

## Original

# Función ventricular y viabilidad miocárdica en infartos de miocardio evolucionados con buena circulación colateral precoz<sup>☆</sup>

Dolores Cañadas<sup>a,\*</sup>, Alejandro Gutiérrez<sup>b</sup>, Miguel Alba<sup>a</sup>, Sergio Gamaza<sup>a</sup>, Dolores Ruiz<sup>a</sup>, Teresa Bretones<sup>b</sup>, Germán Calle<sup>b</sup> y Rafael Vázquez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2017

Aceptado el 13 de noviembre de 2017

On-line el 16 de diciembre de 2017

## Palabras clave:

Circulación colateral coronaria

Infarto de miocardio

Angioplastia coronaria

Viabilidad

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El papel de la circulación colateral (CC) en la cardiopatía isquémica continúa siendo controvertido. Su influencia en el caso de los infartos de miocardio evolucionados >24 h (IAME) ha sido muy poco estudiada. Nuestro objetivo es determinar si la CC se relaciona con la viabilidad y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en este contexto y su relación con la ECG y los parámetros analíticos.

**Métodos:** Se trata de un estudio ambispectivo ciego multicéntrico, en el que incluimos consecutivamente a 138 pacientes con IAME y oclusión trombótica (TIMI 0) de vaso principal evidenciada mediante angiografía. La CC se categorizó según las clasificaciones Rentrop y Werner. Un total de 12 pacientes fueron seguidos prospectivamente y el movimiento segmentario de la pared (MSP) fue calculado por 2 expertos cardiólogos de modo ciego para los 16 segmentos ventriculares basalmente y a los 2-4 meses. Se realizó ECG y análisis bioquímico con enzimas cardíacas previamente al cateterismo y durante el seguimiento.

**Resultados:** Del total de pacientes incluidos, 67 (49%) tenían Rentrop 0-1 y 71 pacientes (51%) Rentrop 2-3. La concordancia interobservador para el MSP ( $r=0,99$ ;  $p=0,001$ ) fue buena. El éxito de la revascularización se alcanzó en un 74% (84/113) y no se relacionó con la FEVI ni con MSP ( $p > 0,05$ ). La viabilidad miocárdica del territorio responsable se confirmó en el 56% (65/116) y se relacionó con buena CC (78 vs. 33,9%;  $p < 0,001$ ). Las clasificaciones Rentrop y Werner se correlacionaron respectivamente con FEVI basal ( $r=0,29$ ;  $p=0,004$  y  $r=0,24$ ;  $p=0,01$ ), MSP basal ( $r=-0,73$ ;  $p=0,01$  y  $r=-0,72$ ,  $p=0,01$ ) y en seguimiento ( $r=0,67$ ;  $p=0,01$  y  $r=-0,53$ ;  $p=0,01$ ) y con datos electrocardiográficos en el seguimiento: número de derivaciones con: elevación persistente del ST ( $r=-0,78$ ;  $p=0,001$  y  $r=-0,71$ ;  $p=0,001$ ),

<sup>☆</sup> Este original fue premiado como mejor comunicación de residentes en el Congreso de la SAC 2017.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dolorescanadas@hotmail.com](mailto:dolorescanadas@hotmail.com) (D. Cañadas).

<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2017.11.002>

1889-898X/© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ondas Q y ondas T ( $r = -0,79$ ;  $p = 0,001$  y  $r = -0,7$ ;  $p = 0,01$ ). Análiticamente, se observa mayor número de eosinófilos, linfocitos y plaquetas y menos neutrófilos.

Conclusiones: El desarrollo de CC en IAME se relacionó con la viabilidad miocárdica y con la FEVI.

© 2017 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Ventricular function and myocardial viability in late presentation myocardial infarction with well-developed collateral circulation

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Coronary collateral circulation  
Myocardial infarction  
Percutaneous coronary intervention  
Myocardial viability

**Introduction:** The role of collateral circulation (CC) in ischemic heart diseases remains controversial. There is a lack of evidence about the effect of CC on late presentation myocardial infarction (MI) (>24 h). We hypothesized that coronary CC may be related to myocardial viability and left ventricular ejection fraction (LVEF) in late presenter MI patients and its connection with ECG and analytical parameters.

