

Placa Aterosclerótica

La aterosclerosis humana es un proceso patológico de origen multi-sistémico y de extraordinaria complejidad. Se comporta como un desorden inflamatorio crónico que involucra el sistema vascular, inmunológico y endocrinometabólico que termina en manifestaciones locales y sistémicas.

En esencia, la aterosclerosis se compone de dos fenómenos interrelacionados:

- **Aterosis:** acumulación local de lípidos intracelulares y extracelulares, formación de células espumosas y reacción inflamatoria.

- **Esclerosis:** endurecimiento cicatricial de pared arterial, caracterizado por el aumento del número de mioцитos, distrofia de la matriz extracelular y más tarde por calcificación necrótica y mayor infiltración inflamatoria.

La lesión aterosclerótica es de muy lenta evolución, pues los cambios prelesionales comienzan en la infancia; el desarrollo de la verdadera lesión (la placa responsable del IAM tipo I) puede llevar decenios, de modo que el horizonte clínico de la enfermedad puede observarse a partir de la cuarta o quinta década de la vida.

En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas que penetran en el espacio subendotelial seducen a la sangre circulante por un mecanismo de transporte inverso del colesterol, en el cual participan las HDL.

Cuando se produce disfunción endotelial, el aumento de la permeabilidad de la pared de los vasos origina un aumento de la penetración de las LDL en la pared vascular, que excede la posibilidad del sistema del transporte inverso del colesterol para devolverlo al torrente sanguíneo.

Algunos factores de riesgo como la diabetes y el hábito de fumar reducen la cantidad de lipoproteínas de alta densidad y disminuye aún más la eliminación de lipoproteínas de baja densidad.

Por último, el proceso puede exacerbarse en pacientes con diabetes en quienes la glucosilación de las LDL reduce el reconocimiento de lipoproteínas por los receptores de LDL, de modo que su eliminación disminuye.

Todos estos hechos originan un aumento en el periodo en que permanecen las lipoproteínas dentro del espacio subendotelial, donde se someten a una oxidación que. Sobre todo por las células endoteliales, lo que produce unas LDL mínimamente modificadas

que junto con estrés oxidativo presente en el ambiente, la presencia de angiotensina II y la reducción de la fuerza de cizallamiento en las zonas con propensión a la aterosclerosis, son capaces de activar el **factor nuclear kappa-B** (NF- κ B) factor de transcripción que aumenta la expresión de moléculas que participan en los pasos de captación de monocitos. Dichas moléculas se pueden dividir en los siguientes 2 grupos:

1. Moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, Selectina E) responsable del movimiento y de la adhesión de los monocitos a la pared de los vasos.
2. Moléculas quimioquinas (MCP-1, IL-8): provocan la entrada de monocitos en la pared de los vasos.

Una vez en el espacio subintimal los monocitos se transforman en macrófagos, los cuales oxidan las LDL y producen oxLDL. Este proceso se ve favorecido por la angiotensina II. Los macrófagos así activados pueden estimular la expresión del gen de la enzima convertidora de angiotensina y la síntesis de angiotensina II, lo que lleva a un ciclo de retroalimentación positiva. Además, debido a que no existe ningún mecanismo de saturación en los macrófagos, seguirán captando lípidos y se someterán a una sobrecarga que producirá una degeneración en ellas hasta convertirse en las denominadas células espumosas,

que finalmente morirán y liberarán los lípidos que formaban el núcleo lipídico, junto con sustancias tóxicas como enzimas, radicales libres y aniones superóxido.

Los productos tóxicos lesionan el endotelio que en algunas zonas puede ser incluso destruido y desaparecer. Los macrófagos y algunas plaquetas activadas segregan factores de crecimiento, como PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas) que estimulan la proliferación y migración de las células musculares lisas de la media.

Esta fase proliferativa aumenta con el descenso de la antiproliferativa óxido nítrico y con el incremento de angiotensina II. Las células del músculo liso también secretan factores de crecimiento y además, cubren el núcleo aterosclerótico y producen proteínas de matriz (colágeno, elastina y proteoglicanos) que forman la cubierta fibrosa.

