



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



SIMPOSIO. INSUFICIENCIA CARDÍACA

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda: un mundo por conocer



M. Sánchez-Marteles^{a,b,*}, J. Rubio Gracia^{a,b} e I. Giménez López^{c,d}

^a Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

^c Departamento de Farmacología y Fisiología, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^d Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, España

Recibido el 17 de julio de 2015; aceptado el 22 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 2 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardiaca aguda;
Fisiopatología;
Síndrome cardiorrenal;
Congestión venosa;
Inflamación;
Remodelado

KEYWORDS

Acute heart failure;
Pathophysiology;
Cardiorenal syndrome;
Venous congestion;
Inflammation;
Remodelling

Resumen La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca (IC) ha evolucionado mucho en los últimos años, pasando de una visión meramente hemodinámica a un concepto de afectación sistémica y multifactorial en la que interaccionan y se concatenan múltiples mecanismos, con efectos más allá del propio corazón, en órganos de vital importancia como el riñón, el hígado o el pulmón. A pesar de lo anterior, la fisiopatología de la IC aguda presenta todavía aspectos que escapan a una profunda comprensión.

La sobrecarga hemodinámica, la congestión venosa, los sistemas neurohormonales, los péptidos natriuréticos, la inflamación, el estrés oxidativo y su repercusión sobre el remodelado cardiaco y vascular se consideran hoy actores principales en la IC aguda.

Partiendo del concepto de IC aguda, en esta revisión se actualizan los distintos mecanismos implicados en la misma.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Pathophysiology of acute heart failure: a world to know

Abstract Our understanding of the pathophysiological mechanisms of heart failure (HF) has changed considerably in recent years, progressing from a merely haemodynamic viewpoint to a concept of systemic and multifactorial involvement in which numerous mechanisms interact and concatenate. The effects of these mechanisms go beyond the heart itself, to other organs of vital importance such as the kidneys, liver and lungs. Despite this, the pathophysiology of acute HF still has aspects that elude our deeper understanding.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.sanchez15@yahoo.es (M. Sánchez-Marteles).

Haemodynamic overload, venous congestion, neurohormonal systems, natriuretic peptides, inflammation, oxidative stress and its repercussion on cardiac and vascular remodelling are currently considered the main players in acute HF.

Starting with the concept of acute HF, this review provides updates on the various mechanisms involved in this disease.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción y concepto de insuficiencia cardiaca aguda

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico, común a distintas enfermedades, en el que por mecanismos no completamente conocidos se produce una merma de la función cardiaca. Como consecuencia de ello, no se pueden cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos, o si se hace es a costa de un aumento del ritmo cardiaco, de un volumen diastólico anormalmente alto o de ambos^{1,2}.

Alrededor del 1-2% de la población adulta en los países desarrollados sufre IC, porcentaje que se eleva con la edad y alcanza a más del 10% de la población por encima de los 70 años y hasta casi al 20% por encima de los 80 años. La evolución natural de este síndrome es la aparición progresiva de síntomas y signos que producen un declinar de la capacidad vital y funcional del paciente, con ingresos hospitalarios por descompensaciones y, finalmente, la muerte por IC refractaria, fallo de bomba o arritmia ventricular^{1,2}. Algunos registros poblacionales han llegado a cifrar en un 20% las tasas de reingreso en los 30 días posteriores al alta, y la mortalidad anual en el 30%³. Todo esto convierte a la IC en un problema sanitario y económico creciente y de primera magnitud.

Las diferencias entre IC aguda y crónica se basan en la rapidez con que se instauran los síntomas. A pesar de ser términos ampliamente utilizados en la clínica, no existen definiciones precisas sobre cuál es el tiempo que debe utilizarse para separar ambos conceptos. En 2010, la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* definieron la IC aguda como aquella que se desarrollaba en el plazo de 24-48 h⁴. En sus últimas guías, como novedad, individualizan además distintos subgrupos de IC aguda, como los producidos en el síndrome coronario agudo, la urgencia hipertensiva, el fallo ventricular derecho súbito, el shock y las descompensaciones en pacientes con IC crónica ya conocida². En la misma línea, la Sociedad Europea de Cardiología diferencia las descompensaciones de una IC crónica de la IC «de novo»¹.

Desde el punto de vista fisiológico, clásicamente se ha dividido la IC en 2 tipologías: la IC sistólica y la diastólica. Esta distinción se refiere a si la principal anomalía en el corazón es la incapacidad del ventrículo izquierdo (VI) para contraerse normalmente y expulsar suficiente sangre (IC sistólica) o, si por el contrario, el problema es la dificultad en la relajación y el llenado ventricular (IC diastólica). Sin embargo, la aplicación de esta clasificación en la práctica clínica no ha resultado sencilla. En primer lugar, existen problemas diagnósticos. Según la Sociedad Europea de Cardiología, diagnosticar una IC como diastólica exigiría de la

presencia no solo de síntomas y signos de IC con una fracción de eyección del VI (FEVI) mayor del 50%, sino de la demostración ecocardiográfica o, mejor aún, hemodinámica de una disfunción diastólica, lo que no siempre se consigue^{1,5,6}. Por otro lado, se ha comprobado cómo FEVI por debajo del 50% no siempre se corresponden con una disfunción sistólica. Esto ocurre especialmente en el rango de FEVI del 40-50%, que quedaría como una «zona gris» en la que se valora el trasfondo del paciente (isquémico vs. hipertensivo) para asimilarlo a una tipología u otra de IC¹.

