



INFARTO AGUDO DE MULTIPLES VASOS - PANCORONARITIS

Nombre y Apellido completo del tutor: Dr. Sebastián Villeco

Nombre y Apellido completo del alumno: José Ricardo Soria Richard

Título a obtener: Especialista en Cardiología

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Fecha: Marzo de 2014

El Dr. Rafael Porcile, Director de la Carrera de Especialista de Cardiología- Jefe del Departamento de Cardiología del Hospital Universitario de la UAI.

CERTIFICA

Que esta tesis, que lleva por título “**Tratamiento de infarto agudo de múltiples vasos**” ha sido realizada, bajo mi dirección, por **Jose Ricardo Soria Richard**, para optar al Grado de Especialista en Cardiología Clínica.

Agradecimientos:

Al Profesor y Jefe del Hospital Universitario de la UAI, Prof Dr. Rafael A. Porcile, al profesor y Jefe de Residentes del Hospital Universitario de la UAI, Prof. Dr. Gabriel Perez Baztarrica, Prof Dr. Flavio A. Salvaggio, al Prof. Dr. Sebastián Villecco; por haber sabido transmitir no sólo sus enseñanzas, que son muchas, pero también sus fuertes valores personales, como la integridad y dedicación a sus pacientes.

En especial a mis padres (Nora y José), a mi hermano Fernando por tanta confianza depositada, a la razón de mi existir, mi hijo Lautaro; y a Antonella.

Índice

1. Introducción	7
2. Breve introducción a la fisiopatología del accidente de placa y el síndrome coronario agudo.....	6
3. ¿Cómo diferenciar arterias en riesgo?.....	8
4. La inflamación como principal responsable del accidente de placa.....	8
4.1. El infiltrado inflamatorio intraplaca.....	10
4.2. Compromiso inflamatorio miocárdico.....	10
4.3. Teoría infecciosa de la aterosclerosis.....	10
5. Teoría de la pancoronaritis durante el síndrome coronario agudo.....	11
6. ¿Se forma trombo solo sobre la placa ulcerada?.....	12
7. Lesiones inestables múltiples en pacientes cursando un SCA.....	12
7.1. Estudios angiográficos de lesiones múltiples.....	12
7.2. Seguimiento de múltiples placas complicadas.....	14
7.3. ¿Cuán frecuente es que las múltiples placas inestables durante un IAM se manifiesten clínicamente?.....	14
8. Trombosis oclusiva múltiple en estudios anatomopatológicos.....	15
9. IAM por trombosis aguda con múltiples vasos responsables.....	15
9.1 Criterios de inclusión para trombosis múltiple.....	15
9.2. Revisiones de caso.....	17
10. Revisión sistemática de los casos reportados.....	18
10.1. Consideraciones de la revisión.....	18
10.2. Conclusiones de la revisión.....	19
11. Posibles mecanismos implicados en la trombosis simultánea.....	20
a) Pancoronaritis.....	20
b) Estasis coronaria.....	21
c) Vasoespasmo.....	21
d) Disfunción endotelial.....	22
e) Estado hiperadrenérgico.....	22
f) Estado de trombogenicidad aumentada.....	22
g) Disección coronaria.....	23
h) Embolia coronaria.....	24
12. Condiciones asociadas a la trombosis múltiple.....	25

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

i) Tabaquismo.....	25
j) Neoplasias.....	25
k) Consumo de cocaína y otros simpaticomiméticos.....	25
l) Infección por HIV.....	26
13. ¿Cuáles son las implicancias del hallazgo de múltiples trombos coronarios en pacientes cursando un IAM?.....	27
a) Complicaciones eléctricas y mecánicas relacionadas con el IAM....	27
14. Compromiso de más de dos arterias epicárdicas.....	27
15. Tratamiento.....	28
a) El papel de la angioplastia y la fibrinólisis.....	28
b) Tratamiento farmacológico coadyuvante.....	29
c) Prevención.....	29
16. Conclusiones finales.....	30
17. Tablas y figuras.....	31
18. Bibliografía.....	44

1. Introducción

El progreso tecnológico aplicado a los métodos de diagnóstico por imágenes y las diversas innovaciones en la medicina han proporcionado una mayor supervivencia a la población en los últimos años. De la misma manera el rápido incremento de los métodos de imagen llevaron a un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad coronaria, y el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas, como las técnicas “mínimamente invasivas”, para el tratamiento de la enfermedad coronaria.

La incertidumbre del tratamiento de la trombosis aguda de múltiples vasos comienza a hacer aproximadamente 25 años, sin embargo los mecanismos que se postulan como causales de esta condición, no están del todo aclarados.

En los cuadros de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), sólo una arteria epicárdica suele contener un trombo oclusivo y es denominada arteria responsable del infarto (ARI). En ocasiones, algunos pacientes pueden presentar más de una arteria coronaria ocluida; una suele ser la responsable del cuadro agudo que da manifestaciones electrocardiográficas (ECG) y angiográficas propias, y la otra una oclusión crónica de un evento previo asintomático o no. Sin embargo en contadas ocasiones dos arterias presentan trombosis oclusiva reciente, cuadro conocido como IAM con múltiples arterias responsables. La trombosis simultánea de múltiples arterias coronarias epicárdicas es un hallazgo poco frecuente que se presenta en pacientes críticamente enfermos, y el reconocimiento de esta condición es de vital importancia para actuar rápida y apropiadamente.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión de los casos reportados, tratando de desentrañar los misterios de este cuadro tan grave, haciendo hincapié en el accidente de placa, la trombosis y la inflamación que llevan a la pancoronariopatía aguda, que se cree es el principal mecanismo del infarto por trombosis aguda de múltiples vasos.

2. Fisiopatología del accidente de placa y el síndrome coronario agudo

La constante evidencia a través de estudios clínicos, experimentales, así como las observaciones bioquímicas y moleculares, están cambiando en forma paulatina el concepto clásico de la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos (SCA) en general y el accidente de placa en particular.

El SCA comprende un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda, secundaria en general a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos.

Más que su grado de estenosis luminal, en la actualidad se empieza a dar relevancia, a la biología de la placa aterosclerótica, la actividad humoral y celular de placa, que es la que confiere características que predisponen a la rotura y el desarrollo de un SCAⁱ.

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

Las diferentes líneas de investigación coinciden que la obstrucción u oclusión de un vaso coronario producido por una placa vulnerable rota o erosionada, es sólo el episodio que “marca” solo un punto clínico-patológico en el horizonte de los SCAⁱⁱ. Así, la pérdida de la estabilidad de una placa, que aparecía como única responsable en los estudios angiográficos coronarios pierde terreno en manos la inflamación, que ejerce sus efectos sobre todo el lecho coronario, provocando que múltiples placas se inestabilicen y una o más de ellas se complique con ruptura o erosión.

Luego de la ruptura de una placa aterosclerótica, la adhesión, activación y agregación plaquetaria desencadena una cascada de fenómenos trombóticos. Mediante la interacción entre el factor von Willebrand y la glucoproteína receptora Ib/IX/V, las plaquetas activadas se unen al subendotelio expuesto como consecuencia de la lesión vascular. Luego de la adhesión, las plaquetas cambian de forma y se activan para secretar citoquinas agonistas como el ADP, el tromboxano A2 y la trombina, que activan las plaquetas circulantes e inducen su agregaciónⁱⁱ.

Los macrófagos activados, las células T y mastocitos en el lugar de ruptura de la placa producen varios tipos de moléculas, destacándose citoquinas proinflamatorias, proteasas, factores de coagulación, radicales libres y moléculas vasoactivas, que pueden desestabilizar aún más a las lesiones (**Figura 1**). Estas moléculas destruyen el citoesqueleto de la placa aterosclerótica y disminuyen la síntesis de proteínas, como el colágeno, que confieren estabilidad a la placaⁱⁱⁱ. Al atacar el colágeno inhiben la formación de la capsula fibrosa que recubre una placa, predisponiendo a su ruptura y la formación de trombos al quedar expuesto el material protrombótico subendotelial^{iv}. Hasta el momento, dos tipos de proteasas se han implicado como responsables en la activación plaquetaria; las metaloproteinasas de matriz y las proteasas de cisteína.

Sin embargo, no siempre el accidente de placa se manifiesta de la misma manera, y la forma de presentación del cuadro está determinada por la severidad del daño de la placa, el estado de la sangre en ese momento (proinflamatorio, procoagulatorio), la asociación o no de vasoespasmo agregado y el estado previo del miocardioⁱ. Según su magnitud, puede presentarse, como angina inestable, infarto miocárdico agudo sin elevación del segmento ST (IAMSEST), infarto miocárdico agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST) o como muerte súbita de causa isquémica. A su vez con frecuencia, alguno de estos síndromes precede a otro, cobrando importancia en este tema en particular donde la gravedad del cuadro subestima la real incidencia del infarto caratulando muchos de estos pacientes como muerte súbita.

3. ¿Cómo diferenciar arterias en riesgo?

El sustrato inflamatorio de las placas ateroscleróticas pueden hacer perder la estabilidad coronaria en diferentes puntos del árbol arterial, que de acuerdo a las características particulares de anatomía y flujo sanguíneo local de las mismas, podrán o no desencadenar un proceso trombótico asociado.

Las lesiones biológicamente más activas tienen una serie de características diferenciales respecto de las más estables. Características morfológicas como la presencia de un gran núcleo lipídico y de una pared delgada hacen sospechar de una

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard
placa vulnerable^v, no obstante también a nivel microscópico, un gran infiltrado de macrófagos y linfocitos puede ser indicador de riesgo^{vi}.

Un estudio de Sano y col^v, utilizando catéteres con ultrasonido incorporado (IVUS) en 140 pacientes con angina, mostró que en el seguimiento a 30 meses de lesiones no estenóticas, aquellas que fueron responsable de un SCA no presentaron diferencia en cuanto al área del vaso, área luminal o área de la placa con respecto a las placas que permanecieron estables. Sin embargo la carga lipídica, la excentricidad, el índice de remodelado junto al área lipídica fueron más frecuentes en placas vulnerables, en tanto que el porcentaje de fibrosis lo fue en placas estables. Esto remarca la importancia de la conformación y la relación fibro-lipídica de la placa como predictor de inestabilización y ruptura (**Figura 2 y Tabla 1**).

En este sentido, se han publicado los resultados del estudio PROSPECT^{vii}, que valoró con ecografía intravascular e histología virtual el árbol coronario en 697 pacientes con SCA tratados con angioplastia (ATC) en la lesión causal y con un seguimiento promedio de 3,4 años. Casi la mitad de los eventos recurrentes se debieron a complicaciones en lesiones distintas de la responsable del cuadro inicial, la mayoría de ellas no significativas en la evaluación angiográfica original. Los predictores de complicación en estas placas fueron una carga de placa mayor al 70%, un área luminal mínima = 4,0 mm² y una clasificación de la placa como fibroateroma de cápsula fina (**Tabla 2**).

No obstante, la conformación histoarquitectónica de la placa aterosclerótica parece no ser el único factor predictor de complicación en el seguimiento. Con el objetivo de identificar arterias en riesgo y el papel de la inflamación durante el accidente de placa y la trombosis coronaria, Van der Wal y col^{viii} analizaron las placas trombosadas de 20 pacientes que habían muerto a causa de un IAM. Las características celulares de la capa fibrosa en el lugar de la ruptura fueron analizadas y comparadas con el tejido adyacente. No hubo diferencias significativas con respecto a la profundidad de la erosión o del grosor de la placa que la cubría. No obstante el lugar de la ruptura presentó un importante proceso inflamatorio demostrado por inmunohistoquímica. Esto sugiere, como veremos a continuación, que el infiltrado inflamatorio juega un papel más importante en la desestabilización de la capa fibrosa que la conformación misma de la placa.

4. La inflamación como principal responsable del accidente de placa.

El interés de la inflamación como responsable de la aterosclerosis nace en la década del '80, con observaciones iniciales de Kohchi y col^{ix}, en las llamadas "placas coronarias inestables", las cuales fueron validadas por otros investigadores como Walsh^{vi} y Baroldi^x. Estos autores sugirieron que el proceso inflamatorio contribuye de manera relevante en la patogenia de este síndrome al estimular la respuesta homeostática y vasoconstrictora de manera "local".

Actualmente estas observaciones patológicas, han sido confirmadas por estudios clínicos y anatomopatológicos que aportan datos fehacientes de que el desarrollo SCA es consecuencia de un complejo proceso humoral y celular. Además, sugieren que

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard
este fenómeno se origina no solo a nivel local, sino que es un cuadro de naturaleza sistémica^{ii,xi}.

Durante los últimos años se entendió la importancia de la inflamación durante todas las etapas de la aterosclerosis, desde su formación, la progresión y su complicación final hacia el accidente de placa y la trombosis coronaria^{ii,xii}. Esto sugiere que luego de un primer daño sobre el endotelio vascular, por ejemplo, por factores de riesgo como hipertensión y tabaquismo, se desencadenarían señales complejas entre las células de dicha capa, células de músculo liso, plaquetas, monocitos, sus derivados macrofágicos y las células T^{xvi-xviii}. Esta lesión original cambiaría profundamente la naturaleza del endotelio, dando origen al concepto de "disfunción endotelial."

4.1. El infiltrado inflamatorio intraplaca.

Estudiando en detalle el infiltrado inflamatorio intraplaca, Liuzzo y col^{xviii} demostraron en 34 pacientes con angina inestable, mayor desarrollo de una población monoclonal de linfocitos T comparados con 34 individuos control con angina crónica estable. Lo más llamativo es que se evidenció que el receptor de células T comparte secuencias clonales con pacientes que son sometidos a estimulación crónica por un antígeno común, por ejemplo, durante un cuadro infeccioso o inflamatorio persistente. Según estos datos la placa inestable, a diferencia de la estable, es invadida por una subpoblación clonal de células T, lo que sugiere una participación directa de este tipo de linfocitos en la ruptura de la placa.

Para conocer la distribución del infiltrado inflamatorio, Mauriello y col^{xiii}, en un estudio anatomopatológico, evidenciaron que el infiltrado celular linfocitario se puede presentar en más de un vaso coronario. Se estudiaron 554 segmentos coronarios de 16 pacientes con IAM, 109 segmentos de 5 pacientes con angina crónica estable y 304 segmentos de 9 pacientes control. En el grupo con IAM, independientemente del tipo de placa, se evidenció mayor infiltrado inflamatorio comparado con los otros dos grupos. Además, se evidenció que la inflamación activa no sólo era evidente dentro de la lesión responsable y las placas vulnerables, sino también dentro de las placas estables (**Tabla y figura 3**). Este estudio demuestra que la inflamación durante un accidente de placa no se encuentra confinada solo a las placas responsables del cuadro, sino que se extiende a las demás placas ateroscleróticas. Esto nos introduce en un compromiso inflamatorio coronario generalizado conocido como "pancoronaritis", el cual se detallara más adelante.

Apoyando la hipótesis de un proceso inflamatorio generalizado en los SCA, diversos estudios han encontrado una fuerte correlación entre la producción de calor de las placas y el infiltrado inflamatorio medido por termografía por catéter. Utilizando este método, Casscells y col.^{xiv} observaron que las placas de pacientes que cursaban un SCA, tienen un nivel de temperatura más elevada que las placas de pacientes con angina crónica estable. Muy interesantes fueron los hallazgos de Stefanadis y col^{xv} a través de la termografía por catéter, quienes describieron la presencia de más de dos placas activadas o "calientes" en los pacientes cursando un SCA. Ambas observaciones, se suman a las de otros autores que sugieren que durante un accidente de placa, existe una activación importante de los linfocitos T, que junto a la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, promueven el infiltrado de distintos tipos de

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard
grupos celulares, incluyendo células de músculo liso, monocitos y macrófagos en la pared arterial en de manera difusa y más acentuada en el lugar del evento^{xvi,xvii,xviii}

En otro trabajo anatomopatológico llevado a cabo por Spagnoli y col^{xix} se analizaron las arterias coronarias de 16 pacientes que murieron por IAM y lo compararon con individuos con IAM previo y pacientes control que fallecieron por otras causas. Se cuantificaron los grupos celulares luego de digerir enzimáticamente las arterias epicárdicas. Como resultado se hallaron células inflamatorias y linfocitos T activados en mayor medida en los pacientes fallecidos por IAM comparado con los otros grupos. El estudio sugiere que los linfocitos T pueden jugar un papel clave en la inestabilidad de la placa aterosclerótica activando varios tipos celulares a lo largo del árbol coronario. Los linfocitos T activados y sus productos podrían representar un nuevo objetivo, tanto en el tratamiento como en la prevención de los síndromes coronarios agudos. Cabe destacar que este hallazgo fue independiente del aspecto morfológico de la placa, lo que sugiere que la inflamación tiene un papel relevante per se, como se mencionó anteriormente.

4.2. Compromiso inflamatorio miocárdico.

Como vimos, en todo el espectro de los SCA, la inflamación difusa del árbol coronario está presente, sin embargo, pocos estudios demostraron interés en el compromiso inflamatorio dentro del propio miocardio. Un estudio publicado por Abbatte y col^{xx} tuvo como objetivo evaluar la presencia de células inflamatorias activadas dentro de la pared miocárdica de 16 pacientes que murieron a consecuencia de un IAM. En comparación con las muestras de miocardio control, el grupo de anatomopatólogos evidenciaron células activadas y linfocitos T activados en muestras de miocardio viable no afectado por el IAM en el 69%, en tanto que la zona peri-infarto estaba afectada en todos los casos (100%). Esto suma evidencia para confirmar que el individuo con IAM tiene un patrón de inflamación propio, caracterizado por un incremento significativo de los linfocitos T, como describen estudios comentados con anterioridad.^{xviii,xix}.

