



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

Jornadas de simulación en Insuficiencia Cardíaca



Módulo 1. De la fisiología a la clínica.

Tema 1. Definición y Fisiopatología de falla cardíaca - Aspectos generales.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

Efraín Alonso Gómez López
Médico especialista en medicina interna y cardiología

El síndrome de falla cardíaca involucra múltiples vías neurohumorales; su intervención ha sido fundamental en alterar la progresión de la enfermedad en pacientes con falla cardíaca con función sistólica reducida. Los tratamientos inmunomoduladores del sistema neurohumoral han cobrado relevancia y se hace necesario un mayor entendimiento del papel de estas vías fisiopatológicas. Sin duda alguna, el mayor conocimiento de estas vías fisiopatológicas ha permitido nuevas terapias de investigación que podrían impactar el resultado final de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

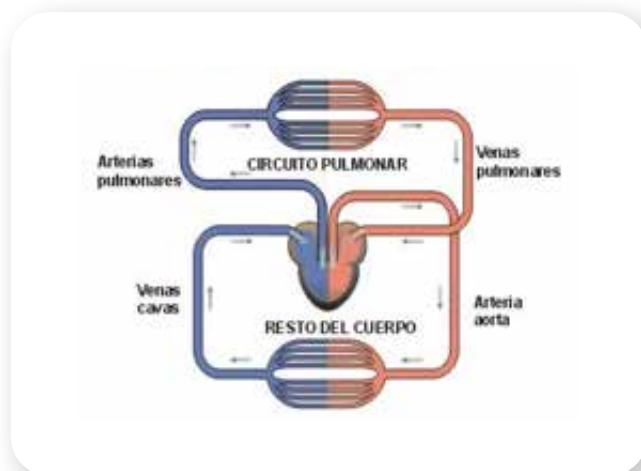
La evolución histórica de la fisiopatología de la falla cardíaca comienza fundamentalmente con un modelo cardiorrenal en el cual aplicaba la inotropía con la digital y el manejo de los diuréticos; posteriormente, se pasó a un modelo hemodinámico que, adicionalmente a la utilización de la inotropía con digital y diurético, incluye los vasodilatadores, con el papel de los nitratos, hidralazina, prazosina, etc. Llega posteriormente un modelo en el cual se involucran cinco blancos terapéuticos: angiotensina II, noradrenalina, aldosterona, neprilisina y algún aspecto relacionado con energética miocárdica con el papel de los inhibidores de los receptores de SGLT2. Hacia el futuro, se piensa que las estrategias de intervención en la fisiopatología de la falla cardíaca van a estar dirigidas fundamentalmente a estrategias regenerativas e intervenciones genéticas que modifiquen el pronóstico y la progresión de la falla cardíaca. Estos cuatro modelos hacen parte fundamental de lo que ha venido siendo la historia y el desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