Por estos motivos, en una aproximación más pragmática, ya aceptada en las guías tanto europeas como americanas de IC se ha adoptado la nomenclatura IC con FEVI reducida o preservada (ICFEP)^{1,2}, designando esta última a la inicialmente categorizada como IC diastólica. Aunque en ocasiones se asimila la ICFEP a la IC diastólica, en rigor, no son términos equiparables.

Los distintos fenotipos de IC, en función de la fracción de eyección, detectados en los registros poblacionales recientes, han llevado en los últimos años a una profunda investigación de la fisiopatología y al debate, no resuelto, acerca de si se trata de uno o 2 síndromes distintos^{5,7,8}.

En el presente artículo se revisan los aspectos básicos y conocidos de la IC aguda, referida a la descompensación aguda de una IC crónica.

Los mecanismos que subyacen en la IC aguda son complejos y aún no completamente conocidos. A la visión meramente hemodinámica, en la que la IC se concebía como un fallo de bomba, se añadió el conocimiento de los mecanismos neurohormonales, a partir del cual surgieron algunos fármacos que constituyen la piedra angular del tratamiento: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II⁹.

Otros fenómenos, como la congestión, la afectación del intersticio y la modificación de la matriz extracelular, la inflamación, el remodelado, la genética y la biología molecular y la interacción multiorgánica, adquieren cada vez con más fuerza una posición importante en la fisiopatología de la IC y obligan a pensar en una visión integradora en la que participan todos ellos en mayor o menor proporción^{10,11} (fig. 1).

Sobrecarga y adaptación hemodinámica

La visión inicial y clásica de la IC se basa en la necesidad por parte del organismo de mantener un gasto cardiaco adecuado que cubra las necesidades metabólicas de los tejidos.

En situaciones de déficit miocárdico (pérdida de la contractilidad, problemas intrínsecos del miocardio o insuficiencia valvular), se produce una disminución de la fracción

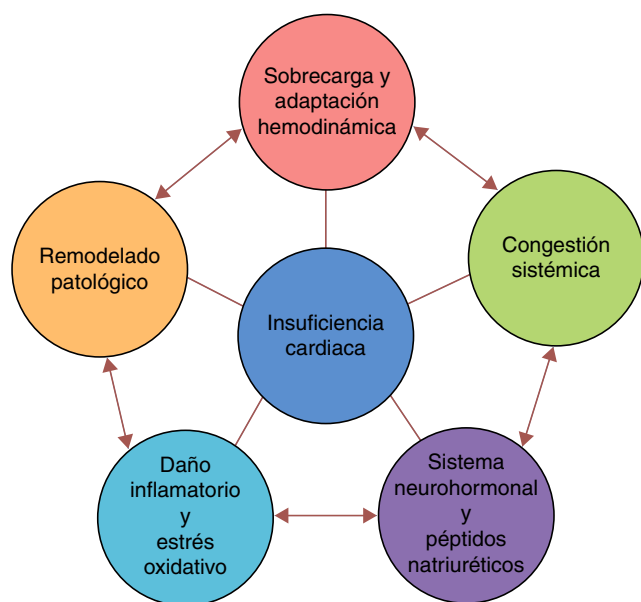


Figura 1 Fenómenos implicados en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.

de eyección y un aumento del volumen telediastólico y de la presión telediastólica del VI, que provoca un aumento de la contracción auricular con el fin de aprovechar la reserva cardíaca. Asimismo, se pone en marcha en pocos minutos el mecanismo de Frank-Starling, junto con una activación del sistema simpático y, en consecuencia, un aumento de la contractilidad que revertiría en una mejora inmediata de las condiciones generadas por la agresión inicial^{9,12}. Cuando esta situación se perpetúa en el tiempo, la respuesta adaptativa se vuelve adversa y conduce a cambios en la forma y función del VI, fenómeno conocido como remodelado ventricular. El remodelado altera la conducción eléctrica y la función ventricular y conduce finalmente al desarrollo de la IC⁹.

Esta explicación hemodinámica es sencilla y útil, pero se ciñe básicamente a la disfunción ventricular y peca de simplista. El miocardio y, con él, ambos ventrículos deben verse como un «continuum» que interacciona y en el que la disfunción o sobrecarga de uno repercute en el otro. El ventrículo derecho (VD) difiere del izquierdo en algunas características: su pared es más fina (8-11 vs. 2-3 mm); estructuralmente existe distinta proporción de alfa miosina en las miofibrillas; y la respuesta ante el estímulo adrenérgico y la irrigación coronaria son distintas. Todo ello le confiere una gran capacidad adaptativa, convirtiéndose en el gran «amortiguador» de los cambios de volumen y del retorno venoso que continuamente se producen por modificaciones de la presión arterial o la postura, repleción vascular, respiración o maniobras de Valsalva, entre otros¹³.