**Methods:** A total of 138 consecutive patients with a late presentation MI and a thrombotic occlusion (TIMI 0) in a major coronary artery were enrolled in this multicenter ambispective and blinded study. CC was classified according to Rentrop and Werner classifications in a blinded manner by 2 expert interventional cardiologists. Twelve patients were prospectively followed up and the wall motion score (WMS) was calculated using the 16 ventricular segments standard model in a blinded manner by 2 expert cardiologists at baseline and at 2-4 follow-up. ECG and analysis were requested before catheterization and during follow-up. **Results:** Of all patients included, 67 patients (49%) was Rentrop 0-1 and 71 patients (51%) was Rentrop 2-3. The interobserver concordance for WMS calculation ( $r = 0,99$ ,  $p = 0,001$ ) was excellent.

The culprit vessel was successfully revascularized in 84/113 patients (74%) but it was not related neither to LVEF nor with WMS ( $p > 0,05$ ). Myocardial viability was confirmed in 65/116 patients (56%) and it was related to good CC (78 vs. 33.9%,  $p < 0,001$ ). Rentrop and Werner classifications were related to LVEF ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,004$  and  $r = 0,24$ ,  $p = 0,01$ ) and with WMS ( $r = -0,73$ ,  $p = 0,01$  and  $r = -0,72$ ,  $p = 0,01$ ) at baseline and at follow-up ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,01$  and  $r = -0,53$ ,  $p = 0,01$ ) but also with some electrocardiographic parameters: number of leads showing: persistent ST elevation ( $r = -0,78$ ,  $p = 0,001$  and  $r = -0,71$ ,  $p = 0,001$ ), and Q and T waves ( $r = -0,79$ ,  $p = 0,001$  and  $r = -0,7$ ,  $p = 0,01$ ). Analytically, more eosinophils, lymphocytes and platelets and fever neutrophils are observed.

**Conclusions:** Good CC development in late presentation MI was related to myocardial viability and with LVEF.

© 2017 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La circulación colateral (CC) coronaria son conexiones entre arterias para proporcionar flujo sanguíneo a un territorio miocárdico cuyo vaso de suministro principal está obstruido<sup>1,2</sup>.

En los últimos años, el papel de la CC en el contexto de la cardiopatía isquémica ha sido objeto de estudio. Se conoce que, en enfermedad coronaria crónica estable, la presencia de buena CC se asocia a una reducción de la mortalidad de hasta un 36%<sup>3</sup>. Sin embargo, en el infarto agudo de miocardio (IAM) su papel es controvertido. Por un lado, una buena CC precoz en el contexto de la revascularización urgente en el IAM se ha relacionado con reducción de mortalidad, reducción de eventos adversos mayores, mejora de la fracción de eyección, reducción del tamaño del infarto y protección frente al remodelado ventricular<sup>4-7</sup>. Sin embargo, por otro lado, no son pocos

los estudios que han puesto en entredicho estos resultados al no encontrar beneficio alguno<sup>8,9</sup>.

Una situación mucho menos estudiada es su importancia en pacientes con IAM evolucionados (IAME)<sup>10</sup>. El objetivo principal de nuestro estudio es determinar si el grado de desarrollo de la CC coronaria se relaciona con la viabilidad y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IAME >24 h. Nuestro objetivo secundario es describir la relación entre el grado de CC y parámetros analíticos y electrocardiográficos.

## Métodos

### Pacientes

Estudio ambispectivo longitudinal, ciego y multicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), estuviera el ST elevado o no, en los que se

constató mediante angiografía la oclusión aguda de un vaso principal (flujo TIMI 0) entre enero de 2008 y mayo de 2015. Se exigió que el evento estuviera evolucionado >24 h desde el inicio del dolor pero menos de 35 días.

Los pacientes fueron excluidos del estudio si presentaban: oclusión crónica en otro vaso; lesiones críticas o inestables en otros vasos que pudieran justificar el SCA o que generaran una duda razonable al respecto; enfermedad severa de tronco coronario; enfermedad coronaria de 3 vasos con afectación difusa (afectación de 3 vasos con más de 30 mm enfermos en al menos 2 vasos); cirugía coronaria previa; vaso en estudio de calibre menor de 2,5 mm; flujo TIMI  $\geq 1$  en el vaso en estudio; pacientes candidatos a cirugía cardiaca por cualquier motivo, fibrinólisis inicialmente eficaz (si no era eficaz desde el principio, se incluyeron); esperanza de vida menor de 12 meses o comorbilidad importante: anemia severa (Hb menor de 9 g/dl), insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa, deterioro cognitivo, limitación funcional, valvulopatía severa u otra enfermedad severa que pudiera afectar al pronóstico; mayores de 85 años; disfunción ventricular importante previa conocida (FEVI < 35%); negativa o imposibilidad de firmar o comprender el consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético local y fue conforme a la Declaración de Helsinki.

