

## Artículo original

## Impacto de la circulación colateral en el pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados con angioplastia primaria



Francisco José Hernández-Pérez\*, Josebe Goirigolzarri-Artaza, María Alejandra Restrepo-Córdoba, Arturo García-Touchard, Juan Francisco Oteo-Domínguez, Lorenzo Silva-Melchor, José Antonio Fernández-Díaz, José Ramón Domínguez-Puente, Luis Alonso-Pulpón y Javier Goicolea-Ruigómez

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 28 de diciembre de 2015

Aceptado el 20 de julio de 2016

On-line el 1 de septiembre de 2016

## Palabras clave:

Angioplastia coronaria  
Circulación colateral  
Infarto de miocardio  
Supervivencia

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El efecto beneficioso de la circulación colateral (CC) coronaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST es controvertido. Se investigó su impacto antes de la reperfusión con angioplastia primaria (AP) en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de 947 pacientes tratados con AP y flujo de grado TIMI  $\leq 1$  en un centro entre 2005 y 2013. Tras emparejar por puntuación de propensión, se obtuvieron 2 grupos de 175 pacientes emparejados por el grado de CC (Rentrop 0-1 frente a 2-3). En la cohorte emparejada se determinó el impacto de la CC en la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y un combinado de eventos cardiovasculares tras una mediana de seguimiento de 864 [intervalo intercuartílico, 396-1.271] días.

**Resultados:** Del total de 947 pacientes incluidos, 735 (78%) tenían Rentrop 0-1 y 212 (22%), Rentrop 2-3. Durante el seguimiento, 105 fallecieron, 71 de causa cardiovascular. En la cohorte emparejada, la tasa de mortalidad total fue similar entre los grupos (Rentrop 0-1 [8,8%] frente a Rentrop 2-3 [6,3%]; HR = 1,22; IC95%, 0,50-2,94;  $p = 0,654$ ). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular (Rentrop 0-1 [4,6%] frente a Rentrop 2-3 [2,3%]; sub-HR = 0,49; IC95%, 0,14-1,62;  $p = 0,244$ ) ni en el combinado de eventos muerte cardiovascular, reinfarcto, revascularización del vaso diana y cirugía de revascularización coronaria (Rentrop 0-1 [18,8%] frente a Rentrop 2-3 [13,1%]; sub-HR = 0,68; IC95%, 0,40-1,15;  $p = 0,157$ ).

**Conclusiones:** En esta serie contemporánea, la presencia de buena CC antes de la AP no se asoció a mejor pronóstico de los pacientes en cuanto a eventos clínicos a largo plazo.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Impact of Coronary Collaterals on Long-term Prognosis in Patients Treated With Primary Angioplasty

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The beneficial effect of coronary collateral circulation (CC) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction is controversial. The aim of this study was to evaluate the impact of CC before reperfusion with primary angioplasty (PA) on the long-term prognosis of these patients.

**Methods:** Retrospective observational study of a cohort of 947 patients treated with PA and TIMI grade  $\leq 1$  flow in a single center from 2005 to 2013. Propensity score matching was used to create 2 groups of 175 patients each, matched by the degree of CC (Rentrop 0-1 vs Rentrop 2-3). In the matched cohort, we determined the impact of CC on total mortality, cardiovascular mortality, and a combined adverse cardiovascular event endpoint for a median follow-up of 864 (interquartile range, 396-1271) days.

**Results:** Of a total of 947 patients included, 735 (78%) had Rentrop 0 to 1 and 212 (22%) had Rentrop 2 to 3. During follow-up, 105 patients died, 71 from cardiovascular causes. In the matched cohort, the total mortality rate was similar between the 2 groups (Rentrop 0-1 [8.8%] vs Rentrop 2-3 [6.3%]; HR = 1.22; 95%CI, 0.50-2.94;  $P = .654$ ). There were no differences in cardiovascular mortality (Rentrop 0-1 [4.6%] vs Rentrop 2-3 [2.3%]; sHR = 0.49; 95%CI, 0.14-1.62;  $P = .244$ ) or the composite endpoint including

## Keywords:

Coronary angioplasty  
Collateral circulation  
Myocardial infarction  
Survival

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla 1, 28222 Majadahonda, Madrid, España. Correo electrónico: fbernandezcar@gmail.com (F.J. Hernández-Pérez).

cardiovascular death, reinfarction, target vessel revascularization, and coronary artery bypass surgery (Rentrop 0-1 [18.8%] vs Rentrop 2-3 [13.1%]; sHR = 0.68; 95%CI, 0.40-1.15;  $P = .157$ ).

**Conclusions:** In this contemporary series, the presence of good CC before PA was not associated with better long-term clinical outcomes.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

AP: angioplastia primaria  
 CC: circulación colateral  
 CCA: circulación colateral pobre o ausente  
 CCB: circulación colateral buena  
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

## INTRODUCCIÓN

La circulación colateral (CC) coronaria es el conjunto de canales vasculares que se desarrollan para salvar estenosis coronarias graves o conectar territorios miocárdicos irrigados por distintas arterias epicárdicas<sup>1</sup>. Fundamentalmente existen 2 tipos de canales: de tamaño capilar, localizados predominantemente en el endocardio, y grandes colaterales musculares, desarrolladas a partir de arteriolas preexistentes, en el epicardio<sup>2</sup>.