La sobrecarga aguda del VD (p. ej., taponamiento, tromboembolia pulmonar, valvulopatía aguda) impide un adecuado llenado ventricular izquierdo, que se traduce en la reducción del gasto cardíaco. Esto conlleva, a su vez, hipoxemia y mala perfusión del VD, que aumenta su disfunción y genera un círculo vicioso patológico, que puede conducir con rapidez a la muerte¹³ (fig. 2).

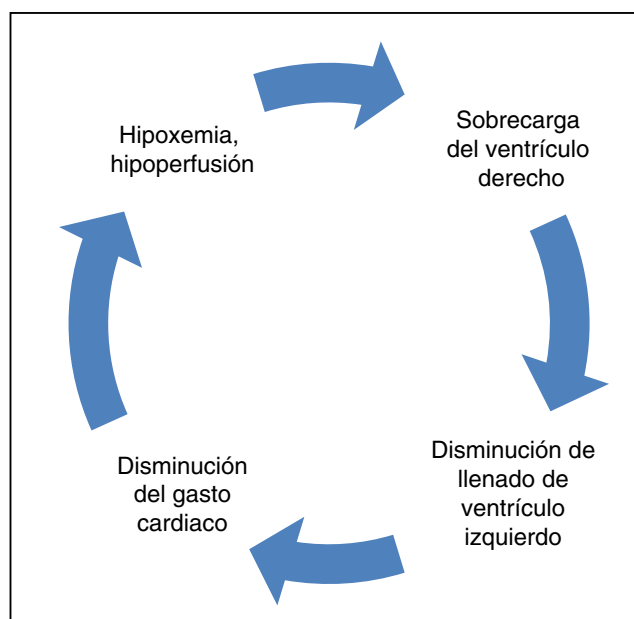


Figura 2 Alteraciones hemodinámicas de la disfunción aguda del ventrículo derecho.

El papel regulador del VD es importante. De hecho, su disfunción se está revelando en los últimos años como un factor fisiopatológico y pronóstico clave, especialmente en los pacientes con ICPEP¹⁴. A pesar de la dificultad que supone el estudio de las alteraciones del VD, existen ya datos significativos, tanto poblacionales¹⁵ como en cohortes seleccionadas de pacientes, sobre su valor pronóstico^{16,17}. Un ejemplo de ello es un estudio reciente caso-control en pacientes con IC y FEVI preservada, en el que se comprobó cómo el aumento de presiones, la disfunción y los cambios en las dimensiones del VD se relacionaban de forma directa con la mortalidad¹⁶.

En los pacientes con ICPEP los cambios histopatológicos del árbol circulatorio pulmonar (hipertrofia de la íntima y fibrosis de la adventicia en los pequeños vasos) y el engrosamiento de la membrana alvéolo-capilar, junto con fenómenos inflamatorios, provocarían a largo plazo hipertensión pulmonar y modificaciones estructurales, con la consiguiente disfunción del VD¹⁸.

La congestión sistémica

La presencia de signos y síntomas como disnea, ortopnea, edemas, ingurgitación yugular, ascitis, hepatomegalia o crepitanes pulmonares, durante un episodio de IC aguda, traducen la presencia de congestión. La congestión refleja un aumento de la presión venosa central (PVC) y del volumen circulante, cuyo reservorio más importante, por su implicación en la IC aguda es la circulación venosa esplácnica¹⁹⁻²¹.

Existen 2 teorías fundamentales que explicarían la génesis de la congestión en la IC aguda. La teoría clásica justifica la congestión por la retención de sodio y agua, que conlleva una acumulación de líquido extracelular, y un aumento del peso y del volumen circulatorio efectivo con disfunción renal prominente¹⁰. La segunda interpretación, más reciente, explica la congestión como consecuencia de un desplazamiento brusco del reservorio esplácnico a la circulación

general, debido al aumento de la estimulación simpática propio de la descompensación cardíaca. La estimulación sostenida del sistema nervioso simpático, consecuencia de la hipoperfusión tisular, se acompaña de una disminución o agotamiento de la respuesta inhibitoria de los barorreflejos carotídeos. En este contexto un pequeño incremento del tono simpático al inicio de una descompensación cardíaca movilizaría un volumen de sangre muy cuantioso desde el reservorio esplácnico a la circulación general, lo que justificaría la sobrecarga de volumen y los síntomas congestivos. Según esta segunda teoría no hay retención de líquido exógeno ni se produce aumento de peso precediendo a las descompensaciones¹⁰.

La congestión venosa no es solo una consecuencia del fallo cardíaco asociada con un peor pronóstico, sino que constituye en sí misma un factor fisiopatológico importante, especialmente para la génesis del daño renal durante las agudizaciones de la IC²².

La influencia negativa de la congestión venosa en la función renal se conoce desde hace más de un siglo. En experimentos de 1860²³ se demostró que la oclusión parcial de la vena renal ocasionaba una disminución inmediata del flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular y la excreción de sodio que se resolvían tras la descompresión de la vena.

