

Puesta al día: Insuficiencia cardiaca aguda (II)

Patogenia y presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda



Piotr Ponikowski^{a,b,*} y Ewa A. Jankowska^{a,b}

^a Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Polonia

^b Centre for Heart Diseases, Military Hospital, Wrocław, Polonia

Historia del artículo:

On-line el 2 de marzo de 2015

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca aguda

Fisiopatología

Perfiles clínicos

Tratamiento

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca aguda es un síndrome clínico heterogéneo, cuya fisiopatología es compleja y no se conoce por completo. Dada la diversidad de formas de presentación clínica, intervienen en ella varios mecanismos fisiopatológicos diferentes, junto con factores que desencadenan una descompensación circulatoria. En este artículo se comenta la evidencia existente sobre los fenómenos fisiopatológicos atribuidos y/o asociados a los episodios de insuficiencia cardiaca aguda y se describen diferentes perfiles clínicos que, desde una perspectiva clínica, constituyen un elemento clave para la toma de decisiones terapéuticas.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pathogenesis and Clinical Presentation of Acute Heart Failure

ABSTRACT

Acute heart failure constitutes a heterogeneous clinical syndrome, whose pathophysiology is complex and not completely understood. Given the diversity of clinical presentations, several different pathophysiological mechanisms along with factors triggering circulatory decompensation are involved. This article discusses the available evidence on the pathophysiological phenomena attributed or/and associated with episodes of acute heart failure and describes different clinical profiles, which, from a clinical perspective, constitute a key element for therapeutic decision-making.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute heart failure

Pathophysiology

Clinical profiles

Management

INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA: UN SÍNDROME CLÍNICO COMPLEJO CON DIVERSAS FISIOPATOLOGÍAS

La insuficiencia cardiaca (IC) aguda (ICA) puede definirse como un síndrome heterogéneo constituido por signos y síntomas de nueva aparición o por un agravamiento gradual/rápido de la IC que requieren tratamiento urgente^{1,2}. La ICA es un síndrome clínico cuya fisiopatología es compleja y, lo que es más importante, no se conoce por completo³⁻⁵. Dada la diversidad de formas de presentación clínica, intervienen en ella varios mecanismos fisiopatológicos diferentes, junto con factores que desencadenan una descompensación circulatoria³⁻⁵. En este artículo se comenta la evidencia disponible sobre los fenómenos fisiopatológicos atribuidos y/o asociados a los episodios de ICA.

Desde la perspectiva fisiopatológica, la situación *a priori* en la ICA es una disfunción cardiaca (lo que incluye el daño miocárdico agudo y el remodelado) junto con una disfunción de la circulación sistémica y pulmonar (con la intervención de una disfunción endotelial), lo cual conduce finalmente a anomalías

hemodinámicas agudas graves. Su origen no se conoce por completo, pero se ha propuesto la intervención de varios fenómenos generalizados (activación neurohormonal, proceso inflamatorio, estrés oxidativo). Se ha propuesto también la contribución de la disfunción de otros órganos (riñones, hígado). Los factores que desencadenan la ICA pueden ser isquemia, hipertensión, arritmias, comorbilidades no cardíacas, fármacos administrados, etc.

ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL, ACTIVACIÓN INFLAMATORIA Y ESTRÉS OXIDATIVO

La descompensación circulatoria se caracteriza por la presencia de los siguientes fenómenos³⁻⁵: activación neurohormonal⁶⁻¹¹, activación inflamatoria¹²⁻¹⁴ y estrés oxidativo¹⁵⁻¹⁷. Estas tres entidades, aunque obviamente diferentes, tienen varias manifestaciones comunes.

En primer lugar, son detectables en tejido (en el tejido miocárdico y tejidos de otros órganos afectados como, p. ej., los riñones), pero, debido a su carácter generalizado, también puede identificarse su presencia en la circulación periférica. En segundo lugar, su papel durante el estrés hemodinámico es principalmente

* Autor para correspondencia: Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, Polonia.

Correo electrónico: piotrponikowski@4wsk.pl (P. Ponikowski).