4.3. Teoría infecciosa de la aterosclerosis.

Tal importancia tomó la inflamación en la fisiopatología del accidente de placa que hasta se desarrolló una teoría infecciosa de la aterosclerosis. Durante la década de los ochenta se observaron datos epidemiológicos en los que se sugería que la serología positiva para algunas bacterias, especialmente *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter pylori*, tenía relación directa con la cardiopatía isquémica^{xxi}. Asimismo, se publicaron importantes estudios, uno de ellos a nivel local (ROXIS), en los que el tratamiento antibiótico frente a *C. pneumoniae* disminuía el número de eventos adversos en pacientes con IAM^{xxii,xxiii}. Sin embargo, varios estudios posteriores, destacándose entre ellos el PROVE-IT TIMI 22, descartaron que la erradicación de estos gérmenes mejore el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica^{xxiv}. Como conclusión, si bien se considera a la inflamación, principal responsable en la génesis, progresión y complicación de la aterosclerosis, en la actualidad, se tiende a considerar que la infección no desempeña un papel relevante en la fisiopatología de los SCA.

5. Teoría de la pancoronaritis durante el síndrome coronario agudo

Luego de conocerse el papel protagónico que tiene el trombo intracoronario en el desarrollo del IAMCEST, se dio paso al concepto de reperfusión, siempre, con especial atención en la arteria responsable del infarto. Desde entonces, el IAM se ha asociado con la inestabilización de una única placa aterosclerótica vulnerable, evidenciada a través de estudios angiográficos y electrocardiográficos que nos permiten identificar el vaso responsable. Sin embargo, se destaca la participación del proceso inflamatorio en la fisiopatología del IAM, ampliando enormemente el panorama terapéutico y impulsándonos a reflexionar en el evento agudo sobre la participación del resto de vasos coronarios y definirlo como “pancoronariopatía aguda.

La base fisiopatológica de las oclusiones coronarias agudas radican en la formación de un trombo fresco sobre una placa aterosclerótica, ya sea como consecuencia de la ruptura de la placa de ateroma o por modificaciones hemodinámicas producidas en la cara distal de la placa^{xlvi}. Se sabe que la rotura de la placa resultado del debilitamiento primario de la capa fibrosa es atribuible a la inflamación e influenciado por fuerzas mecánicas intraluminales y modulada por el tono simpático y catecolaminérgico. Razonablemente se podría esperar que estos factores ejerzan sus efectos en forma generalizada a lo largo de toda la vasculatura coronaria.

Por todo lo antes expuesto, se podría esperar que la activación aterosclerótica sea no sólo local, sino multifocal con múltiples placas complejas e inestables en lugares anatómicamente remotos. Eventualmente cualquiera de estas lesiones pueden progresar hacia la oclusión total y manifestarse como un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST).

En resumen la inestabilidad de la placa refleja un proceso sistémico y por lo tanto representa no sólo un “accidente vascular al azar”, sino que nos lleva al concepto de pancoronariopatía^{lxxvi}. Esto es debido principalmente a:

- la ruptura de la capsula fibrosa favorecida por la inflamación secundaria a la infiltración de macrófagos, con la liberación de proteasas que digieren la matriz extracelular y debilitan el colágeno subyacente.
- las fuerzas mecánicas intraluminales, moduladas por el tono simpático y catecolaminérgico

Como vemos ambos factores ejercen un efecto dual, local y sistémico que pueden desencadenar, y propagar un accidente de placa que en pacientes predispuestos puede complicarse con trombosis múltiple, resultado de una grave sincronía de dos placas complicadas.

6. ¿Se forma trombo solo sobre la placa ulcerada?

Los factores comentados anteriormente desencadenan la formación de un trombo sobre una placa complicada, sin embargo, no es estrictamente necesaria una solución de continuidad entre la placa complicada y el trombo. En un estudio publicado por Arbustini y col, se demostró en pacientes que murieron a consecuencia de un IAM, que el 25% no presentaba continuidad entre la placa de ateroma complicada y el material trombótico (definida como placa erosionada), en tanto que el 75% de los trombos se hallaron sobre una placa rota, (trombo luminal en continuidad con el núcleo necrótico y una cápsula de la placa con solución de continuidad) como se esperaría (**Figura 4**). A la luz de estos hallazgos, una porción grande de pacientes que mueren por infarto tienen trombosis sobre una placa erosionada sin evidencia rotura, siendo más frecuente, según este estudio, en mujeres tabaquistas. Esto alimenta la idea de que no necesariamente se requiere de una placa ulcerada para la formación de un trombo, sino que una placa inflamada, erosionada sin solución de continuidad puede predisponer a la trombosis. En este registro la trombosis múltiple se evidenció en menos de 10% de los casos, sin diferencias si trataba de ruptura o erosión. Este dato es de vital importancia, por un lado porque nos da una incidencia aproximada de la frecuencia de la trombosis múltiple en estudios anatomopatológicos, y por otro nos habla del tabaquismo como factor de riesgo y causa de trombosis coronaria sin rotura de placa. Más aún, en este sentido, muchos de los casos de trombosis múltiple reportados no tenían lesión aterosclerótica subyacente y apoyan al estado de hipercoagulabilidad como causa del cuadro^{liii,liiv}.

7. Lesiones inestables múltiples en pacientes cursando un SCA

Los estudios iniciales que provienen de observaciones anatomopatológicas durante la década del '80 demostraron la existencia de múltiples placas inestables en las arterias coronarias epicárdicas de pacientes que habían fallecido en el transcurso y a consecuencia de un IAM. Davies y col^{xxv} identificaron 115 accidentes de placa en 74 pacientes que habían muerto por IAM, en tanto que Falk y col^{xxvi} documentó 103 accidentes de placas en 44 casos, demostrando que muchos pacientes que mueren por IAM presentan múltiples placas inestables. De todas formas, al desconocer en su momento la importancia de la inflamación en la enfermedad coronaria, no analizaron en detalle estos hallazgos.

7.1. Estudios angiográficos de lesiones múltiples

A pesar de que la inestabilidad coronaria se pensaba como la complicación de una sola placa aterosclerótica vulnerable, diversos estudios desarrollados en la última década, demostraron que en pacientes cursando un síndrome coronario agudo, la

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard
activación inflamatoria no está confinada a una sola lesión, sino que es evidente a lo largo de todo el árbol coronario^{xxix,xxvii}.

Goldstein y col^{xxviii}, evidenciaron mediante angiografía en pacientes cursando un IAM, múltiples placas complejas en el 40% de los enfermos, definidas por al menos dos de los siguientes cuatro criterios: flujo lento, ulceraciones, superficie irregular y defectos de relleno. Estos pacientes poseen una evolución clínica desfavorable a corto y a mediano plazo, con mayor deterioro de la función ventricular y necesidad de revascularización al compararlos con los que tenían sólo una placa compleja. La presencia de múltiples lesiones complejas en este estudio resultó ser un marcador independiente de eventos clínicos cardiovasculares.

Utilizando ultrasonido intracoronario (IVUS) en las arterias coronarias de 45 pacientes que cursaban un IAM, Tanaka y col^{xi} demostraron que el 24% de los enfermos tenían más de una placa aterosclerótica complicada con rotura (**Figura 5**). A su vez evidenciaron que los pacientes con más de tres factores de riesgo presentaban más placas complicadas y peor pronóstico en el seguimiento. Asimismo confirmaron la utilidad de la PCR como marcador de inflamación al presentar relación lineal entre el valor de este marcador y el número de placas complicadas con rotura.

Estos datos coinciden con los publicados por Rioufol y col^{xxix} quienes estudiaron mediante IVUS 24 pacientes que habían sido internados por su primer SCA con elevación de marcadores de daño cardíaco. Observaron la presencia de 50 accidentes de placa, es decir, una media de 2,08 accidentes de placa por paciente (**Figura 6**). Además, en el 79% de los casos se evidenció una placa complicada en otro sitio distinto al de la lesión responsable y en el 70,8% de los casos en una arteria epicárdica distinta a la responsable del infarto. El compromiso en los otros dos vasos estaba presente en el 12,5% de los pacientes. Por lo tanto, aunque generalmente una sola lesión desencadene el SCA, existe una inestabilidad coronaria generalizada que provoca activación y complicación de múltiples placas.

En un sub-estudio del CAPTORS II, a cargo de Kim y col^{xxx} con 439 pacientes que cursaron un IAM, el 16,7% de los pacientes estudiados tenían al menos una lesión compleja en una arteria no responsable del cuadro. Estos pacientes presentaron menor flujo TIMI 3 final en las arterias no responsables con lesiones complejas comparado con arterias no culpables sin lesiones adicionales (**Figura 7**). Asimismo presentaron mayor incidencia de insuficiencia cardíaca con mayor isquemia recurrente en la evolución. Este autor realizó, además, una revisión de los estudios más importantes en pacientes con lesiones complejas, cursando un IAM, resumidos en la (**Tabla 4**). Se observa que entre el 16% y el 41% de los pacientes que cursan un SCA presentan además lesiones complejas en arterias no responsables del cuadro.

Por último, el IVUS, la coronariografía simple y la termografía por catéter, no son los únicos métodos diagnósticos para evaluar la presencia de múltiples placas complicadas. En este sentido Kubo y col^{xxxi} utilizaron la tomografía de coherencia óptica para evaluar tanto la arteria relacionada y no relacionadas con el infarto. Con una incidencia del 38%, la frecuencia de múltiples placas complicadas coincide con los valores obtenidos a través de los otros métodos diagnósticos.

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

7.2. Seguimiento de múltiples placas complicadas

Takano y col^{xxxii} siguieron por un periodo de 13 meses, 50 placas complicadas de arterias no responsables, y observaron una lenta tasa de curación de las lesiones (23% dentro de los 12 meses y de un 55% a más de 12 meses) e incluso progresión de la estenosis según el seguimiento angioscópico a pesar del tratamiento con estatinas. Asimismo evidenciaron una reducción de los niveles de PCR en los pacientes que lograron curar las placas. Este último hallazgo se suma a la evidencia de estudios que demuestran una correlación entre el grado de inflamación, la actividad de la placa aterosclerótica y los niveles de PCR^{xi,xii}. Sin embargo un estudio danés dirigido por Zacho^{xxxiii} con alrededor de 50.000 individuos, analizó los diferentes polimorfismos del gen de la PCR relacionados con valores plasmáticos elevados de esta proteína. Descartó la asociación entre PCR elevada y un riesgo aumentado de enfermedad coronaria o cerebrovascular, por lo que solo representa un marcador nivel de inflamación aterosclerótica durante el SCA pero no predice accidentes de placa y eventos cardiovasculares.

Aunque en pacientes cursando un SCACEST, una sola lesión coronaria suele ser la clínicamente responsable, como está demostrado en las anomalías electrocardiográficas y alteraciones en la motilidad correspondiente, en algunos pacientes el sustrato inflamatorio puede llevar a la pérdida de la estabilidad de diversas placas coronarias en diferentes puntos del árbol coronario, y según sus características particulares de anatomía y flujo sanguíneo local podrán desencadenar o no un proceso trombótico asociado^{iv,xii}.

7.3. ¿Cuán frecuente es que las múltiples placas inestables durante un IAM se manifiesten clínicamente?

La ruptura de una placa aterosclerótica esta seguida de diversos sucesos celulares y humorales que desencadenan hemorragia intraplaca y trombosis luminal (a menudo es pequeña y no obstructiva), que al comienzo son silenciosos pero la cascada protrombótica causa un repentino crecimiento de la lesión que puede progresar hacia ocluir en forma total a la arteria. A causa de la cascada inflamatoria y potenciada por el microclima protrombótico del IAM, este mecanismo se puede extender a arterias no responsables del evento primario desencadenando un segundo evento trombótico.

La presencia de múltiples placas inestables ha sido demostrada por diferentes técnicas de imagen tanto en arterias responsables del infarto como en las no responsables. La frecuencia con la que las se manifiestan clínicamente en el trascurso de un IAM fue descrita en un subestudio del HERO 2 publicada por Edmond y col^{xxxiv}. Se estudiaron los electrocardiogramas y los valores de los marcadores cardíacos, de 722 pacientes con sospecha de reinfarcto de los 17,073 pacientes enrolados en dicho estudio. Solo el 3,6% de los pacientes que desarrollaron reinfarcto, lo hicieron en un territorio diferente al caso índice, pero de este pequeño grupo, la mitad lo hizo durante las primeras 48 horas. Aunque los investigadores de ASSENT-2^{xxxv} reportaron una mayor frecuencia del reinfarcto en otro territorio al IAM índice (15,2% de 471 pacientes con reinfarcto), sigue siendo una cifra baja. Esto muestra que es poco frecuente el reinfarcto en otro territorio coronario, a pesar de la existencia de múltiples placas complicadas. Este fenómeno se explica porque la mayoría de estas lesiones nunca van a progresar hacia la oclusión total y causar trombosis oclusiva en una nueva arterias, sino que se van a manifestar como angina post IAM.

8. Trombosis oclusiva múltiple en estudios anatomopatológicos

En contraste con la aparición de múltiples lesiones complejas, la trombosis oclusiva total de múltiples vasos parece ser un hallazgo clínico excepcionalmente raro. En el estudio de cohortes de Goldstein y col^{xxxviii}, descrito previamente, hasta el 32,8% de los pacientes con infarto tenían trombos oclusivos y no oclusivos en las arterias no relacionadas con el IAM.

Con respecto a la anatomía patológica, la aparición de trombosis oclusiva total simultánea de dos arterias, se ha documentado en autopsias de muerte isquémica, pero la incidencia varía de una serie a otra. A comienzo de los '80, Falk había notado la existencia de trombosis múltiple ya que demostró 51 trombos oclusivos recientes en 44 pacientes que murieron de enfermedad coronaria^{xxvi}. Davies y Thomas publicaron un estudio sobre lesiones coronarias agudas responsables de cuadros de muerte súbita. En 100 casos examinados post mortem la trombosis coronaria se identificó en 74 casos de los cuales 28 (38%) tenían más de un segmento con trombosis oclusiva, la mayoría sobre placas rotas^{xxv}. Según este estudio, la presencia de trombo sobre varias placas complicadas con rotura, es un hecho frecuente entre individuos que presentan muerte súbita de origen coronario. Esos autores sugirieron ya en 1984, que un cuarto de los trombos agudos que llevaron a la muerte a estos pacientes son múltiples y sentaron las bases para enfatizar el tratamiento antitrombótico del IAM. Burke y Virmani^{xxxvi}, señalaron que aproximadamente entre el 25% y el 50% de los pacientes que mueren de infarto agudo de miocardio tienen trombosis coronaria múltiple. Estudios más actuales como el de Arbustini y col, muestran una incidencia de trombosis múltiple en estudios anatomopatológicos del 10%. Sin embargo estos datos difieren en gran medida de lo observado en la práctica diaria y de la incidencia estimada en pocas series de casos que ronda el 2,5%^{xxxix}. Esta discrepancia se debe probablemente a un sesgo de selección; los pacientes con SCACEST con trombosis múltiple son más propensos a presentar muerte súbita, o presentarse como un cuadro grave, ya que las arritmias ventriculares malignas y las complicaciones mecánicas son frecuentes: en algunas series el 50% de los pacientes se presentan en shock cardiogénico.^{xi}

9. IAM por trombosis aguda de múltiples vasos.

La incidencia real se desconoce ya que los estudios angiográficos en infarto excluyeron a la trombosis multivaso y son relativamente pocos los casos publicados en la literatura. Estudios más pequeños presentan tasas de prevalencia del cuadro entre el 0,8% y 6,0%^{xxxvii}. Como hemos visto los casos de trombosis múltiples reportados en series de autopsias reflejan que la real incidencia esta subestimada ya que estos casos son, con frecuencia, fatales y no llegan a diagnosticarse.

9.1. Criterios de inclusión para trombosis múltiple

Las series de casos que han recopilado casos de trombosis múltiple y los casos reportados publicados tomaron ciertos recaudos a la hora de describir la presencia de

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

trombos frescos en múltiples arterias como responsables de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Tanto Pollak como Maagh toman los criterios angiográficos de trombosis aguda descritos anteriormente por Goldstein^{xxviii}.

Se incluyen pacientes con (1) defecto de llenado intraluminal, definido como un defecto abrupto del llenado con persistencia de contraste evidenciado en múltiples vistas angiográficas, y (2) un vaso ocluido con evidencia de un margen convexo, que se tiñe con contraste y persiste durante varios latidos (amputación arterial). Alguna de estas dos características debe evidenciarse en ambas arterias para incluirlo dentro de este grupo.

En la mayoría de las series se excluyeron los pacientes con oclusiones totales crónicas, así como también si había evidencia de trombosis aguda o subaguda intrastent. Muchas veces la interrupción de la doble terapia antiagregante con aspirina y clopidogrel, el error en el implante de stents o la falta de respuesta individual a los antiplaquetarios son factores de riesgo bien aceptados para que se produzca la trombosis del stent^{xxxviii}.