A pesar de aquellos trabajos iniciales, el papel fisiopatológico de la congestión venosa pasó desapercibido hasta hace poco tiempo y se interpretó como un mero epifenómeno del fallo retrógrado del corazón secundario a la disminución del gasto cardíaco. Sin embargo, investigaciones recientes han puesto el foco de atención en la congestión venosa como un factor nuclear en la incidencia de síndrome cardiorenal y en la propia IC aguda²⁴.

Mullens et al. en uno de estos estudios demostró que los pacientes con IC con FEVI reducida en los que se desarrollaba deterioro funcional renal (DFR) tenían una PVC basal y tras tratamiento diurético intensivo mayor que aquellos en los que no se produjo DFR²⁴. Además, el DFR fue raro entre los pacientes que redujeron su PVC por debajo de 8 mm Hg y la relación entre PVC y riesgo de DFR se mantuvo independientemente del resto de las características de los pacientes (presión arterial, presión enclavada pulmonar, índice cardíaco y filtrado glomerular). Los autores concluyeron que el factor hemodinámico que más predispone al DFR en la IC agudizada es la congestión venosa medida por la PVC, fenómeno para el que sugirieron el término de «fallo renal congestivo»²⁴. Existen algunos datos procedentes de registros epidemiológicos amplios, como el ADHERE, que avalan esta interpretación²⁵. El 50% de los pacientes de este registro, ingresados en el hospital por descompensación de su IC, tenían presiones arteriales sistólicas por encima de 140 mm Hg mientras que solo en el 2% se registraron cifras inferiores a 90 mm Hg²⁵. Este hallazgo reflejaría la importancia de la congestión, en este caso pulmonar, en detrimento del descenso del gasto cardíaco²⁶.

Por otro lado, el flujo sanguíneo renal está también determinado por la presión de perfusión abdominal, que se relaciona de forma directa con la presión arterial e inversamente con la presión intraabdominal (PIA). La PIA normal está en torno a 5-7 mm Hg. La distensión intestinal, la ascitis, la retención urinaria o la propia obesidad, pueden condicionar un aumento de la PIA. Presiones mayores de

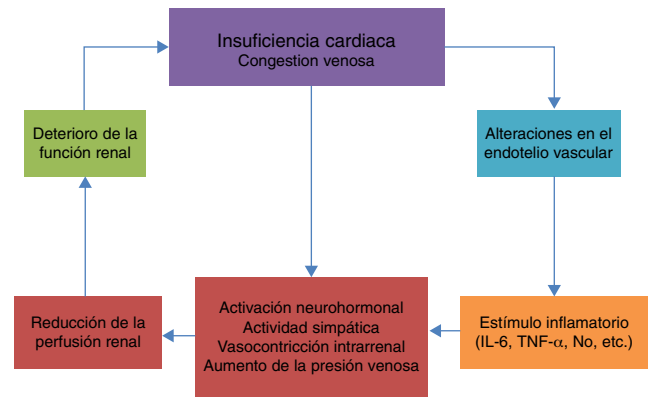


Figura 3 Congestión y disfunción renal.

IL-6: interleucina 6; NO: óxido nítrico; TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

8 mm Hg se han relacionado con una mayor incidencia de DFR. A todo ello se añade que la perfusión renal no depende únicamente del flujo y la presión en la arteria renal, sino de la llamada presión de perfusión transrenal resultante de la diferencia entre la PVC y la presión arterial. Modificaciones en ambas, frecuentes en la IC aguda, influirán por tanto en el filtrado renal²⁷.

Sin embargo, más allá de su influencia sobre la disfunción renal, los datos existentes en la actualidad indicarían que la congestión sistémica y la PIA, *per se*, desempeñan un papel fundamental y aún no completamente conocido en la fisiopatología de la IC^{10,21,28,29}. Parece, además, que habría una compleja red en la que estarían imbricados e interactuando, entre otros, fenómenos proinflamatorios, de estrés oxidativo, neurohormonales y hemodinámicos^{30,31} (fig. 3).

La medición precisa de la congestión sistémica es todavía problemática. Parece que la combinación de signos y síntomas de congestión, como los edemas, la ascitis o la ingurgitación yugular, junto con los parámetros ecocardiográficos relacionados (FEVI, medición del diámetro y colapso de la vena cava inferior o estimación de la presión sistólica arterial pulmonar), se asocian con una mayor mortalidad y reingresos en estos pacientes, aun sin que se desarrolle DFR. La medición y uso de estos parámetros podrían ser de utilidad en la identificación precoz de aquellos pacientes con IC y riesgo de desarrollar insuficiencia renal³².