### Mediciones

La CC de todos los pacientes fue valorada por un experto cardiólogo según la clasificación Rentrop<sup>11,12</sup>. Se trata de la clasificación más utilizada y se basa en el relleno del vaso al que la CC nutre. Esta clasificación divide en 4 grados. Grado 0: ausencia de relleno; grado 1: relleno de ramas laterales de la arteria responsable del infarto; grado 2: relleno parcial del vaso epicárdico responsable del infarto; grado 3: relleno completo del vaso epicárdico responsable. Los pacientes se dicotomizaron a buena CC si presentaban Rentrop 2-3 y mala CC si presentaban Rentrop 0-1.

Otra clasificación menos extendida es la clasificación de Werner, que se basa en la valoración de la visualización de la CC propiamente dicha.

Un total de 12 pacientes fueron seguidos prospectivamente. Se les realizó un ecocardiograma (ECG) en las primeras 48 h tras el procedimiento intervencionista y se calculó el movimiento segmentario de la pared (MSP) para los 16 segmentos ventriculares; posteriormente se repitió en el seguimiento a los 2-4 meses. Ambos análisis fueron realizados por 2 cardiólogos expertos de modo ciego.

La FEVI y la viabilidad se determinaron mediante ECG transtorácico o mediante ventriculografía. Se consideró viabilidad demostrada del territorio miocárdico responsable cuando era normo- o hipocinético en el estudio de imagen o bien cuando, siendo acinético, se demostró viabilidad mediante ecocardiografía de estrés con dobutamina. En los casos de acinesia, si no se realizaba test de viabilidad, se incluía dentro del grupo de viabilidad no demostrada. Cuando había discordancia en los resultados entre diferentes técnicas de valoración de la contractilidad, se consideró la más restrictiva.

En todos los pacientes se realizó ECG y se extrajo analítica que incluía hemograma y bioquímica con enzimas cardíacas antes del cateterismo.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como la media  $\pm$  desviación estándar (DE) o como rango intercuartílico (25-75). Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentaje. Las variables según fueran continuas o categóricas se compararon usando el test de la t de Student, el test de la chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

Las correlaciones univariadas se estudiaron mediante la correlación de Pearson (r). Un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS versión 22 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

### Resultados

De los 138 pacientes incluidos, 67 pacientes (49%) tenían Rentrop 0-1 y 71 pacientes (51%) Rentrop 2-3. La concordancia interobservador para el MSP ( $r = 0,99$ ;  $p = 0,001$ ) fue buena.

No hubo diferencias significativas en las características basales ni en el procedimiento entre el grupo de pacientes con CC desarrollada y el grupo con pobre CC (tabla 1). Excepto que los pacientes con CC desarrollada presentaban más frecuentemente oclusión de arteria coronaria derecha y tenían una tendencia a presentarse más tardíamente ( $8,2 \pm 7$  vs.  $5,7 \pm 7$  días;  $p = 0,15$ ).

### Relación entre circulación colateral desarrollada precoz y parámetros analíticos y en ECG

Respecto a los hallazgos electrocardiográficos, el grupo con pobre CC mostraba mayor elevación del segmento ST ( $0,8 \pm 1,1$  vs.  $2,5 \pm 1,7$  mm;  $p < 0,001$ ) y más derivaciones con ST elevado ( $1,4 \pm 1,6$  vs.  $3,8 \pm 1,6$ ;  $p \leq 0,001$ ). Fue significativa la relación del grado de CC según la clasificación de Rentrop ( $r = -0,51$ ;

**Tabla 1 – Comparativas de pacientes y procedimientos estudiados**

	Buena CC	Pobre CC	P
Edad en años	68 $\pm$ 9	68,8 $\pm$ 9	1
Diabetes (%)	38,3	37	1
Tabaquismo (%)	62,7	53,3	0,3
Sexo (varones) (%)	81	75	0,5
IAM previo (%)	11,1	6,7	0,5
Vaso responsable: ACD (%)	67	35	0,01
Vaso responsable: ADA (%)	19	50	<0,001
Retraso (días)	8,1 $\pm$ 7	5,7 $\pm$ 7	0,15
Revascularización exitosa del vaso responsable (%)	82,2	70,4	0,2
Revascularización completa (%)	75,6	60,4	0,13

ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria descendente anterior; IAM: infarto agudo de miocardio.