Abreviaturas

AIC: agravamiento de la insuficiencia cardiaca
 IC: insuficiencia cardiaca
 ICA: insuficiencia cardiaca aguda

adaptativo, puesto que permiten combatir el mayor esfuerzo realizado por el corazón y el sistema circulatorio, pero tan solo durante un plazo corto. Cuando se mantienen, pasan a ser una mala adaptación y a tener un carácter nocivo, lo cual aumenta la insuficiencia circulatoria y deteriora la homeostasis generalizada. En tercer lugar, intervienen en la progresión de la disfunción cardiaca, tanto durante la fase aguda de la descompensación circulatoria como después de ella, puesto que su influencia va mucho más allá del episodio de ICA y contribuye a producir una progresión constante de la IC crónica. Por último, se considera que son potentes factores predictivos de mala evolución y pronostican un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo, así como un aumento del riesgo de hospitalizaciones repetidas a causa de episodios de ICA posteriores.

La activación neurohormonal incluye la activación de los siguientes sistemas y vías de señalización relacionados: a) sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶; b) sistema nervioso simpático (con la depleción del sistema nervioso parasimpático y el control reflejo cardiopulmonar anormal asociado, es decir, una atenuación del barorreflejo y un aumento de los quimiorreflejos centrales y periféricos)⁷; c) arginina-vasopresina (junto con la copeptina, el segmento carboxiterminal de la pre-pro-vasopresina como indicador indirecto estable y fiable de la vasopresina)⁸; d) endotelina-1⁹; e) adrenomedulina¹⁰, y f) el sistema de péptidos natriuréticos¹¹.

La reacción inflamatoria incluye predominantemente activación de la respuesta inmunitaria innata, aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios (como factor de necrosis tumoral, interleucina 1, interleucina 6 y ST2), activación del sistema del complemento, producción de anticuerpos y sobreexpresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, así como moléculas de adhesión¹²⁻¹⁴.

El estrés oxidativo se asocia a un exceso de especies moleculares de oxígeno reactivas que, por ejemplo, reaccionan con el óxido nítrico, alteran la señalización fisiológica y conducen a la producción de moléculas tóxicas y reactivas (peroxinitrito, isoprostano, aminotioles) y aumentan el catabolismo de las purinas, lo cual incrementa a su vez la actividad de la xantina oxidasa y, por consiguiente, las concentraciones séricas de ácido úrico e induce también un aumento de la liberación de mieloperoxidasa por los neutrófilos y monocitos activados¹⁵⁻¹⁷.

Es de la máxima importancia que todos estos mecanismos patogénicos mencionados constituyan el mecanismo principal de su papel demostrado en la progresión de la IC, predominantemente en la fase crónica/estable. Se ha demostrado su presencia durante episodios de ICA en estudios observacionales/descriptivos, pero no hay ninguna prueba sólida de la intervención de este mecanismo en el contexto agudo.

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA

La descompensación circulatoria se produce siempre en los pacientes con función miocárdica anormal, pero la disfunción cardiaca observada en los pacientes con ICA varía en su carácter (disfunción sistólica/diastólica, corazón izquierdo/derecho), el factor desencadenante (isquemia, inflamación, hipertensión) y el curso clínico (empeoramiento rápido o gradual), etc.^{4,5,18}.

La función sistólica del ventrículo izquierdo puede variar entre una función normal y un deterioro grave, y puede acompañarse de disfunción diastólica o insuficiencia mitral. Un problema clínico importante es la disfunción ventricular derecha, que suele complicar la disfunción del corazón izquierdo. Todas estas anomalías afectan a los síntomas de la ICA y se asocian a una evolución clínica desfavorable^{3,4,18}.

Las anomalías observadas en el miocardio durante la ICA muy probablemente se deban a los fenómenos antes mencionados: a) activación neurohormonal; b) activación inflamatoria, y c) estrés oxidativo. Están relacionadas con la progresión de la disfunción miocárdica y las anomalías estructurales asociadas a ello, como la hipertrofia miocardiocitaria, la apoptosis miocardiocitaria, la depresión de la contractilidad miocárdica, la inhibición de la capacidad de respuesta de los miocardiocitos a la estimulación betaadrenérgica, el crecimiento de fibroblastos, la fibrosis y el remodelado, por mencionar tan solo unas pocas.