Con relación al uso de biomarcadores para estimar la congestión sistémica, el que parece tener un perfil más adecuado es el antígeno carbohidrato 125 (CA125)³³. El CA125 es una glucoproteína sintetizada por las células epiteliales serosas, con una estructura compleja y de alto peso molecular, que se utiliza ampliamente en el seguimiento del cáncer de ovario. Además de en el cáncer de ovario, las concentraciones séricas de CA125 pueden elevarse en la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico, la enfermedad inflamatoria pélvica y la tuberculosis. En la IC se postula como un marcador útil por su correlación con parámetros pronósticos y de congestión³². Los mecanismos fisiopatológicos por los que se incrementan las concentraciones de CA125 en la IC aguda no se conocen, aunque se postulan factores inflamatorios que activarían su producción por parte de las serosas en respuesta a la congestión y acúmulo de fluido intersticial³⁴.

Sistema neurohormonal y péptidos natriuréticos

Además de las modificaciones de presión y contractilidad, el estrés miocárdico pone en marcha la activación de distintas vías neurohormonales para contrarrestar la congestión vascular y la hipoperfusión generada por la disfunción miocárdica^{35,36}.

La activación del sistema simpático permite aumentar la contractilidad, la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción a través de la liberación de noradrenalina, y favorece, además, la liberación de renina. Sin embargo, una concentración elevada y mantenida de noradrenalina se asocia con un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad^{12,35}.

Otro sistema de respuesta fundamental es el sistema renina angiotensina aldosterona. Se activa como respuesta a la hipoperfusión renal, produciendo un aumento de la renina y, consiguientemente, de la angiotensina II, con una vasoconstricción de la arteriola eferente que incrementa la fracción de filtración y mantiene un filtrado glomerular mínimo. Simultáneamente, se produce una elevación de las concentraciones de aldosterona que se traduce en una retención de agua y sodio. Este sistema, aunque efectivo a corto plazo, cuando se perpetúa en el tiempo aumenta la disfunción miocárdica y la mortalidad.

La aldosterona tiene un papel más allá de la retención hídrica, con importantes acciones sobre las metaloproteinasas y, con ello, sobre la fibrosis y el remodelado ventricular^{35,37}. Hace ya algunas décadas nacieron los fármacos que hoy son la base del tratamiento de la IC con FEVI reducida: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II y bloqueantes del receptor mineralcorticoide cuya eficacia ha quedado demostrada en numerosos ensayos clínicos^{12,36,38}.

En la IC aguda también se produce la secreción de vasopresina u hormona antidiurética. El aumento de la osmolaridad provocado por la absorción de sodio que genera la aldosterona, tiene como consecuencia directa la liberación de hormona antidiurética. La hormona antidiurética es un péptido neurohipofisario que interviene en la absorción de agua libre, controlando así el volumen sanguíneo y la presión arterial^{12,35,39,40}.

Por último, en esta compleja red neurohormonal, los péptidos natriuréticos tienen un papel fundamental y compensador. La familia de los péptidos natriuréticos comprende al menos 5 subtipos: el péptido natriurético atrial (tipo A), el péptido natriurético cerebral («*brain natriuretic peptide*» [BNP] o tipo B), y los tipos C, D y V⁴¹. Los más conocidos desde el punto de vista fisiopatológico son el péptido natriurético atrial y el BNP. Ambos se liberan ante situaciones de estrés sobre la pared auricular o ventricular, respectivamente, desencadenadas por estímulos como la sobrecarga de volumen o la isquemia, en el caso del BNP. Su rapidez de acción es variable y producen una pléyade de acciones sobre el riñón, y los sistemas vascular y simpático que se traducen en una vasodilatación venosa y arterial. La vasodilatación en la arteriola aferente renal y vasoconstricción en la eferente, junto con complejas interacciones en el intersticio y los túbulos renales, provocan un aumento de la filtración glomerular^{42,43}. Actúan también sobre el guanosin monofosfato cíclico mesangial, favoreciendo un aumento

de la superficie de filtración, y tienen acciones directas sobre el túbulo contorneado distal. La consecuencia final de todo ello es un aumento de la diuresis y de la natriuresis efectiva^{44,45}.

Datos recientes sugieren que, además de la liberación del péptido, el estrés miocárdico provocaría una reacción en cascada que aumentaría la deglicosilación del BNP y la producción de furina, una de las enzimas fundamentales para la escisión del propéptido en su forma activa y su fracción aminoterminal⁴⁶, favoreciendo de esta manera una acción biológica más rápida.

Daño inflamatorio y estrés oxidativo

Los trastornos hemodinámicos (hipoperfusión y congestión) pueden ser considerados la consecuencia primaria de la IC, a los que siguen, en un intento por contrarrestar sus efectos, las alteraciones neurohormonales. Sin embargo, la cronicidad de la IC y la afectación simultánea de otros órganos activa la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, que contribuyen a la fisiopatología de la IC^{27,47}.

La proteína C reactiva fue la primera molécula inflamatoria en relacionarse con la IC, cuyo pronóstico empeora en aquellos pacientes que muestran concentraciones elevadas y mantenidas de proteína C reactiva³⁵. Posteriormente, se han ido implicando otras moléculas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α y algunas interleucinas (principalmente IL-1, IL6 e IL-18), que actuarían en el miocardiocito, activando mecanismos de apoptosis y necrosis³⁵.