Evolución histórica de la fisiopatología de la falla cardíaca

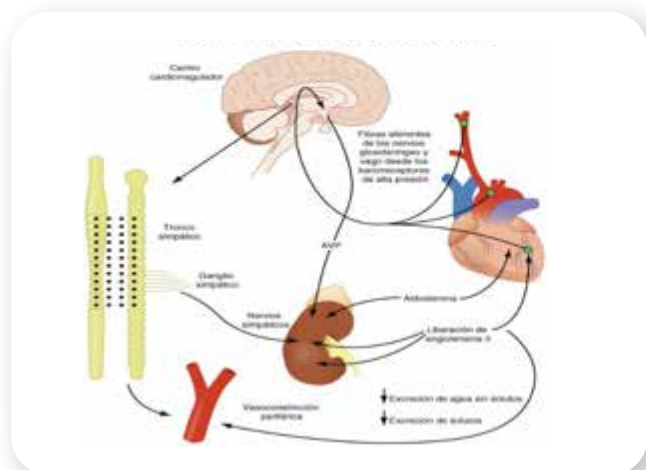
Modelo Cardio-renal



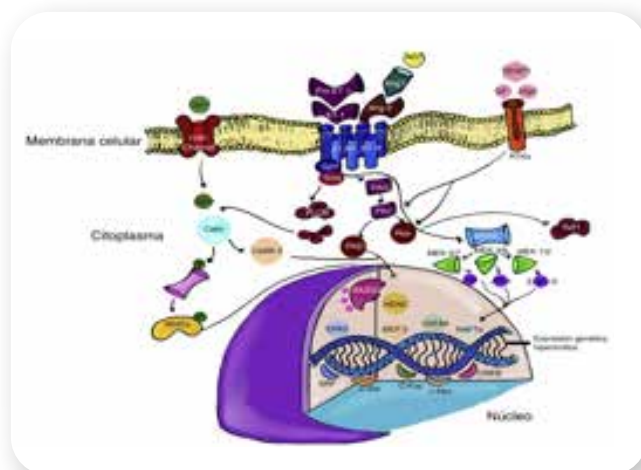
Modelo Hemodinámico



Modelo Neuro-Humoral



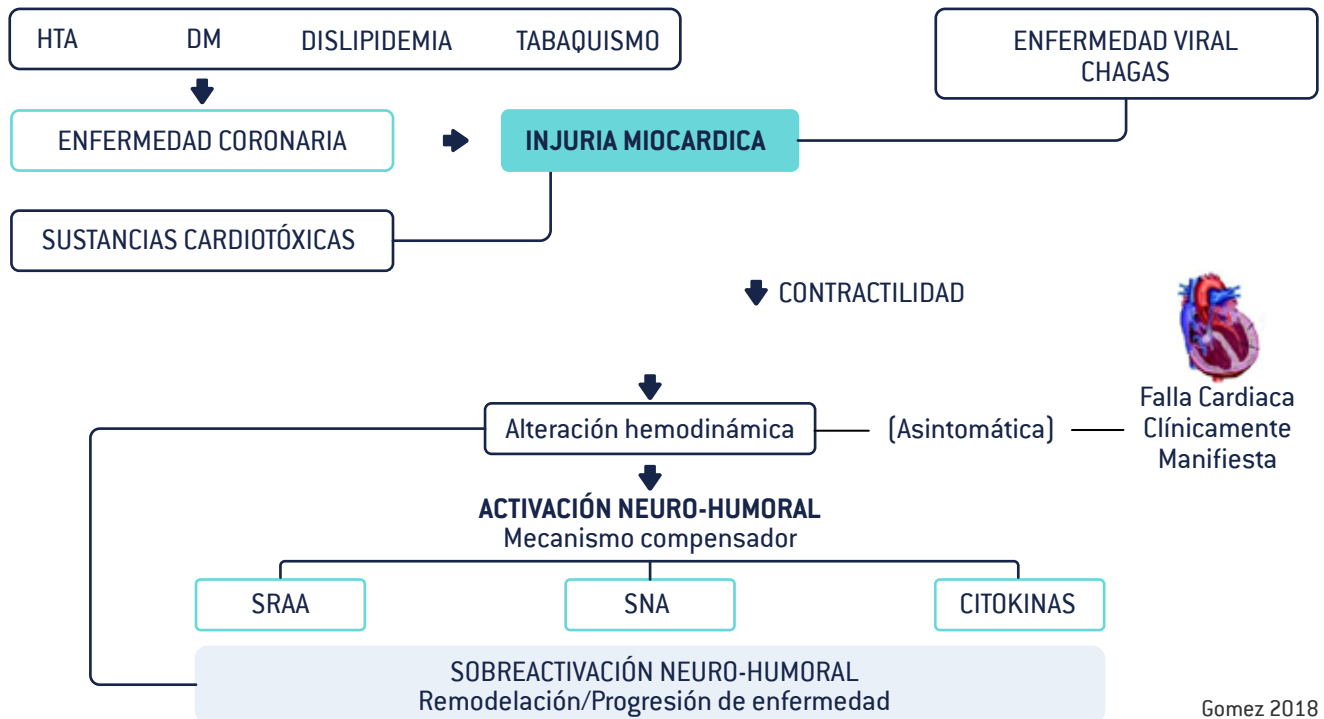
Modelo Molecular e inflamación



El desarrollo de la disfunción ventricular hacia la insuficiencia cardíaca

Si miramos las etapas en el desarrollo de la falla cardíaca, encontramos, a riesgo de falla cardíaca, a pacientes que no tengan ningún daño estructural, sin elevación de biomarcadores y marcadores genéticos en los cuales múltiples factores de riesgo como la hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria previa, obesidad, exposición a cardiotoxicos, etc., contribuyen al desarrollo de la aparición de daño estructural que generaría el desarrollo o aparición de un estadio B, en el cual el paciente, aun sin síntomas de insuficiencia cardíaca, presenta alteraciones estructurales o funcionales, o la presencia de biomarcadores que conllevan a una condición de prefalla cardíaca que posteriormente va a desarrollar insuficiencia cardíaca.

