

CAPITULO 2

INTRODUCCIÓN: ASPECTOS GENERALES DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Nota del autor: *En los siguientes capítulos de este Libro se desarrollarán secuencialmente los roles que le cabe a cada uno de los distintos sistemas que intervienen en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC). En éste capítulo se hará, como Introducción, un bosquejo de las modificaciones fisiopatológicas que ocurren en general. Este capítulo en su redacción es una actualización hasta fin del año 2004 sobre fisiopatología de la IC pero como un vistazo general y parcial. Han habido importantes cambios que se irán viendo en los sucesivos capítulos actualizados a Setiembre de 2006, pero que no han sido incorporadas en éste, que debe ser considerado como un simple resumen.*

La IC no es específicamente una enfermedad sino un complejo síndrome con manifestaciones vinculadas con las diversas causas patológicas causantes, con las perturbaciones funcionales contráctiles y de llenado y con la forma y magnitud de los cambios hemodinámicos existentes. La alteración funcional cardíaca genera una serie de mecanismos compensadores, quienes a su vez implican cambios o exigencias que a la larga vienen a representar cargas nuevas o añadidas que contribuyen a la progresión. El escenario es una alteración miocárdica que puede ser difusa o segmentaria y que habitualmente se inicia sin síntomas o discapacidad^[1].

Está claro que el síndrome comienza por una alteración orgánica/funcional que limita en alguna forma las capacidades del corazón como bomba, sea para enviar sangre hacia la periferia en cantidades adecuadas a las exigencias titulares o para recibir en tiempo y forma la sangre que le llega del sector venoso. . Esto lleva a respuestas fisiopatológicas características (nerviosas, hormonales, renales, y otras) y a síntomas y signos^[2].

Aparecen entonces mecanismos compensadores como dilatación y/o hipertrofia ventricular (HV) asociados a retención de líquidos, y redistribución de flujos regionales, vinculados a la activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS), del Sistema Renina Angiotensina (SRA), y a la presencia de aldosterona, vasopresina (VP) y del Péptido Natriurético Atrial (PNA)^[3]. No está clara cual es la secuencia de procesos fisiopatológicos que se van sucediendo.

Hay opiniones dispares sobre cuales son las alteraciones o mecanismos principales: por ejemplo no se sabe si el manejo celular del calcio (y proteínas involucradas) y la apoptosis son aspectos primarios o secundarios del proceso. De esta forma se expone a continuación un esquema que no implica considerar que exista un orden de prelación estricto.

I.- La disminución del VM genera - por vía de supresión de la inhibición que fisiológicamente ejercen los barorreceptores- activación del simpático. Se observará entonces incremento de la concentración plasmática de Nor-Adrenalina (N-A) - neurotransmisor del simpático - quien produce **vasoconstricción**, aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica y estimulación de la liberación renal de renina. *Esta activación del SNS, y la subsecuente vasoconstricción, ha sido considerada el eje de la fisiopatología del síndrome.* Sin embargo, en el momento actual, se asigna trascendente participación a citoquinas y péptidos como la endotelina.

La hiperactividad simpática tiene las siguientes características: 1) es un fenómeno precoz en el curso de la enfermedad, siendo detectable no solamente en las clases funcionales III-IV de la NYHA, sino también en clases I y II; 2) comprende a las circulaciones coronaria, renal, cerebral y muscular sin observarse cambios en la circulación cutánea; 3) se relaciona inversamente con el volumen sistólico (VS) y 4) se acopla a disfunción de los barorreceptores (arteriales y cardiopulmonares). Debe recordarse además que las catecolaminas ejercen efectos cardiotóxicos.

Fig. 2-1 y 2-2.

Al poco tiempo después de generarse hiperactividad simpática, se observa regulación hacia abajo de los receptores adrenérgicos de membrana tipo β_1 (β AR), mecanismo considerado en general como protector del miocito, pero que implica una disminución importante de capacidad de señalamiento necesaria para la función contráctil.

