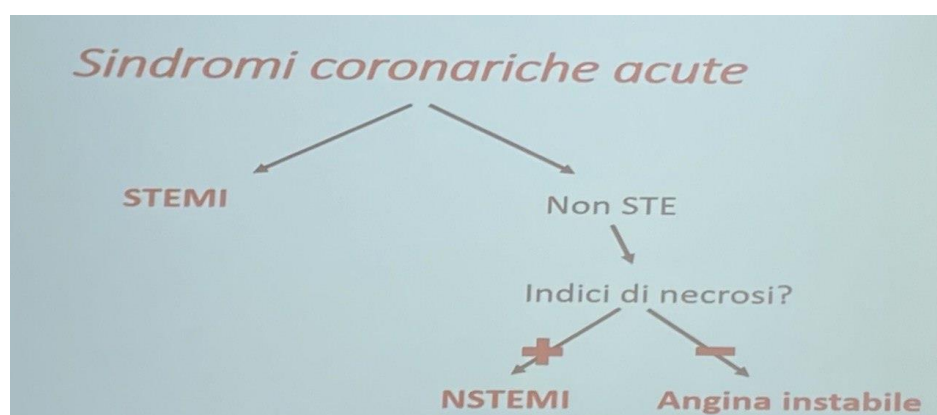


SINDROMI CORONARICHE ACUTE

Prof. Alberto Polimeni – 29/09/2023- Autori: Annamaria Manieri, Rosamaria Dimasi- Revisionatori: Sofia De Bei

Nella lezione precedente si è parlato delle sindromi coronariche croniche che presentano dei meccanismi fisiopatologici differenti rispetto alle sindromi coronariche acute, sebbene in alcuni casi si possano sovrapporre.

Questo schema è molto importante perché spiega la classificazione delle sindromi coronariche acute, le quali si caratterizzano, in base al tracciato elettrocardiografico, in due grosse categorie:



ST sopraslivellato (nel quale bisogna vedere le derivazioni per definirne la sede; in generale l'importante è che ci sia un sopraslivellamento del tratto ST in due derivazioni contigue per fare diagnosi) e **ST non sopraslivellato**. Per quanto riguarda il tracciato con ST

sopraslivellato c'è solo un'entità che si chiama **STEMI** (ST-segment elevation myocardial infarction): in questo caso quando c'è questa caratteristica è sicuro che il paziente stia avendo un infarto miocardico acuto, sebbene ci siano dei rari casi in cui nonostante la presenza del sopraslivellamento, il paziente non ha un infarto; questo però non si può sapere a priori quindi il paziente, dal punto di vista della gestione, va comunque trattato come se fosse un infarto STEMI. L'infarto STEMI è un'emergenza cardiologica in cui il paziente, data l'elevata probabilità di avere un'occlusione coronarica totale o quasi totale, deve essere rivascolarizzato il prima possibile attraverso l'angioplastica coronarica, altrimenti il cuore andrà incontro a necrosi. Questa tempistica è di 2 ore, quindi entro 2 ore il paziente va rivascolarizzato (ci sono poi delle sfaccettature in base alla sede dell'infarto: ad esempio nell'infarto anteriore è preferibile rivascolarizzare ancora prima delle due ore data la mole di miocardio sottostante il ramo discendente anteriore, che è il ramo coinvolto nell'infarto anteriore nella maggior parte dei casi). Per quanto riguarda invece la seconda categoria è quella che si caratterizza in base ad un tracciato **NON STE**; questa categoria si compone di tutte quelle anomalie della ripolarizzazione, quindi del tratto ST (tra cui per esempio un'inversione dell'onda T) oppure nel caso di un sottoslivellamento del tratto ST. Queste sono quelle caratteristiche che in realtà molto spesso sono presenti in tracciati "normali" nel senso che ognuno di noi potrebbe avere un'onda T invertita, ma se essa è associata ad un dolore toracico e ad un alto rischio di avere una coronaropatia, allora si appartiene a questa categoria. Questa categoria, a sua volta, si differenzia in due entità importanti: *angina instabile* e *NSTEMI* (non-ST-elevation myocardial infarction). Queste due entità si differenziano in base agli indici di necrosi: nell'angina instabile la troponina è negativa, nell'infarto miocardico acuto NSTEMI la troponina è positiva.

Domanda del prof: Come si fa una diagnosi di angina instabile differenziale con l'angina stabile?

La differenza da un punto di vista istologico è che nell'angina stabile si ha una placca considerata stabile con un cappuccio fibroso molto spesso e un core lipidico sottile; l'angina instabile invece fa parte delle sindromi coronariche acute e ha perciò gli stessi meccanismi fisiopatologici delle sindromi coronariche acute ossia una placca con un cappuccio sottile, un core lipidico molto ampio che si fissa e genera una trombosi. Se la trombosi è occlusiva totale (il trombo va ad occupare totalmente il lume vascolare) si ha uno STEMI, se il trombo è parziale si ha un NSTEMI, se il trombo si autorisolve tramite farmaci o tramite la lisi data dal flusso (perché il flusso ha anche delle caratteristiche litiche) o semplicemente la durata della trombosi è inferiore ai 20 minuti, si ha l'angina instabile; "instabile" perché ha le stesse caratteristiche di tutte le altre sindromi acute e indica essenzialmente che dura massimo 20 minuti. Nel caso in cui duri più di 20 minuti, solitamente inizia la necrosi cellulare e quindi la stessa entità si chiamerà NSTEMI perché verrà rilasciata la troponina (biomarker di necrosi miocardica) all'interno del sangue. Dunque le entità angina instabile e NSTEMI sono molto simili, essenzialmente la differenza è dovuta al tempo di ischemia che nell'angina instabile è inferiore ai 20 minuti mentre nell'infarto NSTEMI li supera facendo sì che ci sia la necrosi miocardica.

Le sindromi coronariche acute, dunque, sono molto più gravi rispetto alle sindromi coronariche croniche; perciò, i pazienti dovranno andare incontro a coronarografia in tempi brevi (nello STEMI entro 2 ore, nel NSTEMI di solito entro 24 ore, poiché in quest'ultimo caso il flusso è preservato seppur ridotto).

Per quanto riguarda le sindromi acute c'è sempre una rottura della placca e la formazione di trombo che genera un infarto miocardico transmurale, ossia che coinvolge tutti gli strati della parete miocardica mentre l'infarto NSTEMI solitamente è una necrosi subendocardica, ossia solo della parte del subendocardio.

MODIFICAZIONI ACUTE DI PLACCA

Si è detto che una placca stabile può diventare instabile per meccanismi di erosione del cappuccio fibroso, anche se a volte le placche hanno già delle caratteristiche di instabilità perché sono placche vulnerabili che di base presentano già un cappuccio fibroso sottile. Questo è molto pericoloso per la vita. Questi eventi acuti sono associati solitamente ad un'inflammatione all'interno della lesione per cui le placche possono andare incontro a fenomeni di erosione, ulcerazione, fissurazione, rottura o emorragia intramurale; queste sono tutte le cause che rendono instabile la placca.