Los pacientes a través de los factores de riesgo o alteraciones estructurales generadas por enfermedad viral o sustancias cardiotoxicas pueden desarrollar, a través de la ruta de la enfermedad cardíaca coronaria o directamente a través de una injuria miocárdica, una alteración estructural miocárdica como una especie de injuria que posteriormente va a llevar a una alteración de la contractilidad, generando alteraciones hemodinámicas que son inicialmente completamente asintomáticas y generan automáticamente el desarrollo de una activación neurohumoral como un mecanismo compensador; de tal forma, se sobreactiva el sistema renina - angiotensina - aldosterona, se activa el sistema nervioso autónomo, citoquinas proinflamatorias y otros aspectos que forman parte del compromiso del deterioro miocárdico, lo que genera automáticamente alteración de la estructura y función ventricular como un mecanismo compensador que permite sostener o disminuir la alteración hemodinámica, manteniendo al paciente en un estado homeostático estable y asintomático. Con el tiempo, esta sobreactividad del sistema neurohumoral va a generar una alteración estructural que impulsa un fenómeno de remodelación adversa del ventrículo izquierdo con fenómenos relacionados con progresión de la enfermedad y, posteriormente, la aparición de una condición sintomática con la presencia o la aparición de una falla cardíaca clínicamente manifiesta.



Gomez 2018

Claramente, está demostrado que la activación neurohumoral se asocia a mayor mortalidad. Mayores niveles de noradrenalina o de angiotensina II o aldosterona se correlacionan con mayor mortalidad, como está demostrado en el estudio del CONSENSUS I. Sin embargo, existe un predominio muy importante del sistema renina – angiotensina - aldosterona del sistema nervioso autonómico y de las citoquinas proinflamatorias. Las demostraciones fisiopatológicas han mostrado que existe un sistema, que de alguna forma, hace un proceso de contrarregulación, tratando de frenar esa sobreactividad que genera un fenómeno de remodelación adversa del ventrículo izquierdo a través de la activación de los péptidos natriuréticos y de sustancias vasoactivas que contrarrestan esa acción sobreactivada del sistema renina – angiotensina - aldosterona del sistema nervioso autonómico y de las citoquinas proinflamatorias. Lo anterior causa que esas hormonas contrarreguladoras, que van de la mano de endotelina 1, aminopeptidasa P, óxido nítrico, adrenomedulina, bradiquinina y péptidos natriuréticos, contrarresten también la sobreactividad, frenando la sobreactividad neurohumoral, tratando de frenar la remodelación y la progresión de la enfermedad.

Ese sistema produce acciones a nivel de los receptores de angiotensina II; unas acciones biológicas relacionadas con fibrosis, hipertrofia, vasoconstricción, estrés oxidativo y remodelación; alteraciones en la función renal con liberación de la aldosterona y reabsorción de sodio, al mismo tiempo sobreactivan el sistema nervioso simpático, generando actividades de otro sistema a través del sistema renina – angiotensina - aldosterona.

El esquema de los péptidos natriuréticos contrarresta, a través de sus receptores tipo A o B, las acciones vasoconstrictoras del sistema renina – angiotensina - aldosterona, generando una disminución de la presión arterial, mejorando el tono simpático, disminuyendo los niveles de aldosterona, contrarrestando los fenómenos de fibrosis e hipertrofia, y disminuyendo los fenómenos de natriuresis y diuresis.

