

Biología y resultados de la arteria mamaria interna

José Manuel Martínez Comendador¹,
Mario Castaño², José R. Álvarez¹

¹Servicio de Cirugía Cardíaca
Hospital Clínico de Santiago de Compostela. A Coruña
²Servicio de Cirugía Cardíaca
Hospital de León. León

Numerosos injertos arteriales y venosos han sido utilizados en la revascularización miocárdica quirúrgica, sin llegar a la unanimidad de cuál es el mejor injerto a utilizar, a excepción de la arteria mamaria interna (AMI), que se considera el injerto de primera elección, fundamentalmente, cuando se revasculariza la coronaria descendente anterior. Esta afirmación está basada en la bibliografía que demuestra su mejor permeabilidad a largo plazo respecto a otros injertos. La clave de su superioridad es la casi inexistencia de arteriosclerosis en seguimientos superiores a 20 años, debido a sus peculiares características anatómicas, histológicas y biológicas.

Palabras clave: Arteria mamaria interna. Características biológicas. Función endotelial. Cirugía de revascularización miocárdica. Arteria descendente anterior.

Biology and results of the internal mammary artery

Various arterial and venous grafts have been used for coronary artery bypass grafting, but a unanimous opinion as to the best use of these grafts has not yet been formed, except for the internal mammary artery, which has been accepted as the first choice usually for the left anterior descending artery. This is based on the accumulating data of superior late patency of IMA compared with other conduits. The secret of its superiority is its relative freedom from atherosclerosis with follow-up up to 20 years due to special anatomical, histological and biological characteristics.

Key words: Internal mammary artery. Biological characteristics. Endotelial function. Coronary artery bypass grafting. Left anterior descending artery.

INTRODUCCIÓN

El uso de la AMI como injerto en la revascularización miocárdica quirúrgica viene determinado por la aplastante cantidad de bibliografía que demuestra una mayor permeabilidad a largo plazo que el uso de la vena safena (VS) y que otros injertos. Estos mejores resultados de la AMI muy probablemente se expliquen por la distinta naturaleza biológica de los vasos utilizados como injertos en la revascularización miocárdica. En este artículo se comentan las diferencias histológicas, endoteliales, anatómicas y fisiológicas de la AMI respecto a otros injertos arteriales utilizados, la importancia de su

correcta disección y los excelentes resultados obtenidos a lo largo de estas últimas cuatro décadas de cirugía coronaria.

DIFERENCIAS ANATÓMICAS

Diferencias anatomohistológicas

La AMI es una arteria elástica, posee una íntima fina, con un endotelio con propiedades especiales y una membrana elástica interna muy bien desarrollada¹. Su capa media está fundamentalmente formada por láminas

Correspondencia:

José Manuel Martínez Comendador
Servicio de Cirugía Cardíaca
Hospital Clínico de Santiago de Compostela
Travesía Choupana
15706 Santiago de Compostela, A Coruña
E-mail: josemmcomendador@gmail.com

Recibido: 3 de octubre de 2011
Aceptado: 23 de octubre de 2011

elásticas entremezcladas con células musculares lisas. La diferencia respecto a otras arterias como la radial (AR) es que su proporción de láminas elásticas es mayor. La distribución de las láminas elásticas de la capa media a lo largo de todo el recorrido de la AMI es máxima en su segmento medio, disminuyendo progresivamente a nivel distal, donde se objetiva una media fundamentalmente muscular con un considerable grado de hiperplasia de la íntima.

Diferencias embriológicas-fisiológicas-anatómicas

Una clasificación funcional muy utilizada divide los injertos en tres tipos en función de su papel fisiológico en el lugar de origen². Las arterias tipo II o III, como la radial o gastroepiploica (GEA), tienen la capacidad de modificar su flujo en función de las necesidades; se entiende que son más vasospásticas. La AMI es una arteria tipo I, somática, que irriga la pared torácica; fundamentalmente es una arteria «conducto», excepto en su parte final. Es menos reactiva, y eso es, obviamente, una gran ventaja perioperatoria.

Diferencias segmentarias

La reactividad de la AMI es mayor en su parte proximal y distal. En esta última, además de tener menor diámetro, tiene mayor componente muscular, siendo más eficiente como regulador fisiológico de flujo³. Esta virtud, cuando se utiliza como injerto en la revascularización miocárdica, se convierte en un defecto. De ahí, que se recomiende, siempre que se pueda, desechar la parte distal (el 10-20% distal) de estas arterias.