ANGINA INSTABILE

L'angina instabile è una sindrome clinica caratterizzata da dolore che si presenta con frequenza progressivamente crescente, scatenata da livelli sempre più bassi di attività fisica e che può manifestarsi anche a riposo. Non presenta necrosi cellulare a differenza dell'infarto NSTEMI. La causa più frequente è la rottura di una placca aterosclerotica con trombosi parziale sovrapposta e probabile embolizzazione o vasospasmo. In alcuni casi può precedere l'IM acuto e per questo viene definita angina preinfartuale. Quest'ultimo concetto è abbastanza intuitivo perché la fisiopatologia delle sindromi coronariche acute è praticamente sempre uguale, in quanto c'è sempre questa trombosi, poi in alcuni casi essa è occlusiva e in altri non lo è; questo è un processo dinamico e progressivo, per cui se non adeguatamente trattata in un'angina instabile il trombo continua a crescere fino a diventare un trombo occlusivo generando un infarto.

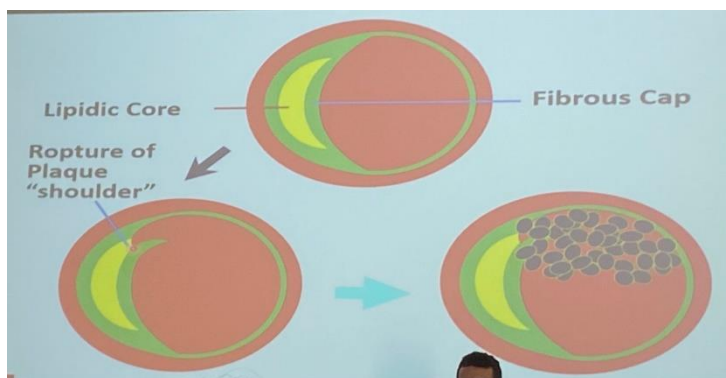
Le tre presentazioni cliniche principali delle SCA UA/NSTEMI:

1. angina a riposo- che si presenta a riposo, prolungata, di solito >20 minuti (se è maggiore di 20 minuti poi diventa NSTEMI). L'angina a riposo è più caratteristica, dunque, dell'infarto NSTEMI perché mentre l'angina instabile si autorisolve e ha delle caratteristiche meno gravi, i pazienti con NSTEMI il dolore toracico, invece, lo hanno solitamente a riposo.
2. angina di nuova insorgenza- un paziente che non ha mai avuto angina e inizia ad avere direttamente un'angina di grado severo (almeno classe III CCS); sostanzialmente questi pazienti sono asintomatici fino ad un certo punto, non hanno un andamento progressivo come avviene nell'angina stabile.
3. aumento dell'angina- angina precedentemente diagnosticata che è diventata chiaramente più frequente, di durata maggiore, o a soglia più bassa (aumento di ≥ 1 CCS) fino almeno ad una classe III CCS.

PLACCA VULNERABILE

Riguardo la fisiopatologia tutto è causato da un core lipidico con la placca aterosclerotica che si viene a formare a causa dell'infiltrazione di monociti, piastrine, globuli rossi, cellule muscolari lisce, cellule endoteliali, e in più le metalloproteasi che vanno ad erodere la placca. Il core lipidico è formato essenzialmente da LDL, ossidasi, macrofagi e cellule T (questo poi verrà approfondito quando si tratterà l'aterosclerosi).

È importante ricordare le caratteristiche della placca stabile e della placca vulnerabile o instabile: nella prima il core lipidico è poco rappresentato e il cappuccio fibroso è spesso, nella seconda il core lipidico è molto sviluppato e il cappuccio fibroso è sottile.



In questa immagine è mostrato il meccanismo: la placca si rompe in un punto chiamato "spalla", il contatto del sangue con il core lipidico porta ad aggregazione piastrinica che nel caso dell'immagine a fianco è parziale per cui è probabilmente un infarto NSTEMI o un'angina instabile (se fosse totale sarebbe un infarto STEMI).

La capsula fibrosa è formata da collagene e tramite numerosi insulti mediati dai

linfociti T, dai $\text{TNF-}\alpha$ e dai macrofagi vengono prodotte le metalloproteasi, le quali vanno a scindere il collagene riducendo lo spessore della capsula fibrosa fino alla rottura che causa una trombosi acuta.

Le metalloproteasi:

- hanno un'azione litica sulle molecole che compongono la matrice extracellulare della capsula
- sono secrete come proenzimi ed attivate dopo parziale clivaggio
- il loro sito attivo contiene ioni zinco e può essere inibito da agenti chelanti
- sono stati descritti inibitori tissutali specifici (TIMP-1 e TIMP-2).

Il rischio di rottura della placca può essere determinato dalla vulnerabilità della placca (malattia intrinseca) oppure da triggers di rottura di placca (forze estrinseche).

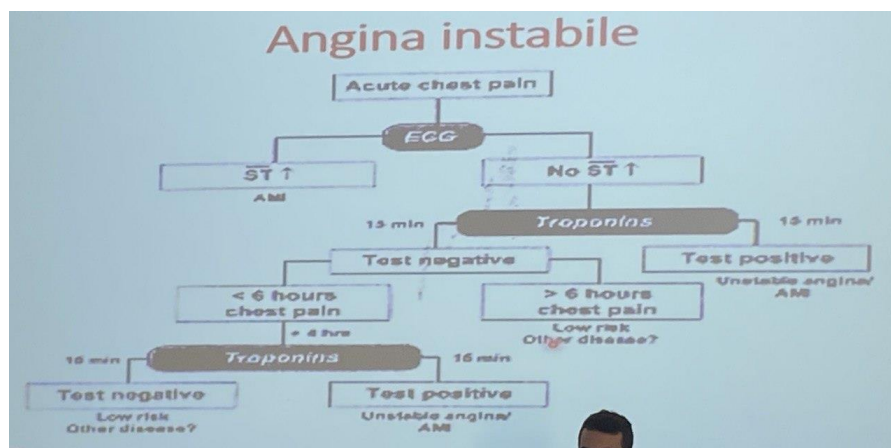
FATTORI CHE INFLUENZANO LA VULNERABILITA' DELLA PLACCA:

- Entità e composizione del core lipidico;
- Spessore della capsula fibrosa;
- Presenza e attività delle cellule infiammatorie nella capsula fibrosa;
- Attività delle proteasi extracellulari sulla capsula fibrosa;
- Stress meccanico applicato alla placca.

ANGINA INSTABILE

La definizione di angina instabile si basa, oltre che sull'assenza di chiare modificazioni elettrocardiografiche ed enzimatiche diagnostiche di un infarto miocardico, sulla presenza di una o più delle tre seguenti caratteristiche anamnestiche (viste precedentemente):

1. Angina ingravescente (più grave, prolungata o frequente), che si sovrappone ad una forma preesistente di angina da sforzo relativamente stabile.
2. Angina di nuova insorgenza (in genere meno di un mese), scatenata da minimi sforzi.
3. Angina a riposo o da minimo sforzo.