Sean cuales fueren los mecanismos moleculares subyacentes y los factores desencadenantes, se ha propuesto que los episodios de ICA se asocian a una notable pérdida de miocardiocitos (necrosis) y a alteraciones dinámicas en la arquitectura de la matriz extracelular miocárdica (remodelado). El daño sufrido por los miocardiocitos puede reflejarse en la confirmación de unas concentraciones elevadas de troponinas cardíacas circulantes¹⁹. Por ejemplo, en el registro ADHERE, se confirmó la presencia de troponinas cardíacas detectables en el 75% de los pacientes hospitalizados a causa de ICA, y ello comportó mal pronóstico²⁰. El desencadenamiento/aceleración del remodelado miocárdico durante la ICA puede reflejarse en un aumento de la expresión de moléculas pertenecientes a los dos grupos de moléculas que intervienen en la regulación del estado de cambio dinámico de la matriz extracelular, es decir, las metaloproteinasas de matriz (MMP) que degradan los colágenos fibrilares y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP)²¹, así como la galectina 3, una lectina transportadora de galactósido beta producida principalmente por los macrófagos que interviene en la activación fibroblástica y la fibrosis tisular²².

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La ICA se caracteriza también por una disfunción endotelial generalizada (algunos autores denominan endotelitis a esta afección). Esta disfunción puede deberse a un desequilibrio en el medio neurohormonal, inflamatorio y oxidativo en la circulación y en las células endoteliales, así como a otros factores no identificados, que pueden causar clínicamente: a) hipoperfusión miocárdica, reducción del flujo coronario y disfunción isquémica; b) aumento de la rigidez vascular y deterioro de la distensibilidad arterial que agravan en mayor medida la lesión miocárdica; c) vasoconstricción en la circulación sistémica y pulmonar, que da lugar a un aumento de la sobrecarga ventricular izquierda y derecha; d) aumento secundario de la estimulación simpática asociado a la endotelina y liberación de catecolaminas, y e) disfunción renal, que se refleja principalmente en la reducción de la excreción de sodio, pero se asocia también a otras anomalías²³.

OTRAS DISFUNCIONES DE ÓRGANOS (RIÑONES, HÍGADO)

Es importante señalar que la disfunción cardiaca en sí es tan solo uno de los elementos que forman parte de la compleja fisiopatología de la ICA, y que otras anomalías de los vasos sanguíneos y mecanismos patogénicos periféricos que afectan a otros órganos del cuerpo (como los riñones, el hígado, el endotelio

y los pulmones) desempeñan un papel crucial (si no dominante en todos los casos)^{3-5,24,25}.

La disfunción renal tiene un papel importante en la fisiopatología de la ICA, pero su origen no se conoce por completo. Además, la fisiopatología de la contribución de la disfunción renal como factor agravante o desencadenante de un episodio de ICA y su contribución a la ulterior progresión de la IC y mala evolución continúan sin estar claras^{3,4,25,26}.

La disfunción renal incluye disminución del filtrado glomerular (FG) (estimado mediante diferentes fórmulas de cálculo basadas en la determinación de la creatinina circulante, la cistatina C), función tubular anormal (que se refleja en unas concentraciones elevadas de lipocalina asociada a la gelatinasa neutrofílica [NGAL], molécula de lesión renal 1 [KIM1] tanto en sangre periférica como en orina) y actividad endocrina insuficiente (secreción inadecuada de eritropoyetina [EPO] y renina). Se ha señalado que la disfunción renal puede deberse a una activación neurohormonal generalizada, inflamación, estrés oxidativo, deterioro de la hemodinámica intrarrenal como consecuencia de una hemodinámica extrarrenal anormal que afecta al flujo sanguíneo y las presiones renales o de una alteración de los mecanismos de regulación hemodinámica intrarrenal, una nefropatía intrínseca (p. ej., diabetes mellitus o hipertensión) y causas iatrogénicas (p. ej., tratamiento con dosis altas de diuréticos de asa)^{3,4,25-28}.

RESPUESTA HEMODINÁMICA

La ICA se asocia a una amplia variedad de respuestas hemodinámicas anormales, entre las que se encuentran la reducción característica del gasto cardiaco, el aumento de las presiones de llenado y el incremento de la poscarga^{1,2}.

Los mecanismos patogénicos que conducen directamente a la descompensación circulatoria no se conocen por completo. Aunque la congestión pulmonar y/o periférica continúa siendo una característica prominente de la ICA¹⁻⁵, es importante señalar que tan solo aproximadamente un 50% de los pacientes sufren un aumento significativo del peso corporal asociado a una acumulación real de líquidos²⁹. Actualmente hay 2 conceptos en los que los mecanismos patogénicos que subyacen a las congestiones difieren, es decir, la acumulación de líquido exógeno frente al desplazamiento de líquido endógeno procedente de los reservorios venosos del organismo³⁰⁻³².

