

Editorial

Congestión pulmonar en la insuficiencia cardiaca aguda: de la hemodinámica a la lesión pulmonar y la disfunción de la barrera alveolocapilar

Pulmonary Congestion in Acute Heart Failure: From Hemodynamics to Lung Injury and Barrier Dysfunction

Loukas Pappas^a y Gerasimos Filippatos^{b,*}^a Cardiology Department, Gennimatas General Hospital, Atenas, Grecia^b Cardiology Department, Heart Failure Unit, Attikon University Hospital, Atenas, Grecia

Historia del artículo:

On-line el 19 de julio de 2011

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) se ha definido como la aparición o el agravamiento de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca (IC) que requiera un tratamiento urgente¹. La ICA es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad². A pesar de la considerable variación existente en los perfiles clínicos y la heterogeneidad sustancial de las causas subyacentes, la inmensa mayoría de los pacientes con ICA presentan signos y síntomas de congestión pulmonar y sistémica más que de bajo gasto cardiaco. En consecuencia, la disnea es el síntoma de presentación cardinal en los pacientes hospitalizados por ICA³.

Aunque muchos pacientes responden al tratamiento inicial, hay un porcentaje significativo que no muestra un alivio rápido de la disnea¹. Además, hay una disociación entre la presión capilar pulmonar enclavada (PCPE) y la gravedad de la disnea, de modo que pacientes con una PCPE elevada pueden presentar una disnea mínima, mientras que otros con una PCPE comparativamente inferior pueden sufrir disnea grave⁴. Asimismo, la tasa de mortalidad y de reingresos a corto plazo es de hasta un 50%⁵. Estas observaciones resaltan el conocimiento incompleto de que disponemos sobre la patogenia de la congestión pulmonar en la ICA.

FISIOPATOLOGÍA DE LA CONGESTIÓN PULMONAR

La congestión pulmonar se define como la acumulación de líquido en los pulmones, que da lugar a deterioro del intercambio gaseoso e hipoxemia arterial. Se produce secuencialmente: aparece primero en la región hilar de los pulmones, luego llena el espacio intersticial y, finalmente, en su forma más grave, inunda los alveolos. La presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI) elevada, que conduce a hipertensión venosa pulmonar (aumento de la PCPE) es el principal mecanismo subyacente en la congestión pulmonar. La elevación de la presión diastólica del VI (PDVI) es

consecuencia de la sobrecarga de líquidos causada por su retención o su redistribución⁶. Por otro lado, un aumento rápido de la presión arterial (poscarga), en especial en pacientes con disfunción diastólica, puede desencadenar una congestión pulmonar grave⁷. A menudo, la elevación de la PDVI (congestión hemodinámica) precede a la congestión clínica en días o incluso semanas⁸.

VIEJOS Y NUEVOS CONCEPTOS EN LA PATOGENIA DEL EDEMA PULMONAR

El edema pulmonar es el resultado de un desequilibrio entre las fuerzas que ocasionan la entrada de líquido en los alveolos y los mecanismos para retirarlo. La filtración de líquido a través de la pared de los capilares pulmonares se describe con la ecuación de Starling⁹:

$$J_v = LpS[(P_c - P_i)] - \sigma(\pi_c - \pi_i)$$

donde J_v es la tasa de filtración transcápilar neta, Lp es la conductividad hidráulica de la barrera, S es la superficie de la barrera, P_c es la presión hidrostática capilar pulmonar, P_i es la presión hidrostática intersticial, π_c es la presión oncótica coloidal del plasma capilar, π_i es la presión oncótica del líquidos intersticial y σ es la media del coeficiente de reflejo osmótico de la barrera. La LpS se ha definido como el cociente de filtración capilar (K_{fc}).

