

## Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca Diastólica

Miguel A. Quiñones, MD, FACC

Departamento de Cardiología, Methodist DeBakey Heart & Vascular Center

The Methodist Hospital, 6550 Fannin, Suite 1901, Houston, TX, 77030.

Tel. 713-441-2715. mquinones@tmhs.org

### RESUMEN

Se discuten las principales características clínicas y fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca diastólica así como los factores intrínsecos y extrínsecos que pueden precipitarla o empeorarla.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca diastólica - fracción de eyección - relajación miocárdica - rigidez miocárdica.

### ABSTRACT

#### Pathophysiology of Diastolic Heart Failure

The principal clinical and pathophysiological characteristics of diastolic heart failure along with intrinsic and extrinsic factors that can induce or worsen it are discussed.

**Key words:** Diastolic cardiac heart failure – ejection fraction – myocardial relaxation – myocardial stiffness.

En 1988, Kessler introdujo el término “insuficiencia cardíaca diastólica” (ICD) para describir a un grupo de pacientes en estado congestivo, caracterizado por fracción de eyección (FE) normal o casi normal, en ausencia de dilatación progresiva del ventrículo izquierdo (VI)<sup>1</sup>. En contraste, el término “insuficiencia cardíaca sistólica” se refiere a aquella que ocurre en pacientes con dilatación del VI y FE disminuida. Aunque no se conoce completamente la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca sistólica, el factor común en este síndrome parece estar relacionado a algún tipo de injuria miocárdica (p.ej., isquémica, viral, tóxica, inmunológica, genética) que resulta en la dilatación progresiva del VI y disfunción sistólica global. En cambio, se sabe muy poco de la fisiopatología de la ICD. En esta revisión se discutirá algunos mecanismos fisiopatológicos que recientemente se han propuesto para explicar la presencia de insuficiencia cardíaca en presencia de una función contráctil normal.

Los términos insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica se utilizan rutinariamente en la práctica clínica para establecer categorías; esta nomenclatura, aunque práctica, limitó nuestro pensamiento fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca y con frecuencia creó una visión simplificada de lo que hoy en día se reconoce como una entidad más compleja. También puede haber retrasado el desarrollo de terapias efectivas para la insuficiencia cardíaca; por años, se buscó un agente inotrópico ideal que pueda mejorar el desempeño contráctil en la insuficiencia cardíaca sistólica y posteriormente se aprendió que este enfoque condujo a un impacto adverso en la supervivencia de estos pacientes. Asimismo, en un intento por encontrar la terapia ideal para la ICD, los investigadores buscaron un agente lusitrópico que mejorara la relajación del VI, pasando por alto la oportunidad de valorar otros abordajes innovadores que actualmente están en

investigación. Se espera que todos los que tratamos a estos pacientes, en la medida que aprendamos más acerca de los mecanismos que interactúan para precipitar insuficiencia cardíaca con FE preservada, desarrollemos terapias más efectivas para prevenir y tratar esta cada vez más frecuente afección.

Todavía no se comprende completamente la fisiopatología de la ICD y existe desacuerdo entre los expertos si es o no el corazón (versus factores extracardiacos) el principal responsable. Aún más, la evidencia sugiere que ambos, corazón y factores extracardiacos, juegan un rol importante en la precipitación de la insuficiencia cardíaca. Excluyendo causas genéticas tales como la miocardiopatía hipertrófica y entidades infiltrativas tales como la amiloidosis, la mayoría de pacientes con ICD comparten varias características clínicas y anomalías fisiológicas que sirven para postular mecanismos fisiopatológicos potenciales. Una proporción significativa de pacientes con ICD son mujeres de edad avanzada (>70 años), muchos de ellos tienen hipertensión arterial y una presión del pulso amplia<sup>2</sup>. Frecuentemente, pero no siempre, tienen evidencia de hipertrofia concéntrica del VI o remodelación (masa normal con grosor parietal aumentado en relación al radio de la cavidad) y generalmente no existe evidencia de infarto del miocardio previo, aunque pueden tener enfermedad arterial coronaria sintomática o no. Son comunes ciertas comorbilidades tales como fibrilación atrial, obesidad con o sin diabetes, anemia e insuficiencia renal y pueden contribuir a la exacerbación aguda de la insuficiencia cardíaca.