Garbo y col^{xli}, documentaron 4 casos propios de trombosis aguda de múltiples vasos tratados mediante angioplastia con colocación de stent. La contribución de los dos vasos obstruidos a los signos y síntomas isquémicos fueron evidentes en los 4 casos por angiografía temprana. Se observaba oclusión total por un trombo fresco y en los casos que la oclusión era parcial existía una marcada reducción de flujo que revirtió con la colocación del stent. Para asegurar que este segundo tipo de lesiones eran también responsables del cuadro clínico, se observó una concordancia con los cambios electrocardiográficos y desaparición del dolor al final de la angioplastia. Este tipo de acercamiento al cuadro es el correcto para incluir a los pacientes dentro de esta definición.

Maagh y col, en su revisión sobre 5 casos propios clasificó a la trombosis aguda de múltiples vasos en cuatro tipos según los vasos comprometidos:

- Tipo 1: Oclusión completa del TCI.
- Tipo 2: oclusión simultánea de la descendente anterior proximal (DA) y la circunfleja (CX) (equivalente tronco coronaria izquierda).
- Tipo 3: oclusión simultánea de la coronaria derecha proximal (CD) y la DA.
- Tipo 4: la oclusión simultánea de CD proximal y de la CX.

El patrón electrocardiográfico de presentación más frecuente fue la elevación del segmento ST en derivaciones anterior e inferior en forma conjunta. Cuando un paciente con SCACEST se presenta para ATC primaria, no es raro de observar que el patrón electrocardiográfico de lesión aguda se manifieste tanto en las derivaciones anteriores e inferiores. El vaso culpable en esta situación podría ser la descendente anterior, si es una arteria larga que envuelve el ápex e irriga segmentos inferiores y apicales, o si la DA suministra la mayor parte de las colaterales a una oclusión crónica de coronaria derecha. Asimismo la coronaria derecha podría ser el culpable si suministra la mayor parte de las colaterales una DA crónicamente ocluida, o no hay oclusión doble y los cambios en cara anterior reflejan compromiso del ventrículo derecho. En raras ocasiones, la circunfleja es el vaso responsable generalmente cuando es dominante e irriga gran porción de la pared anterolateral e inferior. Sin embargo es importante tener en cuenta la trombosis aguda múltiple si luego de tratar

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard
la arteria responsable sin presentar complicaciones, con buen flujo residual, el paciente presenta otra imagen oclusiva o suboclusiva sospechosa con persistencia clínica y electrocardiográfica de injuria subepicárdica.

9.2. Revisiones de casos

Pollak y col^{xxxix} presentaron su experiencia de un centro norteamericano de alto flujo de pacientes sobre 711 pacientes remitidos a ATC primaria. Evidenciaron 18 pacientes que cursaron un SCACEST con evidencia angiográfica de múltiples trombos simultáneos en distintas arterias responsables del cuadro (**Tabla 5**). Adicionalmente hace una revisión detallada de otros 29 casos previamente descriptos hasta la fecha de realización del estudio. Esto nos acerca a la incidencia aproximada de 2,5% que tendría este hecho tan poco frecuente. Con respecto a las características basales, la mayoría de los pacientes era de raza blanca (61%), sexo masculino (89%), con antecedentes de consumo de tabaco (56%). (**Tabla 5**). Los valores de laboratorio de la serie revelaron un mal control lipídico en general, en tanto que en los casos reportados se evidenció una alta incidencia de hipertrigliceridemia. El grado de daño miocárdico fue elevado evidenciado por los altos niveles de creatinquinasa y su fracción MB. Las arterias más comprometidas fueron la coronaria derecha con la circunfleja en la serie original (50%, en tanto que el 62% de los casos reportados previamente presentaban oclusiones simultáneas de la coronaria derecha y la descendente anterior. Con respecto a los hallazgos electrocardiográficos en la serie original, era más frecuente el supradesnivel del segmento ST en derivaciones inferiores en tanto que el desnivel inferior y anterior fue el hallazgo más común en los 29 casos reportados previamente. Aunque en su serie Pollak mostró una alta incidencia de inestabilidad clínica y hemodinámica (28% incidencia de shock cardiogénico, 22% de arritmias ventriculares malignas, y 22% de uso de BCIAo) este hallazgo fue reportado con mayor frecuencia en la revisión bibliográfica (41% shock cardiogénico, 24% arritmias ventriculares, 28% uso de BCIAo) (**Tabla 6**). A pesar de ello casi todos los pacientes sobrevivieron hasta el alta hospitalaria, con pocos eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) intra o extrahospitalarios. La mayoría de los pacientes fueron revascularizados con angioplastia primaria, y un pequeño número de pacientes fueron tratados concomitantemente con infusión intracoronaria de trombolíticos.

Esta fue sin duda la mayor revisión de pacientes con infarto por trombosis de múltiples vasos hasta este trabajo y es quien agrupó los pacientes y le dio nombre a una entidad desconocida pero reportada desde los años 80 en casos aislados como una mera coincidencia de eventos trombóticos.

Continuando con autores que se interesaron por el tema, Kaney y col^{xi} realizaron una revisión sobre 23 pacientes previamente reportados. (**Tabla 7**). El 74% eran varones y la mayoría de los pacientes presentaban múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria similar a lo observado en otras series. El tabaquismo se observó en el 48% de los pacientes. Algunos pacientes tenían condiciones asociadas a trombosis múltiples, entre los que se destacan 4 pacientes que sufrían Trombocitosis esencial. La coronaria derecha era la más involucrada (87%), en tanto que la descendente anterior la seguía en orden de frecuencia (23%). La angioplastia era la técnica de revascularización más usada principalmente con dos stent (52%) pero en algunos solo

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard se usó un stent (17%). La tromboaspiración se usó solo en 3 casos en la revisión de este autor.

Garbo y col^{xii} reportaron 4 casos de trombosis de múltiples vasos tratados en su servicio de hemodinámica mediante angioplastia con stent. Observó en todos los pacientes un incremento de los niveles de PCR y fibrinógeno tanto al ingreso como al alta en estos pacientes. A pesar de tratamiento antiagregante y anticoagulante máximo, evidenció recurrencia isquémica por trombosis del stent en dos de ellos. Este autor culpa al estado inflamatorio y protrombótico sistémico como principal responsable en este cuadro, que según lo comentado puede desarrollar o propagar la trombosis coronaria.

10. Revisión sistemática de los casos reportados

Según lo observado en las revisiones comentadas, se registro principalmente una heterogeneidad de pacientes, con distintas patologías subyacentes, a las que se le atribuye el cuadro que se intenta describir. Seguramente los distintos criterios de inclusión empleados jueguen un rol fundamental a la hora de sacar conclusiones verosímiles. Es por eso que es mi intención ser estricto en la inclusión de pacientes en la revisión bibliográfica.

10.1. Consideraciones de la revisión

Se pone especial interés en buscar casos de trombosis múltiple primaria donde el trombo se produce y/o propaga in situ. Por tal motivo fueron excluidos del análisis los pacientes con embolia coronaria desde un lugar remoto como una válvula, o un shunt intracardiaco, aunque se mencionan en detalle como mecanismos posibles de trombosis múltiple (Ver mecanismos de la trombosis múltiple). Si bien fueron incluidos los casos de trombosis con vasoespasmo demostrado, fueron descartados los casos de vasoespasmo que no presentaban imagen de trombo en la angiografía. Como veremos, el vasoespasmo en contexto de la trombosis múltiple puede ser el factor precipitante sobre coronarias sanas o puede estar sobreagregado al accidente de placa^{lxvii}.

Se excluyen también los casos de oclusión aguda del tronco de la coronaria izquierda ya que si bien compromete dos territorios coronarios y la evolución probablemente sea similar a la oclusión de dos arterias epicárdicas, no expresa las consideraciones fisiopatológicas que se quiere desarrollar en este documento.

Algunas revisiones incluyen la trombosis intrastent múltiple, sin embargo de incluirlos en el análisis alterarían los resultados ya que se considera un efecto adverso de una terapéutica invasiva para la enfermedad coronaria. Por último se descartaron los casos confirmados y sospechosos de disección coronaria ya que si bien son causa documentada de trombosis múltiple, considero que no posee el mismo origen fisiopatológico que el escenario que se investiga en esta revisión.

10.2. Conclusiones de la revisión

Luego de los estrictos criterios de inclusión se obtuvieron los datos de 57 pacientes reportados a través de las referencias bibliográficas de series de casos. Los datos están detallados en la **Tabla 8**. La edad media de la población fue de 52,28 años con una mediana de 50 años, donde la mayoría eran hombres con una prevalencia del 85,96%. De los pacientes que se obtuvieron datos de los factores de riesgo cardiovasculares (36/57), el 83,33% (30/36) tenía al menos uno y la mitad tenía más de uno. El factor de riesgo más prevalente fue el tabaquismo con un 50% (18/36) seguido de la hipertensión arterial con un 36,11% (13/36) y la diabetes con un 33,33% (12/36). Por último, la dislipemia con un 13,88% (5/36) y obesidad con un 2,77% (1/36) fueron los factores de riesgo menos reportados. Coincidiendo con la mayoría de las series de casos que no incluyeron trombosis de stents coronarios, el 84,21% (48/57) no tenía historia de enfermedad coronaria previa.

Con respecto a la presentación electrocardiográfica, la mayoría presentaba elevación del segmento ST en derivaciones inferiores (75,92%), seguido de derivaciones anterior (64,81%) y lateral (33,33%), aunque era más frecuente la injuria de más de un territorio (59,25%).

Se reportaron 2 pacientes con trombosis de las tres arterias epicárdicas mayores y el resto tuvieron dos arterias implicadas donde la asociación más frecuente fue la de CD y DA en un 49%, oclusión tipo 3 de la clasificación de Maagh. En orden de frecuencia la siguen CD y CX con 27% (tipo 4 de Maagh) y DA y CX con un 21% (tipo 2 de Maagh).

Con respecto a las complicaciones que se pueden presentar en estos pacientes, el 43,85% presentaba signos clínicos de shock al ingreso, aunque solo 11 pacientes recibieron asistencia ventricular con BCIAo. De todas formas la tasa de arritmias ventriculares graves con taquicardia o fibrilación ventricular, fue solo del 17%, un poco por debajo de lo reportado por otros autores.

Con respecto al tratamiento, de los 34 reportes de casos donde se menciona el tratamiento, 5 pacientes (14%) recibieron solo trombolíticos en tanto que 26 pacientes (76%) recibieron angioplastia por lo menos a una de las arterias. De este porcentaje el 81% fue ATC primaria y solo el 19% fue ATC de rescate luego de infundir trombolíticos sin éxito. Casi la totalidad de los pacientes que recibieron angioplastia, se les colocó stents coronarios a ambas arterias. Con respecto al resultado del procedimiento, excepto un caso, fueron exitosas tanto desde los parámetros electrocardiográficos como angiográficos con TIMI final 2/3.

El tratamiento coadyuvante varió dependiendo de las comorbilidades asociadas, y aunque la mayoría recibió triple antiagregación con aspirina, tienopiridinas e inhibidores IIb-IIIa, algunos pacientes con trombofilias recibieron anticoagulación con warfarínicos.

En cuadros como el que se intenta describir, donde la incidencia es baja, y se desconoce los mecanismos fisiopatológicos íntimos, es fundamental conocer las condiciones asociadas. Si bien en la mayoría de los pacientes no se encontró una causa clara, en el 35% se evidenció una condición asociada que pueda explicar el caso. Con 5 casos reportados, el consumo de drogas simpaticomiméticas,

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard destacándose cocaína y anfetaminas, es la condición mas reportada. Le siguen, con 4 casos, las enfermedades protrombóticas como las neoplasias y las trombofilias como la trombocitopenia esencial o el déficit de antitrombina 3. Entre el vasoespasmo, el enolismo y el HIV se reparten los 7 casos restantes. Está claro que estas circunstancias a través de un mecanismo, directo o indirecto, están asociadas a una trombogenicidad aumentada, y los detalles de esta relación se describen a continuación.

Para más detalles referirse a **Tabla 8**.

11. Posibles mecanismos implicados en la trombosis simultánea

Aunque los factores causales implicados en la trombosis simultánea de más de una arteria coronaria no están aclarados, varios mecanismos se han postulado como responsables.

a. Pancoronaritis

La teoría más aceptada, se basa en la inflamación local y sistémica que precipita la rotura y progresión trombótica en un sitio distante luego de una primera placa complicada^{xii}. Esta teoría es aceptada por la mayoría de los autores que publicaron reportes de casos o revisiones del tema.^{viii,xxxix,xi,xli,xliii,xliv,xlv} . Generalmente comienza con la irrupción de la capsula fibrosa mediada por fuerzas intraluminales, a través la inflamación y modulada en forma extrínseca por el tono simpático y el sistema catecolaminérgico^{viii,xliii}. A continuación, se desencadena la cascada inflamatoria, la activación de citoquinas y la liberación de ciertos factores pro trombóticos que pueden, sobre otras placas propensas, estimular su ruptura y formación de trombosis múltiple. Esto puede darse en forma simultánea o al poco tiempo del primer evento, lo cual es el mecanismo más probable, a pesar de no encontrar evidencia de ello. Es decir, luego del accidente de placa índice, se desarrolla un estado protrombótico sistémico, que extendido a través de la vasculatura coronaria dispara la ruptura de placas propensas que en algunos pacientes lleva a la trombosis múltiple oclusiva.^{xliii} .

Falk^{xliv}, en su artículo acerca del mecanismo de la trombosis múltiple, especula que existen varias posibilidades entre las que remarca: (1) la activación de la respuesta inflamatoria local que hasta el momento permanecía latente, (2) ruptura simultanea de placas propensas ("trombogenicidad sincronizada") y (3) la trombosis simultánea en placas propensas, precipitadas por un estado trombofílico sistémico, que explica la cantidad de casos de trombosis múltiple en pacientes con hipercoagulabilidad^{lv,lv,lv}. Además, sugiere que "la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, y necesita tratamiento sistémico", proponiendo que un enfoque basado en el tratamiento de la lesión responsable no elimina la amenaza latente de las demás placas y este riesgo determina el pronóstico a largo plazo. Feit y col^{xlv} presentaron el caso de un bombero con angina previa y trombosis en CD y DA, con buena evolución posterior a la infusión de estreptoquinasa [**Tabla 8 PAC26**]. Aunque aceptan mecanismos alternativos, destacan a la inflamación y la ruptura de múltiples placas como responsable del cuadro en un paciente con múltiples factores de riesgo coronarios.

b. Estasis coronaria

Tratando de encontrar mecanismos alternativos a la inflamación y la pancoronaritis, Hirayama y col^{xlvi}, evidenciaron una reducción del flujo coronario, incluso en arterias no relacionadas con el IAM luego de la revascularización percutánea de una arteria ocluida durante un IAM. La velocidad del flujo coronario en la arteria no responsable permanecía por encima de los 30 cuadros, para un normal de 21. Esta reducción del flujo ocurre a causa de embolización de microtrombos inclusive en arterias no culpables.

Sin embargo la microembolización no es la única explicación ya que observan casos de trombosis múltiple en arterias que no se originan del mismo ostium. Esta reducción de flujo coronario también se observa en pacientes con disfunción endotelial como los diabéticos^{lii,liii}.

Alternativamente, la hipotensión prolongada debido a la oclusión de un gran vaso como la DA o por una complicación arrítmica como un bloqueo aurículoventricular (BAV) por oclusión de la CD, por ejemplo, causa una hipoperfusión de otras arterias coronarias, con estasis sanguínea, que promueve la formación de trombos en otros territorios^{xlvi,lxxvi}. Esto coincide con la gran proporción de pacientes en shock y/o bradiarritmias severas que presentan trombosis múltiple en la revisión. Este mecanismo concuerda con el caso presentado por Hosokawa y col^{xlvii} donde un trombo sobre la CD, con lesión primaria coronaria subyacente, le provocó un BAV completo y promovió la formación de un trombo sobre la DA que no poseía lesión compleja por debajo **[Tabla 8 PAC45]**. El autor sugiere que el bajo flujo por bradicardia sumado al vasoespasmo de la DA, corroborado por un test positivo de vasorreactividad para la acetilcolina, pudo haber desencadenado la trombosis múltiple. Turgeman y col^{xlviii} presentaron el caso de un paciente adulto joven que sufrió un IAM con shock cardiogénico donde se evidenciaba trombosis en tres arterias epicárdicas, pero solo documenta lesión subyacente en la descendente anterior **[Tabla 8 PAC46]**. Nuevamente, se postula el bajo flujo por shock, frecuente en este tipo de pacientes, como mecanismo para que se desencadene la trombosis en otras arterias coronarias. Asimismo, hace incapié en la tromboaspiración como principal tratamiento en estos pacientes.

c. Vasoespasmo

El vasoespasmo es causa frecuente de infarto, más aún en pacientes con coronarias sin lesiones angiográficas evidenciables. Incluso se han reportado casos de vasoespasmo severo con trombosis múltiple, donde no se evidenciaron lesiones ateroscleróticas significativas^{xlix}. El aumento de la fuerza de cizallamiento, en combinación con la reducción aguda del tamaño de la luz en segmentos arteriales sometidos a vasoespasmo, puede causar daño intimal, lo suficientemente grave como para provocar rotura de la placa. Sin embargo también se ha descrito vasoespasmo por agregación plaquetaria en las zonas injuria arterial con formación de trombo sobregregado^{xxvi,xlvi}. Por lo expuesto, el vasoespasmo en este tipo de cuadros trombóticos puede ser primario, por hiperactividad con estasis sanguínea severa o secundario a lesión arterial con exposición subendotelial y liberación de citoquinas que promueven la vasoconstricción severa luego del accidente de placa. Renlund y col publicaron un interesante caso de una paciente internada por angina inestable que

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard desarrolla al tercer día, oclusión trombótica de DA y CX secundario a vasoespasmo generalizado [Tabla 8 PAC50]. Yoshitomi y col^{li} describieron el caso de un paciente que presentó trombosis múltiple, reproduciendo un vasoespasmo severo en la prueba con ergonovina en los mismos territorios arteriales coronarios. [Tabla 8 PAC29].

d. Disfunción endotelial.