Según la ecuación de Starling, el equilibrio entre las presiones hidrostáticas ($P_c - P_i$) y las presiones oncóticas ($\pi_c - \pi_i$) constituye la fuerza que impulsa la filtración de líquido. Partiendo de este modelo simplista, el edema pulmonar se ha clasificado tradicionalmente en las categorías de cardiogénico y no cardiogénico. El edema pulmonar cardiogénico o hidrostático se debe a unas presiones hidrostáticas capilares pulmonares elevadas, que alteran el equilibrio de Starling mientras que la barrera alveolocapilar se mantiene intacta. Por el contrario, el edema no cardiogénico o de alta permeabilidad se caracteriza por la lesión de la barrera alveolocapilar con una fuga de líquido rico en proteínas hacia el intersticio y los espacios aéreos¹⁰. Sin embargo, este modelo fisiopatológico del movimiento pasivo de líquido, que depende de los gradientes oncótico e hidrostático de un lado a otro de la

* Autor para correspondencia: Heart Failure Unit, Athens University Hospital, 12461 Atenas, Grecia.

Correo electrónico: geros@otenet.gr (G. Filippatos).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

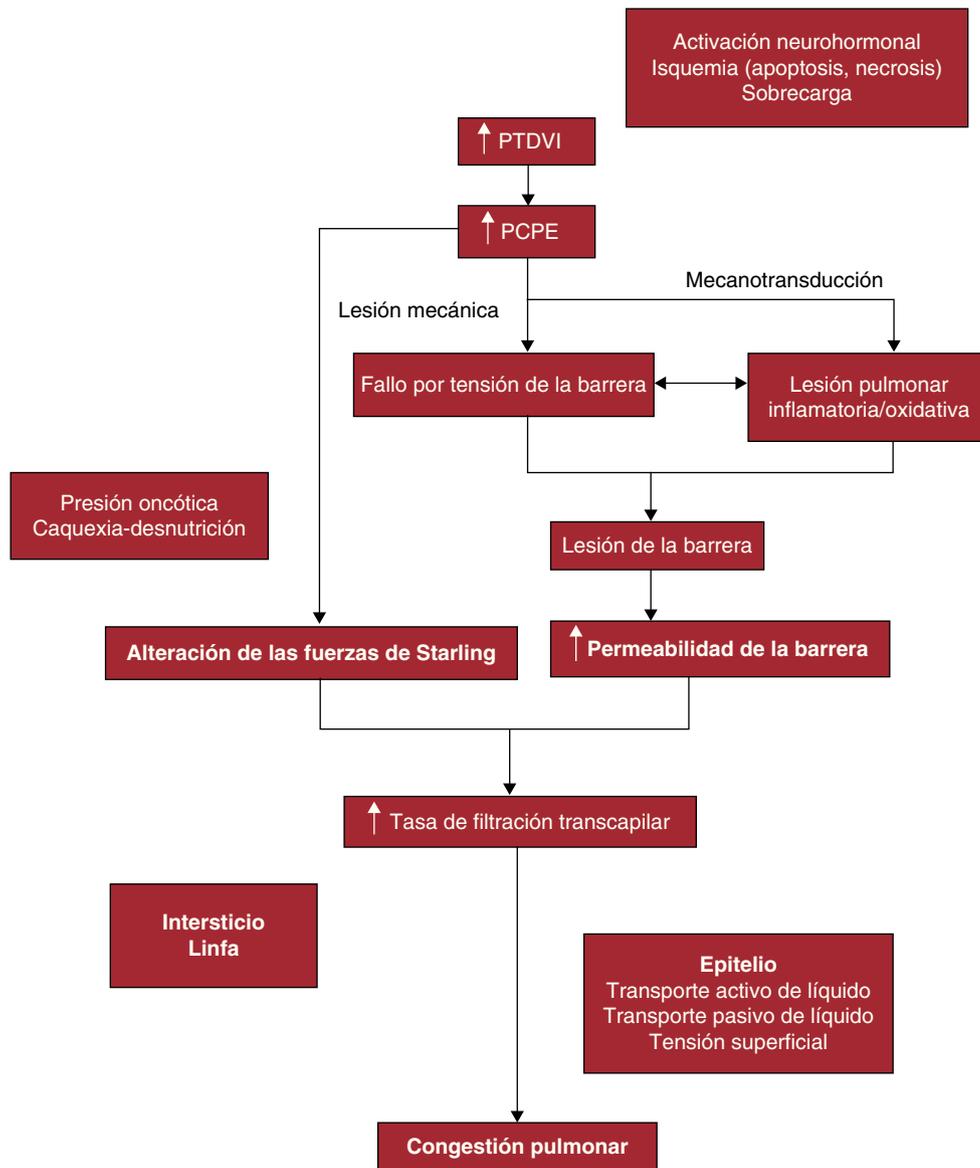


Figura 1. Diagrama en el que se muestra la intervención de la lesión mecánica y la lesión pulmonar inflamatoria y oxidativa en la disfunción de la barrera alveolocapilar y la congestión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. PCPE: presión capilar pulmonar enclavada; PTDVI: presión telediastólica ventricular izquierda.

barrera sangre-gas, parece ser una simplificación excesiva. Los estudios basados en el cociente de proteínas del líquido de edema respecto a las proteínas del suero en los pacientes con edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico han puesto de manifiesto que con frecuencia hay una