H1224.
- ⁶⁶ Demicheva E, Hecker M, Korff T: Stretch-induced activation of the transcription factor activator protein-1 controls monocyte chemoattractant protein-1 expression during arteriogenesis. *Circ Res.* 2008, 103:477–484.
- ⁶⁷ Troidl C, Nef H, Voss S, Schilp A, Kostin S, Troidl K, Szardien S, Rolf A, Schmitz-Rixen T, Schaper W, Hamm CW, Elsässer A, Möllmann H: Calciumdependent signalling is essential during collateral growth in the pig hind limb-ischemia model. *J Mol Cell Cardiol* 2010, 49:142–151.
- ⁶⁸ Hoefer IE, van Royen N, Rectenwald JE, Bray EJ, Abouhamze Z, Moldawer LL, Voskuil M, Piek JJ, Buschmann IR, Ozaki CK: direct evidence for tumor necrosis factor-alpha signaling in arteriogenesis. *Circulation* 2002, 105:1639–1641.
- ⁶⁹ Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Epstein SE: Bone-marrow-derived cells for enhancing collateral development: mechanisms, animal data, and initial clinical experiences. *Circ Res* 2004, 95:354–363.
- ⁷⁰ Hoefer IE, van Royen N, Buschmann IR, Piek JJ, Schaper W: Time course of arteriogenesis following femoral artery occlusion in the rabbit. *Cardiovasc Res* 2001, 49:609–617.
- ⁷¹ Lovell MJ, Mathur A: Cardiac stem cell therapy: progress from the bench to bedside. *Heart* 2010, 96:1531–1537.
- ⁷² Meier et al.: The collateral circulation of the heart. *BMC Medicine* 2013 11:143.
- ⁷³ Elsman P, Hof AW v 't, de Boer MJ, Hoorntje JC, Suryapranata H, Dambrink JH, Zijlstra F: Role of collateral circulation in the acute phase of STsegment elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J* 2004, 25:854–858.
- ⁷⁴ Meier P: The sword of Damocles: an illustrative example of the life-saving effect of the collateral circulation. *J Invasive Cardiol* 2011, 23:E47–48.
- ⁷⁵ Saraon T, Chadow HL, Castillo R: The power of collateral circulation: a case of asymptomatic chronic total occlusion of the left main coronary artery. *J Invasive Cardiol* 2012, 24:E196–198.
- ⁷⁶ Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C: The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011, 33:614–621.
- ⁷⁷ Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, Kim DK, Seol SH, Kim DI, Cho KI, Kim BH, Park YH, Je HG, Jeong YH, Kim WJ, Lee JY, Lee SW: A meta-analysis of randomized controlled trials appraising the efficacy and safety of cilostazol after coronary artery stent implantation. *Cardiology* 2012, 122:133–143.
- ⁷⁸ Meier P, Gloekler S, Oezdemir B, Indermuehle A, Traupe T, Vogel R, de Marchi S, Seiler C: G-CSF induced arteriogenesis in humans: molecular insights into a randomized controlled trial. *Curr Vasc Pharmacol* 2013, 11:38–46.

- ⁷⁹ Gloekler S, Meier P, de Marchi SF, Rutz T, Traupe T, Rimoldi SF, Wustmann K, Steck H, Cook S, Vogel R, Togni M, Seiler C: Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. *Heart* 2010, 96:202–207.
- ⁸⁰ Zbinden R, Zbinden S, Meier P, Hutter D, Billinger M, Wahl A, Schmid JP, Windecker S, Meier B, Seiler C: Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14:250–257.
- ⁸¹ Adbaci et al. Effect of Diabetes Mellitus on Collaterals. *Circulation*. 1999;99:2239-2242
- ⁸² Morimoto S, Hiasa Y, Hamai K, Wada T, Aihara T, Kataoka Y, Mori H. Influence factors on coronary collateral development. *Kokyu To Junkan*. 1989;37:1103–1107.
- ⁸³ Ramirez ML, Fernandez de la Reguera G. Coronary collateral circulation: its importance and significance in ischemic cardiopathy. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1983;53:397– 405.
- ⁸⁴ Parenti A, Morbidelli L, Cui XL, Douglas JG, Hood JD, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. Nitric oxide is an upstream signal of vascular endothelial growth factor-induced extracellular signal-regulated kinase ½ activation in postcapillary endothelium. *J Biol Chem*. 1998;273: 4220–4226.
- ⁸⁵ Morimoto S, Hiasa Y, Hamai K, Wada T, Aihara T, Kataoka Y, Mori H. [Influence factors on coronary collateral development]. *Kokyu To Junkan*. 1989 Oct;37(10):1103-7.
- ⁸⁶ Kadi H, Ceyhan K, Karayakali M, Celik A, Ozturk A, Koc F, Onalan O. Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011 Jun;22(4):233-7.
- ⁸⁷ Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, Sautière K, Marboeuf P, Ennezat PV, McFadden E, Pigny P, Richard F, Hennache B, Vantghem MC, Bertrand M, Dallongeville J, Jude B, Van Belle E. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):840-9.
- ⁸⁸ Tatli E, Altun A, Büyüklü M, Barotçu A. Coronary collateral vessel development after acute myocardial infarction. *Exp Clin Cardiol*. 2007 Summer;12(2):97-9.
- ⁸⁹ Islam MM, Ali A, Khan NA, Rahman A, Majumder AS, Chowdhury WA, Faruque GM, Faruque M, Jalaluddin M. Comparative study of coronary collaterals in diabetic and nondiabetic patients by angiography. *Mymensingh Med J*. 2006 Jul;15(2):170-5.
- ⁹⁰ Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, Ludwig LM, Chilian WM, Pagel PS, Wartier DC, Kersten JR. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiotensin. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2343-8. Epub 2004 May 10
- ⁹¹ Rzeczuch K, Jagielski D, Kołodziej A, Kaczmarek A, Mielnik M, Banasiak W, Ponikowski P. Coronary collateral circulation is less developed when ischaemic heart disease coexists with diabetes. *Kardiologia Pol*. 2003 Feb;58(2):85-92.
- ⁹² Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, Baltaretsoy E, Hadanis S, Hajissavvas I, Tsatsoulis A, Foussas S. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and nondiabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 1999 Jul;22(7):465-71

⁹³ Gulec S, Ozdemir AO, Maradit-Kremers H, Dincer I, Atmaca Y, Erol C. Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development. *Eur J Clin Invest*. 2006 Jun;36(6):369-75.

⁹⁴ Dincer I, Ongun A, Turhan S, Ozdol C, Ertas F, Erol C. Efecct of statin treatment on coronary colateral development in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 772-774