El endotelio desempeña un papel central en la respuesta inflamatoria, puesto que su respuesta a la congestión incluye la producción de radicales libres (estrés oxidativo) y la liberación de factores proinflamatorios y péptidos vasoactivos²⁷. En estudios recientes sobre modelos de congestión venosa en humanos, se ha podido demostrar que aumentos breves (75 min) de la presión venosa de 30 mm Hg sobre la presión normal son suficientes para activar el endotelio e incrementar la liberación de citocinas inflamatorias (IL-1 β , factor de necrosis tumoral- α e IL-6), péptidos vasoactivos (ET-1, ATII), moléculas de adhesión endotelial (VCAM-1, ICAM-1) y factores de la coagulación (vWF)^{31,47}.

El estado inflamatorio larvado y sistémico se acompaña de un aumento del estrés oxidativo. El incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y la disminución en los sistemas de detoxificación («*scavengers*») de radicales libres, como la glutatión peroxidasa, producen estrés oxidativo^{48,49}. Una consecuencia importante del estado inflamatorio mantenido es la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), potente agente vasodilatador. Además, el exceso de especies reactivas de oxígeno y la disminución de NO favorecen la aparición de un fenotipo proinflamatorio y profibrótico, que intensifica la necrosis miocárdica^{12,35} y favorece el remodelado^{50,51}. El resultado es un círculo vicioso por el que se perpetúan las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales, con efectos perjudiciales para el propio corazón (fig. 3) y la consecuente progresión de la IC⁵.

A su vez, el estrés oxidativo se intensifica por la disfunción de otros órganos y algunos trastornos metabólicos. Los aumentos del ácido úrico sérico incrementan la actividad

Tabla 1 Estrategias para tratar la disfunción endotelial

Diana terapéutica	Agente terapéutico	Mecanismo de acción	Efectos	Ensayos en curso*	Estatus clínico	Limitaciones
Agonistas NO	Nitratos orgánicos y donantes NO	Aumento intracelular GMPc	Vasodilatación, antioxidante, antiinflamatorio	v-HeFT II A-HeFT	En uso (nitroprusiato, isosorbide dinitrato) Combinado con hidralazina Uso no generalizado. En indicaciones especiales	Tolerancia, resistencia, formación de peroxinitrito Fracaso en estudios multicéntricos
Inhibición fosfodiesterasa 5 (PDE-5)	Sildenafil	Aumento niveles intracelulares de GMPc	Vasodilatación, antioxidante, antiinflamatorio	Negativos		
Agonistas guanilato ciclasa soluble (sGC)	Estimulantes sGC (riociguat)	Sensibilizan sGC al NO	Potentes vasodilatadores, cardio- y renoprotección	DILATE-1 SOCRATES*		
	Activadores sGC (cinaciguat)	Activación directa de sGC	Potentes vasodilatadores, renoprotección	Negativo		Excesiva hipotensión
Inhibidores neprilisina	AHU377 LCZ 696 (combinación de AHU377 con valsartán)	Aumenta biodisponibilidad de péptidos natriuréticos	Natriuresis, diuresis, vasodilatación, relajación miocardio	PARADIGM-HF PARAMOUNT PARAGON-HF* (LCZ 696)		
Agonistas relaxina-2	Serelaxina (relaxina-2 humana recombinante)	Activación de receptores RXFP del sistema cardiovascular y riñón, liberación de NO, reducción ET-1	Vasodilatación, reducción precarga	RELAX-AHF		
Ejercicio físico		Aumenta biodisponibilidad NO por estrés hemodinámico Mejora metabolismo		HF-ACTION fue negativo		Baja adherencia
Agonistas neuregulín-1 (NRG1)	NRG-1 humana recombinante	Estimulación vía NRG-1, incluye liberación NO, inotropismo negativo	Mejora función ventricular y remodelado	Varios en curso		Activación de vías neoplásicas

A-HeFT: *African-American Heart Failure Trial*; AHU377: sacubitril; ET-1: endotelina 1; GMPc: guanosin monofosfato cíclico; LCZ 696: combinación de sacubitril y valsartán; NO: óxido nítrico; RXFP: relaxin family peptide; V-HeFT I: *Vasodilator Heart Failure Trial*.

Fuente: Lim et al.⁵¹.

enzimática de la xantina-oxidasa e intensifican el estrés oxidativo⁵². Además de la reducción de NO, el estatus prooxidante puede provocar una mayor oxidación lipídica. Tang et al. demostraron que las concentraciones de isoprostanoides se correlacionan con la gravedad de la IC y son un factor predictivo independiente de muerte⁵².

La extensión de la inflamación y la activación del endotelio en diferentes territorios explicarían, además del deterioro del propio miocardio, la afectación de otros órganos que acompaña a la agudización de la IC⁵³.

En el riñón, la inflamación y el estrés oxidativo generados en el endotelio se traduce en reducciones de la filtración glomerular, daño tubular y mayor liberación de renina. En el pulmón, además de favorecer la hipertensión pulmonar y la aparición de síntomas congestivos, los factores inflamatorios probablemente se comparten con la fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los pacientes en los que ambas situaciones están presentes⁵⁴.