La primera teoría es más convencional y parte del supuesto de que la congestión se debe a la retención de sodio y agua, que se instaura de manera gradual (en días o semanas) y se asocia a una acumulación de líquido exógeno, aumento del peso corporal, aumento del volumen circulatorio efectivo y disfunción renal prominente^{1,2,32}.

La segunda teoría ha sido propuesta recientemente y se basa en la hipótesis de que la congestión es consecuencia de un desplazamiento de líquido endógeno, que se instaura de forma rápida (en horas), se asocia principalmente a un aumento de la estimulación simpática que causa vasoconstricción en los vasos de capacitancia venosos y conduce a un desplazamiento del volumen del reservorio de sangre venosa (que probablemente provenga sobre todo del reservorio esplácnico) hacia la circulación sistémica. No se asocia a acumulación de líquido exógeno adicional ni a aumento del peso corporal³⁰⁻³².

Este último mecanismo forma parte de los mecanismos adaptativos de conservación, y se opone al ortostatismo, a la vez que proporciona un volumen circulatorio de precarga adicional en respuesta a la bipedestación, el ejercicio, el estrés y los traumatismos³⁰⁻³². En individuos sanos, este mecanismo reflejo tiene efectos beneficiosos y no causa aumento de las presiones de llenado ni congestión asociada a ello. En los pacientes con IC que

tienen relaciones de presión-volumen anormales, un desplazamiento de volumen, incluso relativamente pequeño, a través de un mecanismo simpático puede elevar inadecuadamente las presiones pulmonares y causar extravasación de líquido y congestión³⁰⁻³². Los factores que desencadenan la activación simpática aguda relativa pueden ser diferentes. Según algunos autores, el aumento de la actividad tónica y episódica de los quimiorreceptores (principalmente periféricos) sin acumulación evidente de agua y sodio puede ser atribuible a los episodios rápidos de ICA³⁰.

MÚLTIPLES FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA, UNA PROPIEDAD CARACTERÍSTICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

Dado que la ICA puede incluir una amplia variedad de trastornos clínicos con fisiopatologías y distintos factores desencadenantes subyacentes, un paciente hospitalizado por ICA puede presentar distintas manifestaciones clínicas. Además, durante la estancia en el hospital, el estado clínico puede cambiar de manera dinámica, con los consiguientes cambios en signos, síntomas y formas de presentación clínica. Así pues, la evaluación cuidadosa y exhaustiva de cada paciente con ICA en cada una de las fases del tratamiento intrahospitalario es fundamental para ajustar el tratamiento a la situación clínica real.

Diagnóstico clínico de la insuficiencia cardiaca aguda

El diagnóstico inicial de la ICA se basa en la presencia de síntomas y signos clínicos y se confirma con las exploraciones diagnósticas adicionales adecuadas, como ECG, radiografía de tórax, análisis de laboratorio (con determinación de biomarcadores específicos) y ecocardiografía^{1,2}.

Es característico que el cuadro clínico refleje la retención de líquidos (congestión pulmonar y/o edema periférico) y con menor frecuencia está relacionado con una reducción del gasto cardiaco con hipoperfusión periférica¹⁻⁴.

Los síntomas de ICA son una manifestación de la congestión que refleja una elevación de las presiones de llenado ventriculares; la del lado izquierdo puede caracterizarse por ortopnea, disnea paroxística nocturna y dificultad respiratoria en reposo o con un esfuerzo mínimo, mientras que la del lado derecho puede caracterizarse por edema periférico, ascitis y síntomas de congestión del intestino. La exploración física sistemática es esencial en el proceso diagnóstico de la ICA y debe incluir siempre la evaluación de los siguientes aspectos:

- Perfusión periférica, para lo cual la presión arterial sistólica baja y la temperatura fría de la piel son las medidas de la hipoperfusión más asequibles; además, el paciente puede presentar confusión, mareo y anuria/oliguria.
- La presencia de signos asociados a la elevación de las presiones de llenado (de lado izquierdo: estertores bibasales, tercer ruido cardiaco audible, respuesta anormal de la presión arterial a la maniobra de Valsalva; de lado derecho: elevación de la distensión venosa yugular, reflujo hepatoyugular, hepatomegalia, ascitis y edema periférico; a menudo se observan derrames pleurales en los pacientes con antecedente de IC crónica).