La disfunción endotelial tiene un papel central ya que reduce la capacidad de vasodilatación arterial, lo cual es especialmente notable en pacientes diabéticos tipo 2. La descompensación diabética y la hiperglucemia severa quizá empeore la disfunción endotelial, provoque hiperreactividad plaquetaria, que agravada por el vasoespasmo generalizado predisponga a la trombosis simultánea. En la revisión después del tabaquismo y la hipertensión, la diabetes fue el factor de riesgo cardiovascular más asociado a la trombosis múltiple y numerosos autores reportaron esta asociación^{58,59}. Shen y col^{lii} presentaron el caso de un paciente diabético y dislipémico con oclusión de la DA y CD que evolucionó favorablemente luego de la angioplastia primaria [Tabla 8 PAC41]. Ikeda y col^{liii} presentaron dos pacientes de edad avanzada con diabetes y oclusión simultánea de la DA y CD [Tabla 8 PAC35,36]. El autor postula una tendencia a la hipercoagulabilidad en pacientes diabéticos por disfunción endotelial, y reducción del flujo sanguíneo coronario por el estado de bajo gasto cardíaco.

Asimismo, la hipertensión es conocida causa de disfunción endotelial y puede colaborar al daño vascular difuso asociado a la trombosis múltiple. Recordemos que en la revisión el 36% de los pacientes tenía este antecedente.

e. Estado hiperadrenérgico

La rotura de placa como resultado de fuerzas intraluminales e influenciada en forma extrínseca por el tono simpático y las catecolaminas, fue comentada como mecanismo probable. El estrés, mediante la hiperestimulación adrenérgica puede presentarse como factor desencadenante para que se produzca la trombosis simultánea de múltiples vasos. Este es un hallazgo frecuente reportado en la revisión ya que algunos pacientes estaban bajo estrés emocional o físico al momento de presentación del cuadro. Asimismo el estado hiperadrenérgico en la intoxicación por cocaína aporta evidencia adicional para demostrar la relación del sistema simpático con el accidente de placa y la trombosis múltiple^{lxx}.

f. Estado de trombogenicidad aumentada

Los estados de hipercoagulabilidad pueden precipitar o propagar la trombosis coronaria. En este sentido, la trombosis coronaria se observa frecuentemente en trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, policitemia vera) y aunque la trombocitosis esencial tiene tendencia tanto a la hemorragia como a la trombosis, es llamativa la alta incidencia de reporte de infartos múltiples en estos pacientes^{lvi,lv,lv}. Michaels y col^{liv} describieron el caso de una paciente con trombocitosis esencial que desarrolló trombosis en la CD y la DA que propagó el trombo en forma retrograda hacia la salida de la CX [Tabla 8 PAC28]. El autor hace una revisión y describe solo 12 casos de

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

infarto agudo de miocardio relacionado con esta patología; en cuatro de los casos, no se evidenció lesión coronaria subyacente por angiografía coronaria y se realizó ATC solo en cinco de ellos. Propone varias teorías destacando la activación anormal del sistema fibrinolítico y el aumento de la viscosidad de la sangre que promueve la formación de trombos. El manejo de este tipo de pacientes no es fácil por la paradójica tendencia al sangrado que tienen estos cuadros, potenciado por el uso de antiagregantes. Hamada y col^{lv} presentaron el caso de un paciente con trombocitosis esencial, con lesión trombótica oclusiva de la CD y suboclusiva de la DA tratada exitosamente con trombolisis sin evidenciar lesión subyacente [Tabla 8 PAC24]. En otro caso asociado a trombocitemia esencial, Terada^{lvi} describe un paciente tratado con trombolisis y angioplastia en forma no exitosa, con flujo residual francamente disminuido [Tabla 8 PAC47]. Este caso demuestra que independientemente de la etiología de la trombosis, el resultado de la angioplastia no depende de la presencia de lesiones coronarias subyacentes.

Otras trombofilias también se ven asociadas a la trombosis simultánea, como es el caso de un paciente de 22 años con déficit de antitrombina III, presentado por Chung-Ming y col^{lvii}, que en contexto de ejercicio intercorre con trombosis aguda oclusiva de CD y DA [Tabla 8 PAC51]. La deficiencia congénita de este factor es un trastorno autosómico dominante, que lleva a un aumento del riesgo de trombosis venosa y arterial en adultos jóvenes.

Siguiendo la línea de estados de hipercoagulabilidad, Ikeda postula un estado protrombótico en pacientes diabéticos con flujo coronario reducido^{lviii}. Asimismo, la trombosis múltiple también se observa en pacientes cuyo único factor desencadenante es el etilismo^{lxviii, lxxxii}. El consumo de alcohol en grandes cantidades está bien relacionado con el desarrollo de enfermedad coronaria, ya sea por su efecto procoagulante y agregante plaquetario o exacerbando otros factores de riesgo como la hipertensión arterial y la dislipemia^{lxviii}.

Durante la fase aguda del IAM hay un estado de hipercoagulabilidad generalizada, que puede beneficiar la propagación del trombo tanto en forma anterógrada como retrógrada. Cuando la trombosis es sobre la DA antes o después de la bifurcación donde raze la circunfleja o las diagonales, puede propagarse y ocluir un mismo accidente de placa dos arterias en forma simultánea. Este mecanismo es señalado por algunos autores como probable causa del cuadro^{liv, xxvi}.

g. Disección coronaria

La disección coronaria por un accidente de placa índice con extensión trombótica hacia arterias no responsables, se asoció a infarto por trombosis de múltiples vasos en estudios angiográficos^{lviii} y anatomopatológicos^{lix}. Zupan^{lx} evidenció trombosis de DA y CX a causa de disección del TCI que se extendió a sus ramas. Asimismo, la disección múltiple también se documentó en un estudio de Basso y col^{lxi}. Evidenció disección de las arterias descendente anterior y la circunfleja en forma simultánea en una paciente de 48 años que le provocó un infarto extenso y muerte súbita.

h. Embolia coronaria

Generalmente se acepta que los trombos coronarios son producidos in situ, por los mecanismos antes propuestos, sin embargo, la embolia coronaria esta descripta y la fuente más común son las válvulas cardíacas. Históricamente, la embolia séptica de la endocarditis infecciosa han sido la principal causa, pero con el desarrollo de antibióticos eficaces, actualmente los casos de embolia coronaria son causados por trombos en las válvulas protésicas no infectadas. Se describieron una decena de reportes de casos de embolia coronaria múltiple. Roxas describe un hombre con endocarditis aórtica que intercorre con SCACEST por oclusión trombótica, probablemente embolica, de la descendente anterior y la descendente posterior de forma simultánea^{lxi}. Takenaka y col^{lxii} demostraron múltiples embolias en la circulación izquierda en una paciente con fibrilación auricular y enfermedad valvular reumática que requirió angioplastia de rescate luego de una trombolisis fallida. En busca de un tratamiento eficaz, este autor considera que la eficacia del trombolítico depende del tiempo de evolución del cuadro y muchas veces la angioplastia con balón puede ayudar a restituir el flujo coronario a pesar de no evidenciar lesiones coronarias subyacentes. Otros casos de embolia coronaria por trombos intracardiacos fueron descritos por Kai^{lxiii} y Lanza^{lxiv}.

Otras fuentes embolicas son los tumores cardíacos, especialmente los implantados sobre las válvulas, las embolias cálcicas de estenosis aórtica degenerativa y embolia cuerpo extraño como una complicación de angioplastia. Además, la embolia paradójica a través de un shunt intracardiaco por una comunicación interauricular debe ser considerada en pacientes que carecen de factores de riesgo para enfermedad coronaria. En este sentido, se debería practicar un ecocardiograma de burbuja para descartar esta patología en todo paciente con evidencia angiográfica de trombosis aguda de múltiples vasos^{lxxxv}.

En conclusión, la oclusión simultánea secundaria a la ruptura de varias placas inestables sería consecuencia de un estado protrombótico y de inflamación sistémica como principal responsables acompañados de muchos otros factores citados en la literatura:

- El estrés (por la secreción de catecolaminas y por la acción del tono simpático)
- La diabetes, por la disfunción endotelial y el efecto protrombótico de la hiperglucemia observado en estos pacientes^{liii, lxxvii}.
- Vasoespasmo primario o secundario a la exposición del subendotelio luego del accidente de placa^{li, lxxv}.
- Hipercoagulabilidad primaria^{lv, liv} o por efecto protrombótico por el IAM en curso.
- Hipotensión prolongada con reducción del flujo coronario e hipoperfusión de otras arterias coronarias y promoviendo nuevos trombos.

i. Tabaquismo

El tabaquismo es un factor de riesgo para infarto de miocardio en toda la población, especialmente entre los varones jóvenes^{lxxxiii}. Los fumadores habituales tienen reducción de los niveles de la Prostaglandina I_2 coronaria que disminuye la capacidad de vasodilatación coronaria predisponiendo al vasoespasmo. En un subestudio del CASS, se reportó que los pacientes jóvenes con infarto, son en mayor proporción tabaquistas comparados con los más adultos. Asimismo los jóvenes tienen mayor proporción de infarto con coronarias angiográficamente normales, donde el vasoespasmo es uno de los mecanismos implicados^{lxvi}. Esto es tan así, que hay reporte de casos de pacientes jóvenes fumadores con espasmo multivaso que desarrollaron trombosis e infarto de múltiples vasos^{li}. Como se comentó previamente, Arbustini y col²⁹ evidenciaron trombosis coronaria sin solución de continuidad en la placa aterosclerótica en un estudio anatomopatológico donde las mujeres tabaquistas era el grupo más afectado. El factor de riesgo que se repite en la mayoría de las series de esta patología es el tabaquismo severo, y el estado inflamatorio persistente que provoca explica el desarrollo de trombosis múltiple. En este sentido Suzuki y col^{lxvii} demostraron oclusión de la DA y CD en forma simultánea en un paciente tabaquista severo **[Tabla 8 PAC48]**. Serrano y col^{lxviii} en Brasil, también describieron trombosis múltiple en un paciente joven, tabaquista sin lesión aterosclerótica residual **[Tabla 8 PAC25]**. El autor sugiere que la hipercoagulabilidad, el espasmo en múltiples vasos, o tal vez accidente de placa en forma simultánea como mecanismos probables.

j. Neoplasias

Las células malignas pueden inducir la activación plaquetaria, con formación de agregados plaquetarios, que facilitan la formación de trombos. La activación de la cascada de la coagulación por sustancias procoagulantes liberadas de las células tumorales son elementos que participan también en la tendencia trombótica. En la revisión de Pollak^{lxxxix}, el cáncer era la entidad más asociada a la trombosis múltiple entre los pacientes de edad avanzada **[Tabla 8 PAC 8,14,22]**. Selvanayagam y col^{lxix} publicaron el caso de un paciente joven con antecedentes de cáncer que sufrió trombosis oclusiva de DA y CX, evolucionando favorablemente con tratamiento trombolítico a pesar del estado de shock cardiogénico **[Tabla 8 PAC55]**.

k. Consumo de cocaína y otros simpaticomiméticos

En una revisión que realizada sobre aspectos de la cardiotoxicidad por cocaína^{lxxx}, se evidenció que el SCA es la patología cardíaca más común asociada al uso de la cocaína y puede ocurrir con todas las vías de consumo. El aumento del consumo miocárdico de oxígeno es secundario a las acciones simpaticomiméticas de la cocaína, que elevan el inotropismo, la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica. Esta combinación puede generar isquemia en los pacientes con estenosis coronarias significativas (>70%), sin embargo, la mayoría de los pacientes

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard
cocainómanos jóvenes no tienen enfermedad coronaria angiográficamente significativa^{lxx}. Los mecanismos involucrados son múltiples y se destaca:

- Vasoconstricción epicárdica: El mecanismo de vasoconstricción coronaria inducida por cocaína se debería fundamentalmente a una estimulación de los receptores α_1 -adrenérgicos sobre el músculo liso, a un aumento de producción de endotelina-1, y a una menor disponibilidad de óxido nítrico.
- Afección microvascular: Kelly y col^{lxxi} demostraron en 59 pacientes cocainómanos sin infarto, sin lesiones coronarias significativas y sin vasoespasmos, una marcada disminución de la velocidad de flujo coronario (medidos por el conteo de cuadros TIMI) con respecto al grupo control. Esto indicaría un aumento de la resistencia al flujo coronario a nivel microvascular, mecanismo postulado como responsable del deterioro de la función ventricular y del desarrollo de miocardiopatía dilatada por cocaína.
- Finalmente, la cocaína se asocia a trombosis y aterosclerosis acelerada. La mayoría de los pacientes con infarto relacionado con la cocaína, son jóvenes, hombres y tabaquistas, pero sin otros factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, y trombosis. Este aspecto demográfico coincide con la población de los casos de trombosis simultánea. La cocaína induce trombosis coronaria al estimular la activación y agregación plaquetaria y la generación de proteína C reactiva, fibrinógeno, factor de Von Willebrand e inhibidor del activador del plasminógeno. In vitro, la cocaína puede aumentar la agregabilidad plaquetaria y potenciar la producción de tromboxano, promoviendo la formación de trombos.

Asociado al consumo de drogas, varios son los autores que describen su asociación con la trombosis múltiple. Stenberg y col^{lxxii}, presentaron en 1989 uno de los primeros casos de trombosis múltiple asociada al consumo de cocaína, en un paciente joven, sin factores de riesgo **[Tabla 8 PAC 39]**. También en relación a drogas, Meltzer y col^{lxxiii} aportaron con su paciente joven cocainómano que recibió ATC primaria a múltiples vasos luego de evidenciar oclusión aguda de dos arterias coronarias mayores **[Tabla 8 PAC40]**. Lan y col^{lxxiv} reportaron un caso secundario al consumo de anfetaminas, en un paciente joven y tabaquista. Fue tratado exitosamente con tromboaspiración y ATC con stent, sin embargo el paciente murió en la unidad coronaria días más tarde consecuencia de las complicaciones del IAM **[Tabla 8 PAC31]**.

I. Infección por HIV

El desarrollo de isquemia miocárdica concomitantemente con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) ha sido descrita en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral debido a las anormalidades que provoca en los valores de lípidos sanguíneos. No obstante, existe aterogénesis acelerada en pacientes que no reciben tratamiento antirretroviral, probablemente secundario a citoquinas procoagulantes y mecanismos de apoptosis endotelial mediados por el virus. Pollak^{xxxix} en su revisión evidenció dos casos de pacientes jóvenes con trombosis múltiple asociado a HIV **[Tabla 8 PAC 10,15]**.

13. ¿Cuáles son las implicancias del hallazgo de múltiples trombos coronarios en pacientes cursando un IAM ?

En primer lugar, la participación simultánea de múltiples vasos coronarios en el contexto IAM resulta en daño potencial a extensas zonas de miocardio. Es un cuadro de mal pronóstico clínico, con una sincronización peligrosa donde se compromete hasta un 80% de la perfusión del ventrículo izquierdo. Pese a esto, la dominancia contralateral, la presencia de circulación colateral y la reperfusión precoz y exitosa, son variables cruciales para amortiguar este cuadro tan grave. Asimismo, el tiempo de instalación del cuadro y la diferencia horaria entre ambas oclusiones, seguramente deben ser variables adicionales difíciles de demostrar. Aunque una serie^{xxxvii} habla de una gran proporción de pacientes con enfermedad coronaria previa, otros autores^{xxxix, xl}^{xii} y esta revisión muestran que solo una porción mínima de estos pacientes tenían antecedentes coronarios. Esto cobra importancia dado que la presencia de circulación colateral como resultado de una obstrucción crónica puede solapar el cuadro.

a. Complicaciones eléctricas y mecánicas relacionadas con el infarto.

A pesar de los atenuantes comentados, tanto las complicaciones eléctricas como mecánicas relacionadas con el infarto son frecuentes. El shock cardiogénico es una condición frecuente en este tipo de cuadros y aunque las cifras varían de una serie a otra se estima entre un 28% al 41%. En esta revisión la incidencia de shock fue del 43%. Garcia Cantu^{lxxv}, Bennanni^{lxxvi} y Araszkievicz^{lxxvii} entre otros, publicaron casos de pacientes en shock cardiogénico por trombosis simultánea tratados exitosamente con ATC primaria con stent a ambas arterias [Tabla 8 PAC27,34,38]. Frecuentemente estos pacientes requieren asistencia ventricular por BCIAo o membrana extracorpórea (ECMO) como es el caso presentado por Sia y col^{lxxviii} [Tabla 8 PAC42]. En el IAM por trombosis múltiple, como en el infarto donde hay solo una arteria responsable, el shock cardiogénico es la complicación mecánica más frecuente. No obstante, otras complicaciones mecánicas pueden suceder y ser causa de muerte súbita en estos pacientes. Okuyama y col^{lxxix} describieron un caso que se complica con ruptura cardíaca externa, taponamiento cardíaco y es tratado exitosamente con angioplastia y cirugía [Tabla 8 PAC30].