DIFERENCIAS BIOLÓGICAS

Antes de adentrarnos en las características biológicas que hacen tan especial a la AMI respecto a otros vasos, debemos entender ciertos conceptos básicos sobre la función endotelial y la interacción entre el endotelio y el músculo liso. El tono vascular de las arterias depende del balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación⁴. Multitud de sustancias farmacológicas vasoconstrictoras⁵ (endotelina, tromboxano, prostaglandina F_{2α}, agonistas α -adrenérgicos, 5-hidroxitriptamina, potasio, angiotensina II y otras muchas) son capaces de estimular los correspondientes receptores localizados en la membrana del músculo liso, incrementando la concentración de calcio intracelular, y provocando la contracción del músculo liso. Simultáneamente, estos vasoconstrictores estimulan receptores en la membrana de las células endoteliales, causando un incremento del calcio intracelular que,

como segundo mensajero, provoca la liberación de factores relajantes derivados del endotelio (FRDE), que son, fundamentalmente, el óxido nítrico (ON), la PGI₂-prostaciclina y el factor hiperpolarizante (FHDE), los cuales, mediante diferentes mecanismos, reducen la concentración de calcio en el músculo liso vascular, causando relajación. Por lo tanto, el correcto balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación de los injertos que vamos a utilizar en la cirugía coronaria es fundamental.

La AMI parece tener mayor capacidad de secretar FRDE y una menor capacidad de respuesta a estímulos vasoconstrictores, que la hacen tener unas propiedades globales más favorables que otros injertos arteriales⁵. Esto es posible, en parte, por la presencia de diferentes receptores y de distinta sensibilidad en el músculo liso y en el endotelio. Por ejemplo, en un estudio se demostró una mayor y más mantenida liberación de ON de la mamaria en comparación con la VS y AR⁶.

Por otro lado, en otras publicaciones, se ha visto reflejado que la magnitud de respuesta de contracción ante la misma dosis de diferentes vasoconstrictores es mayor en arterias musculares como la GEA que en la AMI².

IMPACTO DE SU BIOLOGÍA EN EL PROCESO DE LA ARTERIOSCLEROSIS

En el proceso de formación de la placa arteriosclerótica de cualquier vaso, las células musculares de la media migran hacia la íntima, atravesando fenestraciones de la lámina elástica interna, iniciando el primer estadio de hiperplasia de la íntima y desencadenando una serie de reacciones que dañan el endotelio. El endotelio pierde su capacidad de secretar FRDE, también pierde su acción antiplaquetaria, se activa la coagulación, y todo esto conforma la base del posterior crecimiento y desarrollo de la placa arteriosclerótica, responsable final de la oclusión del injerto.

Las razones fundamentales por las que la AMI tiene una incidencia baja de arteriosclerosis (< 4%) son fundamentalmente tres:

- Posee una gran cantidad de láminas elásticas en su capa media.
- Tiene una muy bien desarrollada lámina elástica interna.
- Unas peculiares propiedades bioquímicas de su endotelio (mayor capacidad de secretar FRDE y una menor capacidad de respuesta a estímulos vasoconstrictores) que la protegen frente a este proceso.

EFFECTO DE LOS VASODILADORES EN LA ARTERIA MAMARIA

Existen multitud de estudios publicados en los que se demuestra el efecto vasodilatador de estos fármacos ante la provocación de la vasoconstricción de los injertos arteriales⁷. La mayoría de los trabajos son *in vitro*, lo cual tiene la ventaja de que la dosis y la respuesta farmacológica del vaso estudiado se puede valorar de manera muy exacta. Sin embargo, el inconveniente es que extrapolar estos resultados al contexto clínico real debe ser realizado con cautela.

Se ha estudiado multitud de vasodilatadores, tanto de administración tópica durante la intervención como de administración sistémica. Ejemplos de estos fármacos son la papaverina, nitrovasodilatadores (nitroglicerina, trinitrato gliceril [GTN] y nitroprusiato sódico), calcioantagonistas, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) III, abridores de canales de potasio, antagonistas de los receptores α como la fenoxibenzamina, y otros. Aunque no existe un vasodilatador perfecto, para injertos coronarios tipo II o III como la AR, el uso de vasodilatadores como el amlodipino parece bien establecido en diferentes protocolos para evitar el espasmo⁸. Sin embargo, para la AMI esto no está tan claro⁸.