La CC ha sido objeto de extensa investigación en las últimas décadas. Se sabe por datos derivados de metanálisis que los pacientes con cardiopatía isquémica y CC buena (CCB) tienen hasta un 36% menos riesgo de mortalidad que aquellos con CC pobre o ausente (CCA). Sin embargo, este beneficio se obtiene fundamentalmente en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable y no en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>3</sup>.

En el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), está demostrado que la presencia de CCB antes de la reperfusión disminuye a corto plazo el tamaño del infarto y el daño microvascular y previene el remodelado ventricular adverso en estos pacientes<sup>4-7</sup>. A pesar de esto, todavía hoy es controvertido el impacto del desarrollo de CCB en el pronóstico a largo plazo, con resultados contradictorios derivados de 2 pequeños estudios observacionales<sup>8,9</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la CC estudiada antes de la reperfusión en el pronóstico a largo plazo de pacientes con IAMCEST tratados mediante angioplastia primaria (AP).

## MÉTODOS

### Pacientes y procedimiento

Estudio de cohortes retrospectivo, basado en un registro local, en el que se incluyó a todos los pacientes consecutivos con IAMCEST de menos de 12 h de evolución tratados mediante AP en nuestro centro entre enero de 2005 y diciembre de 2013. El 85% de los pacientes con IAMCEST son subsidiarios de tratamiento con AP en nuestro centro<sup>10</sup>. Se excluyó del estudio los infartos en que se documentó un flujo anterógrado de grado de *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) 2-3 en la arteria responsable del infarto previa a la AP, a los sometidos a coronariografía de la arteria no culpable después de la AP y a los pacientes en los que fue

imposible valorar apropiadamente la CC por razones técnicas (p. ej., la ausencia de *runs* lo suficientemente largos como para poder estimar la CC) o no disponibles para el seguimiento tras el procedimiento (figura 1). Este trabajo ha sido aprobado por el comité ético de nuestro hospital y cumple con los principios de la Declaración de Helsinki.

Todos los pacientes recibieron doble antiagregación con dosis de carga de 300 mg de ácido acetilsalicílico y 600 mg de clopidogrel. Desde 2011 recibieron carga de 60 mg de prasugrel o 180 mg de ticagrelor en función del perfil del paciente. Durante el procedimiento se administraron inicialmente 5.000 UI de heparina sódica. Bolos adicionales de heparina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se administraron a juicio del cardiólogo intervencionista responsable. Tras la AP se trató a los pacientes de acuerdo con las guías de práctica clínica<sup>11</sup>. Se prescribió doble antiagregación durante 12 meses a todos los pacientes.

Se recogieron prospectivamente en una base de datos los datos demográficos, del procedimiento y el seguimiento de los pacientes. Dos cardiólogos expertos evaluaron enmascarada y retrospectivamente las angiografías para clasificar la CC en grados. En caso de desacuerdo, se resolvió con el juicio de un tercer cardiólogo intervencionista. La CC a la arteria responsable del infarto se graduó de acuerdo con la clasificación de Rentrop: grado 0, ausencia de relleno de ningún canal colateral; grado 1, relleno de ramas laterales de la arteria responsable del infarto; grado 2, relleno parcial del vaso epicárdico responsable del infarto; grado 3, relleno completo del vaso epicárdico responsable<sup>12</sup>. Se clasificó a los pacientes en 2 grupos en función del grado de CC: grupo de CCA, Rentrop 0-1; grupo de CCB, Rentrop 2-3. Se evaluó la variabilidad intraobservador e interobservadores mediante el índice kappa para la clasificación de los pacientes en uno u otro grupo en una misma muestra de 100 pacientes aleatoria.