Questo schema è simile a quello della prima immagine. Il dolore toracico deve essere sempre presente e si descrive costringente, gravativo e non si accentua con gli atti del respiro. Si parla di infarto quando il paziente ha comunque dolore toracico (un paziente che non presenta dolore toracico, pur presentando

altri sintomi caratteristici dell'infarto, spesso non ha effettivamente un infarto miocardico acuto in atto); il dolore toracico e gli equivalenti anginosi sono molto importanti, dunque, nel fare una diagnosi di infarto, la quale non è basata su un solo elemento, ma su più elementi tra i quali il dolore toracico, ECG e rilevazione della troponina. Tutto ciò si evince dallo schema sopra letto dal prof. Se il tracciato è ST elevato si deve rivascolarizzare il paziente in tempi brevissimi in emodinamica e non si può attendere il dosaggio delle troponine, se invece il tracciato è non ST elevato si dosano le troponine e in base all'andamento di queste si valuta se fare o non fare la coronarografia in urgenza. Ci sono vari protocolli per valutare la troponina, non basta una sola rilevazione ma si deve fare un protocollo 0-1 ora, o 0-2 ore con la troponina ultrasensibile che oggi si ha a disposizione. In passato la troponina non era ultrasensibile, perciò, i protocolli erano molto più lunghi, di 6-12 ore. Se la troponina è positiva, è indice di un infarto NSTEMI e la coronarografia deve avvenire entro 24 ore. Se la troponina è negativa, ci troviamo di fronte ad un caso di angina instabile o di diagnosi errata (potrebbe essere ad esempio reflusso gastroesofageo che ha un equivalente dolore toracico, oppure altre patologie). Con l'avvento della troponina ultrasensibile la prevalenza dell'angina instabile si è ridotta notevolmente perché anche una minima necrosi viene identificata. Grazie all'avanzamento delle tecnologie si è riusciti ad eludere così il problema diagnostico dell'angina instabile, questo perché essa altro non è che una prima fase di NSTEMI.

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELL'ANGINA INSTABILE:

1. **aggregazione piastrinica:** fenomeno sia primario che secondario alla rottura o fissurazione della placca. Intervengono altri fattori come un aumento del tono vascolare simpatico, elevati livelli di catecolamine circolanti, ipercolesterolemia, attivazione leucocitaria, fibrinolisi insufficiente.
2. **trombosi:** la presenza di una maggiore concentrazione sierica di antigeni correlati alla fibrina suggerisce che si verifica anche un processo trombotico attivo oltre all'aggregazione piastrinica.
3. **vasocostrizione coronarica:** esiste spesso un'iperreattività vasomotoria in corrispondenza di precedenti lesioni ateromatose; (questo era stato già detto durante la trattazione dell'angina vasospastica che può essere dovuta ad un'iperreattività vasomotoria delle cellule della tonaca media vascolare che sono cellule muscolari lisce. Però molto spesso avviene anche in corrispondenza di un'aterosclerosi; dunque i pazienti che hanno aterosclerosi sono più prone ad avere anche questa vasocostrizione, che, se prolungata, può causare angina instabile o infarto NSTEMI).

SINTOMATOLOGIA DELL'ANGINA INSTABILE:

Il disturbo toracico è qualitativamente simile a quello dell'angina da sforzo, generalmente è più intenso, descritto come dolore, può durare più di venti minuti. Può essere associato a sudorazione, dispnea, nausea, vomito (in generale tutte le sindromi coronariche acute spesso si presentano con questi sintomi; in particolare nausea e vomito spesso complicano la diagnosi perché si pensa a patologie del tratto gastrointestinale; si può pensare ad esempio ad un'indigestione quando invece potrebbe essere un infarto inferiore questo perché la parete inferiore poggia sul diaframma e perciò può generare nausea e vomito. Ciò complica la diagnosi perché il paziente potrebbe sottovalutare tali sintomi. In ospedale invece tali sintomi prevedono lo stesso protocollo del dolore toracico ossia ECG entro 10 minuti dall'arrivo in pronto soccorso. Qualsiasi dolore dalla bocca dello stomaco a sopra la mandibola può essere di natura cardiaca.)

DIAGNOSI ANGINA INSTABILE:

-**ECG:** si verificano alterazioni nella ripolarizzazione, dunque nel tratto ST (sottoslivellamento o sopraslivellamento) e/o inversione dell'onda T. Nel caso dell'angina instabile il sopraslivellamento se c'è è transitorio, regredisce spontaneamente, altrimenti sarebbe un infarto STEMI (fortunatamente ciò è raro altrimenti complicherebbe la diagnosi). Se il tracciato è sopraslivellato interessa tutti gli strati del miocardio, se è sottoslivellato interessa il subendocardio e ciò è un indice di gravità.

-**esami di laboratorio:** un tempo si valutavano gli enzimi cardiaci, al giorno d'oggi si valuta solo la troponina che non è un enzima ma una proteina regolatrice che è un marker specifico di danno cellulare miocardico.

È controindicato in questi pazienti l'esecuzione di un test da sforzo perché potrebbe degenerare in un infarto più grave in caso di sforzo.

CENNI DI TERAPIA PER L'ANGINA INSTABILE: (non sarà argomento di esame)

- eparina: per sciogliere i coaguli, il trombo.
- aspirina e clopidogrel: antiaggreganti piastrinici
- nitrati: servono a vasodilatare le coronarie e risolvono il dolore ischemico.
- b-bloccanti: riducono la frequenza, aumentano il tempo diastolico.
- inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa: vengono utilizzati durante le procedure di cardiologia interventistica, inibiscono irreversibilmente queste glicoproteine che sono coinvolte nel processo trombotico. I farmaci più utilizzati sono tirofiban, abciximab, eptifibatide.
- la terapia è l'angioplastica con impianto di stent (nell'infarto, nell'angina instabile ma anche nelle cardiopatie stabili ogni volta che si trova una placca coronarica essa va trattata con uno stent per ristabilire il flusso che è carente).

INFARTO MIOCARDICO ACUTO (IMA)

Tutto quello che non è angina instabile o angina stabile è un infarto, il quale può essere STE o NSTEMI.