Los pacientes con ICD tienen volumen de fin de diástole normal o cercano al normal, con anomalías demostrables en la función diastólica, principalmente relajación alterada del VI y desplazamiento

hacia arriba de la relación presión diastólica-volumen, lo cual implica una mayor rigidez de la cámara (Fig. 1)<sup>3,4</sup>. Es importante recordar que la relajación es un proceso activo, que puede ser alterado por muchos factores tales como el envejecimiento, postcarga aumentada, hipertrofia patológica e isquemia. La rigidez del VI puede ser influenciada por la rigidez miocárdica (a su vez alterada por fibrosis intersticial, grosor parietal y relajación incompleta), la geometría del VI, interacciones interventriculares y constricción pericárdica. Los factores neurohumorales, tales como el sistema renina-angiotensina también se sabe modulan la rigidez miocárdica y la relajación<sup>5</sup>. En consecuencia, las anomalías de la relajación y de la rigidez, comúnmente están presentes en los pacientes hipertensos o ancianos sin manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca (punto A en la Fig. 1). Su presencia hace a estos pacientes, susceptibles al efecto de la carga de volumen (migración desde el punto A al B, Fig. 1) y explica parcialmente, la influencia de la anemia, obesidad e insuficiencia renal como precipitantes de ICD. Puede ocurrir un desplazamiento agudo hacia arriba de la curva presión diastólica-volumen (desde el punto A al C en la Fig. 1) secundario a cambios en la relajación/rigidez miocárdica (tales como isquemia, o fibrilación atrial rápida) o bien, a constricción pericárdica durante sobrecarga ventricular derecha. El desplazamiento crónico hacia arriba de la curva presión diastólica-volumen usualmente es inducido por fibrosis intersticial o hipertrofia severa y puede también ocurrir en los casos de infiltración miocárdica (como la amiloidosis) y la constricción pericárdica.

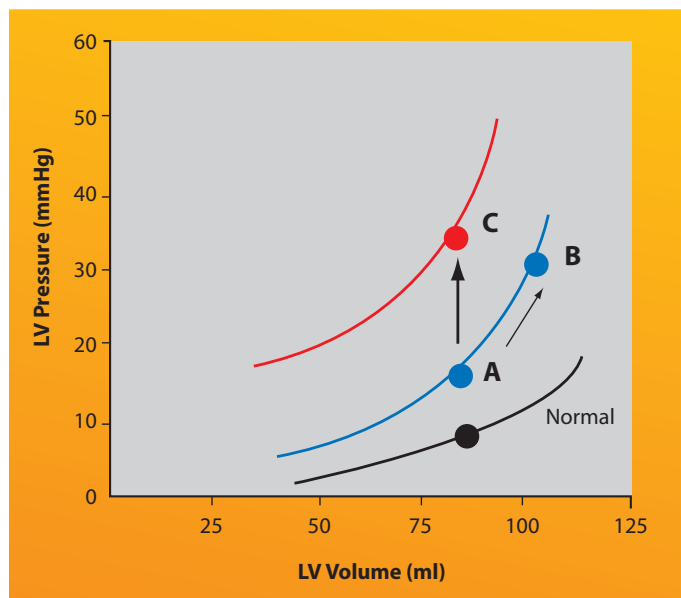


Fig. 1. Se ilustran 3 ejemplos de la relación presión diastólica-volumen del ventrículo izquierdo. En un ventrículo normal, la presión de fin de diástole (EDP) permanece normal (<15 mmHg) a diferentes volúmenes de fin de diástole (EDV). En pacientes con disfunción diastólica incipiente (curva azul), la relación presión-volumen se desplaza hacia arriba y a la izquierda de manera que a una EDV de 90 ml, la EDP se eleva levemente, alrededor de los 15 mmHg (punto A). Estos ventrículos funcionan en la parte más empinada de la curva presión-volumen, de manera que cuando existe sobrecarga de volumen, la EDP llega a un nivel (punto B) que puede producir congestión pulmonar. Si la disfunción diastólica es severa u ocurren cambios agudos en la rigidez miocárdica (curva roja), la relación presión-volumen puede migrar aún más hacia arriba de manera que la EDP alcanza valores muy elevados con mínimos cambios en el EDV (punto C). Véase el texto para mayores detalles.

#### Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca Diastólica

Miguel A. Quiñones, MD, FACC

Los pacientes con ICD, particularmente aquellos con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, pueden desarrollar isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva, lo cual contribuye al empeoramiento de la relajación del VI y de su función diastólica. En la hipertrofia patológica, en contraste con la hipertrofia fisiológica, existen depósitos de colágeno incrementados en la matriz extracelular y alrededor de las arterias coronarias intramiocárdicas<sup>5,6</sup>. La fibrosis intersticial resultante ha sido relacionada a una disminución de la reserva coronaria disminuida y a un incremento de la rigidez del VI. La presión de fin de diástole del VI elevada, en presencia de hipertrofia concéntrica, puede actuar sobre los capilares intramiocárdicos y los pequeños vasos coronarios de resistencia, interrumpiendo su capacidad vasodilatadora y empeorando aún más la reserva coronaria<sup>7</sup>. Además, la presión atrial derecha elevada puede provocar ingurgitación venosa coronaria y congestión miocárdica incrementada, con mayor empeoramiento de la rigidez miocárdica<sup>8</sup>.