Una vez formadas, las placas ateroscleróticas pueden crecer con lentitud si se mantiene el proceso aterosclerótico o bien puede complicarse de forma brusca. Stano clasificó las placas ateroscleróticas en 6 tipos, según su estadio de evolución. Estas placas se pueden dividir en 3 grupos:

lesiones iniciales \rightarrow placas tipo I, II y III
lesiones avanzadas \rightarrow placa tipo IV y V
lesiones complicadas \rightarrow placa tipo VI

Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

► Fisiopatología: Participación de la rotura aguda de la placa aterosclerótica

El STEMI generalmente ocurre cuando disminuye de manera repentina el flujo de Sangre por las coronarias tras la formación de un trombo que ocluye alguna de estas arterias, previamente afectada por la aterosclerosis.

Una estenosis de arteria coronaria de alto grado pero de evolución lenta por lo general no desencadena STEMI, gracias al desarrollo con el tiempo de una abundante red de vasos colaterales. En cambio, aparece un STEMI cuando en el sitio de lesión vascular se forma un trombo dentro de una arteria coronaria con rapidez. La lesión se produce o es facilitada por factores como el tabaquismo, la hipertensión y la acumulación de lípidos. En la mayoría de casos sucede el STEMI cuando se rompe la superficie de la placa aterosclerótica (exponiendo su contenido a la Sangre) y en situaciones que facilitan la trombogénesis (locales o sistémicas). En el sitio de rotura de la placa se forma un trombo mural y de este modo se ocluye la arteria coronaria afectada. Los estudios histológicos indican que las placas coronarias con mayor tendencia a la rotura son aquellas que tienen un centro rico en lípidos y una cubierta fibrosa delgada.

Tras la formación inicial de una monocapa de plaquetas en el sitio de la placa rota, varios agonistas promueven la activación plaquetaria (colágeno, ADP, adrenalina, Serotonina) una vez que los agonistas estimulan las plaquetas se produce y libera tromboxano A_2 (potente vasoconstrictor local), que perpetúa la activación plaquetaria y desarrolla un potencial de resistencia a la fibrinólisis.

Además de la generación de tromboxano A_2 , la activación de las plaquetas por acción de agonistas incita un cambio de conformación en el receptor de glicoproteína IIb/IIIa. Dicho receptor, una vez transformado a su estado funcional, muestra una enorme afinidad por proteínas adherentes solubles (integrinas), como fibrinógeno. Dado que esta sustancia es una molécula multivalente, se puede unir a 2 plaquetas diferentes de forma simultánea de tal modo que se producen enlaces cruzados y agregación plaquetaria.

La cascada de la coagulación es activada al quedar expuesto el factor tisular en las células endoteliales lesionadas en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina a trombina, que posteriormente convierte el fibrinógeno en fibrina. En la reacción de aut amplificación que activa aun más la cascada de coagulación, interviene la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Finalmente, la arteria coronaria

afectada queda ocluida por un trombo que contiene agregados plaquetarios y redes de fibrina.

En casos raros, el STEMI puede originarse de una oclusión de A. Coronaria causada por un émbolo en su interior, anomalías congénitas, vasoespasmo coronario y trastornos generalizados de muy diversos tipo (en particular inflamatorios). El grado de daño del miocardio causado por la oclusión coronaria depende de:

1. La zona que irriga el vaso afectado.
2. Que haya o no oclusión total de dicho vaso.
3. Duración de la oclusión coronaria.
4. La cantidad de Sangre que aporta los vasos colaterales al tejido afectado.
5. La demanda de oxígeno por parte del miocardio, cuyo aporte a través del flujo sanguíneo se interrumpe de forma repentina.
6. Factores naturales que pueden producir crisis temprana y espontánea del trombo que causa la oclusión.
7. La suficiencia del resgo al miocardio en la zona infartada cuando se restaura el flujo de Sangre en la arteria coronaria epicárdica ocluida.

