

Papel activo de la congestión venosa en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada

Paolo C. Colombo y Ulrich P. Jorde

Departamento de Medicina. División de Cardiología. Universidad de Columbia. Nueva York. Estados Unidos.

Las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca crónica (ICC) continúan aumentando en Europa y Estados Unidos. Se estima que las hospitalizaciones debidas a insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD) son la causa de más del 75% de los costes de la asistencia sanitaria de los pacientes con ICC^{1,2}. Los datos de ensayos clínicos y registros amplios han puesto de relieve que la mayor parte de las hospitalizaciones por ICAD se producen a causa de síntomas (p. ej., disnea, distensión abdominal y fatiga) y signos (como estertores pulmonares, distensión venosa yugular y edema periférico) de congestión venosa, y no por bajo gasto cardiaco^{3,4}. Los síntomas de congestión se agravan habitualmente pocos días ($3 \pm 2,5$ días) antes del ingreso en el hospital⁵. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que el inicio de la congestión venosa se produce mucho antes de que se manifiesten los síntomas de congestión. La determinación domiciliar diaria del peso corporal⁶, la monitorización continua de las presiones intracardíacas (Chronicle, Medtronic Inc.)⁷ y la congestión pulmonar mediante la impedancia intratorácica (OptiVol, Medtronic Inc.)⁵ aportan indicios de que la congestión venosa empieza a producirse mucho antes de lo que anteriormente se había pensado en el curso de la ICAD.

La congestión venosa (caracterizada por el aumento del peso, las presiones de llenado del corazón derecho y la acumulación de líquido intratorácico) empieza a aumentar al menos 7-14 días antes de que se agraven los signos y síntomas de ICC y requieran finalmente un tratamiento intravenoso urgente⁵⁻⁷. Aunque el control de la congestión es un objetivo

importante del tratamiento, los médicos no logran buenos resultados en lo que se refiere al tratamiento de la congestión, como pone de relieve el hecho de que un 50% de los pacientes no pierdan peso durante la hospitalización⁸. Este fracaso terapéutico tiene importantes consecuencias, puesto que la congestión sistémica rebelde al tratamiento es un importante factor predictivo hemodinámico del empeoramiento de la función renal, la rehospitalización y la mortalidad tras el alta de los pacientes que son hospitalizados por una ICAD⁹⁻¹³.

El incumplimiento de la dieta, la falta de adherencia a la medicación, el empeoramiento de las funciones sistólica o diastólica de los ventrículos izquierdo o derecho, la hipertensión, la isquemia y las arritmias son factores que pueden fomentar la retención de líquidos y la congestión venosa en los pacientes con ICC¹⁴. Sin embargo, aunque la acumulación de líquidos es más efecto que causa, una vez iniciada y mantenida tiene efectos negativos para el corazón (p. ej., fomentando la isquemia subendocárdica)¹⁵, los riñones (p. ej., reduciendo la presión de perfusión, por lo que se produce retención de sodio)^{12,13,16} y también, según lo indicado por nuestras observaciones iniciales, el endotelio venoso y la producción y la liberación periférica de citocinas y neurohormonas^{17,18}.

Nuestra hipótesis es que la congestión venosa es, de por sí, un estímulo inflamatorio y hemodinámico fundamental que contribuye a la aparición y progresión de la ICAD a través de mecanismos endoteliales, neurohormonales, renales y cardíacos. El comentario que se presenta a continuación detalla la evidencia disponible que respalda esta hipótesis.

El endotelio venoso es el órgano endocrino/paracrina más grande del organismo y un regulador clave del volumen sanguíneo central, la perfusión de los órganos y la homeostasia en la ICC, a través de transiciones entre los estados latente y activado que se producen en respuesta a factores de estrés ambientales, como la distensión vascular asociada a la congestión venosa¹⁹. Con el empleo de un nuevo enfoque basado en la obtención de muestras de células endoteliales venosas y la cuantificación de la expresión de proteínas y de ARNm, hemos descrito anteriormente un aumento de los radicales libres

Declaración de conflictos de intereses: Paolo C. Colombo, MD: Medtronic Inc: subvención de investigación instada por el investigador.