Para responder cuál es el mejor vasodilatador para prevenir el vasospasmo de la AMI, Sivalingam, et al.⁹ realizaron un metaanálisis en que se incluyeron 11 pequeños ensayos clínicos. Curiosamente, se demuestra que las AMI, generalmente, tienen un flujo inicial bajo, pero invariablemente como mínimo se duplica tras 15-20 min, incluso sin ningún tratamiento vasodilatador. La mayor evidencia a favor de una segura prevención del vasospasmo la proporcionó la papaverina, administrada tópica o por vía periarterial tras la disección, con cuatro estudios que demuestran beneficio significativo¹⁰⁻¹³. Parece que la inyección de papaverina periarterial, así como la intraluminal, proporcionan todavía una mayor dilatación, pero, claramente, la inyección intraluminal produce daño microscópico, y en algunas ocasiones, incluso, disecciones de la AMI^{14,15}, por lo que no se recomienda. A pesar de todo, y sorprendentemente, concluyen que existe poca evidencia clínica a favor de que los vasodilatadores mejoren el flujo de la AMI⁹. Posiblemente, a tenor de los buenos resultados *in vitro* con amlodipino¹⁶, y dado que con frecuencia es parte del tratamiento antianginoso de los pacientes revascularizados, y aun a pesar de que no existen estudios clínicos sobre AMI, aunque sí con AR, el amlodipino debería ser parte del tratamiento de protocolo preventivo en la mayoría de casos que fuese posible.

ANATOMÍA Y DISECCIÓN DE LA ARTERIA MAMARIA INTERNA

Anatomía

La AMI nace desde el inicio de la arteria subclavia, posterior a la cabeza de la clavícula. Desciende detrás de los seis primeros cartílagos y espacios intercostales, aproximadamente, 1 cm lateral al borde del esternón. Se bifurca en las arterias epigástrica superior y musculofrénica a nivel del sexto espacio intercostal. La AMI y venas están en el plano entre el músculo intercostal y el músculo transverso torácico¹⁷. Por otro lado, existe un número variable de ramas esternales, perforantes e intercostales anteriores, que generalmente, salen de manera individual, pero también pueden salir como troncos comunes (esternal/perforante y esternal/intercostal).

Disección de la arteria mamaria interna¹⁸

Tras la esternotomía, el hemiesternón correspondiente puede elevarse mediante diferentes retractores. Es importante realizar hemostasia rigurosa de periostio para evitar acumulación de sangre en el campo. La apertura de la pleura facilita la exposición, sobre todo a nivel proximal, pero algunos autores defienden que es mejor intentar mantenerlas cerradas, alegando una menor tasa de complicaciones pulmonares.

En la disección esqueletizada, la arteria se separa de la fascia, músculo y venas mamarias. Se obtiene una mejor preservación de la vascularización esternal que con la técnica pediculada, de tal forma que, teóricamente, cura más rápido y disminuye el riesgo de infección. Además, mediante este tipo de disección se alcanza un flujo espontáneo y una longitud del injerto mayor.

El bisturí eléctrico (electrocauterio) se debe mantener con baja intensidad para evitar daño térmico. El propio bisturí se puede utilizar como disector. La sujeción de la mamaria debería ser mediante pinzas finas, por los remanentes de tejido blando que cuelga de la adventicia de la AMI, y nunca por la propia arteria. Se realiza la apertura de la fascia endotorácica y músculo transverso, exponiendo bien la mamaria en todo su recorrido. La disección y liberación de la arteria se realiza mediante la interposición de un agrafe en las ramas próximas a la arteria y cauterizando o colocando otro agrafe y seccionando el otro extremo de la rama.

En el tercio proximal de la AMI la disección resulta más difícil porque se cruza en su camino la vena. Además, las ramas perforantes anteriores pueden ser muy cortas para aplicar dos agrafes a pesar de una buena disección;

en ese caso, se puede colocar un agrafe junto a la arteria, seccionar la rama y coagular con el bisturí eléctrico la pared torácica.