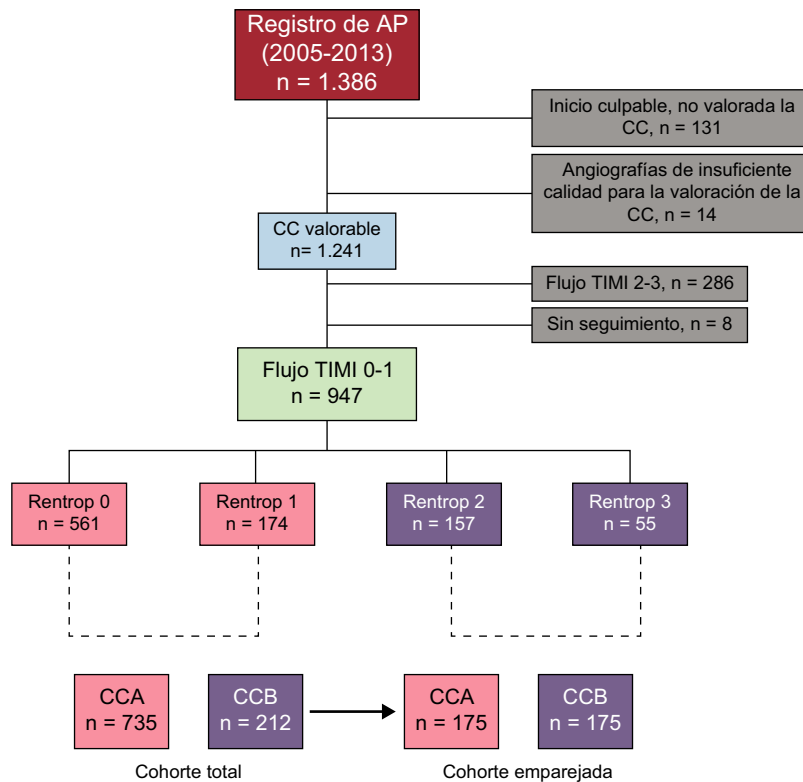
### Objetivos y seguimiento

El objetivo primario del estudio es evaluar el efecto de la CC en la mortalidad por todas las causas. Los objetivos secundarios son la mortalidad cardiovascular y un combinado de eventos cardiovasculares compuesto por mortalidad cardiovascular, reinfarto no fatal, revascularización del vaso diana y cirugía de revascularización coronaria.

Dos cardiólogos responsables del registro asignaron la causa de muerte. En caso de discrepancia entre los dos cardiólogos, se recurría a un tercero. Cuando no se disponía de información o no había consenso sobre la causa de muerte, se la incluyó en el grupo de «causa de muerte desconocida o no clasificable».

El reinfarto se definió como dolor torácico recurrente con cambios en el segmento ST o la onda T y reelevación de marcadores de necrosis miocárdica. La revascularización del vaso diana se definió como la necesidad de angioplastia con o sin *stent* por reestenosis o trombosis. Los pacientes con más de 1 evento solo contribuyeron una vez al objetivo combinado de eventos cardiovasculares con el que sucedió primero.

Para completar el seguimiento de los pacientes, que se realizó desde el día del ingreso, y determinar los eventos clínicos, se empleó la historia electrónica (en nuestro hospital el programa



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la población incluida en el estudio. AP: angioplastia primaria; CC: circulación colateral; CCA: circulación colateral pobre o ausente; CCB: circulación colateral buena; Rentrop: escala de graduación de la CC; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

SELENE; se utiliza la plataforma informática HORUS para los procesos en otros hospitales y atención primaria), y en algunos casos se recurrió al contacto telefónico.

### Análisis estadístico

En esta primera fase del análisis, participó la cohorte con todos los pacientes reclutados. Las variables cualitativas se expresan en forma de frecuencias y porcentajes y se realizó una comparación de proporciones entre grupos con el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Se realizó la comparación de medias mediante la prueba de la t de Student y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las medianas. Dada la naturaleza no aleatorizada del estudio y los múltiples sesgos que pueden influir en el efecto pronóstico de la CC en este contexto, se realizó un análisis por puntuación de propensión de concordancia para minimizar el sesgo que supone estudiar el efecto de la CCB a partir de un estudio observacional<sup>13</sup>. Para ello se estimó la propensión a tener CCA o CCB mediante regresión logística en función de las siguientes covariables: edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica previa, enfermedad multivazo, infarto de localización anterior, caso de trombosis de *stent* y el tiempo dolor-aguja (tiempo desde los primeros síntomas hasta el inicio del procedimiento). Se evaluó el balance de las covariables mediante un algoritmo que genera bloques a partir de la puntuación de propensión y realiza contrastes con pruebas de la t de Student dentro de cada bloque para cada una de las covariables que han participado en la estimación de la puntuación de propensión<sup>14</sup>.

Para la puntuación de propensión de concordancia, se utilizó un protocolo 1:1 sin reemplazo, con *caliper* de 0,2 desviaciones

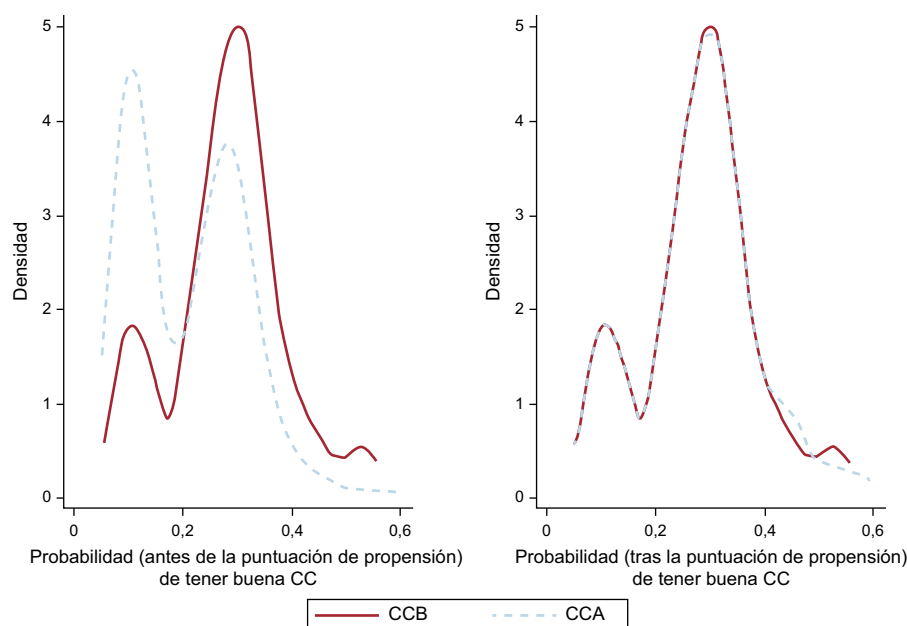
estándar del logit de la puntuación de propensión estimada<sup>15</sup>. Se crearon 2 grupos emparejados por su propensión a CCA o CCB. El balance entre las covariables tras realizar el emparejamiento se evaluó obteniendo las diferencias estandarizadas de sus medias antes y después. La capacidad predictiva del modelo usado para generar la puntuación de propensión fue de 0,69 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,64-0,73). En la figura 2 se presenta un gráfico de la distribución de densidad de la puntuación de propensión antes y después del emparejamiento.