II.- La disminución de la presión arterial en la arteria aferente del glomérulo renal (y también la disminución de concentración de Na^+) activa al aparato yuxtglomerular renal, produciéndose formación y liberación de **renina** en la mácula densa (el SNS también estimula la liberación de renina). La renina actúa sobre el Angiotensinógeno - que es un tetradecapéptido de origen hepático - formando Angiotensina I (decapéptido). *Este decapeptido se va a transformar - por acción de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (ECA) - en el octapéptido **angiotensina II (Ang II)**.* Debe tenerse en cuenta que la ECA es al mismo tiempo la cininasa II, agente degradante de la bradiquinina, es decir que aparte de convertir la Angiotensina en Ang II, inactiva la bradiquinina. La Ang II cumple diversas funciones: 1) es **vasoconstrictora**, 2) Estimula la sed; 3) Estimula la liberación de la Hormona antidiurética o Vasopresina (VP) - de importante acción vasoconstrictora - por el hipotálamo; 4) Estimula la corteza suprarrenal, activando la liberación de aldosterona; 5) Facilita la neurotransmisión sináptica (mecanismo de retroalimentación positiva con el SNS); 6) Acción mitogénica. **Fig. 2-3**

El SRA contribuye a la vasoconstricción y participa muy activamente en el restablecimiento o incremento del volumen

Actualmente se admite la existencia de un sistema de producción local de Ang II, existente en muy diversos tejidos. Uno de ellos, de suma importancia, es el endotelio vascular. Ver en detalle en Capítulo 4.

III.- La aldosterona - producto de la zona mineralocorticoide de la corteza suprarrenal - provoca retención de Na^+ y de H_2O . Este mecanismo se une a la acción de la VP, y a la sed, y tiene a

restablecer el nivel de volumen circulante. La VP aparte de vasoconstrictora es antidiurética, contribuyendo a la retención de agua y sodio que produce la aldosterona. **Es así que se logra por la vasoconstricción y redistribución de flujos un mejor aprovechamiento del contenido al achicar el continente y por otro lado un aumento del retorno venoso que intenta compensar la hipovolemia.**

Hay receptores de aldosterona en el corazón, llamados Receptores Mineralocorticoides (RM) que forman parte de una familia con los receptores glucocorticoides (RG) y los receptores androgénicos (RA). Los RM han sido encontrados en epitelios tisulares (riñón, parótida y colon) y tejidos no epiteliales como el cerebro y los vasos sanguíneos. Los RM se expresan en miocitos cardíacos, CE y fibroblastos^[5].

La Ang II es el estímulo más poderoso para la síntesis de aldosterona, siendo sus efectos mediados por el receptor AT_1 localizado en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. También contribuye a la secreción de aldosterona el cortisol a su vez modulado por ACTH

La aldosterona entre otras acciones interviene en el remodelado, participando en la producción de fibrosis miocárdica a través de la estimulación de la producción de colágeno^[6]. Su liberación es estimulada por la hiperkalemia. (Capítulo 4). Inhiben la síntesis de aldosterona el Péptido Natriurético Atrial (PNA), la heparina que ocupa los receptores AT_1 de la suprarrenal y la ouabaína por acción sobre la $Na^+K^+ATPasa$.

Mano y col.^[7] han demostrado que los miocitos cardíacos poseen un receptor de aldosterona acoplado a la fosfolipasa C en su membrana plasmática. Es a través de ese receptor que se produce una señal apoptótica canalizada por la calcineurina mitocondrial y que es gatillada por rápidos aumentos de la concentración de Ca^{++} intracelular.

IV.- El retorno venoso incrementado ocasiona en el ventrículo una más amplia distensión con estiramiento mayor de las fibras miocárdicas, implicando aumento de la precarga. Hay aumento efectivo de fuerza de contracción en relación directa con el aumento de longitud (ley de Starling). El aumento del retorno venoso activa a receptores venosos cardiopulmonares y mecanorreceptores ventriculares quienes tienden a inhibir la actividad simpática.

V.- El incremento de presión y volumen de las cavidades auriculares y ventriculares estimulan la producción del **PNA (Péptido Natriurético Atrial)**, cuya acción natriurética y vasodilatadora, va a oponerse al incremento de volumen y a la vasoconstricción

VI.- Se produce **hipertrofia ventricular** (HV) que implica tener más masa muscular para sobrellevar mayores cargas. Implica cambios estructurales miocárdicos y geométricos de la cámara, y mayores demandas energéticas. En los primeros estadios de IC la vasoconstricción y la expansión de volumen son efectivas para lograr la compensación circulatoria. Pero se instaura una dilatación ventricular que permite mantener el volumen sistólico, e inmediatamente comienza la hipertrofia. Son factores que provocarán mayor estrés parietal y demanda de oxígeno, y que en su evolución pueden llegar a dilatación progresiva. Se inserta allí una alteración vinculada al

remodelado patológico, punto de partida de alteraciones de la función sistólica y/o diastólica. (Ver Capítulos 6,7 y 8).