Si la arteria se desgarrase, una opción sería colocar pinzas vasculares atraumáticas proximal y distalmente al desgarró, previa administración de 5.000 unidades de heparina, con la intención de suturar con polipropileno 8/0 en un adecuado campo de visualización y sin comprometer la luz arterial. Es importante realizar una incisión en el pericardio lateral, desde su borde libre hasta casi llegar al nervio frénico, creando un surco por donde pasará la AMI incrementando su longitud útil, impidiendo que el pulmón insuflado la pueda dañar, y apartándola del espacio retrosternal para una eventual reintervención.

Al finalizar la disección, el vaso se inspecciona buscando daño de pared o disección que obliguen a desecharla. Se aconseja heparinizar antes de seccionar la AMI. Se secciona, se comprueba el flujo y se coloca un agrafe para asegurar el muñón distal, permitiendo, de este modo, una dilatación pasiva por la presión hidráulica de la tensión arterial. En esta fase se puede utilizar, si se cree conveniente, algún tipo de vasodilatador. La técnica de disección de AMI pediculada fue la más utilizada hasta hace una década. La AMI se disecciona en bloque junto a venas, músculo, grasa y fascia endotorácica. Su ventaja fundamental es que, teóricamente, es una disección más rápida. Sus desventajas son una menor longitud de arteria y un peor suministro de sangre a la pared esternal. A veces, la realización de una fasciotomía puede ser necesaria para ganar longitud del injerto.

ESTRATEGIA DE REVASCULARIZACIÓN

La utilización de cada uno de los injertos es un tema de vital importancia. La combinación de injertos más utilizada, probablemente, sea «una única AMI a la arteria coronaria descendente anterior (DA) y el resto de injertos, venosos». Realmente, una vez asegurada una AMI a la DA, el resto de segundos injertos podría ser «a gusto de consumidor».

Si utilizásemos doble AMI las combinaciones también podrían ser muy variadas¹⁸. El injerto *in situ* de la AMI derecha se puede reservar para la coronaria derecha (CD) o se puede cruzar para las coronarias izquierdas. Lo más frecuente suelen ser los injertos en Y o T (descritos por Tector), de tal forma, que se anastomosa, generalmente, la AMI derecha a la AMI izquierda, consiguiendo revascularizar cualquier sector de la anatomía coronaria, en muchas ocasiones, siendo necesario realizar anastomosis secuenciales.

RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LA ARTERIA MAMARIA INTERNA

Lo que hoy en día parece que está claro es que la AMI como injerto a la DA ha demostrado ser superior a todos los injertos en cuanto a permeabilidad, supervivencia y necesidad de reintervenciones. Lo que todavía sigue siendo el tema más controvertido es cuál es el segundo injerto de elección para los siguientes vasos a revascularizar. Prácticamente, todos los resultados referenciados a continuación son de AMI pediculadas y anastomosadas a DA.

Permeabilidad

En multitud de estudios se ha demostrado que la permeabilidad de la AMI permanece estable a lo largo de largos periodos de tiempo, mientras que la de la VS va disminuyendo paulatinamente con el tiempo¹⁹. A los 10 años la permeabilidad de AMI y de la VS es del 90-95% y del 50-60%, respectivamente. Posiblemente, estos resultados con la VS hoy en día serían mejores gracias al tratamiento antiagregante y a las estatinas, como parece suceder cuando se compara como segundo injerto, por ejemplo con la AR. La aparición de arteriosclerosis en el injerto de VS a partir del quinto año incrementa todavía más la incidencia de oclusión anual. Estos excelentes resultados son debidos, como se comentó anteriormente, a que la mamaria rara vez desarrolla aterosclerosis.

Sabik, et al.¹⁹, tras analizar más de 3.000 angiografías de AMI demostraron que la permeabilidad de la AMI disminuía a medida que la lesión coronaria era menor; es decir, a mayor lesión coronaria, mayor permeabilidad. Sin embargo, no hubo un grado de afectación por debajo del cual su permeabilidad disminuyese de una forma significativa. Este fenómeno se debe a que, en arterias coronarias con estenosis sólo moderadas y con un importante flujo competitivo, la demanda de flujo por la AMI es baja, el injerto tiene la capacidad de autorregularse; como dijimos antes, pasa menos sangre por él, y con el tiempo se puede atrofiar y fallar, por lo tanto, existe susceptibilidad al espasmo y a la oclusión.