Los análisis de supervivencia se llevaron a cabo en la cohorte emparejada. Para la mortalidad por todas las causas, la curva de supervivencia se estimó por el método de Kaplan-Meier para cada grupo y se compararon mediante *log-rank test* estratificado. El modelo de Cox se ajustó a la naturaleza emparejada de la muestra estratificando por los pares creados<sup>16,17</sup>. Para la muerte cardiovascular y el combinado de eventos cardiovasculares, dado que la mortalidad por otras causas actúa como evento competitivo, se utilizó el modelo de regresión basado en el método de Fine y Gray para riesgos competitivos<sup>18</sup>. Se representó la función de incidencia acumulada en cada evento.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante los programas SPSS 20.0 y STATA/IC 14.1. Todos los tests se realizaron a 2 colas y se consideró resultado estadísticamente significativo con  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

De los 947 pacientes con flujo TIMI 0-I en la arteria responsable del infarto incluidos en el estudio, 735 (78%) tenían CCA, mientras que 212 (22%) tenían CCB (figura 1). El índice kappa para la variabilidad interobservador e intraobservadores fue excelente ( $\kappa = 0,95$ ; IC95%, 0,88-1,00, y  $\kappa = 0,97$ ; IC95%, 0,92-1,00 respectivamente).



**Figura 2.** Grado de superposición de la muestra antes y después de la puntuación de propensión según hubiera buena circulación colateral o no. CC: circulación colateral; CCA: circulación colateral pobre o ausente; CCB: circulación colateral buena.

### Características basales y del procedimiento

En las características basales y demográficas, los pacientes con CCB tenían menor prevalencia de diabetes mellitus (el 13,2 frente al 21,0%;  $p = 0,011$ ). Además, en las referentes al procedimiento y la evolución clínica, presentaban diferencias importantes respecto a los que tenían CCA. Estos resultados se presentan en la [tabla 1](#) y la [tabla 2](#). Para los pacientes con CCB, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo del cateterismo fue más largo (síntomas-aguja, 220 frente a 200 min;  $p = 0,020$ ) y también hasta la apertura de la arteria ocluida (síntomas-balón, 237 frente a 222 min;  $p = 0,022$ ), se empleó menos contraste en el procedimiento (146 frente a 154 ml;  $p = 0,038$ ), tuvieron menos infartos de localización anterior (el 20,7 frente al 43,4%;  $p < 0,001$ ), menor elevación de troponina I pico (67 frente a 88 ng/ml;  $p < 0,001$ ) y mejor fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta (el 51 frente al 48%;  $p < 0,001$ ).

El ajuste por la puntuación de propensión proporcionó 175 pacientes al grupo de CCB, a los que se emparejó con los otros 175 del grupo de CCA. El equilibrio en la distribución de las

covariables basales y relacionadas con el procedimiento entre los pacientes adecuadamente emparejados se resume en la [tabla 1](#) y la [tabla 2](#). La [figura 3](#) ilustra las diferencias estandarizadas de las medias antes y después del emparejamiento.

### Eventos en el seguimiento

Tras una mediana de seguimiento de 864 [396-1.271] días, un total de 105 pacientes fallecieron en la cohorte total, 91 (12,4%) en el grupo con CCA frente a 14 (6,6%) con CCB. En la cohorte emparejada, las tasas del evento primario (mortalidad por todas las causas) de ambos grupos fueron similares (CCA frente a CCB, el 8,8 frente al 6,3%; *hazard ratio* [HR] = 1,22; IC95%, 0,50-2,94;  $p = 0,654$ ) ([figura 4A](#)).

De los 105 fallecidos, hubo 71 muertes de causa cardiovascular, 66 (9,0%) con CCA y 5 (2,4%) con CCB. Tras el emparejamiento se observó que, aunque el porcentaje de eventos en el grupo de CCA duplicaba los registrados en CCB, las diferencias no eran estadísticamente significativas (el 4,6 frente al 2,3%; sub-HR [sHR] = 0,49; IC95%, 0,14-1,62;  $p = 0,244$ ).