**Tabla 2 – Predictores analíticos y electrocardiográficos de desarrollo de circulación colateral**

	Buena CC	Pobre CC	p
Ondas Q (%)	33	45	0,27
Elevación ST (mm)	0,8 ± 0,1	2,5 ± 1,7	<0,001
Elevación ST > 1 mm (n.º de derivaciones)	1,4 ± 1,6	3,8 ± 1,6	<0,001
Eosinófilos (ml/mm <sup>3</sup> )	0,25 ± 0,26	0,11 ± 0,16	0,01
Eosinófilos (%)	1,49 ± 1,5	0,77 ± 1,4	0,042
Neutrófilos (%)	66 ± 9	73 ± 12	0,005
Linfocitos (10 <sup>9</sup> /L)	2,5 ± 0,8	1,7 ± 0,7	<0,001
CK	1.153 ± 1.682	1.791 ± 1.532	0,08

**Tabla 3 – Correlaciones de la CC según clasificaciones Rentrop y Werner**

	Rentrop (r)	Werner (r)
FEVI basal	0,29	0,24
MSP basal	0,73	0,72
Seguimiento 2-4 meses		
MSP	0,67	0,53
FEVI	0,45	0,48
Elevación persistente de ST	0,7	0,63
N.º de derivaciones con onda Q	0,78	0,71
NYHA	0,23	0,11

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; MSP: movimiento segmentario de la pared; NYHA: clasificación funcional de la New York Heart Association.

p = 0,00003) con la máxima elevación del ST en milímetros (tabla 2).

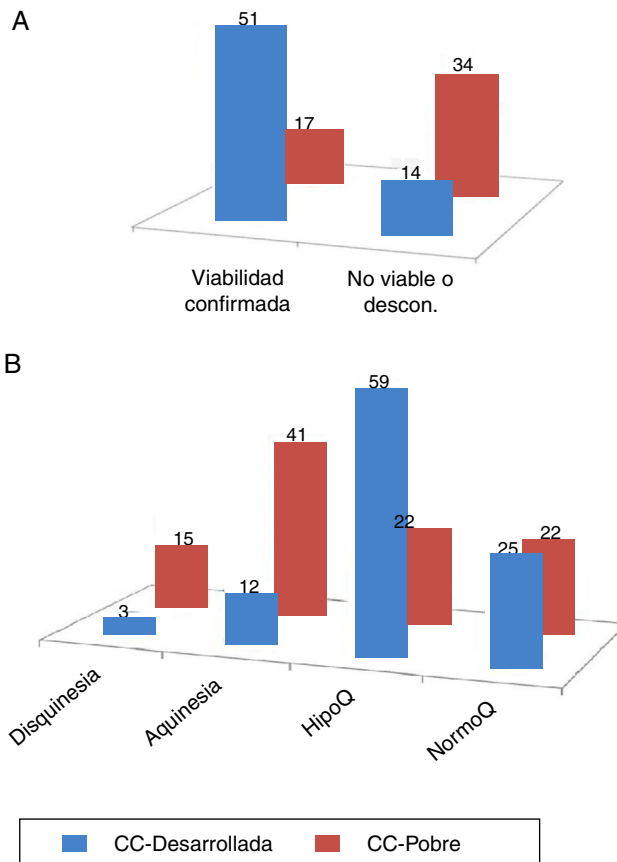
En el grupo de pacientes con seguimiento prospectivo a los 2-4 meses encontramos que el grado de CC, de acuerdo con las 2 clasificaciones referidas, se correlacionó con varios parámetros electrocardiográficos: elevación persistente de ST ( $r = -0,70$ ;  $p = 0,01$  y  $r = -0,63$ ;  $p = 0,03$ ); presencia de ondas Q ( $r = -0,78$ ;  $p = 0,004$  y  $r = -0,71$ ;  $p = 0,01$ ); presencia de ondas T negativas ( $r = -0,79$ ;  $p = 0,00$  y  $r = -0,71$ ;  $p = 0,01$ ) y máxima elevación ST ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,00003$ ) (tabla 3).