La sensibilidad y la especificidad de los signos y síntomas para predecir ambos escenarios clínicos, es decir, la elevación de las presiones de llenado o el bajo gasto cardiaco, resultan con frecuencia insatisfactorias³³, y ello conlleva un margen relativamente grande de incertidumbre para la confirmación del diagnóstico final de ICA y la instauración de un tratamiento

apropiado. Así pues, en el algoritmo diagnóstico, la evaluación clínica cuidadosa debe seguirse de otras exploraciones diagnósticas^{1,2}.

Es de destacar que la gravedad de los signos y síntomas iniciales no siempre se correlaciona con la evolución clínica posterior. Como ejemplo ilustrativo, consideremos que un paciente que presenta elevación de la presión arterial y dificultad respiratoria grave con edema pulmonar puede tener mejor pronóstico que un paciente con IC crónica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) baja que curse con deterioro gradual y edema periférico, estertores y presión arterial baja.

Clasificaciones clínicas: el punto de vista de las guías recientes

Según la guía de la *European Society of Cardiology*¹, un paciente con ICA puede tener una de las siguientes formas de presentación clínica:

Insuficiencia cardiaca crónica descompensada

Cuando un paciente con IC crónica sufre un deterioro progresivo con empeoramiento de los signos y síntomas; el edema periférico y/o la congestión pulmonar son manifestaciones características en esta categoría clínica; estos pacientes pueden presentar presión arterial baja, que a menudo se asocia a deterioro de la FEVI y predice un mal pronóstico.

Edema pulmonar

Para muchos médicos, el edema pulmonar es la forma real de presentación clínica de la ICA; es característico que los signos y síntomas se instauren de manera rápida y los pacientes sufran trabajo respiratorio grave, con taquipnea, ortopnea y congestión pulmonar.

Insuficiencia cardiaca hipertensiva

Se asocia a presión arterial elevada acompañada de disnea y signos de congestión pulmonar, a menudo en pacientes con FEVI relativamente preservada.

Insuficiencia cardiaca derecha aislada

Se caracteriza por un síndrome de bajo gasto sin que haya congestión pulmonar, y se asocia a unas presiones de llenado del ventrículo izquierdo bajas; es importante señalar que aquí es necesario establecer una clara diferenciación entre los pacientes con IC crónica que gradualmente van adquiriendo signos y síntomas de IC derecha (elevación de la presión venosa yugular, edema periférico, hepatomegalia, congestión del intestino), que en alguna fase dominan el cuadro clínico, y los pacientes con una IC derecha aislada de nuevo inicio, a menudo secundaria a síndrome coronario agudo (SCA) o embolia pulmonar; aunque los primeros no cumplen los criterios diagnósticos (a menudo con cierta congestión pulmonar y elevación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo), muchos médicos tienden a clasificar a estos pacientes en esta categoría.

Shock cardiogénico

Se caracteriza por una hipoperfusión periférica grave, con posterior lesión de órganos diana; es característico que se asocie a

presión arterial baja (sistólica < 90 mmHg) y diuresis baja (< 0,5 ml/kg/min).

Síndrome coronario agudo complicado por insuficiencia cardiaca

Hasta un 15-20% de los pacientes ingresados por SCA presentan signos y síntomas de IC y en otro 10% se produce IC durante la estancia en el hospital³⁴; la incidencia es aún mayor en los estudios que se centran en pacientes con diagnóstico de ICA, de los que hasta un 40% puede haber sufrido un SCA como factor desencadenante³⁵; tiene interés señalar que actualmente el SCA complicado por ICA a menudo se considera una entidad clínica distinta, caracterizada por interacciones estructurales, hemodinámicas y neurohormonales complejas, que hacen necesaria la derivación urgente a intervención coronaria y se asocian a mala evolución; por otro lado, los pacientes con ICA presentan a menudo liberación de troponina (habitualmente de magnitud moderada)^{19,20} que puede complicar aún más todo el proceso diagnóstico.