**Tabla 1**

Características basales y demográficas estratificadas por el grado de circulación colateral en las cohortes total y emparejada

	Cohorte total			Cohorte emparejada		
	CCA, Rentrop 0-1 (n = 735)	CCB, Rentrop 2-3 (n = 212)	p	CCA, Rentrop 0-1 (n = 175)	CCB, Rentrop 2-3 (n = 175)	p
Edad (años)	61 ± 13	60 ± 12	0,180	60 ± 13	60 ± 13	0,875
Mujeres (%)	19,6	19,8	0,950	21,1	19,4	0,690
Peso (kg)	78 ± 14	79 ± 13	0,497	78 ± 14	79 ± 13	0,283
Estatura (cm)	168 ± 9	169 ± 9	0,158	168 ± 11	170 ± 8	0,106
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,419	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,169
IMC	27 ± 4	27 ± 3	0,869	27 ± 4	27 ± 3	0,480
Hipertensión (%)	46,5	48,1	0,682	46,3	46,3	1,0
Diabetes mellitus (%)	21,0	13,2	0,011	15,4	13,1	0,541
Dislipemia (%)	39,2	36,8	0,511	34,3	35,4	0,822
Cardiopatía isquémica previa (%)	11,7	10,8	0,727	9,1	9,1	1,0
Tabaquismo (%)	69,8	72,6	0,433	75,4	72,6	0,542

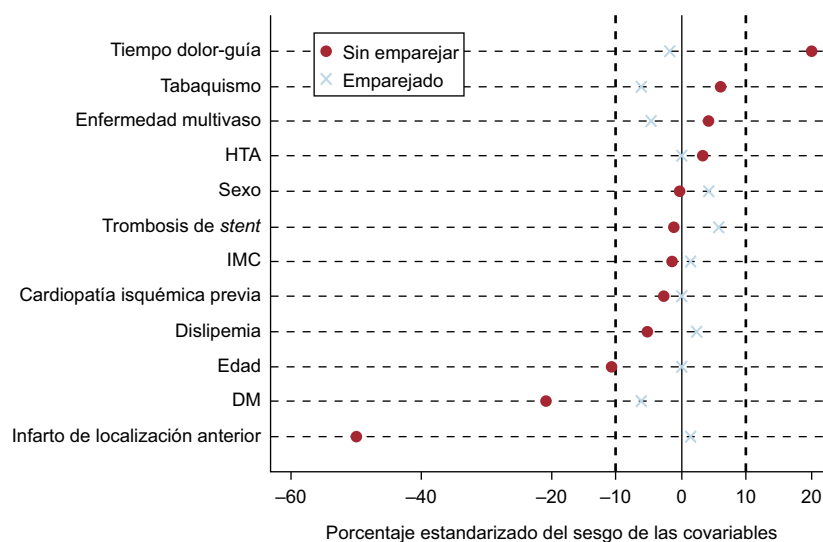
CCA: circulación colateral pobre o ausente; CCB: circulación colateral buena; IMC: índice de masa corporal.

**Tabla 2**

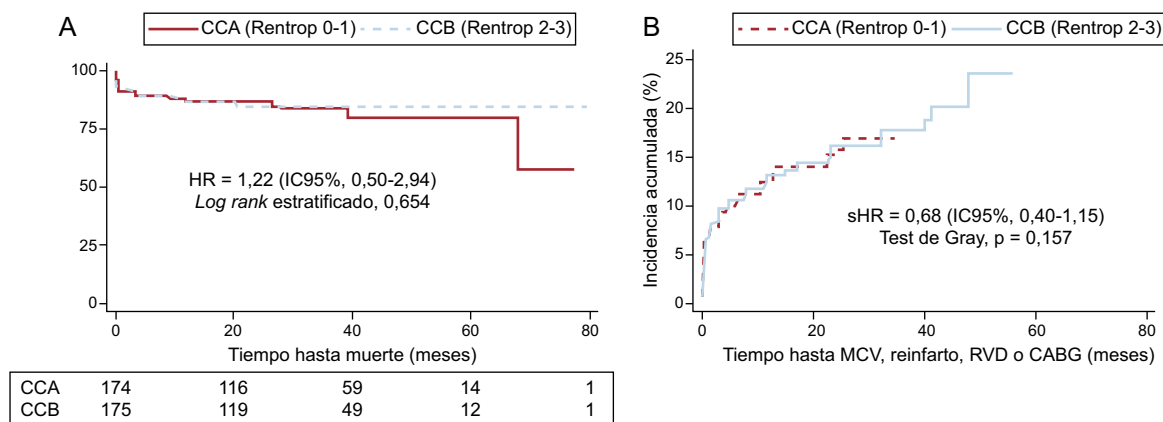
Características clínicas y del procedimiento estratificadas por el grado de circulación colateral en las cohortes total y emparejada