Asimismo las complicaciones arrítmicas por isquemia extensa del sistema de conducción pueden presentarse. Derian y col^{lxxx} reportaron el caso de una paciente añosa con insuficiencia renal crónica que desarrolló shock y complicaciones eléctricas luego de la oclusión simultánea de la CD y CX [Tabla 8 PAC37].

14. Compromiso de más de dos arterias epicárdicas.

Finalmente, se destacan dos casos trombosis múltiple, esta vez por compromiso de tres arterias epicárdicas mayores. El primero descrito por Hansen^{lxxxi} en Dinamarca [Tabla 8 PAC53], presenta el caso de un paciente tabaquista de 47 años sin antecedentes previos que ingresa por dolor precordial asociado a injuria inferior en el ECG y clínica de shock cardiogénico. La angiografía mostraba oclusión trombótica de

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard las tres arterias epicárdicas (**FIGURA 9**) y el ecocardiograma evidenciaba un miocardio prácticamente inmóvil, evolucionando con actividad eléctrica sin pulso que le provoca la muerte. En la anatomía patológica, solo se evidenció una pequeña secuela septal, lo que asegura la naturaleza aguda de las oclusiones trombóticas. Similar caso de trombosis triple de la CD, Cx y DA fue el reportado en Brasil por Pamplona y col^{lxxxii} en un paciente tabaquista y etilista severo [**Tabla 8 PAC52**]. Se descartaron fuentes embolígenas y se sospechó de rotura de múltiples placas en forma simultánea como mecanismo probable.

15. Tratamiento de la trombosis multivaso.

a. El papel de la angioplastia y la fibrinólisis.

Independientemente de causa asociada, la multiplicidad trombótica revela la naturaleza difusa de una enfermedad sistémica que requiere un tratamiento sistémico. Falk plantea que en los infartos donde una arteria es responsable pero existen múltiples lesiones complejas, se debería plantear la "neutralización" con ATC a estas lesiones en riesgo de evolucionar hacia la angina inestable a corto plazo^{xxvi}. Quizá esta terapéutica también evite la progresión hacia la trombosis oclusiva total de estas lesiones y mejore el pronóstico a largo plazo. De todas formas, la angioplastia a múltiples vasos es un tema muy controvertido y no hay consenso en que se debe hacer con las lesiones residuales, más allá de un tratamiento antiagregante y antiinflamatorio agresivo.

Cuando el cuadro está instalado, debemos ofrecer una estrategia de reperfusión de urgencia. En el infarto donde una sola arteria es la responsable, la angioplastia de la arteria responsable del IAM, es la terapéutica recomendada por las guías internacionales^{lxxxiii}. Sin embargo en los casos de trombosis múltiple no existe una estrategia establecida por la escasez de evidencia. Un enfoque invasivo puede ser necesario para obtener la reperfusión rápida, completa y sostenida de las arterias implicadas en el cuadro. La angioplastia primaria, es crucial para salvar miocardio y preservar la función ventricular izquierda principalmente en este cuadro.

La cinecoronariografía es la única circunstancia donde la trombosis múltiple puede ser documentada ya que permite la visualización directa de las características angiográficas de una oclusión reciente, y lo que es más importante permite la evaluación inmediata de los efectos clínicos y electrocardiográficos de la reperfusión que valide el caso como trombosis aguda múltiple. Por este motivo aunque la mayoría de los casos se realizó ATC primaria o de rescate quizá exista un subdiagnóstico del cuadro en pacientes que presentaron trombolisis espontánea o farmacológica, evidenciando en la angiografía más de una placa complicada pero sin trombo oclusivo. Como prueba de ello, Auer y col^{lxxxiv} reportaron el caso de un paciente con dolor precordial subintrante asociado a ECG con injuria inferior y anterior evidenciándose trombosis, esta vez no oclusiva y flujo reducido TIMI II en ambas arterias. [**Tabla 8 PAC44**].

De todas maneras ambas estrategias (ATC primaria o fibrinólisis) no son mutuamente excluyentes. Tigen y col^{lxxxv} presentaron el caso de un paciente joven, [**Tabla 8 PAC23**] sin antecedentes que desarrolla trombosis múltiple. Además de tromboaspiración, se realizó ATC primaria con stent a la DA, e infusión de trombolíticos a un gran ramo diagonal por imposibilidad técnica. Solo de esta manera se logró revertir el cuadro anginoso y normalización del segmento ST en el ECG.

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

Aparte de la angioplastia como método de reperfusión, estos pacientes con alta carga trombótica se ven particularmente beneficiados si se logra reducir la embolia trombótica distal. La obstrucción microvascular, causada por embolización de material de la placa ateromatosa y partículas trombóticas, causa una reducción de la perfusión miocárdica y se asocia a un aumento del tamaño del infarto y de la mortalidad. En este sentido, se han desarrollado diversos dispositivos para proteger la microcirculación. Varios casos de trombosis múltiple presentados usaron tromboaspiración, independientemente si hubo tratamiento de la arteria con angioplastia^{54,91,92} Turgeman y col^{lxviii} presentó un caso que fue tratado exitosamente con angioplastia con balón y tromboaspiración. Tigen^{lxxxv} uso la tromboaspiración con rescate de trombo rojo en otro caso de trombosis de múltiples vasos (**FIGURA 8**). Song y col^{lxxxvi} en un paciente adulto joven sin factores de riesgo observaron trombosis en DA y CX sin lesiones ateroscleróticas subyacentes en donde la tromboaspiración fue suficiente para recuperar flujo y revertir el cuadro [**Tabla 8 PAC54**].

b. Tratamiento farmacológico coadyuvante.

Parte de los beneficios cardioprotectores de la aspirina y de las estatinas están mediados por sus efectos antiinflamatorios a nivel sistémico. Está bien demostrado que estas intervenciones destinadas a estabilizar y reducir el estado inflamatorio constante de las placas inestables, reduciría la progresión aterosclerótica previniendo cuadros tan graves como la trombosis múltiple. Esta estrategia beneficiaría más a pacientes con múltiples factores de riesgo mal controlados, especialmente el tabaquismo, que es la población más propensa a esta grave sincronización, según vimos.

El tratamiento coadyuvante con betabloqueantes y vasodilatadores debe ser el máximo tolerado y el recomendado por las guías de infarto para evitar la recurrencia isquémica y prolongar la sobrevida en estos pacientes con altas chances de progresar hacia el deterioro de la función cardíaca^{lxxxiii}.

Los inhibidores de glicoproteína IIb-IIIa vía endovenosa son útiles en la prevención de formación de trombos durante la intervención coronaria percutánea, y son recomendación clase I de las últimas guías en los pacientes con SCACEST previa a la realización de la ATC^{lxxxiii}. Aunque sin evidencia por la escasez de casos reportados, esta medicación puede dar más beneficio en estos casos donde hay un “microclima” protrombótico aumentado, según vimos. Sin embargo, estos fármacos sumado a la aspirina, tienopiridinas y heparinas usadas como adyuvante para la reperfusión, aumentan las chances de complicaciones hemorrágicas que pueden complicar aún más un escenario ya de por sí de mal pronóstico.

c. Prevención.

La elevada tasa de trombosis coronaria múltiple subdiagnosticada y demostrada en estudios anatomopatológicos, habla de la naturaleza progresiva de la aterosclerosis coronaria, alarmando sobre la necesidad de una estrategia preventiva agresiva en pacientes con factores de riesgo para que este cuadro se manifieste.

Se debe hacer hincapié en el control de los factores de riesgo cardiovasculares, principalmente en la cesación tabáquica, ya que como vimos es la condición asociada más reportada, especialmente en pacientes jóvenes. Asimismo el control de la

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard
hipertensión y los niveles de lípidos, son estrategias fundamentales en prevención primaria.

Respecto a las estrategias antiaterogénicas en prevención primaria, un metaanálisis de 26 ensayos clínicos demostró que, cuanto mayor es la reducción del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), menor es la incidencia de infarto, revascularización e ictus, subrayando la superioridad de los regímenes hipolipemiantes agresivos en prevención cardiovascular^{Jxxxvii}. Estos pacientes, donde se supone el riesgo cardiovascular es máximo por la alta presencia de factores de riesgo, especialmente el tabaquismo y la dislipemia, una estrategia hipolipemiante agresiva como prevención primaria alejaría la chance de aparición de estos cuadros tan graves. Además evitaría la recurrencia isquémica en pacientes que sobrevivieron a un cuadro tan grave, disminuyendo el riesgo de reinfarto y desarrollo de insuficiencia cardíaca.

16. Conclusiones finales.

Clásicamente cuando se realiza la ATC primaria en contexto de un SCACEST, es relativamente común encontrar dos arterias ocluidas y generalmente se le otorga a una de ellas la responsabilidad del cuadro agudo. La otra arteria corresponde, en la mayoría de los casos, a una oclusión vieja, que se correlacionará con el antecedente previo y la presencia de una secuela por ECG. Angiográficamente, la presencia de una disección de la íntima, defectos de relleno, o imagen de trombo sugiere oclusión trombótica aguda y es crucial para la identificación del vaso causante.

Luego del accidente de placa índice, se desarrolla un estado protrombótico e inflamatorio sistémico, que extendido a través de la vasculatura coronaria dispara la ruptura de placas propensas. Esta condición en algunos pacientes predispuestos puede llevar a un cuadro grave como es la trombosis múltiple.

La tasa sorprendentemente alta de trombosis coronaria múltiple en los estudios anatomopatológicos de pacientes que mueren por IAM, puede proporcionar pistas sobre la naturaleza de la progresión de la aterosclerosis coronaria. El cardiólogo está viendo sólo la punta del iceberg con un cuadro grave, potencialmente fatal y lo que realmente esconden en la mayoría de los casos, es un compromiso aterosclerótico difuso conocido como pancoronariopatía, con múltiples placas complicadas. Este es un cuadro crítico y tiene consecuencias fatales tanto en el cuadro agudo como en el pronóstico alejado.

Se debe considerar la posibilidad de infarto multivaso especialmente en pacientes donde se evidencia elevación del segmento ST persistente en diferentes territorios amenazados, y que no mejora clínicamente o electrocardiográficamente, incluso después de restaurar el flujo al vaso que se presume "culpable".

La trombosis aguda múltiple es un cuadro heterogéneo donde se superponen mecanismos y causas asociadas, por tal motivo, es difícil sacar conclusiones definitivas. El compromiso inflamatorio panvascular explica la mayor parte de los casos, y desentrañar los mecanismos íntimos de este cuadro nos llevará a encontrar respuestas no aclaradas de la enfermedad coronaria.

17. Figuras y tablas

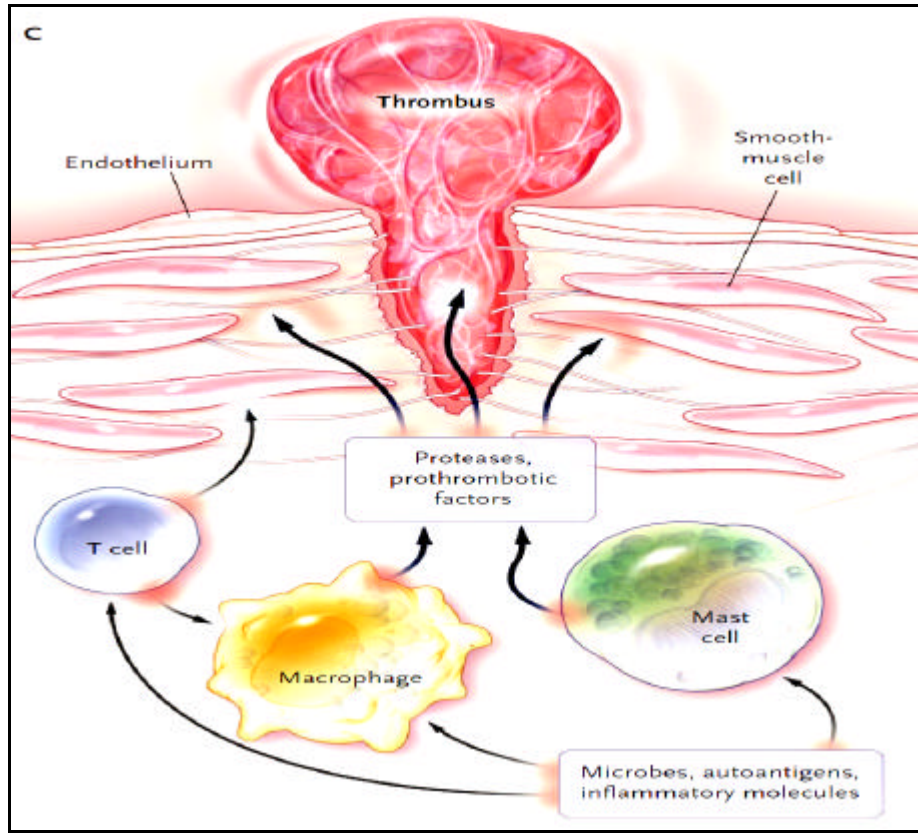


Figura 1- Ilustración de las consecuencias de la activación de las células inmunes en una placa coronaria. Varias moléculas inflamatorias pueden activar células T, macrófagos y los mastocitos, que promueven la secreción de citoquinas inflamatorias (ej. interferón y TNF) que reducen la estabilidad de la placa. También se liberan metaloproteinasas y proteasas de cisteína, que atacan directamente al colágeno y otros componentes de la matriz del tejido. Estas células también pueden producir factores protrombóticos y procoagulantes que precipitan directamente la formación de trombos en el sitio de ruptura de la placa. **Tomado de Hansson y col.**

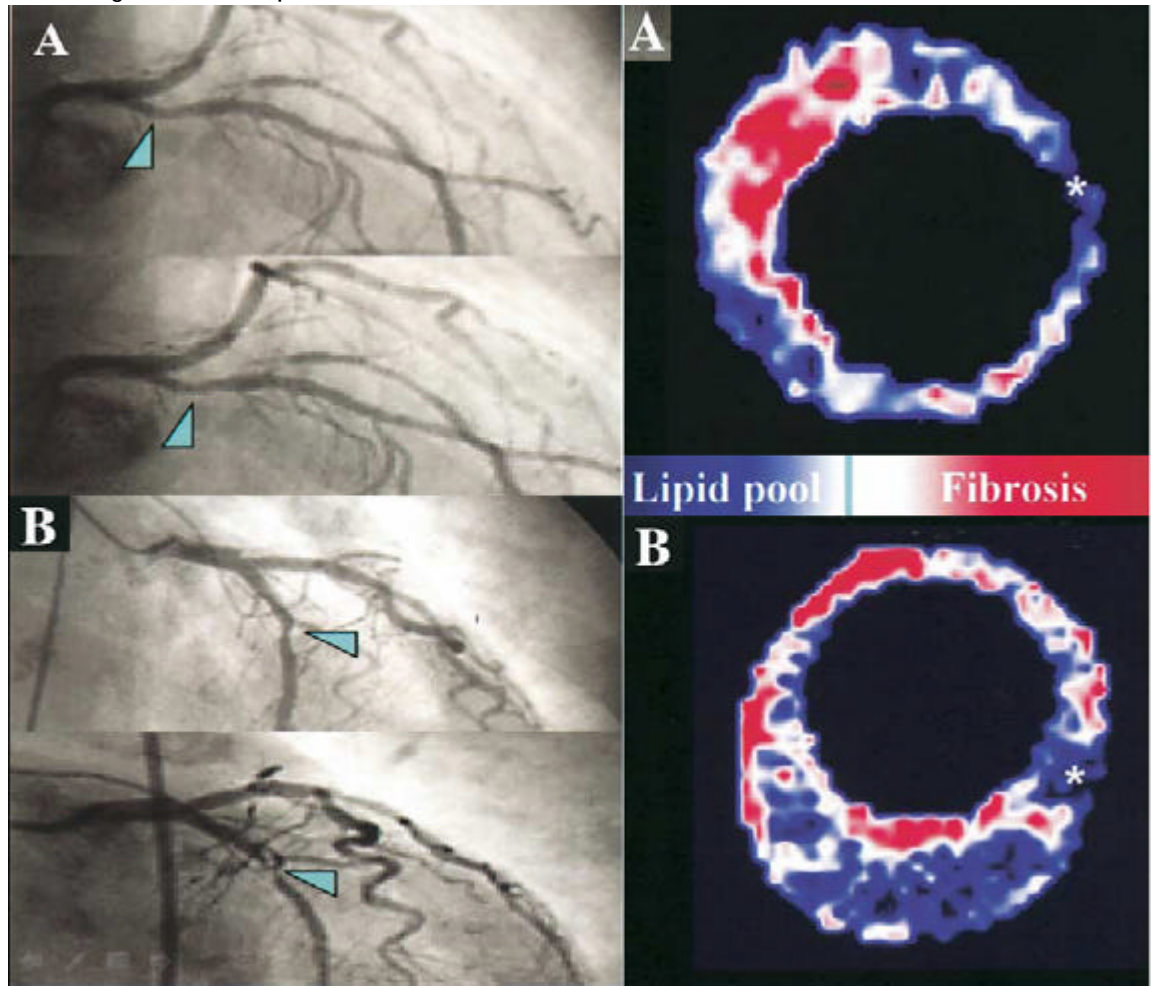


Figura 2 Obsérvese la angiografía de una lesión no responsable de un síndrome coronario en el seguimiento (A), como con el IB-IVUS de imágenes de coordenadas cartesianas, se evidencia que la placa está formada principalmente por tejido fibrótico (tonos rojos o blancos). En la angiografía de una lesión vulnerable que luego se complicó (B), las imágenes muestran un placa formada principalmente por lípidos (tonos azules) con poco tejido fibrótico, y zonas de ausencia de cápsula fibrosa (*). **Tomado y modificado de Sano y col.**