La reciente guía de AHA/ACC tiende a indicar la falta de una nomenclatura ampliamente aceptada para los síndromes de IC que requieren hospitalización², y en vez de «paciente con ICA» propone la expresión «paciente con IC hospitalizado», con la siguiente clasificación en subgrupos: a) pacientes con isquemia coronaria aguda; b) pacientes con hipertensión acelerada e IC con descompensación aguda; c) pacientes en *shock*; d) pacientes con un agravamiento agudo de IC derecha, y e) pacientes con descompensación después de una intervención quirúrgica.

La diferenciación de los pacientes con ICA aparecida como complicación de una intervención quirúrgica en una entidad clínica aparte es un enfoque interesante. Esta categoría fue propuesta anteriormente por Gheroghiade y Pang⁴ como la que se daba en pacientes con o sin disfunción ventricular previa, a menudo en relación con un empeoramiento de la función diastólica y sobrecarga de volumen inmediatamente después de la operación y en el postoperatorio inmediato posterior. También puede causarla una lesión cardiaca debida a la intervención quirúrgica⁴.

Es importante señalar que estas clasificaciones, aunque permiten valorar importantes características fisiopatológicas y clínicas subyacentes y factores desencadenantes, pueden no tener una traducción directa en las decisiones terapéuticas en la práctica clínica habitual.

Determinación del perfil clínico: un aspecto clave para las decisiones terapéuticas en la insuficiencia cardiaca aguda

La ICA comprende una amplia gama de trastornos clínicos, que van desde el empeoramiento gradual de trastornos crónicos (es decir, edema periférico y disnea) al edema pulmonar o el *shock* cardiogénico. Para los fines clínicos, la caracterización del perfil clínico del paciente en cada una de las fases de tratamiento de la ICA es un elemento clave en la toma de decisiones terapéuticas.

Al ingreso, en paralelo con el proceso diagnóstico para confirmar la ICA, es imprescindible una evaluación cuidadosa de la situación clínica con objeto de identificar el perfil clínico que caracteriza los trastornos que ponen en peligro la vida del paciente¹. En este contexto, pueden darse los siguientes perfiles clínicos:

- Insuficiencia respiratoria con ventilación y oxigenación periférica insuficientes; en estos casos, deberá administrarse oxigenoterapia; en los casos más graves, pueden ser necesarias intubación traqueal y ventilación invasiva.
- Taquiarritmias o bradiarritmias con peligro para la vida del paciente que requieren cardioversión eléctrica urgente o implante de marcapasos temporal.

- Hipoperfusión periférica (que cursa de manera característica con presión arterial sistólica baja, a veces junto con un cuadro clínico de *shock* cardiogénico); a menudo son necesarios fármacos inotrópicos y vasopresores o, en los casos más graves, soporte circulatorio mecánico.
- Deterioro hemodinámico debido a una causa mecánica aguda (p. ej., rotura papilar aguda de la válvula mitral o del tabique interventricular en el SCA o incompetencia valvular aguda debida a endocarditis).
- SCA como causa subyacente a la descompensación, con traslado urgente a laboratorio de cateterismo para la posterior reperfusión coronaria.

Dado que la fisiopatología de la ICA es consecuencia de la elevación de la presión de llenado ventricular y la reducción del gasto cardiaco, en la práctica clínica se emplea a menudo la determinación del perfil hemodinámico del paciente. Habitualmente se basa en una evaluación de la congestión y la perfusión a la cabecera del paciente^{32,36}, que permite diferenciar 4 perfiles «hemodinámicos» diferentes³⁷:

- «Húmedo y caliente.» Se da la mayoría de las veces en pacientes que presentan congestión (perfil húmedo) y aún tienen suficiente perfusión periférica (perfil caliente).
- «Húmedo y frío.» Con congestión y perfusión periférica insuficiente (perfil frío).
- «Seco y frío.» Con deterioro de la perfusión y ausencia de congestión.
- «Seco y caliente.» A menudo con síntomas de ICA, pero más bien con deterioro hemodinámico.

Los perfiles hemodinámicos se asocian al resultado clínico (los pacientes con un perfil «húmedo y frío» son los que tienen peor pronóstico)³⁶, pero lo más importante es que esto puede tener también consecuencias terapéuticas importantes.

Paciente con insuficiencia cardiaca aguda y congestión: ¿acumulación o redistribución de líquidos?