	Cohorte total			Cohorte emparejada		
	CCA, Rentrop 0-1 (n = 735)	CCB, Rentrop 2-3 (n = 212)	p	CCA, Rentrop 0-1 (n = 175)	CCB, Rentrop 2-3 (n = 175)	p
Troponina I máxima (ng/ml)	88 [37-167]	67 [20-113]	< 0,001	75 [36-118]	69 [21-113]	0,055
Shock cardiogénico (%)	8,0	4,3	0,062	5,9	4,0	0,426
Enfermedad multivaso (%)	34,7	36,8	0,573	38,8	36,6	0,659
Infarto de localización anterior (%)	43,4	20,7	< 0,001	19,4	20,0	0,893
Flujo TIMI basal (%)			0,362			0,628
0	92,5	94,3		95,4	94,3	
1	7,5	5,7		4,6	5,7	
Acceso vascular (%)			0,767			0,836
Radial/cubital	90,1	92,0		93,1	92,6	
Femoral	9,9	8,0		6,9	7,4	
Necesidad de cruce (%)	3,0	4,7	0,221	2,3	3,4	0,750
Caso de trombosis de stent (%)	4,7	4,2	0,302	2,9	4,0	0,557
Inhibidor de GPIIb/IIIa (%)			0,569			0,629
Abciximab	20,3	17,9		15,4	16,0	
Tirofiban	0,1	0		0,6	0	
Eptifibatida	61,5	66,5		66,7	70,3	
SFA (%)	34,1	34,9	0,838	32,6	33,7	0,820
Tiempo de fluoroscopia (min)	12 [9-18]	13 [10-22]	0,079	11 [9-18]	12 [10-20]	0,219
Volumen de contraste (ml)	154 [123-192]	146 [120-180]	0,038	153 [120-182]	143 [120-172]	0,054
Dispositivo de aspiración de trombo (%)	87,1	89,6	0,321	88,0	90,3	0,492
<b>Tiempos del procedimiento</b>						
Puerta-balón (min)	68 [45-96]	75 [45-107]	0,068	71 [45-100]	73 [45-100]	0,881
Aguja-balón (min)	18 [13-25]	17 [12-25]	0,868	18 [14-25]	17 [12-25]	0,532
Síntomas-aguja (min)	200 [143-310]	220 [151-410]	0,020	240 [155-370]	220 [160-413]	0,795
Síntomas-balón (min)	222 [163-335]	237 [170-421]	0,022	244 [170-370]	240 [180-423]	0,694
FEVI al alta (%)	50 [40-55]	50 [45-60]	< 0,001	50 [45-58]	50 [45-60]	0,324
Flujo TIMI final 2-3 (%)	93,3	94,8	0,436	94,3	95,4	0,628

AP: angioplastia primaria; CCA: circulación colateral pobre o ausente; CCB: circulación colateral buena; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SFA: stent farmacológico; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction. Salvo otra indicación, los valores expresan porcentaje o mediana [intervalo intercuartílico].



**Figura 3.** Representación gráfica de las diferencias estandarizadas de las medias de cada covariable antes y después del emparejamiento. Véase que, tras el emparejamiento, todas las covariables están dentro del intervalo del 10%. DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.



**Figura 4.** A: curvas de supervivencia de mortalidad total por subgrupos en función del grado de circulación colateral. B: curvas de incidencia acumulada del combinado de eventos cardiovasculares por subgrupos en función del grado de circulación colateral. Se ajusta por mortalidad durante el seguimiento como episodio competitivo. CABG: cirugía de revascularización coronaria; CCA: circulación colateral pobre o ausente; CCB: circulación colateral buena. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MCV: muerte cardiovascular; RVD: revascularización del vaso diana; sHR: subhazard ratio.

Por último, en la cohorte total la tasa del combinado de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, reinfarcto, revascularización del vaso diana y cirugía de revascularización coronaria) fue del 13,7% de los pacientes con CCB frente al 19,9% de los pacientes con CCA. Tras el ajuste en la cohorte emparejada, e igual que sucedió con la mortalidad cardiovascular, hubo diferencias favorables a los pacientes con CCB que no alcanzaron la significación estadística (el 18,8 frente al 13,1%; sHR = 0,68; IC95%, 0,40-1,15;  $p = 0,157$ ) (figura 4B).

## DISCUSIÓN

El presente estudio es hasta la fecha el mayor que haya evaluado el impacto de la CC antes de la reperfusión con AP en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con IAMCEST. Los principales hallazgos de este estudio son: a) la presencia de CCB antes de la reperfusión en los pacientes con IAMCEST es poco frecuente y se da en mayor medida en infartos del territorio no anterior, y b) en este registro de emparejamiento por puntuación de propensión, la presencia de CCB antes de la AP no se asoció a un mejor pronóstico de los pacientes a largo plazo.

### Circulación colateral y eventos clínicos

La relevancia clínica de la CC en la era de la revascularización coronaria es un tema controvertido. Hay datos derivados de metanálisis a favor del efecto beneficioso de la CC en la supervivencia de los pacientes, fundamentalmente con cardiopatía isquémica estable<sup>3,19</sup>. Sin embargo en el contexto de cardiopatía isquémica aguda, en la que la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares sigue siendo alta tras el síndrome coronario agudo<sup>20</sup>, los resultados discrepan entre estudios. Se estima que en España hay una incidencia anual de más de 90.000 casos de infarto agudo de miocardio en pacientes mayores de 50 años<sup>21</sup>.

Sobre pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, se han publicado recientemente los resultados de un estudio de más de 5.000 pacientes que evaluó la asociación entre CC y eventos clínicos. En ese estudio no se encontró asociación alguna entre el grado de CC y eventos clínicos como mortalidad, infarto no fatal o revascularización del vaso diana<sup>22</sup>.