El mismo grupo²⁰, años después, realizó un estudio similar, pero comparando VS con AMI. Se observó que en cualquier momento tras la cirugía, y con cualquier grado de estenosis (> 50%), la AMI tuvo mejor permeabilidad que la VS cuando se revascularizaban las arterias coronarias DA, diagonal (D), obtusa marginal (OM) e interventricular posterior (IVP), excepto para la CD propiamente dicha, con lesiones de menos del 70%. Por lo tanto, se recomienda la AMI, sobre todo, para

lesiones del árbol coronario izquierdo. Cuando se trata de lesiones derechas, la AMI debería utilizarse para la IVP, si es posible, y debería evitarse en la CD, sobre todo, si la lesión no es grave.

En otros estudios se ha podido demostrar otros factores de riesgo asociados al uso de AMI: revascularización previa, pacientes jóvenes, diabetes, sexo femenino, mala calidad de la coronaria a revascularizar y la lateralidad del injerto¹⁹⁻²⁵.

La AMI a la DA tiene mejor permeabilidad que a otras coronarias^{19,20}. Una explicación podría ser la evidente mayor facilidad técnica de anastomosis de AMI a DA, respecto a otras coronarias.

Las mujeres, pacientes jóvenes y los diabéticos, a su vez, tienen una mayor, más difusa y agresiva aterosclerosis coronaria (arterias muy pequeñas y ateroscleróticas), lo cual, precisamente, puede condicionar que los injertos sean menos efectivos por bajo flujo y por mayores dificultades técnicas.

Algunos estudios sugieren que la AMI derecha tiene menor permeabilidad a largo plazo que la izquierda^{20,24,26}. Sin embargo, mediciones intraoperatorias de los injertos parecen haber demostrado que AMI izquierdas y derechas *in situ* tienen flujos similares, y que su permeabilidad al año es idéntica²¹⁻²³. Por lo tanto, la diferencia en los resultados de la permeabilidad muy probablemente no esté relacionada con sus características, pero sí en cómo las mamas se usan. Posibles explicaciones para los peores resultados de la AMI derecha podrían ser:

- El recorrido que toma la AMI derecha *in situ* en el mediastino para llegar a la coronaria.
- La utilización más frecuentemente de la porción distal (más espasmógena) de la AMI derecha *in situ*.
- Su menor uso para revascularizar la DA.

Supervivencia

Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen supervivencia en pacientes revascularizados con AMI comparado con VS a la DA, ha habido multitud de estudios observacionales (algunos con un seguimiento de más de 20 años) demostrando una mayor supervivencia de la AMI a los 10, 15, 20 años²⁷⁻²⁹. Generalmente, se obtiene un 10% más de supervivencia a partir de los 15 años con el uso de AMI. Cameron, et al.²⁸ revisaron la supervivencia de los pacientes del estudio CASS y se observó que este beneficio se incrementaba a medida que pasaba el tiempo. Además, esta mejoría de la supervivencia se ha demostrado en casi todos los subgrupos de pacientes (mujeres, hombres, ancianos, enfermedad coronaria extensa, fracción de eyección deprimida) cuando la AMI ha sido el injerto de la DA.

Sólo el 4% de los pacientes sometidos a cirugía coronaria en EE.UU. son revascularizados con doble AMI, e incluso, menos de un 10% en los pacientes menores de 50 años³⁰. El uso de una única AMI es relativamente alto, pero la utilización de doble injerto AMI es todavía baja, pese a que las dos técnicas han ido creciendo a lo largo de los años. Algunas causas que justifiquen la poca atracción de los cirujanos con la doble mamaria podrían ser:

- Técnicamente más difícil y mayor tiempo quirúrgico.
- Mayor riesgo de algunas complicaciones: infección esternal, mayor hemorragia quirúrgica con requerimientos transfusionales y de reoperaciones superiores, morbilidad pulmonar.
- No claro convencimiento, por parte de los cirujanos, de un mayor beneficio a largo plazo.

Sólo existe un estudio aleatorizado en marcha, de Taggart, et al., que nos dará resultados en 2018, comparando supervivencia, eventos clínicos, calidad de vida y eficacia en costes a los 10 años^{31,32} entre el uso de una AMI respecto a la doble AMI. Por el momento, las diferencias al año no son significativas.