Cuando miramos el papel de la neprilisina en todos los aspectos fisiopatológicos, esta es una sustancia circulante que degrada los péptidos natriuréticos y otras sustancias vasoactivas, de tal forma que también es un marcador de riesgo cardiovascular; niveles muy elevados de neprilisina se asocian a mayor muerte cardiovascular y hospitalización por falla cardíaca. Por lo anterior, la inhibición de la neprilisina va a permitir que las sustancias vasoactivas que cumplen un papel contrarregulador se aumenten en la sangre y de alguna forma frenen el fenómeno de remodelación adversa y de progresión de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la afinidad de los péptidos natriuréticos a la neprilisina es muy variable, es mucho más con el ANP y el CNP que incluso con los péptidos natriuréticos, este fenómeno tiene una relación muy interesante, pues tiene una mayor afinidad por sustancias vasodilatadoras y una menor afinidad por sustancias vasoconstrictoras, de tal forma que la inhibición de la neprilisina va a hacer que se aumenten más sustancias vasodilatadoras que sustancias vasoconstrictoras en el proceso de remodelación adversa o de inhibición de la neprilisina, facilitando un efecto contrarregulador del sistema neurohumoral, renina - angiotensina - aldosterona o sistema nervioso autonómico.

De tal forma, pasamos de una estrategia de desequilibrio neurohumoral, en la cual todas las estrategias terapéuticas están dirigidas a frenar los efectos del sistema renina - angiotensina – aldosterona, del sistema nervioso autonómico y del antagonismo de la aldosterona, a una estrategia terapéutica que tiene que ver con buscar la forma de aumentar las sustancias vasoactivas y los péptidos natriuréticos para contrarrestar el efecto deletéreo que trae la estimulación del sistema renina y del sistema nervioso autonómico.

La paradoja de los péptidos natriuréticos es que en falla cardíaca estos se aumentan de forma dramática. En un análisis de 2007 se demostró una deficiencia de péptidos natriuréticos biológicamente activos, así se encuentren en niveles muy elevados, y adicionalmente hay una resistencia a sus efectos biológicos, por tanto, no vamos a encontrar una verdadera contrarregulación de los péptidos natriuréticos y, por consiguiente, vamos a encontrar un efecto muy reducido de la acción vasodilatadora, de la natriuresis y diuresis, y de los efectos relacionados con la disminución de la pre y poscarga a través de la contrarregulación de los péptidos natriuréticos, a pesar de no encontrarlos marcadamente elevados.

El aumento de los péptidos natriuréticos biológicamente activos en reemplazo de los péptidos natriuréticos biológicamente poco activos traería teóricamente un efecto benéfico, por lo tanto, se traslada el concepto del estado del imbalance neurohumoral en la fisiopatología de la falla cardíaca a cambiar este paradigma de una inhibición neurohumoral a una modulación neurohumoral, obteniendo beneficios, por ejemplo, con moléculas como sacubitril - valsartan, en el cual se actúa sobre el sistema renina – angiotensina - aldosterona y sobre el sistema de los péptidos natriuréticos a través del bloqueo de los receptores AT1, bloqueando la acción de la angiotensina II y mitigando la acción vasoconstrictora, el aumento de la presión arterial, del tono simpático, el aumento de la aldosterona y fenómenos relacionados con el aumento de la fibrosis e hipertrofia y, adicionalmente, a través del sacubitril, inhibiendo la neprilisina y, por tanto, aumentando los péptidos natriuréticos que van a traer un efecto contrarregulador, disminuyendo los efectos adversos anteriormente mencionados y, adicionalmente, aumentando sustancias vasoactivas, fundamentalmente aquellas que tienen una acción mucho más vasodilatadora como el ANP, el CNP o la adrenomedulina, incluso la sustancia P. Esto representa un cambio en el paradigma en el bloqueo de la acción fisiopatológica de la angiotensina II, sumado a una respuesta fisiológica, aumentando sustancias vasoactivas que ayudan a contrarrestar alguno de los efectos deletéreos que persistan a pesar del bloqueo de los receptores AT1, minimizando o mitigando los fenómenos de remodelación adversa del ventrículo izquierdo y la progresión de la enfermedad.