En el escenario del IAMCEST, el desarrollo de CC disminuye, en la fase aguda, la carga de isquemia miocárdica<sup>23</sup> y las arritmias ventriculares por reducción de la prolongación del intervalo QT

mediada por la isquemia<sup>24</sup>. Se ha demostrado, además, que la CC puede reducir el tamaño del infarto, el daño microvascular y un remodelado ventricular adverso en estos pacientes<sup>4-7</sup>. Sobre esta base fisiopatológica, diferentes estudios han evaluado el impacto clínico de la CC, con resultados discrepantes. Uno de los primeros estudios incluyó solo a pacientes con infartos de territorio anterior, y se observó menos mortalidad hospitalaria entre los pacientes con algún grado de CC (Rentrop 1-3) a través de la disminución del shock cardiogénico<sup>25</sup>. Pese a esto, muchos otros trabajos no han demostrado un efecto clínico beneficioso de la CC<sup>4,26,27</sup>. La discrepancia entre los diferentes estudios podría explicarse por varios motivos: diferencias en los criterios de inclusión (localización del infarto, modalidades de reperfusión y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión), falta de potencia estadística para evaluar objetivos clínicos «duros», tiempos de seguimiento generalmente cortos y falta de ajuste estadístico por potenciales variables de confusión, una limitación extensible a la mayor parte de los estudios publicados en este campo. El empleo de la puntuación de propensión en nuestro trabajo permite minimizar, en gran parte, las diferencias existentes entre los pacientes con distintos grados de CC. Asimismo hay que precisar que los resultados y las conclusiones de este trabajo se obtuvieron de la comparación de 2 subgrupos de pacientes que permitían el emparejamiento. En esta cohorte había diferencias significativas entre los grupos estudiados, algunas ya descritas en trabajos previamente publicados. Las más importantes desde el punto de vista clínico son la menor proporción de diabéticos y los tiempos de isquemia más largos entre los pacientes con CCB, y las referentes a la arteria responsable del infarto entre los pacientes que desarrollan CC o no. En nuestra serie la proporción de infartos de territorio anterior fue significativamente menor entre los pacientes que desarrollan CCB (el 20,7 frente al 43,4%;  $p < 0,001$ ). Esto concuerda con los datos hasta ahora publicados, pues la proporción de infartos anteriores entre los pacientes con CCB va del 14 al 45%<sup>4,8,9,26,27</sup>.

En lo que respecta al tiempo de seguimiento, tan solo 2 estudios en la literatura habían evaluado el impacto a largo plazo de la CC, con resultados dispares<sup>8,9</sup>. En el primero, la presencia de CCB se asoció a mejor supervivencia y menor tasa de eventos cardiovasculares, sobre todo en los pacientes con más de 6 h desde el inicio de los síntomas; el segundo no encontró correlación entre el grado de CC antes de la reperfusión con AP y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con IAMCEST. Ambos estudios tienen como principal limitación, además de la falta de ajuste, el número de pacientes incluidos (235 y 330 respectivamente). El presente

estudio, con un seguimiento clínico a más de 2 años, es el mayor publicado hasta la fecha en este campo.

En definitiva, los resultados neutros obtenidos en este estudio demuestran que la presencia de CCB antes de la AP no impacta en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con IAMCEST, lo que indicaría que, aunque la presencia de CC pudiera atenuar la isquemia y disminuir el tamaño del infarto en la fase más precoz, podría significar también un marcador de riesgo de isquemia crónica y de una cardiopatía más evolucionada que condicionara un peor pronóstico a largo plazo. Probablemente sería interesante la valoración precisa del factor tiempo, es decir, del momento en que se desarrolla la CC en cada paciente: bien de forma crónica en los pacientes con isquemia previa, bien inmediatamente tras la oclusión aguda del vaso. Este aspecto sería clave para entender el significado de la CC en cada uno de los pacientes.

### Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio es el método de evaluación de la CC, ya que se realizó a través de la angiografía. Existen métodos invasivos para medir la presión intracoronaria o índices de flujo Doppler que resultan más fiables y cuantificables<sup>28</sup>. Sin embargo estos no son prácticos en el contexto urgente de una AP. Además, la evaluación de la CC no la realizó un *core lab* independiente. Pese a ello, los índices de concordancia resultaron excelentes para la clasificación de los pacientes en cada grupo (CCA o CCB).

Otra de las limitaciones del estudio viene dada por las diferencias en las características basales de los grupos estudiados. Estas diferencias son una mayor proporción de diabéticos, menor troponina I pico, menos infartos de localización anterior, menos volumen de contraste, mayor tiempo síntomas-balón y mejor fracción de eyección del ventrículo izquierdo al alta en los pacientes con CCB. El empleo de técnicas estadísticas como la puntuación de propensión reduciría, en buena parte, estos sesgos. Pese a esto, es preciso considerar otras limitaciones metodológicas, como la existencia de variables no registradas (p. ej., los distintos regímenes de antiagregación utilizados en cada paciente, datos sobre el tratamiento en el seguimiento, etc.) o la reducción del tamaño muestral inherente a la técnica estadística. La estratificación de los resultados en función de la arteria responsable del infarto habría sido de gran interés, dadas las diferencias descritas. Sin embargo, al realizar el análisis mediante la puntuación de propensión en un subgrupo de pacientes más pequeño, la falta de eventos y la consiguiente falta de potencia estadística podrían hacer inconsistente el modelo, con resultados no valorables.