Los signos y síntomas de sobrecarga de líquidos están presentes en la mayoría de los pacientes hospitalizados a causa de una descompensación de la IC, mientras que solo una minoría presenta deterioro significativo de la perfusión periférica e hipotensión^{30-32,36}. Esto explica por qué el perfil «húmedo y caliente» (que describe congestión con perfusión periférica suficiente) es el que se observa con más frecuencia en estas situaciones clínicas. Sin embargo, el perfil «caliente y húmedo» puede incluir dos grupos de pacientes con características clínicas y perfiles fisiopatológicos diferentes^{32,38}:

- *Perfil «cardiaco».* Este perfil se da habitualmente en pacientes con antecedentes de IC crónica, deterioro de la FEVI, agravamiento sintomático lento, acumulación gradual de líquidos (en varios días o semanas) con aumento de peso acompañante y signos dominantes de edema periférico, distensión venosa yugular y hepatomegalia; algunos de estos pacientes pueden presentar también presión arterial sistólica baja.
- *Perfil «vascular».* Este perfil se caracteriza por un deterioro clínico rápido (habitualmente en un plazo de horas), con disnea grave, signos de congestión pulmonar (en los casos más graves, en forma de edema pulmonar), sin aumento de peso (o con un aumento tan solo mínimo), en el que la redistribución de líquido a los pulmones es esencial para los síntomas; estos pacientes a menudo tienen la FEVI preservada y la presión arterial sistólica normal o elevada.

El primero de estos perfiles se produce a causa de una retención de sodio y agua, con la consiguiente sobrecarga de líquidos corporales, mientras que el segundo se observa a menudo en pacientes sin signos de retención de líquidos, y en estos casos la vasoconstricción puede desempeñar un papel predominante. Esto explica el fundamento de las estrategias de tratamiento diferentes que a menudo se aplican a estos perfiles clínicos: diuréticos para los pacientes con el perfil «cardiaco» y una combinación de fármacos vasoactivos y diuréticos para los pacientes con el perfil «vascular».

Agravamiento de la insuficiencia cardiaca durante la hospitalización: identificación de un nuevo perfil clínico

La evolución natural de la ICA puede incluir un escenario clínico caracterizado por una estabilización inicial con mejoría sintomática, seguida a menudo de un deterioro súbito e inesperado y un agravamiento de los signos y síntomas de ICA que requiere intensificar el tratamiento. Este perfil se ha reconocido tan solo recientemente como un agravamiento de la IC (AIC) que se asocia a resultado clínico adverso^{39,40} y puede constituir una posible diana terapéutica en la ICA⁴¹. Entre el 10 y el 30% de los pacientes con ICA pueden sufrir un AIC durante la hospitalización. El AIC siempre es un cambio relevante del estado clínico, con manifestaciones clínicas diversas (que van de solo deterioro sintomático a colapso hemodinámico grave con hipoperfusión periférica). Sin embargo, no se ha establecido todavía si se trata de una entidad diferenciada o es más bien un indicador de una enfermedad más grave en el momento del ingreso. Hay cada vez más evidencia de que puede asociarse a los marcadores de lesión de órganos finales, con consecuencias infaustas para el pronóstico a largo plazo. En este contexto, continúa sin respuesta la pregunta de si el desarrollo de este perfil nocivo puede predecirse y, en consecuencia, prevenirse. Tiene interés el hecho de que, en el estudio RELAX-AHF, el tratamiento con serelaxina se asociara a una reducción de un 30% en el AIC el día 14⁴², mientras que la rolofilina, que potencia la diuresis, no logró prevenir el AIC en el estudio PROTECT⁴³. Además, no se sabe si la prevención del AIC puede tener un efecto favorable en los resultados clínicos adversos a más largo plazo. A pesar de todas estas incertidumbres, habrá que identificar el perfil clínico de AIC en la práctica clínica cotidiana y siempre se deberá tenerlo en cuenta en los pacientes de alto riesgo.