Correspondencia: Dr. P.C. Colombo.
Division of Cardiology, New York-Presbyterian Hospital.
622W 168th Street, PH 12-134. New York, NY 10032. Estados Unidos.
Correo electrónico: pcc2001@columbia.edu

Full English text available from: www.revespcardiol.org

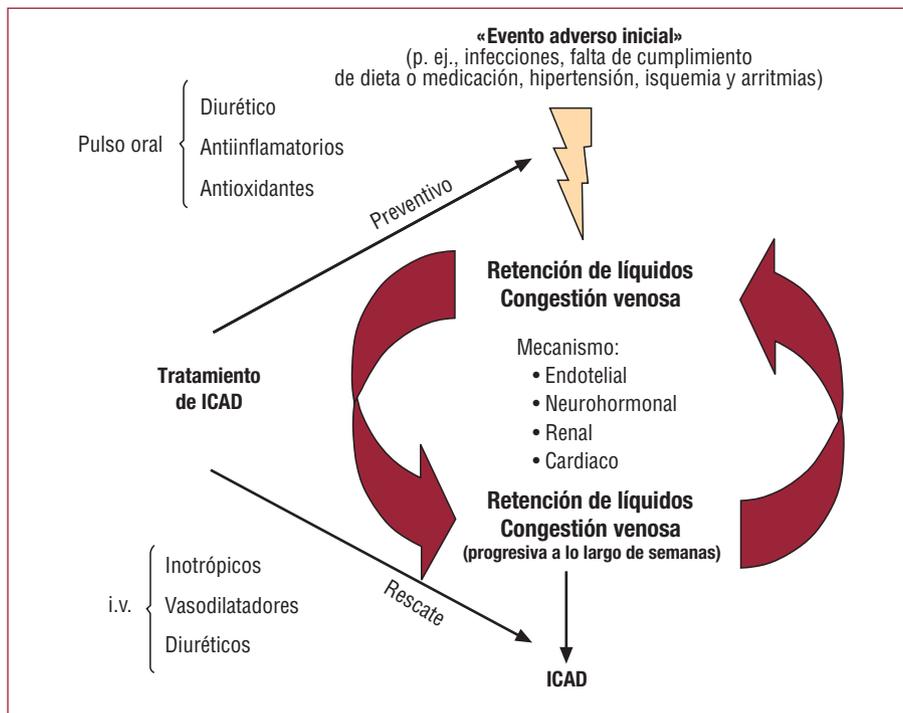


Fig. 1. Repercusiones de la congestión venosa en la fisiopatología y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD).

prooxidantes y las proteínas proinflamatorias en las células del endotelio venoso obtenidas de pacientes hospitalizados por ICAD y con signos clínicos de sobrecarga de líquido^{20,21}. Esta activación del endotelio venoso cede, en parte, con la diuresis y la mejoría clínica durante la hospitalización inicial del estudio²¹. Otros datos más recientes, obtenidos en animales y en seres humanos, han confirmado que la congestión venosa puede causar, por sí sola, un cambio del perfil de síntesis y endocrino del endotelio haciendo que pase de un estado latente a un estado activado con unas características prooxidantes, proinflamatorias y vasoconstrictoras que concuerdan con las observadas en pacientes con ICAD^{17,18}. La liberación periférica resultante de neurohormonas vasoactivas y proinflamatorias (es decir, factor de necrosis tisular alfa, endotelina 1, interleucina 6 y angiotensina II) por el endotelio distendido y el tejido perivascular congestivo puede contrarrestar las adaptaciones fisiológicas que mantienen la ICC en un estado de compensación (es decir, redistribución del gasto cardíaco limitado a los órganos vitales, como riñones, corazón y cerebro). Estos procesos fisiopatológicos pueden fomentar una retención de líquidos adicional que lleve a un círculo vicioso que finalmente conducirá a que progrese una descompensación manifiesta.

En los riñones, un aumento de la congestión y la presión venosas tiene consecuencias nocivas tanto hemodinámicas como intrínsecas, puesto que reduce la perfusión de los órganos y aumenta la retención de sodio¹⁶. Es de destacar que se ha demos-

trado que tanto los radicales libres prooxidantes como las citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa) liberados por el endotelio distendido en respuesta a la congestión venosa reducen la excreción renal de sodio^{22,23}.

La congestión venosa puede tener también repercusiones negativas en la función cardíaca, pues causa isquemia subendocárdica, remodelado ventricular izquierdo, deterioro del drenaje venoso cardíaco por las venas coronarias y reducción del umbral para las arritmias¹⁵. La disminución resultante del gasto cardíaco puede causar un deterioro aún mayor de la perfusión y la función renales, con lo que se produciría una mayor retención de líquidos. Es de destacar que el endocardio cardíaco es estructuralmente idéntico al endotelio vascular y está en continuidad con él, probablemente esté activado y posiblemente contribuya a la liberación de angiotensina II que se produce en respuesta a las presiones de llenado cardíaco elevadas²⁴.