	Placas vulnerables (n:10)	Placas estables (n: 143)	p
Área del vaso mm ²	13.9 +/- 2.0	14.2 +/-3.5	0.72
Area luminal mm ²	6.1 +/-1.2	6.7 +/-2.0	0.31
Area de la placa	8.0 +/-2.0	7.5 +/- 2.4	0.41
Carga de la placa en %	60+/-9	52+/-9	0.014
Diametro estenotico %	35 +/-7	31+/-7	0.10
Area de la estenosis	57+/-8	52+/-9	0.09
Tasa de Excetricidad	0,7+/-0,10	0,55+/-0,7	0.013
Índice de remodelado	1,30+/-0,08	1,16+/-0,16	0.013
Área fibrótica (%)	23+/-6	47+/-14	<0,0001
Área Lipídica (%)	72+/-10	50+/-16	<0,0001

Tabla 1. Características basales en IVUS comparando placas vulnerables y placas estables. Obsérvese los factores que influyen en la vulnerabilidad de la placa. Existe una relación inversa entre el área fibrótica y el área lipídica y su relación con el tipo de placa. **Tomado y modificado de Sano y col.**

PREDICTORES DE COMPLICACIÓN	Hazard Ratio (95%IC)	P
Predictores de eventos en el paciente		
Diabetes insulino-requiriente	3.32 (1.43–7.72)	0.005
Intervención coronaria percutánea previa	2.03 (1.15–3.59)	0.02
Predictores de eventos en cada lesión aterosclerótica		
Carga lipídica de la placa =70%	5.03(2.51–10.11)	<0.001
Ateroma de cápsula fina	3.35 (1.77–6.36)	<0.001
Area luminal mínima =4.0 mm2	3.21 (1.61–6.42)	0.001

Tabla 2-Factores independientes de eventos adversos cardiovasculares mayores relacionados con lesiones no responsables durante el seguimiento. Eventos adversos cardiovasculares: compuesto de muerte por causas cardíacas, paro cardíaco, infarto agudo de miocardio, y rehospitalización por angina inestable. **Tomado y modificado de Stone y col.**

Tabla 3

	IRA Segments of AMI Group N = 217 CS (%)	Non-IRA Segments of AMI Group N = 327 CS (%)
Culprit plaques with thrombosis	16 (7.4)	0
Associated with cap rupture	14 (6.4)	0
Associated with cap erosion	2 (0.9)	0
Vulnerable plaques	36 (16.6)	73 (22.3)
Thin fibrous-cap atheromata	15 (6.9)	16 (4.9)
Superficial calcified nodule	8 (3.7)	23 (7.0)
Plaques with stenosis >90%	13 (6.0)	34 (10.4)
Stable plaques	165 (76.0)	254 (77.7)
Inflammatory infiltrate* (cells × mm ² , mean ± SEM)	128.7 ± 13.0†	119.7 ± 14.6†

Figura 3

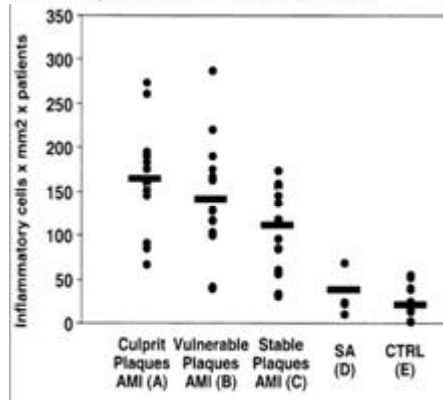
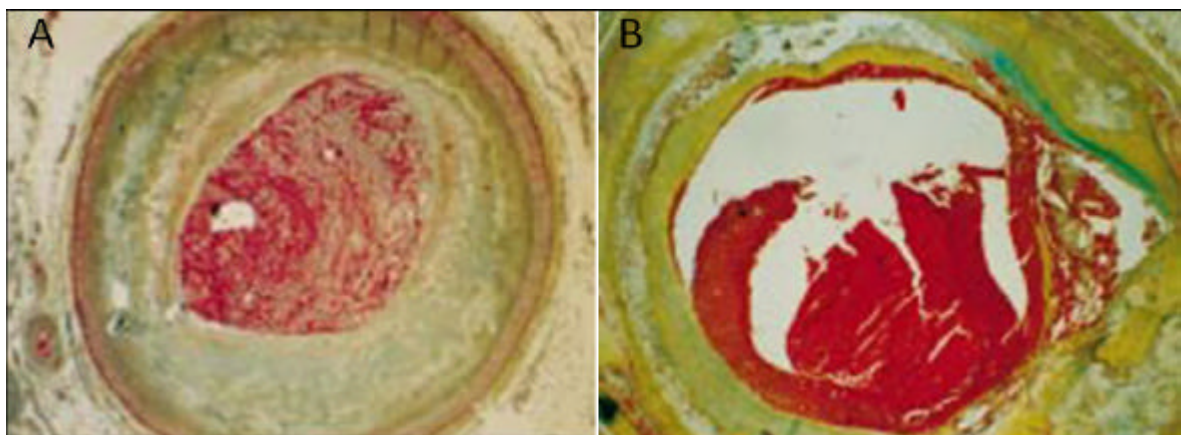


Tabla 3. Distribución del infiltrado inflamatorio en los distintos tipos de placas. No se evidencian diferencias entre los segmentos de las arterias responsables (IRA) y no responsables (Non-IRA) del infarto (AMI) con respecto a la presencia de placas vulnerables y estables. Asimismo no hubo diferencias con respecto a la presencia del infiltrado inflamatorio entre ambos grupos. († p=0,41). **Figura 3.** Durante el IAM (A-B-C) todas las placas poseen mayor inflamación comparados con los pacientes con angina estable (D) y los pacientes control (E). Tanto las placas vulnerables y las responsables en el grupo de IAM mostraron mayor infiltrado inflamatorio en comparación con las observadas en placas estables del mismo grupo. (A vs C: p 0,006; B frente a C: p 0,04). **Tomado de Mauriello y col.**



Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

Figura 4. (A) Placa erosionada: el trombo excede los límites de la placa y no hay evidencia de la continuidad entre trombo y el núcleo necrótico de placa. **(B) Placa rota:** Ulceración y hemorragia típica de una placa con cápsula rota y trombo luminal. **Tomado y modificado de Arbustini y col.**

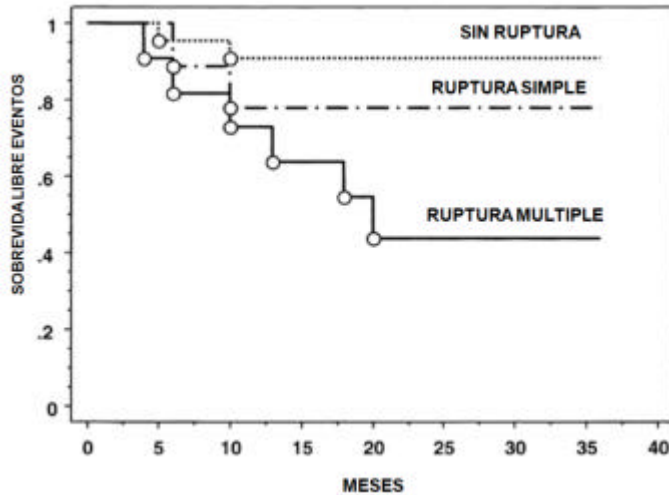


Figura 5. Curva de sobrevida libre de eventos Kaplan Meyer en 45 pacientes cursando un IAM, según el número de rupturas de placas ateroscleróticas. Se evidencia peor pronóstico en aquellos pacientes con ruptura de múltiples placas en el seguimiento a dos años ($p=0,01$) comparados con pacientes con ruptura simple e individuos control. **Tomado y modificado de Tanaka y col.**

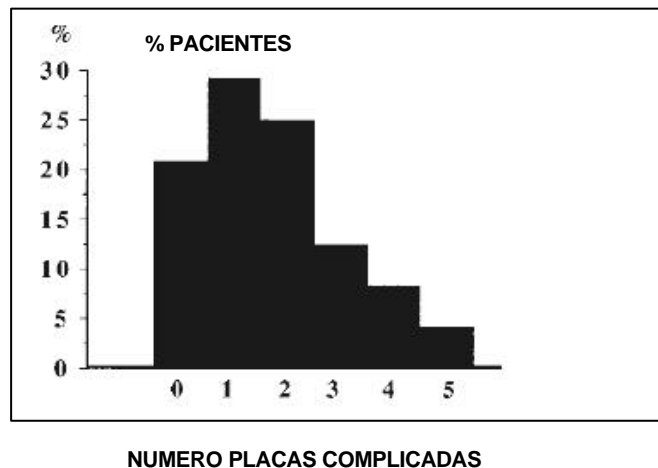


Figura 6. Frecuencia de placas complicadas distintas a la arteria responsable de un primer SCA. Como es evidente, solo el 20% de los pacientes presentaban como única lesión complicada la placa de la arteria responsable. **Tomado y modificado de Rioful y col.**

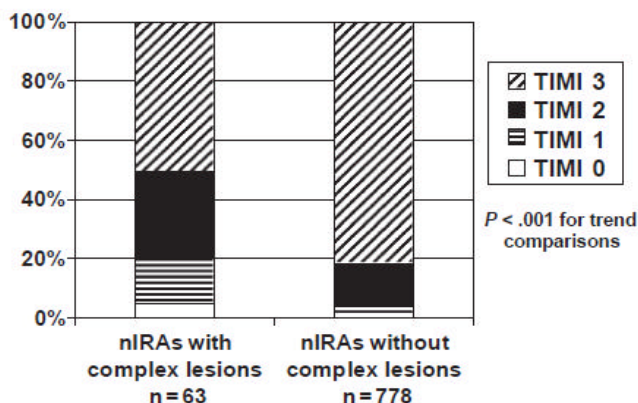


Figura 7. Comparación entre el flujo TIMI en pacientes con y sin lesiones complejas de las arterias no relacionadas con el infarto. Obsérvese menor flujo TIMI 3 en pacientes con lesiones complejas (50,8 vs 81,5%, $P0,001$). **Tomado y modificado de Kim y col**

Autor	Población	Vasos estudiados	Inclusión	Tratamiento	Modalidad	Frecuencia de lesiones complejas no culpables del cuadro
Goldstein y col.	253 STEMI	Responsables y no responsables	Pacientes Consecutivos	ATC	Angiografía	39.5 % de los pacientes
Asakura y col.	20 STEMI o NSTEMI	Responsables y no responsables	Candidatos a CCG	Mixto	Angiografía	No presentado
Rioufol y col.	9 STEMI 15 NSTEMI	Responsables y no responsables	Candidatos a IVUS	ATC	Angiografía + IVUS	41.5 % de las lesiones no responsables
Kotani y col.	16 STEMI 22 NSTEMI	Responsables y no responsables	Pacientes Consecutivos	Mixto	IVUS	No presentado
Van Belle y col.	40 STEMI 16 NSTEMI	Solo responsables	Candidatos a CCG	Trombolisis	Angiografía	No presentado
Kim y col.	439 STEMI	Solo no responsables	Candidatos a trombólisis	Trombolisis	Angiografía	16.7 % de los pacientes

Tabla 4. Autores de estudios que investigaron lesiones complejas en arterias no culpables del IAM. NSTEMI: IAM sin elevación del ST; STEMI: IAM con elevación del ST P; ATC: angioplastia; IVUS: ultrasonido intravascular. CCG: cinecoronariografía. **Tomado de Kim y col.**

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

Summary of baseline patient characteristics				Electrocardiographic and angiographic findings			
Characteristic	Original Series (n = 18)	Previously Reported (n = 29)	Total Case Series (n = 47)	Finding	Original Series (n = 18)	Previously Reported (n = 29)	Total Case Series (n = 47)
Gender				Electrocardiographic findings			
Male	16 (89%)	24 (83%)	40 (85%)	Location of ST elevation			
Female	2 (11%)	5 (17%)	7 (15%)	Inferior	7 (39%)	7 (24%)	14 (30%)
Age (years)	57 ± 13	54 ± 15	54 ± 14	Anterior	5 (28%)	1 (3%)	6 (13%)
Race/ethnicity				Lateral	0	1 (3%)	1 (2%)
White	11 (61%)	1 (3%)	12 (26%)	Inferior, anterior	1 (6%)	8 (28%)	9 (19%)
Black	2 (11%)	NR	2 (4%)	Inferior, lateral	0	3 (10%)	3 (6%)
Hispanic	4 (22%)	1 (3%)	5 (11%)	Anterior, lateral	1 (6%)	6 (21%)	7 (15%)
Japanese	0	9 (31%)	9 (19%)	Inferior, posterior	3 (17%)	0	3 (6%)
Chinese	0	1 (3%)	1 (2%)	Anterior, inferior, lateral	0	1 (3%)	1 (2%)
Indian	1 (6%)	1 (3%)	2 (4%)	Anterior, inferior, posterior, lateral	1 (6%)	0	1 (2%)
NR	0	16 (55%)	16 (34%)	Hyperacute T waves	0	1 (3%)	1 (2%)
Hypertension	9 (50%)	6 (21%)	15 (32%)	Coronary angiographic findings			
Diabetes mellitus	3 (17%)	7 (24%)	10 (21%)	Acutely occluded arteries			
Tobacco use (current)	10 (56%)	13 (45%)	23 (49%)	RCA and LC	9 (50%)	4 (14%)	13 (28%)
Hypercholesterolemia	6 (33%)	2 (7%)	8 (17%)	RCA and LAD	5 (28%)	18 (62%)	23 (49%)
Family history of CAD	7 (39%)	5 (17%)	12 (26%)	LAD and LC	4 (22%)	3 (10%)	7 (15%)
History of CAD	6 (33%)	1 (3%)	7 (15%)	Left main and RCA	0	1 (3%)	1 (2%)
Previous MI	6 (33%)	1 (3%)	7 (15%)	Left main and ramus	0	1 (3%)	1 (2%)
Previous PCI	6 (33%)	1 (3%)	7 (15%)	RCA and ramus	0	1 (3%)	1 (2%)
Previous congestive heart failure	1 (6%)	0	1 (2%)	RCA, LAD, and LC	0	1 (3%)	1 (2%)
Cocaine use (current)	1 (6%)	1 (3%)	2 (4%)	Medications			
β blockers				β blockers	5 (28%)	NR	5 (11%)
ACE inhibitors				ACE inhibitors	2 (11%)	NR	2 (4%)
Nitrates				Nitrates	2 (11%)	NR	2 (4%)
Statins				Statins	5 (28%)	NR	5 (11%)
Aspirin				Aspirin	5 (28%)	NR	5 (11%)
Clopidogrel				Clopidogrel	1 (6%)	NR	1 (2%)
Insulin				Insulin	1 (6%)	NR	1 (2%)

Tabla 5. IAM por trombosis aguda de múltiples vasos. Características clínicas basales, datos electrocardiográficos y angiográficos de la serie de Pollak y col junto a 29 casos reportados anteriormente. En recuadro los datos de ambos grupos. **Tomado de Pollak y col.**

Characteristic	Original Series (n = 18)	Previously Reported (n = 29)	Total Case Series (n = 47)
Clinical severity on presentation			
Cardiogenic shock	5 (28%)	12 (41%)	17 (36%)
Ventricular arrhythmias	4 (22%)	7 (24%)	11 (23%)
Procedural details			
Intra-aortic balloon pump	4 (22%)	11 (38%)	15 (32%)
Balloon angioplasty ± stenting	16 (89%)	19 (66%)	35 (74%)
Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor used	12 (67%)	11 (38%)	23 (49%)
Intracoronary infusion of thrombolytic agent	0	6 (21%)	6 (13%)
Thrombectomy	0	3 (10%)	3 (6%)
In-hospital clinical outcomes			
Recurrent myocardial infarction	0	1 (3%)	1 (2%)
New congestive heart failure	1 (6%)	2 (7%)	3 (6%)
Bleeding	1 (6%)	0	1 (2%)
Stroke	1 (6%)	0	1 (2%)
Death	0	1 (3%)	1 (2%)

Tabla 6. Severidad clínica en la presentación y eventos adversos cardiacos mayores (MACE) de la serie original reportada por Pollak y de los casos reportados previamente. En recuadro se evidencia menor incidencia de shock cardiogénico, arritmias malignas y requerimiento de BCIAo en la serie original. **Tomado de Pollak y col**