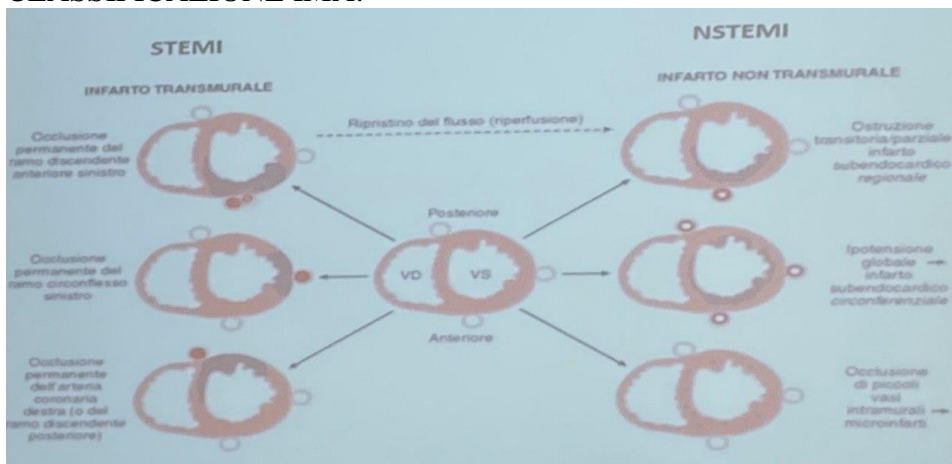
In passato vi era un consenso generale circa la definizione di IMA. L'OMS, infatti, definiva l'infarto miocardico come una sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di almeno 2 dei 3 rilievi clinici seguenti:

- Sintomi tipici (es. Dolore toracico tipico)
- Aumento degli enzimi cardiaci (talvolta può esserci il solo aumento di troponina, la quale non è un enzima ma una proteina).
- Alterazioni ECG grafiche tipiche, compresa la comparsa di onda Q.

Oggi questa definizione resta sempre molto importante perché ci servirà per la pratica di tutti i giorni (per fare una diagnosi di infarto, infatti, servono i sintomi, la troponina e alterazioni ECG) però esistono anche altri tipi di infarto che ora vedremo.

L'infarto è una sindrome clinica caratterizzata da necrosi del muscolo cardiaco causata da ischemia grave prolungata.

CLASSIFICAZIONE IMA:



-infarto transmurale: quando la necrosi ischemica interessa l'intero spessore della parete ventricolare. Nella maggior parte dei casi l'infarto transmurale è ST sopraslivellato, quello più grave.

-infarto subendocardico: è costituito da un'area di

necrosi limitata ad un terzo o alla metà interna della parete ventricolare. Può conseguire a una rottura di placca, alla quale fa seguito una trombosi coronarica che va incontro a lisi prima che la necrosi possa estendersi a tutto lo spessore della parete. In alcuni casi può anche essere la conseguenza di uno stato di ipoperfusione (shock).

Quando c'è una trombosi coronarica se non è sin dall'inizio adeguatamente trattata con i farmaci (anticoagulanti, antiaggreganti) prima di fare l'angioplastica, un infarto subendocardico può sfociare in un infarto transmurale; sono infatti processi dinamici.

Nell'immagine soprastante si ha una rappresentazione grafica di una sezione trasversale del cuore, dove si vede ventricolo destro e ventricolo sinistro; la parte più scura rappresenta la sede della necrosi. In base alla coronaria interessata si avrà una zona differente sottoposta alla necrosi. In caso di infarto anteriore molto spesso l'arteria interessata è la discendente anteriore o il tronco comune mentre in caso di infarto inferiore l'arteria interessata è la coronaria destra, nel caso di una dominanza destra, o il ramo circonflesso, nel caso di una dominanza sinistra. Questo è molto importante perché, quando si va a fare l'angioplastica coronarica dobbiamo già sapere dov'è l'occlusione. Nell'infarto NSTEMI, come notiamo nel lato destro dell'immagine, la necrosi è subendocardica quindi è solo la porzione interna a essere interessata.

C'è un tipo di classificazione che oramai non si adotta più ossia quella Q e non Q; essa era dovuta ad una caratteristica dell'ECG, ossia la comparsa o meno dell'onda Q. Una volta l'infarto Q era

sostanzialmente l'infarto ST sopraslivellato (infarto transmurale). Oggi con le strategie di rivascolarizzazione, si riesce a non far comparire l'onda Q anche nell'infarto ST sopraslivellato. Nell'infarto STEMI (ossia infarto Q) nel 91% dei casi la coronaria è completamente chiusa mentre nell'infarto NSTEMI solo nel 30% dei casi si trova una coronaria chiusa.

Quarta definizione universale di IM

Tipo 1	IM spontaneo. Rottura o ulcerazione di una placca ateromasica che provoca trombosi intracoronarica
Tipo 2	IM secondario ad uno squilibrio tra la richiesta e l'apporto di ossigeno. Per esempio spasmo coronarico, anemia, ipotensione, tachicardia
Tipo 3	Morte cardiaca avvenuta prima di poter determinare i biomarcatori di necrosi, accompagnata da sintomi suggestivi di ischemia miocardica e da alterazioni all'ECG suggestive di ischemia o da nuovo blocco di branca sinistra
Tipo 4	IM dopo un trattamento coronarico percutaneo (4a) o associato a trombosi dello stent (4b)
Tipo 5	IM dopo un intervento di chirurgia di rivascolarizzazione coronarica con bypass

Nell'immagine a fianco abbiamo la definizione attuale dei vari tipi di IMA (letta dal prof) secondo le ultime linee guida e secondo l'OMS. La definizione classica descritta precedentemente è quella da tenere a mente per la pratica clinica. L'IMA di tipo 1 è l'infarto per come lo abbiamo studiato fino a questo momento, ossia

l'infarto più classico e che dobbiamo conoscere. Ci sono poi altri tipi di infarto molto differenti tra di loro; questa classificazione è stata fatta perché adesso esiste la troponina ultrasensibile che da un lato ci aiuta ma dall'altro è molto spesso positiva anche nel caso in cui non ci sia effettivamente la rottura di una placca ateromasica, in questi casi infatti la necrosi è dovuta ad altri meccanismi; ad esempio, in caso di forte anemia (tipo 2), il paziente è anemico fa un grosso sforzo, si può rilevare troponina nel sangue. L'infarto di tipo 3, invece, riguarda i pazienti che sostanzialmente non sono arrivati in ospedale, hanno avuto dolore al petto e sono morti. L'infarto di tipo 4, invece, riguarda i pazienti che vengono sottoposti ad angioplastica e dopo giorni hanno un rilascio di troponina; questo perché lo stent non è altro che un palloncino a cui è montata una retina metallica e durante la procedura si genera ischemia per sistemarlo attraverso delle manovre. Nell'infarto di tipo 5 si segue lo stesso principio però in questo caso la terapia è stata il bypass per via cardiocirurgica; anche questo può generare un rilascio di troponina e quindi necrosi miocardica.

EPIDEMIOLOGIA DELL'IMA: la frequenza aumenta progressivamente con l'età, quando sono presenti fattori predisponenti come l'aterosclerosi. Gli uomini presentano un rischio generalmente maggiore rispetto alle donne durante l'età fertile, dopo il rischio si equivale.

La mortalità nel corso degli anni si è ridotta: si è passati dal 30% negli anni '60, al 16% quando sono state introdotte le unità coronariche negli ospedali e poi con l'evoluzione farmacologica ed interventistica oggi si ha una mortalità vicina all'1%.

EZIOLOGIA DELL'IMA: dovuta nel 99% dei casi all'aterosclerosi coronarica; altre cause sono arteriopatie, arteriti, trauma di una coronaria, ispessimento di parete da disturbo metabolico, riduzione del lume da altri meccanismi.