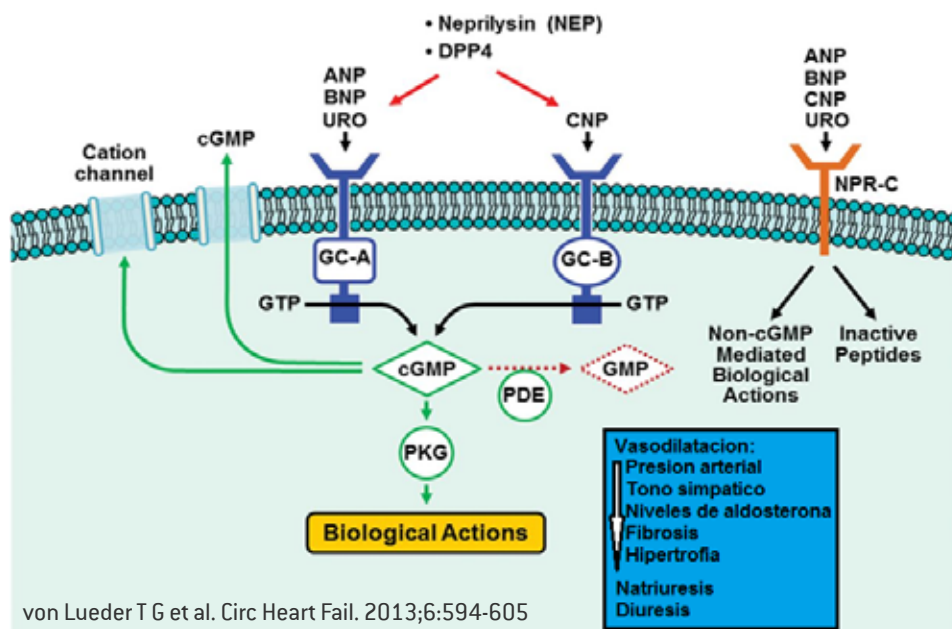
Por esta razón, cuando vemos los aspectos fisiopatológicos generales con base en el sistema neurohumoral que contribuyen a la progresión de la insuficiencia cardíaca congestiva, tenemos lo siguiente:

- 01** La sobreactividad del sistema renina – angiotensina – aldosterona, a través de fenómenos relacionados con vasoconstricción y retención de sodio conlleva al aumento de la tensión arterial, del tono simpático, de los niveles de aldosterona, y fenómenos relacionados con fibrosis e hipertrofia que contribuyen a la remodelación adversa del ventrículo izquierdo y la progresión de la enfermedad.
- 02** La sobreactividad del sistema nervioso autonómico, que nos va a traer un aumento de la vasoconstricción, del sistema renina - angiotensina - aldosterona, de la vasopresina, de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad que en conjunto con la sobreactividad del sistema renina - angiotensina – aldosterona va a contribuir a la progresión de la enfermedad y a la aparición de los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Otro aspecto importante que juega un papel fundamental en el sistema renina - angiotensina - aldosterona, sin duda, es el aumento en la aldosterona que, a pesar del bloqueo de los receptores de angiotensina II, hay un escape de la aldosterona y, por lo tanto, bloquearla en el punto de sus receptores contribuye en forma significativa a disminuir la progresión de la enfermedad y a mejorar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Algo igual de importante, desde el punto de vista fisiopatológico, es el papel que cumple el sistema de los péptidos natriuréticos y de sustancias vasoactivas que son insuficientes o poco activas para lograr frenar la sobreactividad del sistema renina – angiotensina - aldosterona y la sobreactividad del sistema nervioso autonómico; por lo tanto, tenemos un sistema de péptidos natriuréticos y de sustancias vasoactivas que son insuficientes para contrarrestar la sobreactividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona y del sistema nervioso autonómico. Por otro lado, un aspecto relevante, con base en el sistema neurohumoral, que contribuye al deterioro de la función cardíaca es uno nuevo y está relacionado con el aporte energético miocárdico, probablemente deficiente, y otros que se están tratando de investigar más y están relacionados también con la progresión de la insuficiencia cardíaca y con el empeoramiento o la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