Entre los pacientes con mayor riesgo de presentar un STEMI se incluyen aquellos con múltiples factores de riesgo coronario y los que tienen UA. Entre los trastornos clínicos primarios menos frecuentes que predisponen la aparición de STEMI se encuentran la hipercoagulabilidad, las enfermedades vasculares del tejido conectivo, abuso de cocaína, trombos o tumoraciones intracardíacas que generan embolos coronarios.

Se han hecho grandes avances ~~en el tratamiento~~ ^{En el tratamiento} un STEMI tras haberse determinado que la "cadena de Supervivencia" es un sistema bien integrado que inicia con la atención pre-hospitalaria y se extiende hasta el tratamiento intrahospitalario temprano para poder implementar de manera oportuna una estrategia de reperfusión.

* Definición universal de Infarto de miocardio *

Infarto agudo de miocardio se define como la necrosis de cardiomiocitos en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda. El diagnóstico de IAM requiere que cumpla una combinación de criterios, entre ellos, la detección de un aumento o una disminución de un biomarcador cardíaco, preferiblemente troponina cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTn) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de lo normal y al menos uno de los siguientes parámetros:

- Síntomas de isquemia miocárdica
- Nuevos cambios indicativos de isquemia en el ECG
- Aparición de ondas Q patológicas en el ECG
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía regional en la motilidad de la pared coherente con un patrón de etiología isquémica.
- Detección de un trombo coronario mediante angiografía o autopsia.

Tipos de IAM.

Tipo 1: Ruptura, ulceración, erosión o disección de placa aterosclerótica. Placa aterosclerótica que produce la formación de un trombo intraluminal en una o más arterias coronarias, con la consiguiente reducción del flujo miocárdico o embolización distal y la ulterior necrosis miocárdica. Los pacientes pueden presentar enfermedad coronaria (EC) subyacente grave, pero en algunas ocasiones (un 5-10% de los casos) puede tratarse de aterosclerosis coronaria no obstructiva o que no haya evidencia angiográfica de EC especialmente en mujeres.

Tipo 2: Desbalance isquémico. Desequilibrio entre la oferta y demanda miocárdica oxigenada

Necrosis miocárdica producida por una entidad distinta de la inestabilidad de la placa coronaria que contribuye al desajuste entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno. Entre sus mecanismos se incluyen la hipotensión, la hipertensión, las taquiarritmias, las bradiarritmias, la anemia, la hipoxemia y por definición, el espasmo arterial coronario espontáneo, la embolia coronaria y la disfunción microvascular.

Continuación: Tipos de IAM.

Tipo 3: Muerte miocárdica con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica.

Infarto de miocardio con desenlace mortal cuando no se dispone de biomarcadores.

Tipo 4: A → Intervención coronaria percutánea: niveles plasmáticos de cTn > 5 veces arriba del percentil 99.

B → Trombosis del Stent: detectada por angiografía o autopsia.

C → Infarto relacionado con reestenosis.

Tipo 5: Infarto al miocardio post-cirugía de revascularización coronaria con bypass.

Diagnostico.

1. EKG en los primeros 10 mins → puede ser normal un tercio de los pacientes. depresión del ST, elevación transitoria del ST y cambios en la onda T.

2. Biomarcadores cardíacos → son 4 tipos: **mioglobinas, Troponinas, CK y CK-MB, copeptina.**

- Las mioglobinas se elevan en 2-3 horas después del infarto.

- Troponinas son 3: T, I, C. La más específicas son la T-I, la cardio selectiva es la I, se elevan a las 3-6 horas luego del infarto, tienen un pico a las 24 horas y permanecen en sangre 3-4 días.

Las troponinas cardíacas son más sensibles y específicas de daño miocárdico que la creatinquinasa CK, su iso enzima MB CKMB y que la mioglobina. Las troponinas de alta ~~intensidad~~ Sensibilidad se pueden elevar en la primera hora y permanecen elevadas por varios días.

- La copeptina (extremo terminal de la prohormona vasopresina) permite determinar stress endógeno.