Sin embargo, en los últimos 10-15 años, existe multitud de estudios observacionales y varios metaanálisis independientes³³⁻³⁸ que parecen demostrar beneficio a favor de la doble AMI, con una mejoría de un 5-10% más a los 15-20 años, siempre y cuando los dos injertos de AMI sean para el árbol coronario izquierdo. Este beneficio se objetiva antes si existe comorbilidad asociada, pero se requiere de un muy largo periodo de tiempo en pacientes jóvenes sin comorbilidad.

Recurrencia de episodios isquémicos

La buena permeabilidad a largo plazo de los injertos se traduce en una menor incidencia de episodios isquémicos. Cameron, et al.³⁹ fueron de los primeros en demostrarlo, comparando AMI con VS. Concluyeron que la revascularización con AMI presenta:

- Menor incidencia de angina.
- Menor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y con menor repercusión (17 vs 30%), posiblemente, porque ocurren pocos infartos del territorio de la DA revascularizada con AMI.
- Menor número de reoperaciones.

¿ARTERIA MAMARIA INTERNA PEDICULADA O ESQUELETIZADA?

Para poder saber si la AMI esqueletizada es mejor que la pediculada, tenemos que responder dos preguntas básicas:

- Saber si su permeabilidad a largo plazo es igual de buena.
- Saber si realmente tiene una menor incidencia de infección herida esternal (IHE).

En cuanto a la permeabilidad, el año pasado, Ali, et al.⁴⁰ hacen una revisión exhaustiva al respecto, reconociendo que la evidencia es bastante limitada porque sólo existen dos estudios con resultados más allá de los 5 años. Por otro lado, la permeabilidad a corto-medio plazo, tanto en estudios comparativos como no comparativos, es excelente, siendo superior al 95% a los 3-4 años. Este hallazgo es importante, porque es el que justifica, de sobras, el uso de la AMI esquelizada.

En relación con la herida esternal, Saso, et al.⁴¹ realizan un metaanálisis incluyendo 3.663 pacientes, derivando del estudio cuatro conclusiones fundamentales respecto a la esquelización de la AMI:

- Disminuye el riesgo de IHE un 60%.
- En pacientes diabéticos, la magnitud del beneficio todavía es mayor.
- Para doble AMI este beneficio se mantiene.
- Y, además, los resultados se mantienen, tanto para infecciones superficiales como para mediastinitis.

CONCLUSIONES

Tras casi cuatro décadas de cirugía coronaria, podemos concluir:

- La AMI ha demostrado ser el mejor injerto coronario.
- Es resistente a la arteriosclerosis y tiene una excelente y estable permeabilidad a largo plazo.
- El uso de AMI a DA mejora la supervivencia a largo plazo y disminuye la incidencia posterior de eventos cardíacos.
- El beneficio mejora con el tiempo, y los factores de edad, género y disfunción ventricular no disminuyen sus beneficios.
- La AMI a la DA debería ser la parte integral, prácticamente, de todas las revascularizaciones.
- La doble AMI parece, todavía, mejorar más los resultados a largo plazo, aunque no todos los pacientes se benefician por igual o en el mismo momento posquirúrgico (pacientes de alto riesgo beneficio más precoz).
- Los mejores resultados se obtienen utilizando las dos AMI para el árbol coronario izquierdo.
- La AMI esquelizada tiene igual o mejor permeabilidad a corto y medio plazo, y menor incidencia de infección de herida esternal que la AMI pediculada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Son JA, Smedts F, De Wilde PC, et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:106-13.
2. He GW, Yang CQ. Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:707-15.
3. He GW. Contractility of the human internal mammary artery at the distal section increases toward the end. Emphasis on not using the end of the internal mammary artery for grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:406-11.
4. He GW, Yang CQ. "Vasoactivators" – A new concept for naturally secreted vasoconstrictor substances. *Angiology.* 1994;45:265-71.
5. He GW, Yang CQ, Starr A. Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:676-83.
6. He GW, Liu ZG. Comparison of nitric oxide release and endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization between human radial and internal mammary arteries. *Circulation.* 2001;104:1344-9.
7. Cooper GJ, Locke TJ. The *in vitro* response of human internal mammary artery to vasodilators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:1155-7.
8. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67:878-88.
9. Sivalingam S, Levine A, Dunning J. What is the optimal vasodilator for preventing spasm in the left internal mammary artery during coronary arterial bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4:365-71.
10. Mills NL, Bringaze WL 3rd. Preparation of the internal mammary artery graft. Which is the best method? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:73-7; discussion 8-9.
11. Girard DS, Sutton JP 3rd, Williams TH, et al. Papaverine delivery to the internal mammary artery pedicle effectively treats spasm. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1295-8.
12. Vilandt J, Kjaergard H, Aggestrup S, Andreassen JJ, Olesen A. Intraluminal papaverine with pH 3 doubles blood flow in the internal mammary artery. *Scand Cardiovasc J.* 1999; 33:330-2.
13. Bilgen F, Yapici MF, Serbetcioglu A, Tarhan IA, Coruh T, Ozler A. Effect of normothermic papaverine to relieve intraoperative spasm of the internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:769-71.
14. Dregelid E, Heldal K, Resch F, Stangeland L, Breivik K, Svendsen E. Dilation of the internal mammary artery by external and intraluminal papaverine application. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:697-703.
15. Yavuz S, Celkan A, Goncu T, Turk T, Ozdemir IA. Effect of papaverine applications on blood flow of the internal mammary artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;7:84-8.
16. Bai XY, Liu XC, Jing WB, Yang Q, Tang XD, He GW. Effect of amlodipine in human internal mammary artery and clinical implications. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1952-7.
17. De Jesus RA, Acland RD. Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59:163-8.
18. Gurevitch J, Kramer A, Locker C, et al. Technical aspects of double-skeletonized internal mammary artery grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:841-6.
19. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:544-51; discussion 51.
20. Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, Khan M, Houghtaling PL, Cosgrove DM. Does competitive flow reduce internal thoracic artery graft patency? *Ann Thorac Surg.* 2003;76: 1490-6; discussion 7.