FISIOPATOLOGIA DELL'IMA:

- L'evento iniziale è rappresentato da un'improvvisa modificazione di una placca ateromatosa (emorragia intramurale, ulcerazione, rottura, fissurazione)
- L'esposizione al collagene subendoteliale e al contenuto della placca necrotica induce ad adesione ed attivazione piastrinica, rilascio del contenuto di granuli piastrinici e formazione di microtrombi
- È presente inoltre vasospasmo, stimolato da mediatori piastrinici
- Si attiva anche la via della coagulazione attraverso il TF endoteliale

Dal punto di vista metabolico:

- L'ostruzione arteriosa altera l'apporto ematico ad una regione del miocardio (area a rischio)
- L'iniziale alterazione biochimica dell'ischemia è rappresentata dall'arresto del metabolismo aerobico che causa una riduzione nella produzione di ATP e accumulo di metaboliti dannosi (acido lattico)
- La carenza di ossigeno determina una perdita della contrattilità miocardica in circa 60 secondi, con possibile insufficienza cardiaca acuta
- Nei primi minuti dell'ischemia si verificano anche rilassamento miofibrillare, deplezione delle riserve di glicogeno, rigonfiamento cellulare e mitocondriale.
- Le alterazioni iniziali sono potenzialmente reversibili. Al contrario un'ischemia severa di almeno 20-30 minuti conduce ad un danno irreversibile dei cardiomiociti.
- Una caratteristica della necrosi miocitaria è la perdita dell'integrità della membrana sarcoplasmatica che consente alle macromolecole intracellulari di fuoriuscire dalle cellule ed entrare nel circolo, consentendone il dosaggio laboratoristico.
- All'ischemia prolungata segue anche un danno del microcircolo.

I tempi dell'IMA...

Caratteristica	Tempo
Inizia la deplezione di ATP	Secondi
Perdita della contrattilità	<2 min
Diminuzione dell'ATP fino al 50% del normale fino al 10% del normale	10 min 40 min
Danno cellulare irreversibile	20-40 min
Danno microvascolare	>1 ora

Nell'immagine a fianco è elencato quello che succede in maniera sequenziale durante l'infarto. È importante conoscere questi meccanismi.

- Nella maggior parte dei casi di IMA il danno miocardico risulta permanente quando si ha una riduzione della perfusione per un

periodo di almeno 2-4 ore.

- A livello miocardico la zona che risente maggiormente dell'ischemia è la zona subendocardica per poi propagarsi come un'onda in tutto lo spessore della parete miocardica.
- La necrosi è generalmente completa entro 6 ore dall'esordio di una grave ischemia miocardica, può richiedere anche più di 12 ore nei casi di ischemia cronica con circoli collaterali ben sviluppati. Questo ci fa capire l'importanza della rivascolarizzazione precoce; perché ovviamente più tempo passa e più diventa inutile la rivascolarizzazione, anche quando si riapre il vaso e si ripristina il flusso, dal momento che quest'ultimo deve rifornire i miociti che devono essere vitali, se sono morti sarà inefficace la rivascolarizzazione.

Quando il danno è reversibile esso non è visibile né al microscopio ottico né ad occhio nudo mentre a quello elettronico vediamo un rilassamento delle miofibrille, una perdita di glicogeno e un rigonfiamento mitocondriale. Con il passare del tempo invece, quando il danno è irreversibile vediamo al microscopio elettronico la rottura del sarcolemma e degli addensamenti anomali nei mitocondri, mentre al microscopio ottico una cicatrice densa di collagene (che è un processo cronico che si delinea dopo due mesi).

Le **aree danneggiate** vanno incontro ad alterazioni caratteristiche tipiche:

- Necrosi coagulativa/apoptosi
- Infiammazione
- Processi riparativi

Il processo di riparazione inizia in periferia (più vascolarizzata) e procede verso il centro. In caso di estensione dell'infarto si possono trovare aree di periferia in diverso stadio riparativo.

L'infarto più diffuso è quello ST non sopraslivellato, questo può portare comunque a morte del paziente; con infarto STEMI la mortalità è dovuta a complicanze precoci, invece la mortalità dell'infarto NSTEMI risulta essere alta a causa delle complicanze che fa insorgere a lungo termine.

Da un punto di vista fisiopatologico ciò che accade alla funzione ventricolare sinistra e alla cinetica segmentaria dei ventricoli e delle zone interessate da infarto in seguito all'insulto ischemico di tipo trombotico acuto, porta allo sviluppo di quattro quadri successivi di anomalie contrattatili:

- **Dissincronia**: dissociazione temporale di parti dello stesso segmento muscolare;
- **Ipocinesia**: riduzione dell'accorciamento;
- **Acinesia**: cessazione dell'accorciamento;
- **Discinesia**: espansione paradossa sporgenza sistolica.

Il muscolo quindi, prima si muove in maniera dissincrona, poi inizia a non effettuare una contrazione efficace, successivamente non ha motilità e infine si muove in maniera discinetica e si può addirittura verificare un aneurisma del ventricolo che fa sì che non ci sia proprio una contrattilità e formazioni di trombosi.

Il **rimodellamento ventricolare** è un processo molto importante poiché in caso di infarto, successivamente, il ventricolo deve riadattarsi. Nel caso di infarto, il rimodellamento ventricolare va guidato anche grazie all'uso di farmaci che ne evitano il rimodellamento negativo, ad esempio gli ACE-inibitori. Il rimodellamento ventricolare comprende modificazioni delle dimensioni, forma e spessore del ventricolo sinistro, sia nei segmenti infartuati che in quelli sani. Espansione infartuale, dilatazione ed assottigliamento acuti dell'area infartuata non spiegabili da un'ulteriore necrosi miocardica che porta fino alla rottura di parete. Quindi, nonostante si rivascolarizzi si possono comunque creare fenomeni di rimodellamento che possono portare alla rottura della parete (una delle complicanze più temibili dell'infarto acuto) o semplicemente una dilatazione ventricolare, una dilatazione della porzione vitale del ventricolo che predispone ad aritmie ventricolari.

Le caratteristiche da valutare in caso di infarto sono: localizzazione, velocità di sviluppo delle ostruzioni, estensione del territorio, durata dell'occlusione, esigenze metaboliche del miocardio, entità della circolazione collaterale, presenza o assenza di vasospasmo, frequenza cardiaca, ritmo cardiaco, ossigenazione.

Per quanto riguarda la **sintomatologia** in caso di infarto miocardico acuto, il dolore è descritto come sensazione di oppressione a livello precordiale, di solito irradiato alla spalla e al braccio sinistro; può avere severità variabile e solitamente dura per più di 30 minuti, a volte anche per alcune ore e questo lo differenzia dall'angina instabile. Nei pazienti con perdita dell'attività del ventricolo sinistro e stimolazione simpatica può essere evidente pallore al viso e respiro difficoltoso. Può esserci un dolore epigastrico e in alcuni casi questo può simulare una indigestione (IMA inferiore); il dolore può essere irradiato al collo e al giugulo associato a nausea e vomito, nel 50% dei pazienti presumibilmente da attivazione di un riflesso vagale. Può esserci assenza di sintomi nel 20-60% di IMA non fatali (più frequente in soggetti senza una precedente storia di angina o con diabete e ipertensione).