La participación del endotelio en la fisiopatología de la IC descompensada y sus complicaciones ha promovido la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (tabla 1) que, en su mayoría, tratan de restaurar los efectos beneficiosos del NO. Sin embargo, los ensayos cuyo objetivo era demostrar un efecto positivo de la administración de antioxidantes han tenido resultados negativos o contradictorios⁴⁸.

El remodelado patológico

Las alteraciones estructurales del miocardio en la IC son bien conocidas. El remodelado cardíaco es el proceso por el que cambios morfológicos o estructurales se acompañan de una alteración funcional. Así, ante situaciones perpetuadas de hipertensión arterial se produce hipertrofia ventricular izquierda; y las lesiones isquémicas agudas que ocasionen necrosis y posterior fibrosis se siguen de un adelgazamiento de la pared ventricular, que puede llevar finalmente a la miocardiopatía dilatada^{9,10,12}.

Sin embargo, este concepto clásico se ha visto superado a lo largo de los últimos años por las investigaciones en las ciencias básicas. Así, se sabe que el llamado «remodelado patológico» va más allá de lo macroscópico. En él se producen alteraciones en la matriz extracelular, en las moléculas que la regulan, en los miocitos y sus miofibrillas, en las proteínas reguladoras del plegado y, probablemente, en la genética, convirtiéndolo en un campo en plena exploración y futura diana terapéutica en los pacientes con IC.

Existen 2 elementos fundamentales que mantienen y regulan la rigidez ventricular: la matriz extracelular y los cardiomiocitos. La matriz extracelular está básicamente conformada por colágeno, especialmente del tipo I. En la síntesis y degradación del colágeno intervienen distintas enzimas proteolíticas, llamadas metaloproteinasas, y sus inhibidores (TIMP), conformando un complejo equilibrio de síntesis y degradación del procólágeno y colágeno tipo I en la matriz extracelular^{5,37,55}.

Estudios realizados en biopsias miocárdicas muestran que el incremento de actividad de las metaloproteinasas conduciría a una mayor degradación de la matriz extracelular, con un remodelado ventricular conducente a la dilatación de la cámara, con la subsiguiente disfunción sistólica. Por otro lado, el predominio de la acción de los inhibidores

proteolíticos (TIMP) produciría una menor degradación del colágeno con acentuación de la fibrosis en pacientes con IC^{37,55}.

En cuanto a los cardiomiocitos, su rigidez se ha relacionado con una de las proteínas del citoesqueleto, la titina. La titina tiene 2 isoformas, la N2B (más rígida) y la N2BA (más distensible). Como resultado del grado de fosforilación y el estrés oxidativo, predominaría la expresión de una u otra isoforma, lo que conduciría a un distinto remodelado cardíaco⁵. También se está estudiando la influencia de las variaciones en el plegado y los puentes de unión y fosforilación de la miosina en la función diastólica y el inotropismo⁵⁶⁻⁵⁸.

Un paso más allá en toda esta compleja red de acción y expresión proteica son las chaperonas, que parecen tener un papel importante en la IC. Son una clase de proteínas que participan en la regulación del plegado proteico y mantienen un adecuado equilibrio entre la síntesis y degradación de las proteínas celulares. Son ya varias las familias de chaperonas implicadas en alteraciones del miocardio. Por ejemplo, la Grp78 (78 kDa *glucose-regulated protein*) interviene en el plegado proteico y aumenta su expresión en los pacientes con IC; o la sobreexpresión de HspB8/Hsp22 (*heat shock 22 kDa protein 8*) conduce a una hipertrofia concéntrica y su anulación, por el contrario, lleva al desarrollo de una dilatación ventricular⁵⁹. Sin embargo, los estudios son fundamentalmente *in vitro* y su correlación exacta con la clínica es poco conocida.

En algunas miocardiopatías, como el fenotipo cardíaco de la enfermedad de Fabry, se han administrado chaperonas como terapia experimental, con buenos resultados. Esto lleva a pensar en su posible utilidad en la IC y las convierte en atractivas dianas terapéuticas en el futuro⁶⁰.