VI.- Función endotelial y estrés oxidativo: Es de gran trascendencia la función reguladora y moderadora del. Numerosas sustancias vasodilatadoras y vasopresoras endoteliales participan en la fisiopatología de la IC, tales como el óxido nítrico, la prostaciclina, la bradicinina, etc., dentro de las vasodilatadoras y el endotelín, tromboxano, serotonina, etc., entre las vasoconstrictoras. La células endoteliales producen citoquinas, que cumplen funciones autocrinas, paracrinas y eventualmente de suma importancia^[7]. Las citoquinas proinflamatorias (Tumor Necrosis Factor, Interleucinas 1 y 6) afectan la reactividad tisular e interfieren con la contractilidad miocárdica. La presencia o exacerbación de estrés oxidativo genera modificaciones importantes en el comportamiento funcional. Se ha formulado una hipótesis del estrés oxidativo como importante participante en la fisiopatología de la IC que señala que la IC se caracteriza por estrés oxidativo generalizado y también específicamente cardiaco. (Ver Capítulo 6).

VII.- El corazón aumenta su inotropismo por estimulación simpática y por el mayor estiramiento miocítico por incremento del llenado ventricular. Si ha habido sobrecarga hemodinámica aguda primero se dilata para enfrentar la distorsión hemodinámica, pero luego se hipertrofia (la hipertrofia busca alcanzar mayor fuerza contráctil). Los mecanismos íntimos de la contractilidad miocárdica, vinculados a la estimulación de receptores y activación de mensajeros, mas los vinculados con la adecuada relajación, intervienen en la regulación.

VIII.- La entrada de Ca^{++} en la célula, proveniente del compartimiento extracelular y fundamentalmente del Retículo Sarcoplásmico(RS), inicia la contracción y su recaptación por el RS es necesaria para la relajación. La corriente iónica del Ca^{++} es el centro de los mecanismos que intervienen en la contractilidad. En la IC se observa prolongación del "transient" de Ca^{++} y aumento de su concentración diastólica, probablemente vinculado a trastornos de la bomba de Ca^{++} (SERCA2) o a activación de su inhibidor, el fosfolamban. Ver Circ Res 2002;90:309

IX.- Por la hiperactividad simpática se presenta taquicardia, mecanismo aparentemente compensador de un VM disminuido, pero potencialmente perjudicial por su mayor costo energético y alteración hemodinámica vinculada al llenado ventricular. Un modelo experimental de IC es la provocada por marcapaseo sostenido a alta frecuencia, de utilidad para el estudio de la fisiopatología..

X.- La vasoconstricción (y por ende incremento de la resistencia periférica vascular sistémica) iniciada por el SNS y apoyada por la Ang II y la vasopresina, genera mayor impedancia aórtica; habrá así aumento de la poscarga.

Un resumen conceptual del proceso cardíaco y los mecanismos puestos en juego para una pretendida compensación se presenta en la **Fig. 2-4**

La Hipótesis neurohormonal

Como veremos la evolución y el pronóstico de la IC crónica están notoriamente influenciados por la presencia de anormalidades neurohormonales, tal como lo ha expresado Packer al enunciar su hipótesis fisiopatológica^[10]: *"La IC progresa porque sistemas neurohormonales activados por la injuria inicial al corazón ejercen un efecto perjudicial sobre la circulación. El efecto se presenta porque la activación neurohormonal incrementa las anormalidades hemodinámicas de la IC o porque tal activación ejerce un efecto tóxico directo sobre el miocardio"*. Packer analiza también la teoría hemodinámica que dice que la IC progresa porque el estrés hemodinámico gatillado en el inicio por la injuria al corazón ejerce un efecto perjudicial sobre la circulación; de esa forma cualquier pérdida de miocardio viable se acompaña de aumento de la Presión de Fin de Diástole y del Volumen de Fin de Diástole como forma de mantener el volumen sistólico cuando la Fracción de Eyección está reducida. El aumento de las cargas cardíacas (pre- y post-) es un estrés importante para estos pacientes en IC. Es decir que el mecanismo compensador implica mayores cargas que en definitiva van a afectar adversamente la función cardíaca. **Pero el aumento de las cargas no explica la progresión de la enfermedad.** Las sobrecargas de volumen o de presión van causando alteraciones en la geometría del ventrículo - pretendidamente compensadoras - que son integrantes del llamado remodelado ventricular, siendo uno de sus componentes estructurales la fibrosis y su consecuencia la progresiva disminución de la función ventricular^[11].

En la hipótesis neurohormonal se piensa que la IC progresa porque sistemas endógenos neurohormonales activados por la injuria inicial ejercen un efecto perjudicial sobre la circulación (vasoconstricción y retención de sodio y agua).