3. Ecocardiograma transtorácico: permite identificar alteraciones que indican isquemia miocárdica o necrosis (hipocinesia Segmentaria o acinesia)

4. Resonancia magnética cardíaca: permite evaluar la perfusión y las alteraciones de la movilidad de la pared.

~ * Complicaciones de IAM * ~

* Mecánicas:

- Miocárdicas (hipocinesia, acinesia, acinesia segmentaria, discinesia)
- Rotura del Septum interventricular
- Rotura de la pared libre del ventrículo de
- Rotura de cuerdas tendinosas
- Rotura de músculos papilares (Insuficiencia mitral)
- Pseudoaneurisma ventricular
- Pericarditis o Síndrome de Dressler

pericarditis post infarto la cual se produce días o semanas después del infarto.

• Temprana: 1-3 días

• Tardía: Varías Semanas o meses.

* Bioquímicas:

↓ Oxígeno / ↓ Glucosa: disminuye la glucólisis aerobia y se produce una glucólisis anaerobia y aumenta el lactato.
disminuye el pH intracelular y ↓ producción ATP
todo esto produce una disfunción de la $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$
de los miocitos, el Sodio se va a quedar en el interior de la célula, va a despolarizar y aumentar el calcio en el citosol.

* Eléctricas:

- Bloqueo de rama y bloqueo AV
- Arritmias Supraventriculares: fibrilación auricular, extrasístoles supraventricular, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal.
- Arritmias ventriculares: taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular y extrasístoles ventriculares, ritmo idioventricular acelerado.
- Trastornos de la repolarización: onda T invertida.

La Oxigenoterapia: Se utiliza en pacientes con dificultad respiratoria, signos de insuficiencia cardíaca, $\text{Ktawp } 3$, $\text{SatO}_2 < 90\%$. La ~~hiper~~ ^{hiper}oxia puede ser perjudicial para los pacientes con IAM sin complicaciones, posiblemente debido a un aumento del daño miocárdico.

② Aterosclerosis

* Diabetes

Disfunción endotelial: ↓ NO y Endotelina

Estres oxidativo

- ↑ moléculas de adhesión
- marcadores inflamatorios
- microalbuminuria
- Hiperhomocisteinemia
- HbA1c → ↓ NO por generación de radicales superóxido
- Hiperinsulinemia
- ↓ enzima Sinetasa
- ↑ homocisteína
- ↑ estres oxidativo
- ↑ Trombomodulación

Entidades distintas del infarto agudo al miocardio de tipo 1 asociadas con danos cardiomiocitario (= elevacion de troponinas cardiacas)

- Taquiarritmias
- Insuficiencia ♥
- Urgencias hipertensivas
- Enfermedades cuticas → Shock, Sepsis, Quemaduras
- Miocarditis
- Miocardiopatía de tako-tsubo.
- Cardiopatía estructural → estenosis Aortica
- Disección aortica
- Embolia o Hipertensión pulmonar
- Disonfucion renal y cardiopatías asociadas.
- Evento neurológico agudo → Ictus o hemorragia subaracnoidea.
- Contusion cardiaca o procedimientos cardiacos → CRVC, ICP, Marcapasos, cardioversion o biopsia endomiocárdica.
- Hipotiroidismo e hipertiroidismo
- Enfermedades infiltrativas → amiloidosis, hemocromatosis, Sarcoidosis, escleroderma
- Toxicidad farmacológica o envenenamiento → Doxorubicina, 5-fluorouracilo, herceptina, veneno de Serpiente
- Esfuerzo fisico extremo
- Rabdomiolisis.

La edad, la disfunción renal, el sexo y el tiempo que ha transcurrido desde el inicio de los Sx Interfieren en la [troponinas].

Clasificación de Killip y Kimball. ^{Evalua pronostico} ^{4 mortalidad post infarto}

- I → pacientes sin signos ni sintomas de IC izquierda mortalidad 6%.
- II → pacientes con estertores y crepitanles humedos, 3º ruido cardiaco o ↑PVY mortalidad 17%.
- III → Paciente con edema agudo de pulmón Mortalidad 38%.
- IV → Pacientes con shock cardiogenico, Hipotension (PS < 90mmHg) y evidencia de vasoconstriccion periferica (oliguria, danos o diaforesis) Edema pulmonar > 50%. Mortalidad > 81%.