Conclusiones

La fisiopatología de la IC aguda integra una red de mecanismos que, iniciándose a nivel molecular e interaccionando entre sí, configuran una respuesta hemodinámica y humoral que pretende restaurar la correcta perfusión tisular. Los mecanismos son complejos y aún no totalmente conocidos. La profundización en el conocimiento de estos mecanismos conducirá con seguridad a una mejor comprensión de los fenómenos clínicos y, con ello, a posibles nuevas dianas terapéuticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:1–126.
3. Patel SR, Piña IL. From acute decompensated to chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;114:1923–9.
4. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, Levy PD, Anderson AS, Arslanian-Engoren W, et al., American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. Acute heart failure syndromes: Emergency department presentation, treatment and disposition: Current approaches and future aims: A scientific statement from American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:1975–96.
5. Borlaug BA, Paulus JW. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670–9.
6. Guglin M. Key role of congestion in natural history of heart failure. *Int J Gen Med*. 2011;4:585–91.
7. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123:2006–14.
8. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123:1996–2005.
9. Mc Murray JJ. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;362:228–38.
10. Ponikowski P, Jankowska EA. Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:331–7.
11. Kazori A, Elkayam U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: Contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail*. 2014;20:1004–11.
12. Mc Murray J, Komajda M, Anker S, Gardner R. Insuficiencia cardiaca: epidemiología, fisiopatología y diagnóstico. En: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editores. *Tratado de medicina cardiovascular de la European Society of Cardiology*. Madrid: European Society of Cardiology; 2006. p. 750–3.
13. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008;36 Suppl 1:S57–65.
14. Shah AM, Pfeffer MA. Heart failure with preserved ejection fraction: A forest of variety of trees. *Eur Heart J*. 2014;35:3410–2.
15. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation*. 2014;130:2310–20.
16. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3452–62.
17. Al Naamani N, Preston IR, Paulus JK, Hill NS, Roberts KE. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2015;3:467–74.
18. Thenappan T, Prins KW, Cogswell R, Shah SJ. Pulmonary hypertension secondary to heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2015;31:430–9.
19. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, et al. Cardio-pulmonary-renal interactions. A multidisciplinary approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2433–8.
20. Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, Hijazi M, Kaplan M, Makhouf BF, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115:932–7.
21. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:485–95.
22. Casado Cerrada J, Perez Calvo JL. Daño orgánico y síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardiaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142 Supl 1:26–31.
23. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal failure in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589–96.
24. Mullens W, Abrahams Z, Skouri H, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: A potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:300–6.
25. Testani JM, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106:1763–9.
26. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1. Pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1031–42.
27. Gnanaraj JF. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney Int*. 2013;83:384–91.
28. Testani JM, Damman K. Venous congestion and renal function in heart failure... it's complicated. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:599–601.
29. Colombo PC, Jorde UP. The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:5–8.
30. Aronson D, Abassi Z, Allon E, Burger AJ. Fluid loss, venous congestion, and worsening renal function in acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:637–43.
31. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayshi Y, Jelic S, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal and endothelial cell activation. *Eur Heart J*. 2014;35:448–54.
32. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail*. 2012;5:54–62.
33. Núñez J, Llàcer P, Núñez E, Ventura S, Bonanad C, Bodí V, et al. Antigen carbohydrate 125 and creatinine on admission for prediction of renal function response following loop diuretic administration in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;174:516–23.
34. Núñez J, Miñana G, Nuñez E, Chorro FJ, Bodía V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19:575–84.
35. Levigne B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:2364.
36. Mc Murray J, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365:1877–89.
37. López B, Gonzalez A, Querejeta R, Iarman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *JACC*. 2006;48:89–96.
38. McMurray JV. CONSENSUS to EMPHASIS: The overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:929–36.
39. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. *Eur Heart J*. 2005;26:11–7.
40. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:480–92.
41. Januzzi JL. Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure. *J Invest Med*. 2013;61:950–5.

42. Houben A, van der Zander K, de Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: Physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:411–9.
43. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 2005;339:321–8.
44. Hall C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:257–60.
45. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: A diagnosis breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:72–80.
46. Vodovar N, Seronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Boukef R, et al., on behalf of the GREAT Network. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*. 2014;35:3434–41.
47. Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Sabbah HN, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: Cause or effect? *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12:215–22.
48. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2181–90.
49. Burgoyne JR, Mongue DH, Eaton P, Shah AM. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res*. 2012;111:1091–106.
50. Frieler RA, Mortensen RM. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation*. 2015;131:1019–30.
51. Lim SL, Lam CS, Segers VF, Brutsaert DL, de Keulenaer GW. Cardiac endothelium-myocyte interaction: Clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2015–60.
52. Tang WH, Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, van Lente F, et al. Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:796–9.
53. Ganda A, Onat D, Demmer RT, Wan E, Vittorio TJ, Sabbah HN, et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7:66–74.
54. Hawkins N, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: The challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013;34:2795–803.
55. Yan A, Yan R, Spinale FG, Afzal R, Gunasinghe HR, Arnold M, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is correlated with left ventricular volumes and ejection fraction in patients with heart failure. *J Cardiac Fail*. 2006;12:514–9.
56. Le Winter MM, Palmer BM. Updating the physiology and pathology of cardiac myosin-binding protein C. *Circ heart Fail*. 2015;8:417–21.
57. Rosas P, Liu Y, Abdalla MI, Thomas C, Kidwell DT, Dusio GF, et al. Phosphorylation of cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Circ Heart Fail*. 2015;8:582–94.
58. Tong CW, Wu X, Liu Y, Rosas PC, Sadayappan S, Hudmon A, et al. Phosphoregulation of cardiac inotropy via myosin binding protein-C during increased pacing frequency or β 1-adrenergic stimulation. *Circ Heart Fail*. 2015;8:595–604.
59. Tarone G, Brancaccio M. Keep your heart in shape: Molecular chaperone networks for treating heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014;102:346–61.
60. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's Disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med*. 2001;345:25–32.