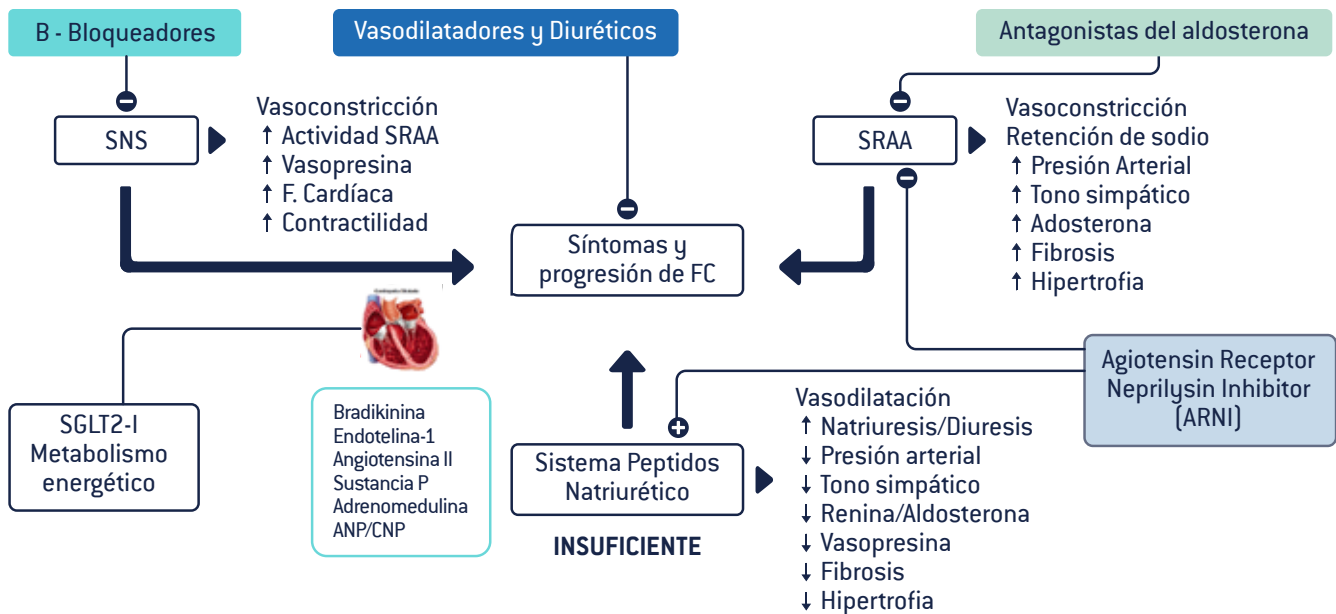
Con base en todo esto, encontramos que cuando vamos a hacer intervenciones terapéuticas, el acercamiento terapéutico actual de la falla cardíaca se fundamenta básicamente en todo lo que tiene que ver con el sistema neurohumoral, de tal forma que se introducirían aspectos relacionados con el papel de los vasodilatadores y los diuréticos para disminuir los síntomas y, en alguna medida, la progresión de la enfermedad, especialmente el papel de los diuréticos, sabiendo que no impacta la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en el papel del sistema renina – angiotensina – aldosterona. Este bloqueo tanto de la inhibición del sistema renina - angiotensina - aldosterona con inhibidores de la ECA o ARA II y, adicionalmente, el bloqueo de los receptores de la aldosterona por su escape a través de los antagonistas de mineralocorticoides van a contribuir a disminuir todos estos efectos relacionados con la vasoconstricción y la retención de sodio que tienen que ver con el fenómeno de remodelación de aparición de síntomas y progresión de la insuficiencia cardíaca.

Enzimas que degradan los Peptidos natriuréticos (PNs)



Es relevante también el papel de los betabloqueadores, que van a frenar el bloqueo del sistema nervioso autonómico, contribuyendo de forma significativa a frenar los fenómenos relacionados con vasoconstricción, con aumento de la vasopresina, de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y, por consiguiente, van a disminuir los síntomas y progresión de la enfermedad. Un nuevo rol que aparece, y que viene a reemplazar la inhibición del sistema renina -

angiotensina - aldosterona, es el del sacubitril valsartan de los ARNI, bloqueando el sistema renina – angiotensina - aldosterona a través de los receptores AT1, bloqueando la angiotensina II y frenando o produciendo una inhibición de la neprilisina, facilitando el aumento de sustancias de péptidos natriuréticos fisiológicamente activos y contribuyendo al aumento de sustancias vasoactivas, que van a ayudar a contrarrestar la sobreactividad del sistema renina - angiotensina - aldosterona, minimizando los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva, pero también frenando la progresión de la falla cardíaca. La aparición de los SGLT2 inhibidores, fundamentalmente, mejorando el componente energético metabólico del corazón, entre otros aspectos muy importantes que se están investigando en el ámbito del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, que contribuirían significativamente a disminuir los signos y síntomas de la enfermedad, y a mitigar la progresión de la insuficiencia cardíaca congestiva.



Clinical Science (2016) 130, 57–77