21. Ramstrom J, Lund O, Cadavid E, Oxelbark S, Thuren JB, Henze AC. Right internal mammary artery for myocardial revascularization: early results and indications. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1485-91.
22. Rankin JS, Newman GE, Bashore TM, et al. Clinical and angiographic assessment of complex mammary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:832-46.
23. Bical O, Braunberger E, Fischer M, et al. Bilateral skeletonized mammary artery grafting: experience with 560 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10:971-5; discussion 6.
24. Huddleston CB, Stoney WS, Alford WC Jr, et al. Internal mammary artery grafts: technical factors influencing patency. *Ann Thorac Surg.* 1986;42:543-9.
25. Chow MS, Sim E, Orszulak TA, Schaff HV. Patency of internal thoracic artery grafts: comparison of right versus left and importance of vessel grafted. *Circulation.* 1994; 90:II129-32.
26. Galbut DL, Traad EA, Dorman MJ, et al. Seventeen-year experience with bilateral internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:195-201.
27. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986;314:1-6.
28. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts – Effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med.* 1996; 334:216-9.
29. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, et al. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:657-62.
30. Tabata M, Grab JD, Khalpey Z, et al. Prevalence and variability of internal mammary artery graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Circulation.* 2009;120:935-40.
31. Taggart DP, Lees B, Gray A, Altman DG, Flather M, Channon K. Protocol for the Arterial Revascularisation Trial (ART). A randomised trial to compare survival following bilateral versus single internal mammary grafting in coronary revascularisation [ISRCTN46552265]. *Trials.* 2006;7:7.
32. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J.* 2010;31:2470-81.
33. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet.* 2001;358:870-5.
34. Rizzoli G, Schiavon L, Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:781-6.
35. Kurlansky P. Thirty-year experience with bilateral internal thoracic artery grafting: where have we been and where are we going? *World J Surg.* 2010;34:646-51.
36. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:2005-12; discussion 12-4.
37. Stevens LM, Carrier M, Perrault LP, et al. Single versus bilateral internal thoracic artery grafts with concomitant saphenous vein grafts for multivessel coronary artery bypass grafting: effects on mortality and event-free survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1408-15.
38. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I. Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation.* 1998;98:II1-6.
39. Cameron A, Kemp HG Jr, Green GE. Bypass surgery with the internal mammary artery graft: 15 year follow-up. *Circulation.* 1986;74:III30-6.
40. Ali E, Saso S, Ashrafian H, Athanasiou T. Does a skeletonized or pedicled left internal thoracic artery give the best graft patency? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10:97-104.
41. Saso S, James D, Vecht JA, et al. Effect of skeletonization of the internal thoracic artery for coronary revascularization on the incidence of sternal wound infection. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:661-70.