combinación de una presión capilar pulmonar hidrostática elevada y una permeabilidad elevada de la barrera alveolocapilar, que resulta en un notable solapamiento entre los dos grupos. Si el aumento de la presión capilar pulmonar hidrostática fuera de por sí la causa de la formación del edema pulmonar, sería previsible que la concentración de proteínas en el líquido del recubrimiento alveolar se redujera como consecuencia de la entrada de ultrafiltrado del plasma. Paradójicamente, esta concentración aumenta a casi el doble^{11,12}. Así pues, el edema pulmonar hidrostático o de alta permeabilidad puede corresponder a los extremos del espectro del edema pulmonar^{11,12}. Hay dos procesos fundamentales que pueden conducir a la disfunción de la barrera alveolocapilar en la ICA: a) la lesión mecánica de la barrera a causa del aumento de las presiones capilares pulmonares

hidrostáticas, y b) la lesión pulmonar inflamatoria y oxidativa (fig. 1).

PROPIEDADES FISIOLÓGICAS DE LA BARRERA ALVEolocapilar

En sus zonas más delgadas, la barrera sangre-gas está formada por la capa de endotelio capilar, la capa de epitelio alveolar y la matriz extracelular, que se origina por la fusión de las membranas basales de estas dos capas^{13,14}. La barrera sangre-gas en el pulmón humano debe desempeñar dos funciones contradictorias. Por un lado, debe ser extremadamente delgada para fomentar un intercambio eficiente del oxígeno y el dióxido de carbono mediante difusión pasiva y, por otro, tiene que ser lo suficientemente fuerte para superar la tensión que le impone la presión hidrostática capilar elevada. La pérdida de su integridad estructural puede dar lugar a edema o hemorragia alveolar. La resistencia de la barrera

sangre-gas puede atribuirse al tipo de colágeno de las membranas basales¹⁵.