Al estudiar los datos analíticos, se puso de relieve que los pacientes con CC desarrollada presentaban más eosinófilos absolutos ( $1,4 \pm 1,5$  vs.  $1,46 \pm 0,23\%$ ;  $p = 0,042$ ) y porcentuales ( $0,25 \pm 0,26$  vs.  $0,11 \pm 0,16\%$ ;  $p = 0,01$ ); menos neutrófilos ( $66 \pm 9$  vs.  $73 \pm 12\%$ ;  $p = 0,005$ ) y más linfocitos ( $2.567 \pm 897$  vs.  $1.758 \pm 775$ ;  $p = 0,001$ ) y plaquetas ( $240.692 \pm 72.506$  vs.  $183.264 \pm 66.028$ ;  $p = 0,002$ ). El pico de enzima-CK tendía a ser mayor en pacientes con pobre CC ( $p = 0,08$ ) (tabla 2).

La clasificación Rentrop mostró una correlación significativa con eosinófilos ( $R = -0,41$ ;  $p = 0,00005$ ) y eosinófilos porcentuales ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,0004$ ). El valor predictivo de CC desarrollada se estimó mediante curva COR. El punto de corte de  $0,045$  ml/mm<sup>3</sup> eosinófilos mostró: área bajo la curva de 0,75 y sensibilidad del 83%.

### Viabilidad y función ventricular

El éxito de la revascularización se alcanzó en un 74% (84/116) y no se relacionó con la FEVI ni con MSP ( $p > 0,05$ ). La viabilidad



**Figura 1 – Motilidad miocárdica del territorio responsable y viabilidad en función del grado de circulación colateral.**

**A) Diagrama de barras que representa los resultados en números absolutos de la viabilidad detectada en función del grado de CC. En azul el número de pacientes con buena CC y en rojo aquellos con mala CC.**

**B) Diagrama de barras que representa en números absolutos el número de pacientes con una determinada motilidad detectada en función del grado de CC. En azul el número de pacientes con buena CC y en rojo aquellos con mala CC.**

**Puede consultar los colores de la figura en la versión electrónica del artículo.**

miocárdica del territorio responsable se confirmó en el 56% (65/116) y se relacionó con buena CC (78 vs. 33,9%;  $p < 0,001$ ) (fig. 1).

Tanto la clasificación Rentrop como la de Werner se correlacionaron con la FEVI basal y con el MSP basal y también en el seguimiento en el grupo de pacientes con seguimiento prospectivo (tabla 3).

### Discusión

El presente estudio evalúa de manera descriptiva la relación entre la CC con la función ventricular y la viabilidad miocárdica en el IAME. Además de la relación de buena CC con parámetros analíticos y en ECG.

La formación de la CC humana se basa en un proceso de arteriogénesis. Este proceso no implica creación de nuevos vasos sino que consiste en reclutamiento de conexiones interarteriales preformadas impulsadas por el gradiente de presión que se desarrolla cuando el vaso nativo está ocluido y está mediado por la liberación de determinados factores de crecimiento y otras moléculas. En este proceso, vemos tanto la aparición de nuevas conexiones grandes como la desaparición de las de menor diámetro.

El tiempo necesario para el desarrollo de CC fue abordado inicialmente por el grupo de Rentrop y Cohen mediante estudios angiográficos en pacientes con IAM y observaron la primera aparición de colaterales en la primera o en la segunda semana después del evento agudo<sup>13</sup>. Una visión más clínica puede derivarse del ensayo de arteria ocluida, en el que los pacientes entre los 3 y los 28 días después de una oclusión relacionada con el infarto agudo fueron asignados al azar para revascularización percutánea o terapia médica<sup>14</sup>. En el subestudio angiográfico los resultados fueron la existencia de CC Rentrop 0 y 1 en más del 80% de los pacientes estudiados en una mediana de 10 días después del evento agudo, mientras que Rentrop 2 se observó en menos del 20%. En comparación, en oclusiones coronarias crónicas totales de más de 3 meses observamos Rentrop 3 en aproximadamente el 80% de los pacientes<sup>15</sup>. Ante estos resultados, concluyeron que se tarda unos 3 meses en alcanzar la plena capacidad de la función colateral reclutable después de una oclusión aguda.

Los pacientes con IAME y CC desarrollada se presentan frecuentemente con una oclusión de la arteria coronaria derecha. Electrocardiográficamente observamos que al principio tienen menos elevación de ST y menos derivaciones con ST elevado que aquellos con poco desarrollo de CC y, en el seguimiento, presentan menos marcadores de daño miocárdico (menos ondas T negativas y menos presencia de ondas Q). Analíticamente, se detecta mayor número de eosinófilos, linfocitos y plaquetas y menos neutrófilos.