I **segni fisici** tipici sono:

- **Variazioni della frequenza cardiaca**, può variare da una bradicardia soprattutto nell'infarto inferiore, o tachicardia o aritmie cardiache sopraventricolari negli altri casi; l'infarto inferiore molto spesso si associa a marcata bradicardia e blocchi atrioventricolari, *l'infarto inferiore è quindi un infarto abbastanza "subdolo" poiché può dare caratteristiche differenti.*
- **Variazioni della pressione sanguigna**, la maggior parte dei pazienti con IMA non complicato, sono normotesi; nell'IMA anteriore o nell'IMA che coinvolge il ventricolo destro si riscontrano valori di ipotensione fino allo shock cardiogeno; è quindi importante valutare nel paziente con infarto tutti i parametri vitali perché così ci si orienta anche sulla gravità dell'infarto.
- **Temperatura e respiro**, si ha solitamente un aumento della temperatura ma non sempre si verifica; il respiro può variare, difatti può velocemente aumentare di frequenza subito dopo lo sviluppo di un IMA (ciò è però legato allo stato di ansia e di dolore del paziente e ritorna alla normalità dopo il trattamento).

Nell'**ECG** la zona di lesione non si depolarizza completamente e si manifesta sul piano elettrico con sopraslivellamento del tratto ST. Quando il tratto ST comincia a tornare all'isoelettrica, le onde T generalmente si invertono (*in caso di diagnosi di infarto ST sopraslivellato, si effettua una coronarografia, l'arteria è chiusa, si riapre la coronaria, ovviamente l'ECG cambia, cioè si normalizza il tratto ST e solitamente l'onda T che può essere positiva, diventa negativa*).

Le onde Q patologiche di solito si sviluppano entro le prime 24 ore; nella maggioranza dei casi esse persistono per anni dopo l'infarto e divengono permanenti, ma in alcuni pazienti si assiste ad una loro totale o parziale cancellazione.

La presenza o l'assenza di un'onda Q all'ECG non permette di fare una corretta distinzione tra infarto transmurale o non transmurale (subendocardico), in passato era ciò che differenziava l'infarto STEMI e NSTEMI, ora non più. Il riscontro dell'onda Q evidenzia un'attività elettrica anormale ma non è sinonimo di danno miocardico irreversibile. Inoltre, la sua assenza, può semplicemente testimoniare una bassa sensibilità dell'ECG standard soprattutto nelle zone posteriori del ventricolo sinistro.

Si hanno diverse modalità di **RIPERFUSIONE**:

- Angioplastica
- Fibrinolisi
- Bypass aorto-coronarico

Nell'infarto STEMI l'unica strategia di rivascolarizzazione efficace e che bisogna effettuare se vi sono le condizioni per attuarla entro due ore, è l'angioplastica coronarica, detta angioplastica primaria. Se il paziente si trova in un ospedale in cui è presente la sala emodinamica e la possibilità

di riaprire il vaso entro le due ore è elevata, l'unica strategia da effettuare è l'angioplastica primaria; se invece il paziente si trova in zone dove per condizioni logistiche non si ha la possibilità di arrivare in un ospedale entro le due ore e quindi non si può effettuare un'angioplastica primaria, bisogna innanzitutto chiamare il 118 in modo che possano effettuare la terapia farmacologica dell'infarto, il paziente deve fare una fibrinolisi sistemica, cioè un'iniezione di farmaci che lisano il trombo; fortunatamente oggi la fibrinolisi non si effettua quasi più perché è migliorata sia la terapia di riperfusione meccanica con angioplastica e anche la rete delle emergenze. In passato però era utilizzata molto spesso; era efficace se praticata nei primi 60 minuti per andare a ripristinare un minimo livello di flusso coronarico in un'arteria chiusa al 100% per salvare la vita del paziente, allo stesso tempo però questa strategia era caratterizzata da un elevato numero di complicanze, anche maggiori, quali ad esempio sanguinamenti gravi, emorragie cerebrali; quindi da un problema ischemico si comportava l'insorgenza di altre situazioni che potevano condurre a morte del paziente.

Quando possibile, è sempre preferibile effettuare un'angioplastica, nei rari casi in cui questo non fosse possibile, si interverrà svolgendo una trombolisi ed inviando, in seguito, il paziente in emodinamica per effettuare un'angioplastica facilitata o un'angioplastica di salvataggio.

Il bypass aorto-coronarico si fa nei pazienti elettivi, cioè nei pazienti dove, in seguito ad una coronarografia per un'angina stabile, riscontrano una malattia diffusa su tre vasi coronarici e in quel caso se il paziente è diabetico ed è giovane si propone di fare un bypass aorto-coronarico.

Nel caso dell'infarto la terapia da attuare è sempre l'applicazione di uno stent, a meno che non sia un infarto NSTEMI giudicato non grave, in quel caso se le coronarie sono aperte si propone un bypass aorto-coronarico soprattutto nel paziente diabetico. Il paziente diabetico con l'angioplastica nel tempo ha dei problemi; quindi, in determinate condizioni ossia malattie dei tre vasi o malattie del tronco comune se il paziente non è troppo anziano, si può effettuare il bypass aorto-coronarico altrimenti, in tutti gli altri casi, la terapia da effettuare è l'angioplastica. Nell'infarto STEMI quella da effettuare è esclusivamente l'angioplastica o al limite una fibrinolisi più angioplastica.

La trombolisi può rimuovere un trombo che occlude l'arteria coronaria ma non altera la placca aterosclerotica sottostante.

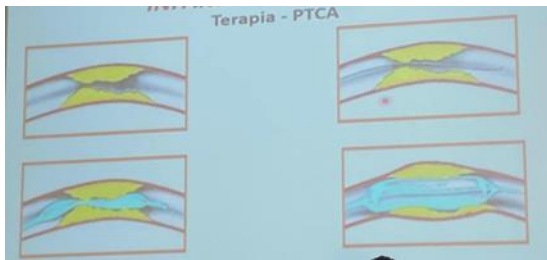
L'**angioplastica** (PTCA) con posizionamento di stent elimina l'occlusione trombotica e agisce anche sulla placca intravascolare comprimendola e bloccandola.

La rivascolarizzazione con **bypass aorto-coronarico** (CABG) ripristina il flusso ematico aggirando il vaso ostruito. Per effettuare il bypass vi sono vari tipi di condotti che possono essere utilizzati, arteriosi o venosi, prelevati da altri distretti corporei.

(L'arteria o la vena viene staccata e poi posizionata dopo il restringimento presente all'interno dell'arteria coronaria. Si prende ad esempio la vena safena, si taglia, successivamente si cuce una parte della vena sull'aorta ascendente e l'altra parte si posiziona al di là del restringimento, dopodiché si taglia la coronaria e la si cuce).