DISFUNCIÓN AGUDA Y CRÓNICA DE LA BARRERA SANGRE-GAS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Se ha introducido el término «fallo por tensión» para describir la lesión mecánica de la barrera alveolocapilar que se produce como resultado de un aumento brusco de la presión hidrostática capilar pulmonar¹⁶. En varios modelos experimentales se ha observado que el traumatismo inducido por la presión conduce a alteraciones ultraestructurales de la barrera sangre-gas que comportan la rotura de la capa de endotelio capilar pulmonar, así como de la capa de epitelio alveolar¹⁶. El resultado es una transición progresiva de una forma de edema pulmonar de baja permeabilidad a otra de alta permeabilidad¹⁷. Hay evidencias experimentales de que las alteraciones ultraestructurales de la barrera sangre-gas que se observan en la lesión mecánica aguda son reversibles¹⁸. Por otra parte, la elevación persistente de la presión capilar pulmonar conduce a un engrosamiento de la barrera alveolocapilar a causa del depósito excesivo de colágeno tipo IV¹⁵. Este proceso de remodelado puede tener efectos protectores contra un mayor daño por presión elevada y puede aumentar la resistencia del pulmón al desarrollo de edema pulmonar en los pacientes con IC crónica¹¹. Sin embargo, causa una reducción significativa de la capacidad de difusión alveolar y deteriora la transferencia de gases y la capacidad de ejercicio. Las proteínas específicas del epitelio pulmonar pueden atravesar la barrera alveolocapilar y pasar a la circulación, y serían marcadores de una lesión de la barrera en varios trastornos patológicos¹⁹. La proteína B surfactante (SP-B) es la proteína específica surfactante más pequeña que se puede detectar en la circulación. La SP-B desempeña un papel crucial en la formación y la estabilización del surfactante pulmonar; se sintetiza exclusivamente por las células del epitelio alveolar tipo II que la secretan a través de su superficie apical hacia el interior de los alvéolos, de modo que, en circunstancias normales, se mantiene un gradiente de líquido de recubrimiento epitelial:plasma > 1.500:1²⁰. Sin embargo, en el caso de que la barrera esté dañada, se produce una fuga de mayores cantidades hacia el torrente circulatorio. Así pues, la cantidad de SP-B circulante aumenta de manera aguda en respuesta a la disfunción del VI inducida por el ejercicio, probablemente debido a una disfunción de la barrera que es consecuencia de un aumento agudo de las presiones hidrostáticas capilares pulmonares²¹. Además, se ha descrito un aumento prolongado de la SP-B circulante tras el edema pulmonar cardiogénico agudo, lo cual indica una lesión persistente de la barrera en esos pacientes²². Por último, la concentración plasmática circulante de SP-B está relacionada con la difusión gaseosa alveolar, el rendimiento general en el ejercicio y la eficiencia de la ventilación, lo cual pone de manifiesto una relación entre la lesión anatómica y funcional de la barrera alveolocapilar en los pacientes con IC²³.

Papel de la lesión pulmonar inflamatoria y oxidativa en el contexto de la insuficiencia cardiaca aguda

La lesión inflamatoria grave del endotelio capilar pulmonar y del epitelio alveolar, que lleva a una disfunción de la barrera y a la formación de un edema pulmonar de alta permeabilidad, desempeña un papel clave en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda y de su manifestación más grave, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que la lesión pulmonar hidrostática en el contexto de la ICA está relacionada con la inflamación

pulmonar²⁴. El líquido del edema pulmonar en la ICA presenta un aumento de neutrófilos²⁵, citocinas proinflamatorias²⁶ y biomarcadores de estrés oxidativo. Además, la disfunción prolongada de la barrera sangre-gas tras un edema pulmonar cardiogénico agudo puede estar relacionada con la inflamación del parénquima pulmonar²².

La inflamación del pulmón puede formar parte del mecanismo de reparación tras la lesión hidrostática pulmonar. Como se ha señalado antes, el «fallo por tensión» de la barrera sangre-gas puede conducir a una transición progresiva de la forma de edema pulmonar de baja permeabilidad a la de alta permeabilidad. La eliminación por los macrófagos de las proteínas precipitadas en los alveolos durante la resolución del edema pulmonar puede producir una actividad inflamatoria como la liberación de factor de necrosis tumoral alfa^{27,28}.

Por otra parte, la inflamación del pulmón en el contexto de la ICA puede ser una respuesta directa a la tensión mecánica de la microcirculación pulmonar. En el epitelio pulmonar puede producirse una transducción de la señal mecánica a una respuesta biológica, mediante la inducción de varias vías de señalización intracelular, que pueden comportar un aumento de la producción de citocinas inflamatorias, activación de los macrófagos, inflamación aguda y disfunción de la barrera²⁹. De entre las diversas vías de señalización inducidas por la tensión mecánica de la microcirculación pulmonar, cada vez se presta mayor atención al papel de las especies moleculares de oxígeno reactivo. El estrés oxidativo desempeña un papel importante en el deterioro de la barrera sangre-gas, ya sea por una lesión oxidativa directa de componentes celulares básicos de la barrera o a través de la activación de vías de señalización sensibles a la actividad redox que conduce a la apoptosis y la inflamación²⁹.