Aunque la ICD se caracteriza por una FE del VI normal o cercana a lo normal, durante los episodios de descompensación aguda, el desempeño sistólico puede no ser completamente normal<sup>9</sup>. En pacientes hipertensos con hipertrofia concéntrica del VI, se ha documentado una relación estrés-velocidad y velocidades sistólicas miocárdicas disminuidas, con o sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca<sup>10,11</sup>. El rol de esta disfunción sistólica subclínica en la patogénesis de la ICD aún es desconocido.

Los pacientes con ICD frecuentemente tienen volúmenes de fin de sístole normales o incluso menores, con una relación presión de fin de sístole-volumen empinada (Fig. 2, panel A). Esta "rigidez sistólica" aumentada limita la capacidad del VI para eyectar y conseguir un volumen de fin de sístole más reducido y limita el incremento del gasto cardíaco durante el ejercicio (por ejemplo, reserva sistólica anormal<sup>12</sup>). Como mecanismo de compensación, durante el ejercicio, el sistema cardiovascular incrementa la redistribución del volumen al incrementar el retorno venoso hacia el corazón derecho, con el fin de aumentar la precarga. Sin embargo, la rigidez incrementada del VI y la relajación alterada limitan la utilización del mecanismo de Frank-Starling, reduciéndose aun más la reserva sistólica. La incapacidad del VI para adaptarse al retorno venoso aumentado induce cambios agudos en la curva presión diastólica-volumen (Fig. 2, panel B), resultando en elevaciones de la presión atrial izquierda y disnea durante el ejercicio.

El compartimento vascular también juega un rol importante en la fisiopatología de la ICD. En pacientes ancianos y en los que tienen ICD, la distensibilidad disminuida de la aorta es común<sup>12,13</sup>. La rigidez vascular incrementada conduce a hipertensión sistólica con presión del pulso amplia e impone una postcarga elevada al VI. Esto contribuye al empeoramiento de la relajación, rigidez sistólica y reserva sistólica que se ha observado en esos pacientes. Además de los otros mecanismos discutidos arriba, la rigidez vascular incrementada es un importante contribuyente de la disnea inducida por ejercicio y

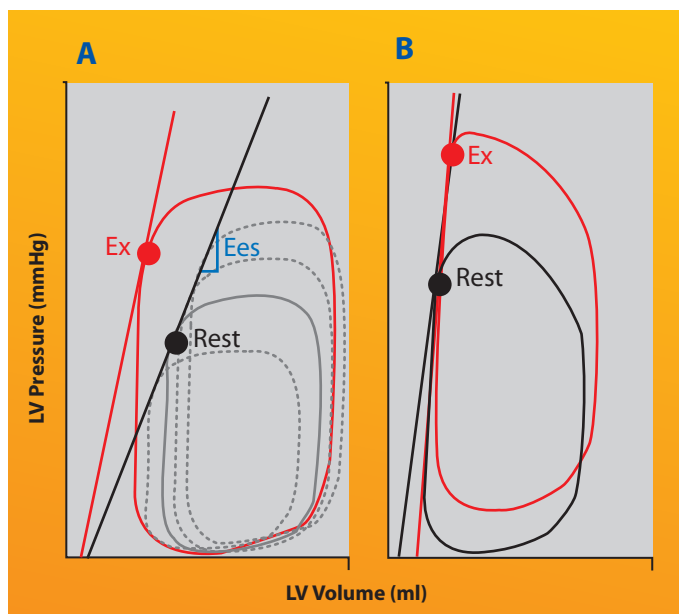


Fig. 2. Ejemplos de curvas presión-volumen del ventrículo izquierdo en reposo (negra) y durante ejercicio (roja) en un corazón normal (panel A) y en un paciente anciano e hipertenso, con rigidez vascular y disfunción diastólica (panel B). Las líneas tangenciales a las curvas (Ees), es decir, la pendiente de la relación presión de fin de sístole-volumen que ocurre ante cambios en la postcarga (curvas punteadas en el panel A). El corazón normal durante el ejercicio migra a otra curva presión-volumen, disminuyendo el volumen de fin de sístole a pesar de una mayor postcarga (p.ej, contractilidad aumentada) y aumentando el volumen de fin de diástole mediante un incremento del retorno venoso (reserva de precarga). El resultado final es un incremento significativo del volumen sistólico o eyectivo. En contraste, las curvas en el panel B muestran un incremento marcado de la presión sistólica con el ejercicio pero incapacidad para mayores reducciones del volumen de fin de sístole (p. ej. rigidez sistólica). El incremento leve del volumen de fin de diástole ocurre a expensas de una elevación marcada de la relación presión diastólica-volumen y de presiones de llenado elevadas. También nótese que en el individuo normal, la fase eyectiva de la curva presión-volumen es relativamente plana, mientras que en el paciente, este segmento muestra un incremento continuo de la presión. Esto refleja una presión del pulso arterial aumentada relacionada a una disminución de la distensibilidad arterial.