Ciò che influisce sulla scelta terapeutica, ovvero tra angioplastica e bypass, non è il grado di ostruzione ma la diffusione della malattia, ad esempio, se la malattia coronarica interessa solo un vaso si effettua un'angioplastica, se invece bisogna applicare diversi stent si preferisce il bypass; questo perché gli stent, nel corso degli anni, possono chiudersi. Lo stent ha il 2% di possibilità all'anno che vada incontro a un'ostruzione perché è un materiale non biologico che però non va incontro a rigetto perché è biocompatibile.

Il bypass venoso è una scelta svantaggiosa poiché dopo due anni va incontro a chiusura. Un bypass molto efficace è quello dell'arteria mammaria interna sinistra o destra, è un'arteria toracica che ha origine dalla succlavia e che va a irrorare solitamente lo sterno. *(L'arteria mammaria si taglia solo da un lato mentre dall'altro lato si lascia attaccata a livello della succlavia; quindi, si stacca a livello dello sterno e la si collega al di là della stenosi con i punti di sutura, è un approccio più fisiologico perché la si lascia in situ a livello prossimale e inoltre essendo un'arteria è abituata a determinati stress di flusso e di pressione per cui non si chiude facilmente).*



Nell'immagine osserviamo come avviene un'angioplastica. Si ha una placca, si fa passare un filo guida, si effettua una dilatazione con il palloncino e questo comporta una modificazione della placca, difatti dall'essere quasi chiusa, il flusso scorre nuovamente. Ovviamente questo non è sufficiente perché spesso si verifica il fenomeno del recoil, ovvero il vaso

ricollabisce; per evitare questo fenomeno è stato inventato lo stent che è un'impalcatura (simile ad una molletta di una penna) che mantiene il vaso aperto nonostante il vaso tenda a restringersi.

Le **COMPLICANZE** dell'infarto acuto, soprattutto ST sopraslivellato, sono:

- **COMPLICANZE PRECOCI:** morte improvvisa come modalità di esordio di un IMA, il paziente non riesce ad arrivare in ospedale;
- **COMPLICANZE NELLA FASE ACUTA:** aritmie, insufficienza mitralica (se c'è un infarto del muscolo papillare, questo può causare insufficienza mitralica acuta), scompenso cardiaco (dato da un deficit della funzione di pompa dovuta al fatto che il miocardio sta andando incontro a necrosi e senza la presenza dei miociti che si contraggono il miocardio non può avere una funzione efficace e di conseguenza va in scompenso), shock;
- **COMPLICANZE NEI GIORNI SUCCESSIVI:** estensione dell'infarto, angina, embolie polmonari o sistemiche, complicanze di tipo meccanico (la rottura di cuore, la rottura del setto interventricolare);
- **COMPLICANZE POST-ACUTE O CRONICHE** (possono verificarsi anche quando la rivascolarizzazione è stata efficace): scompenso, angina, aritmie ipercinetiche, sindrome di Dressler ovvero una pericardite post-infartuale che può verificarsi anche trenta giorni dopo l'infarto, recidiva di infarto miocardico;
- **DI TIPO RITMOLOGICO:** aritmie ventricolari, aritmie sopraventricolari, turbe della conduzione atrio-ventricolare;
- **DIPENDENTI DALL'INSTABILITÀ DEL CIRCOLO CORONARICO:** estensione dell'infarto, angina residua;
- **DI TIPO TROMBOEMBOLICO**
- **DA DEFICIT DELLA FUNZIONE DI POMPA:** scompenso cardiocircolatorio e shock cardiogeno;
- **DI TIPO MECCANICO:** rottura del muscolo papillare, perforazione del setto interventricolare, rottura della parete ventricolare.

SHOCK CARDIOGENO

È la più severa espressione clinica di insufficienza del ventricolo sinistro associata a grosso danno nel miocardio ventricolare nell'80% dei pazienti con IMA. Solitamente si verifica, nella maggior parte dei casi, nei pazienti con infarto miocardico anteriore, nei rimanenti casi si ha un difetto meccanico come la rottura del setto o del muscolo papillare o predominante infarto al ventricolo di destra.

Questa sindrome è caratterizzata da:

- Elevata pressione di riempimento ventricolare;
- Bassa gittata cardiaca, ipotensione sistemica;
- Evidente ipoperfusione degli organi vitali.

La ripercussione finale è data da un'insufficienza multiorgano.

Altre **COMPLICANZE** sono date dalle **ARITMIE VENTRICOLARI**: fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare e ritmo idioventricolare accelerato.

Quando si rivascolarizza un'arteria coronarica spesso può accadere che la prima aritmia che compare subito dopo la riperfusione è il ritmo idioventricolare accelerato. È un ritmo del ventricolo, presenta una frequenza elevata ma non elevatissima, solitamente di 60-125 batt/min, è un indice positivo, difatti è un'aritmia definita benigna, poiché sta a significare che si è riusciti ad aprire l'arteria e che il tessuto sottostante è vitale; questo tipo di aritmia non è associata ad un aumento della mortalità.

L'aritmia che al contrario invece, influenza negativamente la prognosi è la tachicardia ventricolare.

La tachicardia ventricolare è definita come tre o più battiti ectopici ventricolari consecutivi con frequenza maggiore di 100 batt/min e durata minore di 30 secondi. Quando questa aritmia ha una durata maggiore di 30 secondi è definita VT sostenuta, se dura meno di 30 secondi viene definita VT non sostenuta. Nella VT non vi è un'adeguata riperfusione e il paziente sviene. In questo caso, per salvare il paziente, bisogna applicare il defibrillatore.

Vi sono varie cause di arresto cardiaco, ad esempio la tachicardia ventricolare, la fibrillazione ventricolare e la sistolia nella quale il defibrillatore non funziona perché non si ha un ritmo defibrillabile.

TACHIARITMIE SOPRAVENTRICOLARI: la **TACHICARDIA SINUSALE** è un aumento dell'attività simpatica e può provocare una ipertensione o ipotensione transitoria.

ROTTURA DI PARETE

È la più drammatica complicanza di un IMA. Le caratteristiche cliniche di questa lesione variano a seconda del sito di rottura, che può coinvolgere: il muscolo papillare, il setto interventricolare, o la parete libera di entrambi i ventricoli. È responsabile del 15% di morte per IMA.

Caratteristiche cliniche:

- Interessa più frequentemente gli anziani, con maggiore incidenza nelle donne rispetto agli uomini;
- È più comune negli ipertesi;
- Di solito coinvolge la parete anteriore o laterale del ventricolo;
- Sopraggiunge di solito tra il 1° - 4° giorno dopo l'infarto;
- Più comunemente origina da una lacerazione nella parete miocardica o da un ematoma dissecante che produce un'area di necrosi nel miocardio;
- Più frequentemente interessa pazienti senza un pregresso infarto (nei pazienti che hanno già avuto un infarto e che ne hanno un altro successivamente, il miocardio è "abituato" quindi si tratta di pre-

condizionamento miocardico, è come se fossero cuori abituati a vivere in una condizione di ipossia, quindi più pronti a resistere a ulteriori insulti ischemici).