La lesión pulmonar inflamatoria y oxidativa puede desempeñar un papel fisiopatológico importante en la descompensación de la IC al dañar en mayor medida la barrera alveolocapilar y aumentar su permeabilidad. Como consecuencia de ello, el umbral de presión hidrostática capilar pulmonar para la acumulación de líquido pulmonar se reduce. Este parámetro podría explicar la vulnerabilidad de los pacientes con ICA a las recurrencias.

EVALUACIÓN DE LA LESIÓN PULMONAR EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

El examen del líquido del recubrimiento epitelial puede aportar información útil acerca del daño sufrido por la barrera alveolocapilar en pacientes con IC, sobre todo en lo relativo a procesos fisiopatológicos importantes como la inflamación y la alteración redox. Hasta el momento, el acceso a este líquido se ha basado en el lavado broncoalveolar, una técnica invasiva que requiere broncoscopia y puede influir en el grado de inflamación de las vías aéreas. Por consiguiente, se dispone de escasa información procedente de un reducido número de pacientes con edema pulmonar cardiogénico y necesidad de ventilación mecánica^{26,30}. Recientemente ha aumentado el interés por la toma de muestras de vías respiratorias bajas con técnicas no invasivas, como la inducción de esputo, la determinación del óxido nítrico espirado y la obtención y el análisis de condensado de aire espirado (CAE).

El CAE ha surgido como posible instrumento para el estudio del líquido del recubrimiento del epitelio alveolar. Está formado principalmente por agua con pequeñas gotas aerosolizadas atrapadas que proceden del líquido del recubrimiento de las vías aéreas, así como compuestos hidrosolubles volátiles y no volátiles³¹. Su principal componente es vapor de agua condensado, que constituye casi la totalidad del volumen (> 99%) de líquido recogido en el CAE³². La obtención de CAE es una técnica sencilla, completamente no invasiva, segura y reproducible. Se realiza

mediante la espiración del volumen corriente en un aparato de condensación con enfriamiento. Se ha estudiado una amplia gama de biomarcadores en el CAE, como pH, citocinas, isoprostanos, leucotrienos, óxidos de nitrógeno, péptidos, adenosina, metabolitos del ácido araquidónico, amonio, peróxido de hidrógeno y ADN³³. Así pues, el CAE se ha venido utilizando de manera creciente como instrumento de investigación y herramienta clínica en el estudio de la inflamación de vías aéreas, el estrés oxidativo y el equilibrio acidobásico en muchas enfermedades pulmonares, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SDRA, fibrosis quística, bronquiectasias y cáncer de pulmón³⁴. Para aportar nuevas perspectivas sobre el papel de la lesión pulmonar y la disfunción de la barrera sangre-gas en la ICA, hemos demostrado que, durante los episodios de descompensación de la IC, el CAE muestra un aumento de los marcadores de actividad inflamatoria y estrés oxidativo (datos no publicados).