Destaca que en nuestra serie desde 2005 hubo un 9% de pacientes a los que se realizó la AP directamente sin previa angiografía del vaso contralateral. Se excluyó a estos pacientes del análisis por imposibilidad de valorar la CC (figura 1).

### CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio, el mayor en número de pacientes publicado hasta la fecha, muestran que la presencia de CC bien desarrollada antes de la reperfusión con AP de pacientes con IAMCEST no se asocia a una disminución de mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular o incidencia de un combinado eventos cardiovasculares a largo plazo. Ante estos resultados, la presencia de CCB en los pacientes con IAMCEST no debe hacer que se descuide su seguimiento o no se brinde una prevención secundaria enérgica, como está indicado para todos los pacientes con cardiopatía isquémica.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La CC coronaria ha sido objeto de extensa investigación en los últimos años. Existen datos derivados de metanálisis a favor del efecto beneficioso de la CC en la supervivencia de los pacientes, fundamentalmente con cardiopatía isquémica estable.
- En pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, el impacto beneficioso de esta CC coronaria es controvertido.
- Solo 2 estudios observacionales de pequeño tamaño muestral han evaluado el impacto de la CC en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, con resultados contradictorios.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El presente estudio es hasta la fecha el mayor que haya evaluado el impacto de la CC coronaria en eventos clínicos y con un seguimiento de más de 2 años.
- Además, es el único estudio en este contexto que haya empleado la técnica estadística de la puntuación de propensión para ajustar por variables de confusión.
- La publicación de estos resultados podría suponer un nuevo punto de partida para investigaciones futuras en el campo de la CC en cardiopatía isquémica aguda. Circulación colateral, ¿protección o marcador de riesgo?

### BIBLIOGRAFÍA

1. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1974;50:831-837.
2. Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart. Role of fibroblast growth factor-2. *Circulation*. 1996;94:600-601.
3. 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*. 2012;33:614-621.
4. Elsmann P, Van't Hof AW, De Boer MJ, et al. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur Heart J*. 2004;25:854-858.
5. Desch S, Eitel I, Schmitt J, et al. Effect of coronary collaterals on microvascular obstruction as assessed by magnetic resonance imaging in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;104:1204-1209.
6. Yoon SJ, Ko YG, Kim JS, et al. Impact of coronary artery collaterals on infarct size assessed by serial cardiac magnetic resonance imaging after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:440-445.
7. Sezer M, Nisanci Y, Umman B, et al. Pressure-derived collateral flow index: a strong predictor of late left ventricular remodeling after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2006;17:139-144.
8. Desch S, De Waha S, Eitel I, et al. Effect of coronary collaterals on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106:605-611.
9. Rechciński T, Jasińska A, Peruga JZ, et al. Presence of coronary collaterals in ST-elevation myocardial infarction patients does not affect long-term outcome. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123:29-37.
10. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, et al. Angioplastia primaria en nuestro medio. Análisis de los retrasos hasta la reperfusión, sus condicionantes y su implicación pronóstica. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:15-22.
11. Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619.

12. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:587–592.
13. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Métodos de puntuación de propensión para crear una distribución equilibrada de las covariables en los estudios observacionales. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:897–903.
14. Garrido MM, Kelley AS, Paris J, et al. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Serv Res*. 2014;49:1701–1720.
15. Austin PC, Mamdani MM. A comparison of propensity score methods: a case-study estimating the effectiveness of post-AMI statin use. *Stat Med*. 2006;25:2084–2106.
16. Austin PC. A tutorial and case study in propensity score analysis: an application to estimating the effect of in-hospital smoking cessation counseling on mortality. *Multivar Behav Res*. 2011;46:119–151.
17. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med*. 2014;33:1242–1258.
18. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
19. Akin S, Yetgin T, Brugts JJ, Dirkali A, Zijlstra F, Cleophas TJ. Effect of collaterals on deaths and re-infarctions in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Neth Heart J*. 2013;21:146–151.
20. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11–18.
21. Marrugat J, Elosua R, Grau M, Sayols-Baixeras S, Dégano I. Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio de alto riesgo candidatos a doble tratamiento antiagregante prolongado. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:480–487.
22. Meier P, Lansky AJ, Fahy M, et al. The impact of the coronary collateral circulation on outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from the ACUTY trial. *Heart*. 2014;100:647–651.
23. Meier P, Seiler C. The coronary collateral circulation – clinical relevances and therapeutic options. *Heart*. 2013;99:897–898.
24. Meier P, Gloekler S, De Marchi SF, Zbinden R, Delacrétaz E, Seiler C. An indicator of sudden cardiac death during brief coronary occlusion: electrocardiogram QT time and the role of collaterals. *Eur Heart J*. 2010;31:1197–1204.
25. Perez-Castellano N, Garcia EJ, Abeytua M, et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:512–518.
26. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89:121–125.
27. Sorajja P, Gersh BJ, Mehran R, et al. Impact of collateral flow on myocardial reperfusion and infarct size in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;154:379–384.
28. Traupe T, Gloekler S, De Marchi SF, Werner GS, Seiler C. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation*. 2010;122:1210–1220.