Patients	Risk Factors	Arteries	Shock	Treatment
59W (1)	Essential thrombocytosis	LAD(t), RCA(TO)	No	Thrombolysis
32M (2)	Smoking	LAD(t), RCA(t)	No	Thrombolysis
58M (3)	DM, HTN, smoking	LAD(TO), RCA(TO)	Yes	Stents
50M (4)	Smoking, essential thrombocytosis	LM(t), RCA(TO)	No	Stent (RCA)
34M (5)	Smoking	LAD(TO), LCX(TO)	No	Angioplasty, thrombolysis
54M (6)	DM	LAD(TO), RCA(TO)	No	Stents
43M (7)	DM, HTN, smoking	LAD(t), RCA(t)	Yes	Stents
70M (7)	DM, HTN, smoking	LCx(t), RCA(t)	No	Stents
50M (7)	n.a.	Ramus(TO), RCA(t)	Yes	Stents
64W (7)	HTN	LAD(t), RCA(TO)	Yes	Thrombolysis, stents
63W (8)	Essential thrombocytosis	LAD(TO), RCA(t)	No	Thrombolysis, stents
33M (9)	DM, dyslipidemia, smoking	LAD(t), RCA(TO)	Yes	Stent (RCA), thrombolysis
50M (10)	Dyslipidemia, cocaine	LAD(TO), RCA(TO)	Yes	Stents
56M (11)	Smoking	LAD(TO), RCA(t)	No	Medical management
67W (12)	DM	LAD(t), RCA(TO)	Yes	Angioplasty, stent(RCA)
78M (12)	DM	LAD(TO), RCA(TO)	Yes	Stents
46M (13)	Dyslipidemia	LAD(TO), RCA(t)	No	Thrombectomy, stents
35M (13)	DM, HTN, smoking, FHx	LAD(TO), RCA(TO)	Yes	Stents
54W (14)	Essential thrombocytosis	LAD(t), LCX(t)	No	Medical management
63M (15)	FHx, HIT	LCx(t), RCA(t)	No	Aspiration thrombectomy
82W (16)	HTN	LCX(TO), RCA(TO)	Yes	Stents
44M (17)	Smoking	LAD(TO), RCA(t)	Yes	Angioplasty, thrombectomy
37M	HTN, smoking	LAD(t), RCA(t)	Yes	Stent (RCA)

M = man; W = woman; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; FHx = family history of coronary artery disease; LAD = left anterior descending; RCA = right coronary artery; LCx = left circumflex; t = thrombus; TO = total occlusion

Tabla 7. Obsérvese los 17 pacientes reportados según la búsqueda de Kaney y col, y en último lugar el caso reportado por el autor. En la segunda columna se destacan los factores de riesgo y comorbilidades asociadas de cada paciente. En las siguientes columnas se detallan las arterias comprometidas, la prevalencia de shock y el tratamiento instaurado en cada caso. **Tomado de Kaney y col.**

[PAC]	AUTOR	FRCV	EAC	VASOS	MAAGH	SHOCK	BCIAo	FV/TV	ELEV-ST	CK	TRATAMIENTO
[1] 43 M	GARBO	HTA - DBT	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	SI	NO	A	670	AAS/TICLOP/IIBIIa
[2] 70 M	GARBO	TQ-HTA-DBT	SI	CD - CX	TIPO 4	NO	NO	NO	I-P-L-BCRI	14143	AAS/TICLOP/IIBIIa
[3] 50 M	GARBO	S/D	SI	CD - CX	TIPO 4	NO	NO	SI	L	14923	AAS/TICLOP/IIBIIa
[4] 64 F	GARBO	HTA	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	SI	NO	A-I	7500	AAS/TICLOP/IIBIIa
[5] 32 M	POLLAK	-	NO	DA - CX	TIPO 2	SI	-	SI	A	-	-
[6] 43 M	POLLAK	-	SI	CD - CX	TIPO 4	NO	-	NO	A-I	-	-
[7] 48 M	POLLAK	-	NO	CD - CX	TIPO 4	NO	-	NO	I	-	-
[8] 49 M	POLLAK	-	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	-	NO	I	-	-
[9] 49 M	POLLAK	-	NO	CD - CX	TIPO 4	NO	-	NO	I	-	-
[10] 50 M	POLLAK	-	NO	DA - CX	TIPO 2	NO	-	NO	A - L	-	-
[11] 54 M	POLLAK	-	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	-	NO	A	-	-
[12] 57 M	POLLAK	-	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	-	SI	I-P-L-A	-	-
[13] 57 M	POLLAK	-	NO	DA - CX	TIPO 2	NO	-	NO	A	-	-

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

[14] 64 M	POLLAK	-	SI	CD - CX	TIPO 4	SI	-	SI	I	-	-
[15] 65 M	POLLAK	-	NO	DA - CX	TIPO 2	SI	-	NO	A	-	-
[16] 66 M	POLLAK	-	SI	CD - CX	TIPO 4	NO	-	NO	I-P	-	-
[17] 67 M	POLLAK	-	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	-	NO	A	-	-
[18] 71 M	POLLAK	-	SI	DA - CD	TIPO 3	NO	-	NO	I	-	-
[19] 73 M	POLLAK	-	SI	CD - CX	TIPO 4	SI	-	SI	I	-	-
[20] 85 M	POLLAK	-	SI	CD - CX	TIPO 4	NO	-	NO	I - P	-	-
[21] 49 M	POLLAK	-	NO	CD - CX	TIPO 4	NO	-	NO	I - P	-	-
[22] 70 F	POLLAK	-	NO	CD - CX	TIPO 4	NO	-	NO	I	-	-
[23] 32 M	TIGEN	NO	NO	DA - DX	TIPO 2	NO	NO	NO	A-L	-	AAS/IlbIIIa
[24] 54 F	HAMADA	NO	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	NO	NO	I	-	AAS/Ticlopl
[25] 35 M	SERRANO	TBQ	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	NO	NO	I - P - L	-	AAS
[26] 32 M	FEIT	HTA - DBT	SI	DA - CD	TIPO 3	NO	NO	NO	A-L	844	AAS/ACO
[27] 58 M	GARCIA	TQ-HTA-DBT	-	DA - CD	TIPO 3	SI	-	-	A - I	-	-
[28] 50 M	MICHAELS	TBQ	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	NO	NO	A - I	1848	AAS/Ticlopl/IlbIIIa
[29] 34 M	YOSHITOMI	TBQ	NO	DA - CX	TIPO 2	NO	SI	NO	A - L	3780	AAS/ISOSORBIDE
[30] 65 M	OKUYAMA	NO	-	DA - CD	TIPO 3	SI	NO	NO	I	3919	-
[31] 30 M	LAN	TBQ	NO	DA - CX	TIPO 2	SI	NO	NO	A - L - I	2157	AAS
[32] 39 M	MAAGH	TBQ	NO	DA - CX	TIPO 2	SI	SI	SI	A - L	3955	IlbIIIa
[33] 48 M	MAAGH	TBQ - HTA	NO	DA - CX	TIPO 2	SI	SI	NO	A - L	11436	IlbIIIa
[34] 64 M	MAAGH	HTA	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	NO	NO	I - P - L	3116	IlbIIIa
[35] 70 F	MAAGH	HTA-DBT-DLP	NO	DA - CX	TIPO 2	NO	NO	NO	I	1186	IlbIIIa
[36] 67 F	IKEDA	DBT - HTA	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	SI	NO	A - I	3214	-
[37] 78 M	IKEDA	DBT	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	SI	NO	I	2493	-
[38] 51 M	Araszkievicz	TBQ	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	SI	NO	A - I	1218	AAS/Clopi/IlbIIIa
[39] 38 M	STEMBERG	-	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	-	-	-	-	-
[40] 50 M	MELTZER	DLP	-	DA - CD	TIPO 3	SI	-	-	-	-	-
[41] 54 M	SHEN	DBT - DLP	-	DA - CD	TIPO 3	NO	NO	SI	A - L - I	982	AAS/Ticlopl/IlbIIIa
[42] 46 M	SIA	TBQ	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	SI	SI	I - L	2014	AAS/IlbIIIa
[43] 40 M	BENNANI	TBQ - HTA	NO	CD - CX	TIPO 4	SI	SI	NO	A - L - I	-	AAS/Clopi/IlbIIIa
[44] 47 M	AUER	TBQ - DBT	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	NO	NO	A - I	428	-
[45] 46 M	HOSOKAWA	TQ-DLP-DBT	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	NO	NO	I - L	5354	AAS/Ticlopl
[46] 44 M	TURGEMAN	TBQ	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	-	-	A - I	4450	AAS/Clopi/IlbIIIa
[47] 63 F	TERADA	OBES	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	NO	NO	A - L	4760	AAS/Ticlopl

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

[48] 56 M	SUZUKI	TQ	NO	DA - CD	TIPO 3	NO	-	-	-	-	-
[49] 55 F	ORTEGA	HTA-DLP-DBT	NO	CD -CX	TIPO 4	NO	NO	NO	A - I	3009	-
[50] 35 M	RENLUND	HTA	NO	DA - CX	TIPO 2	NO	NO	NO	A - L - I	1037	-
[51] 22 M	CHUNG	NO	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	SI	NO	A - I	16000	ACO
[52] 35 M	PAMPLONA	TBQ	NO	DA-CD-CX	-	NO	-	-	A - I	-	-
[53] 47 M	HANSEN	TBQ	NO	DA-CD-CX	-	SI	NO	SI	I	-	-
[54] 54 M	SONG	NO	NO	DA - CX	TIPO 2	NO	NO	NO	A - I	-	AAS/Clopi/IbIIIa
[55] 82 F	DERIAN	HTA	NO	CD -CX	TIPO 4	SI	NO	NO	I	-	AAS/IbIIIa
[56] 44 M	SELVANAY	TBQ	NO	DA - CD	TIPO 3	SI	NO	NO	A - I	2080	AAS/ACO/IbIIIa
[57] 39 M	COZZARIN	DBT-TBQ	NO	CD - CX	TIPO 4	SI	NO	NO	I-P-L	16259	AAS/PRASUGREL

Tabla 8 Revisión bibliográfica. **[PAC]:** Numero de paciente, edad, sexo. **M:** masculino **F:** femenino. **FRCV:** factores de riesgo cardiovasculares. **EAC:** enfermedad arterial coronaria previa. **VASOS:** arterias epicárdicas comprometidas. **MAAGH:** Tipo de compromiso según clasificación de Maagh. **BCIAo:** Balón de contrapulsación intraortico. **FV/TV:** Fibrilación o taquicardia ventricular. **ELEV-ST:** elevación segmento ST en ECG. **A:** anterior. **I:** inferior. **P:** posterior. **L:** lateral. **BCRI:** bloqueo completo rama izquierda. **CK:** creatinquinasa. **ACO:** anticoagulación oral. **AAS:** aspirina. **Ticlopi:** ticlopidina. **Clopi:** clopidogrel. **FEY:** Fracción de eyección (%). **TIMI I/F:** flujo TIMI inicial/final. **TROMBL:** trombolíticos. **RESOL:** Resolución del segmento ST en ECG.

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

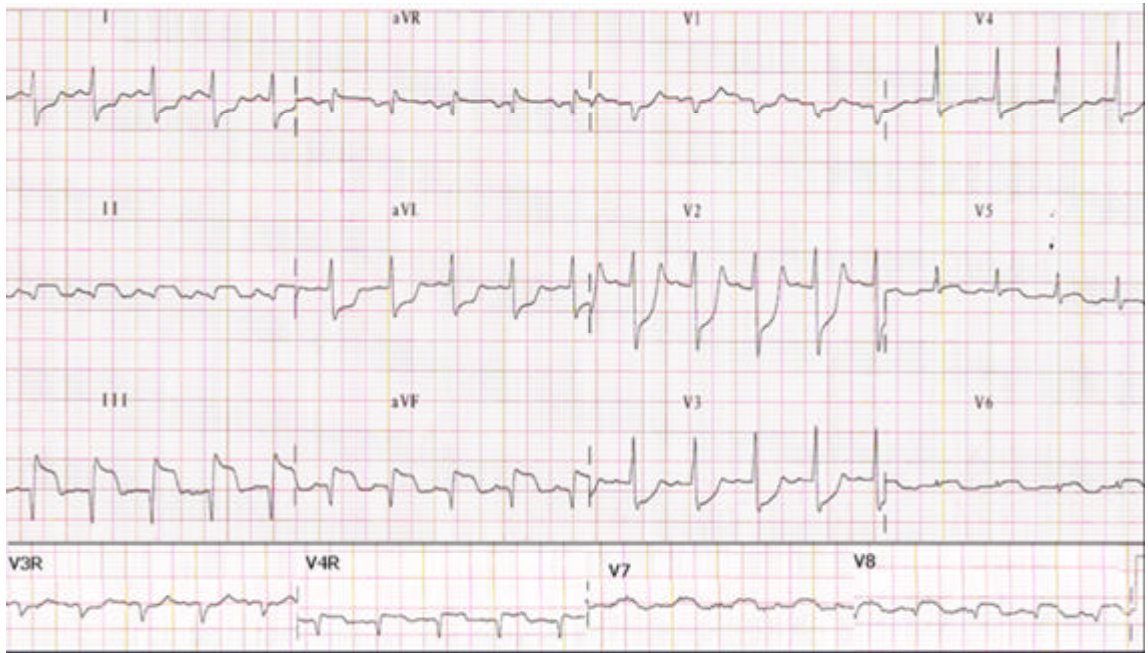


Figura 8. Electrocardiograma de un paciente cursando un infarto por de trombosis de múltiples vasos. Se evidencia taquicardia sinusal correspondiente al estado de shock cardiogénico e injuria subepicardica inferopostero-lateral (II-III-AVF-V5-V6-V7-V8) con compromiso eléctrico del ventriculo derecho (V3r-V4r). La cinecoronariografía mostró oclusión aguda de las arterias CD y CX.

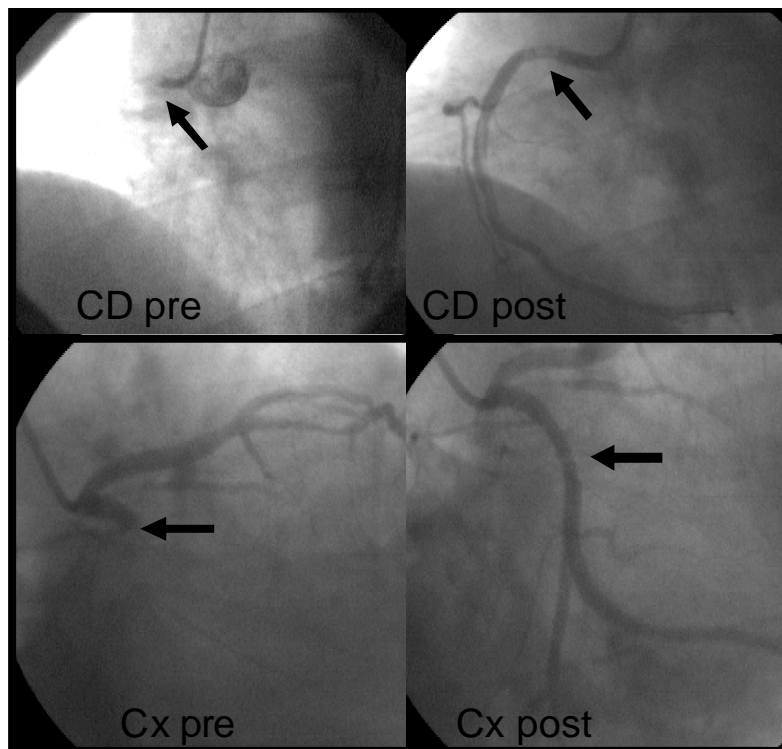


Figura 9. En la coronariografía se observa lesión oclusiva de las arterias coronaria derecha y circunfleja con TIMI 0 preangioplastia (CD pre y Cx pre) y TIMI 3 post angioplastia con colocación de stent (CD post y Cx post). Obsérvese importante imagen de trombo (flechas negras).