① Aterosclerosis

* Tabaco:

- Desequilibrio por las sustancias producidas por el endotelio
- Alteracion de la secrecion de NO especies reactivas de O₂ → peroxidacion
- Vasoconstriccion.
- ↑ endotelina 1 → vasoconstricción
- Nicotina:
 - ↑ agregacion plaquetaria: ↑ tromboxano de ADP
 - Pro Simpatica → Estimula catecolaminas → adrenalina/noradrenalina.
 - Alteracion de la coagulacion
 - ↑ Fibrinogeno ↓ Fibrinólisis
 - ↑ factor VII ↑ Trombina
 - Activacion de celulas inflamatorias
- ↑ Monoxido de carbono.
 - ↑ carboxihemoglobina desplaza el O₂ por lo que hay hipoxia.

Cambios Electrocardiograficos IAMST

- Elevacion del punto S mas de 1 mm en derivaciones contiguas excepto $V_2 - V_4$.
- Hombre > 40 años : + 2.0 mm
- Hombre < 40 años : + 2.5 mm
- Mujer independiente de la edad +1.5

Criterios de Sgarbossa ≥ 3 puntos especificidad >90% para IAMCEST
Se hace en pacientes con BDI. Principalmente si hay imagen en espejo

1. Elevacion del ST > 1mm concordante con el complejo QRS en 1 o mas derivaciones 5 puntos
 2. Infradesnivel de ST > 1mm en $V_1 - V_3$ 3 puntos
 3. Elevacion del ST > 5mm discordante 2 puntos
- Razon ST/S menor a -0.25 : S 91% E 90% ◀

Contraindicaciones para el tratamiento fibrinolitico *~

Absolutas

- Hemorragia intracranial previa o AVC de origen desconocido en cualquier momento.
- AVC isquemico en los 6 meses precedentes.
- Daño del sistema nervioso central o neoplasias o malformacion arteriovenosa.
- Traumatismo / cirugía / lesion intracranial importante y reciente (mes anterior)
- Hemorragia gastrointestinal en el ultimo mes
- Trastorno hemorragico conocido (excluida la menstruación)
- Disección aortica
- Punciones no compresibles en las ultimas 24 horas (biopsia hepatica, PL)

Relativas

- Accidente isquemico transitorio en los 6 meses precedentes
- Tratamiento anticoagulante oral.
- Gestacion o primera semana posparto
- Hipertension refractaria (PAS > 180 o PAD > 110 mmHg)
- Enfermedad hepatica avanzada
- Endocarditis infecciosa.
- Ulcera peptica activa
- Reanimación prolongada o traumática.

Dosis del tratamiento fibrinolitico & antiTrombotico combinado

Farmaco

Tratamiento inicial.

~ * Dosis de tratamiento fibrinolitico * ~

- Estreptocinasa → 1.5 millones de unidades en 30-60 min I.V. ← Tratamiento previo con estreptocinasa o anistreplasa.
- Alteplasa → Bolo I.V de 15 mg y despues 0.5 mg / kg I.V durante 60 minutos (hasta 35 mg).
(+PA) 0.75 mg / kg en 30 min (hasta 50 mg)
- Reteplasa → Bolo I.V de 10 unidades + 10 unidades administradas con 30 minutos de Separacion
(rPA)

- Tenecteplasa → Bolo I.V unico:
(TNK-+PA)
 - 30 mg (6,000 UI) peso < 60 kg
 - 35 mg (7,000 UI) peso 60-70 kg
 - 40 mg (8,000 UI) peso 70-80 kg
 - 45 mg (9,000 UI) peso 80-90 kg
 - 50 mg (10,000 UI) peso ≥ 90 kg

~ * Se recomienda reducir la dosis a la mitad para los pacientes de 75 o más años. * ~