En conclusión, la congestión pulmonar en la ICA es un proceso fisiopatológico complejo, que va más allá de la sobrecarga de líquido y la hemodinámica. La lesión pulmonar inflamatoria y oxidativa que causa una disfunción de la barrera sangre-gas parece ser clave en la patogenia del edema pulmonar y puede constituir una nueva diana terapéutica. Serán necesarios nuevos estudios para aclarar si la prevención de la lesión de la barrera, en vez de controlar simplemente las presiones capilares pulmonares hidrostáticas, permite mejorar el tratamiento y el pronóstico de la ICA.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Gheorghiadu 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.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1076-84.
- Mebazaa A, Pang PS, Tavares M, Collins SP, Storrow AB, Laribi S, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J*. 2010;31:832-41.
- Gheorghiadu M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119:S3-10.
- Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev*. 2007;12:91-5.
- Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiadu M. Fluid overload in acute heart failure —re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:165-9.
- Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al; Grupo de Trabajo sobre la Insuficiencia Cardíaca Aguda de la Sociedad Europea de Cardiología; la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM). Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:389-429.
- Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al; European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:423-33.
- Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol*. 1896;19:312-26.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-24.
- Sprung CL, Rackow EC, Fein IA, Jacob AI, Isikoff SK. The spectrum of pulmonary edema: differentiation of cardiogenic, intermediate, and noncardiogenic forms of pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis*. 1981;124:718-22.
- Fein A, Grossman RF, Jones JG, Overland E, Pitts L, Murray JF, et al. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med*. 1979;67:32-8.
- Low FN. Electron microscopy of the rat lung. *Anat Rec*. 1952;113:437-49.
- Filippatos G, Hughes WF, Qiao R, Sznajder JI, Uhal BD. Mechanisms of liquid flux across pulmonary alveolar epithelial cell monolayers. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 1997;33:195-200.
- West JB, Mathieu-Costello O. Strength of the pulmonary blood-gas barrier. *Respir Physiol*. 1992;88:141-8.
- West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*. 1991;70:1731-42.
- Tsukimoto K, Yoshimura N, Ichioka M, Tojo N, Miyazato I, Marumo F, et al. Protein, cell, and LTb4 concentrations of lung edema fluid produced by high capillary pressures in rabbit. *J Appl Physiol*. 1994;76:321-7.
- Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol*. 1992;73:1150-8.
- Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:646-78.
- Doyle IR, Nicholas TE, Bersten AD. Partitioning lung and plasma proteins: circulating surfactant proteins as biomarkers of alveolocapillary permeability. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:185-97.
- De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Aylward PE, Russell AE, Bersten AD. Circulating surfactant protein-B levels increase acutely in response to exercise-induced left ventricular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32:622-7.
- De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2003;31:1060-7.
- Magri D, Brioschi M, Banfi C, Schmid JP, Palermo P, Contini M, et al. Circulating plasma surfactant protein type B as biological marker of alveolar-capillary barrier damage in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009;2:175-80.
- Haupt MT. Cardiogenic pulmonary edema: an inflammatory disorder? *Crit Care Med*. 2003;31:1282-3.
- Nakos G, Pneumatikos J, Tsangaris I, Tellis C, Lekka M. Proteins and phospholipids in BAL from patients with hydrostatic pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:945-51.
- Cohen AB, Stevens MD, Miller EJ, Atkinson MA, Mullenbach G, Maunder RJ, et al. Neutrophil-activating peptide-2 in patients with pulmonary edema from congestive heart failure or ARDS. *Am J Physiol*. 1993;264:490-5.
- Parissis JT, Venetsanou KF, Mentzifok DG, Ziras NG, Kefalas CG, Karas SM. Tumor necrosis factor-alpha serum activity during treatment of acute decompensation of cachectic and non-cachectic patients with advanced congestive heart failure. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33:344-50.
- Filippatos G, Leche C, Sunga R, Tsoukas A, Anthopoulos P, Joshi I, et al. Expression of FAS adjacent to fibrotic foci in the failing human heart is not associated with increased apoptosis. *Am J Physiol*. 1999;277(2 Pt 2):H445-51.
- Birukov KG. Cyclic stretch, reactive oxygen species, and vascular remodeling. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:1651-67.
- Schütte H, Lohmeyer J, Rosseau S, Ziegler S, Siebert C, Kielisch H, et al. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Respir J*. 1996;9:1858-67.
- Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:28-34.
- Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, Castillo D, Foss B, Dunning M, et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:663-9.
- Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al; ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26:523-48.
- Mutlu GM, Garey KW, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:731-7.