Infarto agudo de múltiples vasos- Jose R. Soria Richard

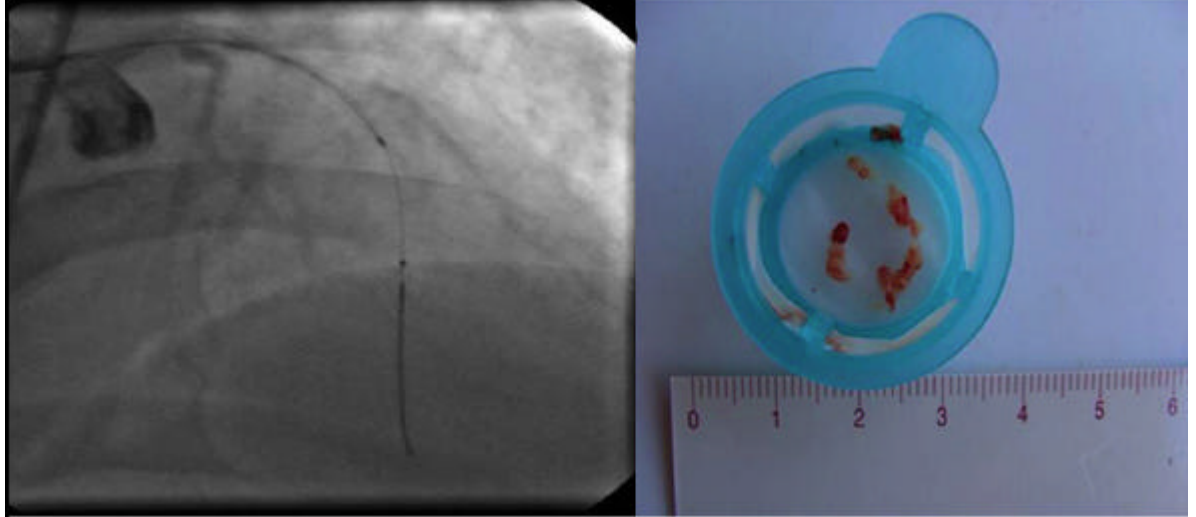


Figura 10: Se observa catéter de tromboaspiración Driver^R en la angiografía de la descendente anterior (derecha), con rescate de trombo extenso (izquierda). **Tomado y modificado de Tijen y col.**

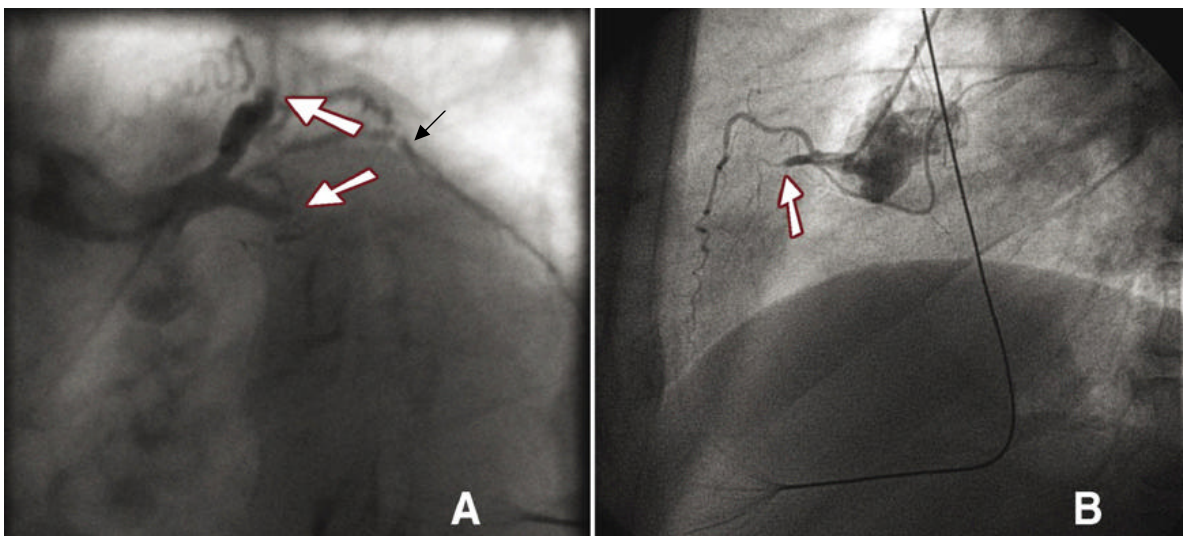


Figura 11. Compromiso de tres arterias epicárdicas. La cinecoronariografía muestra en **(A)**, oclusión trombótica de la arteria descendente anterior y circunfleja (flechas blancas) en la vista spider. El flujo izquierdo se mantenía solo a expensas de las ramas septales y una gran diagonal (flecha negra). La vista lateral de la angiografía de la coronaria derecha **(B)** muestra oclusión proximal con flujo TIMI I (flecha blanca). **Hansen y col.**

BIBLIOGRAFIA

- ⁱ Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
- ⁱⁱ Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
- ⁱⁱⁱ Xavier García-Moll. Fisiopatología y marcadores del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5(Supl C):8-14.
- ^{iv} Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
- ^v Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, Okubo M, Tsuchiya K, Nishigaki K. Et al. Assessment of Vulnerable Plaques Causing Acute Coronary Syndrome Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound.. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:734-41
- ^{vi} Wallsh E, Weinstein Gs, Franzone A, Clavel A, Rossi Pa, Kreps E: Inflammation of the coronary arteries in patients with unstable angina. *Tex Heart Inst J* 1986: 105-113
- ^{vii} Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
- ^{viii} Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das, PK. Site of Intimal Rupture or erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques Is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
- ^{ix} Kohchi R, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M: Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy . *Circulation* 1985; 71: 709-716.
- ^x Baroldi G, Silver Md, Mariani F, Giuliano G: Correlation of morphological variable in the coronary atherosclerotic plaque with clinical patterns of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988; 2: 159-172.
- ^{xi} Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, et al. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1594-9.
- ^{xii} Libby Peter, Okamoto Yoshihisa, Rocha Viviane Z, Folco Eduardo. Inflammation in Atherosclerosis: Transition From Theory to Practice. *Circ J* 2010; 74: 213 – 220
- ^{xiii} Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1585-93.
- ^{xiv} Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996;347:1447-51.
- ^{xv} Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernellis J, Toutouzas K, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999;99:1965-71.
- ^{xvi} Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1989;135: 169-75.
- ^{xvii} Crea F, Biasucci LM, Buffon A, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10E-6E.
- ^{xviii} Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101: 2883-8.
- ^{xix} Spagnoli L, Bonanno E, Mauriello A, Palmieri G, Partenzi A, Sangiorgi G, et al. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1579-88.
- ^{xx} Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, Bussani R, Biondi-Zoccai G, Liuzzo G, et al. Widespread Myocardial Inflammation and Infarct- Related Artery Patency. *Circulation* 2004;110:46-50.

- ^{xxi} Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988;2:983-6.
- ^{xxii} Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:404-7.
- ^{xxiii} Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. *Lancet*. 1997;350:404-7
- ^{xxiv} Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1646-54.
- ^{xxv} Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-40.
- ^{xxvi} Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50: 127-34.
- ^{xxvii} Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *New Engl J Med* 2002;347:5-12.
- ^{xxviii} Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 915-22.
- ^{xxix} Rioufol G, Finet G, Ginon I, André-Fouët X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804-8.
- ^{xxx} Kim DH, Burton JR, Fu Y, Lindholm L, Van de Werf F, Armstrong PW, CAPTORS II Investigators. What is the frequency and functional and clinical significance of complex lesions in non-infarct-related arteries after fibrinolysis for acute ST-elevation myocardial infarction? *Am Heart J* 2006;151:668- 73.
- ^{xxxi} Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, Ikejima M, Tsujioka H, Kuroi A. Multiple Coronary Lesion Instability in Patients With Acute Myocardial Infarction as Determined by Optical Coherence Tomography. *Am J Cardiol* 2010;105:318 -322.
- ^{xxxii} Takano M, Inami S, Ishibashi F, Okamatsu K, Seimiya K, Ohba, K. Angioscopic Follow-Up Study of Coronary Ruptured Plaques in Nonculprit Lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:652- 8
- ^{xxxiii} Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897-908.
- ^{xxxiv} Edmond JJ, French JK, Stewart RA, Aylward PA, De Pasquale CG, Williams BF. Frequency of Recurrent ST-Elevation Myocardial Infarction After Fibrinolytic Therapy in a Different Territory as a Manifestation of Multiple Unstable Coronary Arterial Plaques. *Am J Cardiol* 2006;97:947-951
- ^{xxxv} Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Goodman SG, van de Werf F, Granger C, Armstrong PW, for the ASSENT-2 Investigators. The impact of gender on the treatment and outcomes of patients with early reinfarction after fibrinolysis: insights from ASSENT-2. *Eur Heart J* 2003;24:1024-1034.
- ^{xxxvi} Burke A, Virmani R. Significance of multiple coronary artery thrombi: a consequence of diffuse atherosclerotic disease. *Ital Heart J* 2000;12: 832-4
- ^{xxxvii} Ortega-Loayza A, Stouffer GA. Multivessel Acute Myocardial Infarction: Case Report and Review of the Literature. *Am J Med Sci* 2008;335(5):375-378.
- ^{xxxviii} Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813- 818
- ^{xxxix} Pollak PM, Parikh SV, Kizilgul M, Keeley EC. Multiple culprit arteries in patients with ST Segment elevation myocardial infarction referred for primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;104:619-623

- ^{xi} Kanei Y, Janardhanan R, Fox JT, Gowda RM. Multivessel Coronary Artery Thrombosis. *Inv Cardiol*. 2009;21(3):66-68.
- ^{xii} Garbo R, Stefano G, Dellavalle A, et al. Myocardial infarction with acute thrombosis in multiple major coronary vessels. *Ital Heart J* 2000; 12:824-31.
- ^{xiii} Tan IL, Tan HC, et al. Simultaneous thromboses of multiple coronary arteries in acute myocardial infarction. *Singapore Med J* 2006;47(3): 240-2
- ^{xiiii} Conti R. Variability in response to thrombolytic therapy for acute ST segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2001; 24:353-4.
- ^{xlv} Falk E: Multiple culprits in acute coronary syndromes: Systemic disease calling for systemic treatment. *Ital Heart J* 2000;1(12) 835-838
- ^{xlvi} Feit A, Hazday MS, Reddy CVR, Kippennan R: Bilateral coronary thrombosis in the absence of inducible coronary spasm, thrombocytosis, coagulation abnormalities, or angiographic evidence of coronary artery disease: Previously undescribed method of myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* (15), 40 (1988).
- ^{xlvii} Hirayama A, Ohtani T, Ueda Y, Shimuzu M, Kodama K. Prevalence of thrombus in non-culprit segments in patients with acute myocardial infarction-coronary angioscopic observation (abstract). *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56:125.
- ^{xlviii} Hosokawa S, Hiasa Y, Miyamoto H, Suzuki N, Takahashi T, Kishi K, et al. Acute myocardial infarction showing total occlusion of right coronary artery and thrombus formation of left anterior descending artery. *Jpn Heart J* 2001;42(3):365-9.
- ^{xlix} Turgeman Y, Suleiman K, Atar S. Multivessel acute coronary thrombosis and occlusion-an unusual cause of cardiogenic shock. *J Invasive Cardiol* 2007;19:E278-80
- ^l Saito H, Itoh T, Itoh M, Kanaya Y, Suzuki T, Hiramori K. Simultaneous Multivessel Coronary Spasm Causing Acute Myocardial Infarction. A Case Report. *Angiology* Volume 58, Number 1, 2007
- ⁱ Renlund DG, Chandra NC, Gottlieb SO. Multiple coronary thromboses in previously normal coronary arteries treated with streptokinase. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987;13:327-30.
- ⁱⁱ Yoshitomi Y, Kojima S, Kuramochi M. Acute myocardial infarction with simultaneous occlusions of two major coronary arteries in a young man. *Clin Cardiol* 1998;21:140-142.
- ⁱⁱⁱ Shen AY, Mansukhani PW, Aharonian VJ, Jorgensen MB. Primary angioplasty for acute myocardial infarction resulting from the simultaneous occlusion of two major coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:203-207.
- ⁱⁱⁱⁱ Ikeda Y, Fujinaga H, Niki T. Successful percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction caused by simultaneous occlusion of two major coronary arteries in patients with diabetes mellitus. A report of two cases. *Acta Cardiol* 2005;60(2):225-228.
- ^{lv} Michaels AD, Whineman B, Macgregor JS. Multivessel coronary thrombosis treated with abciximab in a patient with essential thrombocythemia. *Clin Cardiol* 1998;21:134-138.
- ^{lvi} Hamada Y, Matsuda Y, Fujii M, Ohno H, Takashiba M, Ebihara H, Hyakuna M. Multiple Coronary Thrombosis in a Patient with Thrombocytosis. *Clin. Cardiol*. 12. 723-724 (1989)
- ^{lvii} Terada H, Satoh H, Uehara A. Multivessel coronary thrombosis, acute myocardial infarction, and no reflow in a patient with essential thrombocythemia. *Heart* 2000;83:e10.
- ^{lviii} Chung-Ming T, Chih-Hsueng H, Kai-Ming C, Shu-Mung C, Ting-Ping T. Simultaneous thromboses of double coronary arteries in a young male with antithrombin III deficiency. *American Journal of Emergency Medicine* (2009) 27, 1169.e3-1169.e6
- ^{lix} Cohen DE, Strimike CL. A case of multiple spontaneous coronary artery dissections. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 318-20.
- ^{lx} Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischemia and sudden death. *Heart* 1996; 75: 451-4.
- ^{lxi} Zupan I, Noc M, Trinkaus M, Popovic M. Double Vessel Extension of Spontaneous Left Main Coronary Artery Dissection in Young Women Treated With Thrombolytics. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;52:226-230
- ^{lxii} Roxas CJ, Weekes AJ. Acute myocardial infarction caused by coronary embolism from infective endocarditis. *J Emerg Med* 2008
- ^{lxiii} Takenaka T, Horimoto M, Igarashi K, et al. Multiple coronary thromboemboli complicating valvular heart disease and atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996;131:194-6.
- ^{lxiiii} Kai H, Ueno T, Ichiki K, Hashino T, Ikeda H, Imaizumi K. Multiple Coronary Embolisms. *Clin. Cardiol*. 1999(22).601.
- ^{lxv} Lanza GM, Berman BJ, Taniuchi M. Multifocal coronary thromboembolism from a left ventricular thrombus. *N Engl J Med* 1999;341:1083-4.

- ^{lxv} Renlund DG, Chandra NC, Gottlieb SO. Multiple coronary thromboses in previously normal coronary arteries treated with streptokinase. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987;13:327–30.
- ^{lxvi} Zimmerman F, Cameron A, Fisher LD: Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (coronary artery surgery study registry). *JACC*. 1995;26:654-661
- ^{lxvii} Suzuki N, Hiasa Y, Miyazaki S, et al. Acute myocardial infarction caused by simultaneous occlusion of the right coronary artery and left anterior descending artery probably due to coronary spasm: a case report. *J Cardiol* 2005;45:213–7.
- ^{lxviii} Serrano C, Ramirez J, Gebara O, Cesar L, Lage S. Acute Myocardial Infarction After Simultaneous Thrombosis in Normal Right and Left Coronary Arteries. *Clin. Cardiol*. 14, 436-438 (1991)
- ^{lxix} Selvanayagam JB, Iler MA, McRitchie RJ. Coronary thrombosis due to malignancy-induced thrombophilia. *Intern Med J* 2002;32:268–70.
- ^{lxx} Cozzarin Alberto, Zaidel Ezequiel, Cacia Silvina: Cardiotoxicidad de la cocaína: clínica, fisiopatología, y abordaje farmacológico.
- ^{lxxi} Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol* 2003;26:319–22.
- ^{lxxii} Stenberg RG, Winniford MD, et al. Simultaneous acute thrombosis of two major coronary arteries following intravenous cocaine us. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(5):512–4.
- ^{lxxiii} Meltser H, Bhakta D, Kalaria V. Multivessel coronary thrombosis secondary to cocaine use successfully treated with multivessel primary angioplasty. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(1):39-42
- ^{lxxiv} Lan W, Yeh H, Hou C, Chou Y. Acute Thrombosis of Double Major Coronary Arteries Associated with Amphetamine Abuse. *Cardiol Sin* 2007;23:268-72
- ^{lxxv} Garcia-Cantu E, Corcos T, Favereau X, Guerin Y, Boutot F, Ouzan J, Souffrant G. Multiple stenting in acute myocardial infarction with double vessel occlusion, complicated with cardiogenic shock. *J Invasive Cardiol* 7(9):283-7, 1995
- ^{lxxvi} Bennani HB, Makhoukhi YB, Champagne S, Dubois-Randé JL. Infarctus du myocarde secondaire à l'occlusion aiguë simultanée des portions proximales de la circonflexe et de la coronaire droite : à propos d'un cas. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 59 (2010) 238–242.
- ^{lxxvii} Araszkievicz, Olasinska, Skorupski, Lesiak, Mularek-Kubzdela, Grajek Simultaneous occlusion of 2 coronary arteries—a rare cause of cardiogenic shock. *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 27, Issue 9, Pages 1175.e5-1175.e7
- ^{lxxviii} Sia SK, Huang CN, Chan KC, et al. Double vessel acute myocardial infarction showing simultaneous total occlusion of left anterior descending artery and right coronary artery. *Circ J* 2008;72: 1034-6.
- ^{lxxix} Okuyama Y, Usami M, Ueda Y, Ohtani T, Takeda Y, Mizote Y, Coronary Angioscopy Revealing Ruptured Plaque and Thrombus Causing Acute Anterior Myocardial Infarction With a Subsequent Acute Inferior Myocardial Infarction — A Case Report. *Int Jour of Angiology* 2005 - Volume 14, Number 1, 34-36.
- ^{lxxx} Derian Wissam, Hertsberg Anna, Acute myocardial infarction from simultaneous total occlusion of the left circumflex and right coronary artery. A case report. *International Journal of Cardiology* 119 (2007) e65–e67
- ^{lxxxii} Hansen Peter Riis. Lethal synchronization of multivessel instability in acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology* 113 (2006) e100–e101
- ^{lxxxii} Pamplona D, Barducco M, Vieira ML, et al. Trombose en Arterias Coronarias Normais Causando Infarto Agudo do Miocardio em Paciente Alcoolatra. *Arq Bras Cardiol* 1997;69:185– 8.
- ^{lxxxiii} Kushner F, Hand M, Smith S, King B, Anderson J, Antman E. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update) *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54:2205-2241.
- ^{lxxxiv} Auer J, Punzengruber C, Berent R, Weber T, Eber B. Multiple complex coronary plaques in a patient with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2002;16(5):211–3.
- ^{lxxxv} Tigen Kursat, Mutlu Bulent, Cevik Cihan, Yusuf Karavelioglu, Basaran Yelda. Multiple plaque rupture and intracoronary thrombosis: two successful therapeutic strategies in the same patient *Cardiovascular Revascularization Medicine* 9 (2008) 95– 97
- ^{lxxxvi} Song WJ, Koo JK, Park KH, Kim MK, Choi YJ. Simultaneous total occlusion of multiple distal coronary arteries in acute myocardial infarction. *Korean Circ J*. 2011 Oct;41(10):622-4. Epub 2011 Oct 31.
- ^{lxxxvii} Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.