En la figura 1 se resume lo que consideramos que es una «hipótesis venocéntrica periférica unificadora» para explicar la fisiopatología de la ICAD. Al inicio se producen uno o varios eventos adversos de diversa etiología (p. ej., infecciones, incumplimiento de la dieta o la medicación, arritmias, isquemia o agravamiento de la hipertensión), lo que causa una retención de líquidos. La propia congestión venosa, a través de mecanismos endoteliales, neurohormonales, renales y cardíacos, puede conducir a una retención adicional de sodio y agua. La distensión vascular asociada a la congestión venosa

puede cambiar el perfil de síntesis y endocrino del endotelio venoso, haciendo que pase de un estado latente a un estado activado, prooxidante, proinflamatorio y vasoconstrictor que, a su vez, fomenta la liberación periférica de neurohormonas vasoactivas y proinflamatorias. En los riñones, la congestión vascular y la activación del endotelio distendido, que entonces es ya de por sí una fuente de estrés oxidativo y de citocinas proinflamatorias, pueden causar una mayor retención de líquidos. En el corazón, las presiones de llenado elevadas producen un deterioro aún mayor de las funciones sistólica y diastólica. Posteriormente, cuando el evento o los eventos iniciales ceden, es posible que sea demasiado tarde, puesto que se ha instaurado ya el círculo vicioso que une la congestión vascular a la retención progresiva de líquidos. Los síntomas acabarán empeorando después de semanas de acumulación progresiva de líquido, lo que motivará finalmente una hospitalización por una descompensación manifiesta.

La detección precoz (p. ej., mediante la monitorización continua de las presiones intracardiacas y la impedancia intratorácica) y un mejor conocimiento de la fisiopatología del ICAD pueden permitir la aplicación de futuras estrategias terapéuticas para pasar del actual «modo de rescate» de las intervenciones intravenosas tardías (con inotrópicos y diuréticos) a un «modo preventivo» de intervenciones por vía oral. Esta estrategia de tratamiento temprano puede incluir no sólo diuréticos, sino también, como cabe inferir de nuestros datos y podrá examinarse en futuros estudios, otros métodos adyuvantes como los tratamientos de corta duración (pulsos) antioxidantes o antiinflamatorios que pueden interrumpir la ICAD antes de la progresión a una descompensación manifiesta.

En resumen, la congestión venosa puede actuar como un estímulo independiente y fundamental para la aparición y la progresión de la ICAD. Es importante señalar que nuestro enfoque «venocéntrico» de la fisiopatología de la ICAD tiene como objetivo complementar los puntos de vista «cardiocéntrico», «nefrocentrico» o «arteriocéntrico», más tradicionales, puesto que parece que todos los sistemas (es decir, el corazón, los riñones, las arterias y las venas) intervienen en los episodios que desencadenan y mantienen la ICAD.

BIBLIOGRAFÍA

- San Román Terán CM, Guijarro Merino R, Guil García M, Villar Jiménez J, Martín Pérez M, Gómez Huelgas R. Analysis of 27,248 hospital discharges for heart failure: a study of an administrative database 1998-2002. *Rev Clin Esp*. 2008;208:281-7.
- Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:428-34.
- Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007;153:1021-8.
- Allen LA, Metra M, Milo-Cotter O, Filippatos G, Reisin LH, Bensimhon DR, et al. Improvements in signs and symptoms during hospitalization for acute heart failure follow different patterns and depend on the measurement scales used: an international, prospective registry to evaluate the evolution of Measures of Disease Severity in Acute Heart Failure (MEASURE-AHF). *J Card Fail*. 2008;14:777-84.
- Yu CM, Wang L, Chau E, Chan RH, Kong SL, Tang MO, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 2005;112:841-8.
- Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2007;116:1549-54.
- Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, Bohm M, Reynolds D, Steinhaus D, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:565-71.
- Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Pina IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112:3958-68.
- Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*. 2000;140:840-7.
- Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1963-71.
- Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1268-74.
- Damman K, Van Deursen VM, Navis G, Voors AA, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:582-8.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589-96.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168:847-54.
- Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:G11-7.
- Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1:1033-5.
- Colombo PC, Rastogi S, Onat D, Zaca V, Gupta RC, Jorde UP, et al. Activation of endothelial cells in conduit veins of dogs with heart failure and veins of normal dogs after vascular stretch by acute volume loading. *J Card Fail*. 2009;15:457-63.
- Colombo PC, Onat D, Keschull M, Xiang JZ, Adams T, Bolli P, et al. Acute venous hypertension and congestion coupled

- with analysis of endothelial gene expression profiling and circulating neurohormons: a new model to characterize the endothelial and inflammatory response to acute mechanical stress in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1040-111.
19. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, García-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;902:230-9.
 20. Colombo PC, Ashton AW, Celaj S, Talreja A, Banchs JE, Dubois NB, et al. Biopsy coupled to quantitative immunofluorescence: a new method to study the human vascular endothelium. *J Appl Physiol*. 2002;92:1331-8.
 21. Colombo PC, Banchs JE, Celaj S, Talreja A, Lachmann J, Malla S, et al. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure. *Circulation*. 2005;111:58-62.
 22. Garvin JL, Ortiz PA. The role of reactive oxygen species in the regulation of tubular function. *Acta Physiol Scand*. 2003;179:225-32.
 23. DiPetrillo K, Coutermarsh B, Gesek FA. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284:F113-21.
 24. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577-85.