La disminución del volumen minuto con activación del SNS - con intervención de los barorreceptores - y del SRA llevan a la vasoconstricción y a la retención de líquidos con aumento del retorno venoso. En IC se observaría como signo característico el trastorno del manejo del Na^+ , con aumento de la reabsorción del ión en respuesta a la expansión de volumen a consecuencia del aumento de ingesta de sal^[12]. La alteración del manejo renal del Na^+ se asocia con retención de Na^+ , siendo esta una característica precoz de la IC. Hay un aumento de la reabsorción en el túbulo proximal en respuesta a la expansión de volumen asociada con alta ingesta de sodio. Un corto período de tratamiento con enalapril en baja dosis (tal que no altere la hemodinámica) restituye el balance de Na^+ y previene su retención. La activación del SNS y del SRA contribuyen a la progresión de la IC, y cuando es en exceso se asocia con pronóstico desfavorable.

La activación o inactivación local de los sistemas neurohumorales juega roles importantes en el desarrollo de IC sistólica con agrandamiento ventricular izquierdo y disfunción sistólica. Hay

activación del S.R.A y del sistema ET en la transición a IC sistólica en el IAM y en la enfermedad cardíaca hipertensiva^[13]. También se activa el sistema PNA, quien desempeñaría un papel protector^[14]. Diversos estudios muestran efectos beneficiosos de la regulación farmacológica de estos sistemas neurohumorales. Las patogénesis diferentes se asocian con distintas regulaciones neurohumorales^[15].

Corolario:

Son entonces diversos los factores que intervienen en la fisiopatología de la IC^[16], tales como la sobrecarga hemodinámica ventricular, sea de presión o de volumen; la disminución sostenida de la contractilidad, por alteración estructural o funcional o metabólica del músculo; la pérdida de miocitos, con fibrosis reactiva o reparativa y restricción del llenado ventricular.

Si la disfunción es originada por isquemia se añaden otros factores, como es el remodelado en infartados, la agravación de la isquemia, la presencia de aneurisma ventricular, la aparición de insuficiencia mitral si hay afectación de músculos papilares o cambios geométricos ventriculares, el aumento del estrés de pared del músculo no afectado y de la rigidez de cámara ventricular^[17]. **Fig. 2-5**

Bibliografía

1. LeJemtel TH, Sonnenblick EH.: Heart failure: Adaptative and maladaptative processes. *Circulation* 1993;87(suppl VII):VII-1-VII-4
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report on the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-43
3. Cohn JN.: Physiological variables as markers for symptoms, risk, and interventions in heart failure. *Circulation* 1993;87(suppl VII):VII-110-VII-14
4. Notarius CF, Eur Heart J 1999;20:880). Grassi G, Mancina G : Sympathetic overactivity and exercise intolerance in heart failure: a cause effect relationship. *Eur Heart J* 1999;20:854-55
5. Lombés M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JPI: Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralo-corticoide receptor and 11-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa in the human heart. *Circulation* 1995;92:175-82.
6. Ferrari R : The harmful effects of aldosterone in heart failure. *Eur Heart J* 2000;Suppl A:A-6-A-12
7. Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J, Keira N, et al: Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation*. 2004;110:317-323
8. Kleber FX, Petersen S : The peripheral syndrome of heart failure: the overlooked aspects. *Eur Heart J* 1998,19(Suppl L):L10-L14
9. Opie LH. *The Heart. Physiology, from cell to circulation*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998.
10. Lamba S, Abraham WT.: Alterations in adrenergic receptor signaling in heart failure. *Heart Failure Rev* 2000;5:7-16
11. Packer M.: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
12. Connelly CM, McLaughlin RJ, Vogel WM, Apstein CS.: Reversible and irreversible elongation of ischemic, infarcted, and healed myocardium in response to increases in preload and afterload. *Circulation* 1991;84:387-99

13. Volpe M, Magri P, Rao MAE, Cangianiello S, DeNicola L, Mele AF, Memoli B, Enea I, Rubattu S, Gigante B, Trimarco B, Epstein M, Condorelli M.: Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1997;30:(Part 1):168-76.
14. Sakai S; Miyauchi T; Kobayashi M; Yamaguchi I; Goto K; Sugishita Y : Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature* 1996;384:353-55
15. Yamamoto K; Burnett JC Jr; Redfield MM Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol* 1997;273:H2406-14
16. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Doi R, Ono K, Mano T, Kondo H, Kuzuya T, Miwa T, Hori M : Local neurohumoral regulation in the transition to isolated diastolic heart failure in hypertensive heart disease: absence of AT1 receptor downregulation and "overdrive" of the endothelin system. *Cardiovasc Res* 2000;46:421-432
17. Parmlley WW. : Pathophysiology of Heart Failure. In *Cardiology*, Vol 3 Chapter 1. Edited by WW Parmlley and K Chatterjee. Lipincott Raven, Usa, 1997.