SEDI INFARTO MIOCARDICO ACUTO (IMA)

Nel caso in cui sia coinvolta l'**arteria coronaria discendente anteriore sinistra** (40-50%), l'infarto interessa la parete anteriore del ventricolo sinistro, la parte anteriore del setto interventricolare e l'apice circonferenzialmente.

Nel caso in cui sia coinvolta l'**arteria coronaria destra** (30-40%), l'infarto interessa la parete inferiore/posteriore del ventricolo sinistro, la porzione posteriore del setto interventricolare ed in alcuni casi la parete libera posteriore/inferiore del ventricolo destro.

Nel caso in cui sia coinvolta l'**arteria coronaria circonflessa sinistra** (15-20%), l'infarto interessa la parete laterale del ventricolo sinistro, a eccezione dell'apice. Nel caso di dominanza sinistra, l'arteria circonflessa irrorava anche la parete inferiore/posteriore.

ALCUNE DEFINIZIONI IMPORTANTI:

- **Miocardio stordito:** miocardio che viene salvato dall'insulto ischemico mediante riperfusione. È uno stato di scompenso cardiaco che regredisce in alcuni giorni.
- **Miocardio ibernato:** miocardio soggetto ad ischemia cronica subletale che entra in uno stato di metabolismo e funzionalità ridotti. Accade quando nella cardiopatia ischemica stabile, si ha una placca stabile che progressivamente si è andata a chiudere fino ad arrivare anche al 100% ma in modo progressivo senza causare un infarto; man mano che questa situazione si aggrava il muscolo inizia ad abituarsi a questa carenza di metabolismo di ossigeno, andando in una forma di protezione e consumando il minimo per non incorrere in necrosi. Facendo una coronarografia, la situazione è evidente, quindi si procede riaprendo tutte le possibili coronarie e la zona poco funzionante, in uno stato ibernato, si riprende.
- **Fenomeno del preconditionamento:** ripetuti e brevi attacchi di ischemia severa possono proteggere il miocardio da un'IMA successivo.

I DANNI DA RIPERFUSIONE comportano fenomeni quali:

- Stress ossidativo;
- Infiammazione secondaria;
- Danno al microcircolo che causa emorragia e rigonfiamento endoteliale con successiva occlusione dei capillari e ostacolo alla riperfusione del miocardio (no reflow).

Il fenomeno del no-reflow è quel fenomeno che avviene durante la correzione di un infarto miocardico acuto soprattutto. Si ha la riapertura della coronaria, il flusso epicardico viene ristabilito, per cui ci si aspetta che il flusso sia normale; questo non accade, quando si ha la riapertura della coronaria, tutto il trombo o il materiale della placca possono embolizzare e andare a finire a valle occludendo i capillari del microcircolo e di conseguenza la circolazione ha una sorta di stasi in quanto non riesce a drenare come prima e quindi anche il flusso coronarico, nonostante la coronaria sia stata aperta, è ridotto. Attraverso dei farmaci e col tempo, questa situazione diventa reversibile o parzialmente reversibile e il flusso coronarico torna efficiente.

- Aritmie.

Miocardio ripperfuso: tipicamente emorragico. È caratterizzato dalla formazione delle bande di contrazione nei miociti danneggiati irreversibilmente (si tratta di strisce intracellulari intensamente eosinofile composte da sarcomeri addossati). Sono secondarie ad una esagerata contrazione delle miofibrille al momento della riperfusione, per elevate concentrazioni di calcio.

RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE POST-IMA

Le parti non infartuate del ventricolo tendono ad ipertrofizzarsi e dilatarsi, queste alterazioni prendono il nome di rimodellamento ventricolare. L'ipertrofia compensatoria è inizialmente vantaggiosa, nel tempo aumenta la richiesta di ossigeno e la rigidità di parete riducendo la gittata cardiaca. Possono presentarsi anche alterazioni nella forma ventricolare e nella rigidità del ventricolo secondarie agli esiti cicatriziali dell'ipertrofia.

Di fondamentale importanza nella diagnosi di IMA e in generale nell'infarto non ST elevato, sono i **markers di miocardio necrosi**. I markers sono proteine che fuoriescono dai miociti danneggiati e sono: **mioglobina, troponine cardiache T e I, frazione MB della creatin-chinasi, LDH**. La velocità di comparsa in circolo di questi markers dipende da vari fattori (localizzazione intracellulare, peso molecolare, flusso ematico e linfatico).

Il **complesso della troponina** è formato da tre subunità:

- Troponina T
- Troponina I
- Troponina C

Tale complesso regola, in maniera calcio-dipendente, l'interazione tra i filamenti sottili di actina e i filamenti spessi di miosina.

La Troponina T lega la tropomiosina, la I inibisce l'interazione tra l'actina e la testa miosinica.

La Troponina C, legando il calcio, toglie l'inibizione esercitata dalla subunità I permettendo così l'interazione dei segmenti actinici e miosinici.

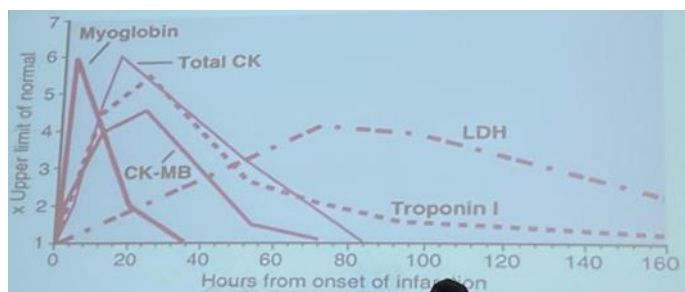
Tale interazione è responsabile dell'accorciamento del sarcomero e quindi della contrazione muscolare.

Le troponine che si utilizzano in caso di diagnosi di infarto sono la T e la I, la C non si usa mai.

In passato la frazione MB della creatin-chinasi era un marker molto utilizzato, negli ultimi anni invece non si dosa più in quanto si è visto che non è molto specifico e che causa dei falsi positivi.

La **creatin chinasi (CK)** comprende tre isoforme:

- BB: cervello e rene;
- MM: muscolo scheletrico e cuore;
- MB: specifica del cuore ma che tuttavia è presente in minor quantità (1-3%) anche nell'intestino, nella lingua, nel diaframma, nell'utero, nella prostata e nel muscolo scheletrico.



Nell'immagine si osserva la cinetica di rilascio dei markers di infarto necrosi in base all'ora di rilascio nel circolo sistemico in seguito ad infarto acuto. La proteina che viene rilasciata per prima è la mioglobina che però è la meno specifica perché è presente in tutti i muscoli, la seconda più veloce è la troponina; la troponina I standard

si riesce a valutare in 2-4 ore mentre la troponina I ultrasensibile si valuta dopo un'ora. Non si utilizzano quindi il CK totale, il CK-MB o LDH ma si utilizza solamente la troponina T o I ultrasensibile che hanno una cinetica ad un'ora.

Di seguito sono riportati due schemi riassuntivi.