puede jugar un papel clave en la precipitación del edema agudo de pulmón durante episodios hipertensivos<sup>12</sup>.

En resumen, en los pacientes con ICD, se observa función diastólica anormal (relajación alterada/rigidez aumentada) al momento de su presentación clínica. Sin embargo, la disfunción diastólica puede ser inducida o agravada por factores intrínsecos (como isquemia, fibrosis intersticial) o extrínsecos (como rigidez vascular, sobrecarga de volumen). También es probable que factores genéticos, la regulación neurohumoral (como el sistema renina-angiotensina que modula la rigidez miocárdica y la relajación) y factores ambientales (alimentación, ingesta de sodio, estilo de vida sedentario o activo) ejerzan influencia sobre muchos de estos mecanismos y explique en parte, porqué, por ejemplo, no todos los pacientes ancianos hipertensos tienen ICD<sup>14</sup>. En estadios tempranos, estos mecanismos resultan solo en síntomas como disnea o fatiga durante el ejercicio, pero en algún momento ellos se intensifican, induciendo una elevación significativa de las presiones de llenado en reposo, con los resultantes signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. En un estudio reciente realizado en pacientes con dispositivos implantables que proveen de información estimada de las presiones en cavidades

derechas, se demostró que en los pacientes que se presentan con insuficiencia cardiaca descompensada aguda, estas presiones se incrementan progresivamente en los días precedentes al de la hospitalización<sup>15</sup>. Esta nueva tecnología puede proveernos de un mayor entendimiento de la fisiopatología de la descompensación aguda de la ICD y proveer una orientación para iniciar terapias preventivas. Sin embargo, a la fecha, la mejor terapia preventiva para la ICD parece ser el adecuado control de la hipertensión arterial<sup>16,17</sup>. Se hacen esfuerzos para desarrollar nuevos agentes farmacológicos capaces de reducir la fibrosis intersticial con la esperanza de mejorar la rigidez vascular y miocárdica y reducir la incidencia de ICD.

## REFERENCIAS

1. Kessler, KM. Heart failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 2109-2111.
2. Yancy, C.W., et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(1): p. 76-84.
3. Gaasch WH, Quinones MA, Waissner E, Thiel HG, Alexander JK. Diastolic compliance of the left ventricle in man. *Am J Cardiol* 1975; 36:193-201.
4. Zile, M.R., C.F. Baicu, and W.H. Gaasch, Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 2004. 350(19): p. 1953-9.
5. Weber KT, Brilla CG: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. [Review]. *Circulation* 1991;83:1849-1865.
6. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI: Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res* 1988;62:757-765.
7. Watanabe J, Levine MJ, Bellotto F, et al. Left ventricular diastolic chamber stiffness and intramyocardial coronary capacitance in isolated dog hearts. *Circulation*. 1993;88: 2929-2940.
8. Watanabe J, Levine MJ, Bellotto F, et al. Effects of coronary venous pressure on left ventricular diastolic distensibility. *Circ Res*. 1990;67:923-932.
9. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
10. Vinch CS, Aurigemma GP, Simon HU, Hill JC, Tighe DA, Meyer TE. Analysis of left ventricular systolic function using midwall mechanics in patients >60 years of age with hypertensive heart disease and heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1299-303.
11. Nishikage T, Nakai H, Lang RM, Takeuchi M. Subclinical left ventricular longitudinal systolic dysfunction in hypertension with no evidence of heart failure. *Circ J* 2008; 72:189-94.
12. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003;107:714-20.
13. Hundley GW, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac Cycle-Dependent Changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:796-802.

14. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004;55:373-94.
15. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, Böhm M, Reynolds D, Steinhaus D, Luby A, Linde C, Ryden L, Cremers B, Takle T, Bennett T. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):565-71.
16. Hunt, S.A., ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
17. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, Lacourcière Y, Hippler SE, Fields H, Naqvi TZ, Mulvagh SL, Arnold JM, Thomas JD, Zile MR, Aurigemma GP; Valsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomized trial. *Lancet*. 2007;369(9579):2079-87.