En general, se ha considerado que la CC en pacientes con cardiopatía isquémica ejerce un papel protector frente al desarrollo de insuficiencia cardíaca, reinfarto y muerte<sup>16,17</sup>. Nuestro trabajo refuerza esta hipótesis al mostrar que la CC que se desarrolla de manera precoz en los IAME ejerce un papel protector miocárdico y beneficioso sobre la FEVI.

En este campo y a diferencia de nuestro trabajo, el principal estudio realizado muestra que aquellos pacientes con mayor desarrollo de CC presentan características clínicas y angiográficas más favorables. Además, en este estudio, y en este caso sí que en consonancia con nuestros resultados, se encuentra un efecto beneficioso de la CC desarrollada precoz sobre el tamaño del infarto, el desarrollo de aneurismas y la recuperación de la función ventricular<sup>10</sup>. Sin embargo, aunque la presencia de CC desarrollada precoz mostró un beneficio pronóstico en cuanto a eventos cardíacos mayores, este beneficio no resultó ser un predictor independiente en el análisis estadístico.

Es reseñable que el éxito de la angioplastia coronaria transpercutánea en IAME no se relacionara ni con la FEVI ni con MSP. Algo que va en consonancia con los hallazgos previos en cuanto a eventos<sup>10</sup> y con las recomendaciones de las guías<sup>18,19</sup>. Además, demostró que la revascularización tardía no aportaba ningún beneficio a estos pacientes, con independencia

del grado de CC que presentarán. Incluso parece observarse un incremento de la incidencia de reinfarto con angioplastia coronaria transpercutánea<sup>10</sup>.

Los resultados que hemos obtenido apuntan que el desarrollo precoz de buena CC en IAME podría ejercer un papel protector del miocardio al favorecer la viabilidad miocárdica del territorio infartado y una mejor FEVI.

Como principales limitaciones de nuestro estudio cabe señalar, en primer lugar, que se trata de un estudio no aleatorizado y descriptivo y que, por tanto, no permite extraer conclusiones definitivas. En segundo lugar, otra limitación es la alta pérdida de pacientes en el seguimiento, aproximadamente un 20%. Y en tercer lugar, el análisis de la concordancia interobservador para la clasificación de la CC se realizó usando una muestra de un grupo pequeño de pacientes. En concreto, la CC de un grupo aleatorizado de 39 pacientes fue clasificada de manera ciega por un segundo experto cardiólogo intervencionista para estudiar la concordancia interobservador y en el análisis estadístico obtuvimos un índice kappa de 0,88, que indica buena correlación.

## Conclusiones

Los resultados de este estudio muestran que la presencia de CC bien desarrollada en el contexto del IAME parece estar relacionada con la persistencia de miocardio viable durante un periodo de tiempo prolongado, por lo tanto, podríamos decir que ejerce un papel protector miocárdico del territorio infartado. Además de un efecto beneficioso sobre la FEVI. En el electrocardiograma se detectan menos signos de daño miocárdico y, analíticamente, mayor número de eosinófilos, linfocitos y plaquetas, y menos neutrófilos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1974;50:831-7.
2. Schaper W. Collateral vessel growth in the human heart: Role of fibroblast growth factor-2. *Circulation*. 1996;94:600-1.
3. Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:614-21.
4. 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;106:605-11.
5. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. Impact of coronary collaterals on in-hospital and 5-year mortality after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary percutaneous coronary intervention era: A prospective observational study. *BMJ Open*. 2016 Jul 13;6:e011105, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011105>.
6. Ełsman 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;25:854-8.



7. 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;104:1204-9.
8. Hernández-Pérez FJ, Goirigolzarri-Artaza J, Restrepo-Córdoba MA, et al. Impacto de la circulación colateral en el pronóstico a largo plazo de los pacientes tratados con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:178-85.
9. 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;89:121-5.
10. Steg G, Kerner A, Mancini J, et al. Impact of collateral flow to the occluded infarct-related artery on clinical outcomes in patients with recent myocardial infarction: A report from the Randomized Occluded Artery Trial. *Circulation.* 2010;121:2724-30.
11. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:587-92.
12. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation.* 2003;107:1972-7.
13. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, et al. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *Circulation.* 1989;80:1166-75.
14. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:2395-407.
15. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation.* 2003;107:1972-7.
16. Berry C, Balachandran KP, L'Allier PL, et al. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2007;28:278-91.
17. Regieli JJ, Jukema JW, Nathoe HM, et al. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2009;132:257-62.
18. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
19. Steg G, Stefan KJ, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with 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.* 2012;33:2569-619.