Perfil clínico y comorbilidades

La forma de presentación clínica de un paciente concreto hospitalizado por ICA a menudo está influida por las características diferentes de las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares. La prevalencia de las comorbilidades en los pacientes ingresados a causa de una ICA es muy elevada. Los datos recientes del registro ESC HF ponen de manifiesto que hay fibrilación auricular en un 44% de los pacientes con ICA, diabetes mellitus en el 39%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el 20% y disfunción renal en el 26%⁴⁴. Nuestro estudio mostró que solo un 25% de los pacientes ingresados por ICA tendían a tener reservas de hierro preservadas, mientras que en el 75% restante había índices de laboratorio que indicaban o agotamiento de las reservas corporales de hierro o insuficiente captación de hierro por las células metabolizadoras⁴⁵. Esto indica que la ferropenia (con independencia de la presencia de anemia) coincide a menudo con la descompensación de la IC.

En el proceso de determinación de los perfiles de los pacientes con ICA, los antecedentes de otros trastornos concomitantes conllevan un mensaje de importancia práctica, puesto que la

presencia de comorbilidades puede interactuar con el diagnóstico, el tratamiento y los resultados clínicos. Por ejemplo, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la causa subyacente de la disnea (cardiaca o pulmonar), ya sea al ingreso o durante la estancia en el hospital, a menudo resulta difícil de establecer y puede resultar útil determinar regularmente los péptidos natriuréticos. En la mayoría de los pacientes con ICA, hay cierto grado de deterioro de la función renal que lleva a la designación de síndrome cardiorenal de tipo I (es decir, el empeoramiento brusco de la función cardiaca conduce a una lesión renal aguda). Como ya se ha comentado, el deterioro hemodinámico (disminución del gasto cardiaco y aumento de la presión venosa), junto con activación neurohormonal y tratamiento farmacológico simultáneo (principalmente un uso excesivo de diuréticos), es el más importante factor fisiopatológico determinante^{1,2}. La evaluación de la función renal (con un diagnóstico de síndrome cardiorenal) debe considerarse parte integrante de la determinación del perfil clínico de los pacientes con ICA en cada uno de los estadios del manejo durante la hospitalización, ya que esta información tiene consecuencias terapéuticas y pronósticas.

Los resultados poco satisfactorios de la mayoría de los grandes ensayos clínicos sobre pacientes con ICA recientemente finalizados⁴⁶⁻⁴⁸ indican claramente la necesidad de un cambio en el paradigma tradicional de diagnóstico y tratamiento de este síndrome clínico complejo. En el contexto de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, tenemos que considerar la ICA como un síndrome clínico heterogéneo y con múltiples facetas, en el que hay fisiopatologías diferentes que a menudo no se conoce claramente. En el contexto de la presentación clínica, un paciente ingresado por ICA puede presentar todo un espectro de perfiles clínicos, que habitualmente están relacionados con el estado cardiovascular previo a la descompensación, los factores desencadenantes y las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares. La determinación del perfil de los pacientes en cada fase de su tratamiento en el hospital permite identificar a la población de alto riesgo (como los pacientes con trastornos que implican peligro para la vida) y es esencial para un abordaje dirigido que optimice el tratamiento de la ICA.

CONFLICTO DE INTERESES

P. Ponikowski ha recibido honorarios por conferencias y por la pertenencia a consejos asesores de Novartis, Johnson & Johnson, Bayer, Pfizer, Merck, Cardiorientis, Amgen, Servier, Coridea y Vifor.

E. A. Jankowska, miembro del consejo de asesores de Novartis, ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer y Vifor, y por conferencias y manuscritos de Servier.

FINANCIACIÓN

Esta investigación se financió con la beca reglamentaria ST-723 (*Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University*).

BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJ, 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.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933-89.
- Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6:287-92.
- Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:557-73.
- Marti CN, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP. Acute heart failure: patient characteristics and pathophysiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:427-33.
- Milo O, Cotter G, Kaluski E, Brill A, Blatt A, Krakover R, et al. Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes. *Am J Cardiol*. 2003;92:222-6.
- Rydlowska A, Jankowska EA, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Ponikowski P. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin Auton Res*. 2011;21:47-54.
- Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*. 2011;4:613-20.
- Stangl K, Dschietzig T, Richter C, Laule M, Stangl V, Tanis E, et al. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure: acute effects of vasodilator therapy. *Circulation*. 2000;102:1132-8.
- Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregional pro-hormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1057-67.
- Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19:453-70.
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi Jr JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1458-65.
- Di Somma S, Pittoni V, Raffa S, Magrini L, Gagliano G, Marino R, et al. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 Jul 29 [Epub ahead of print].
- Chow SL, O'Barr SA, Peng J, Chew E, Pak F, Quist R, et al. Modulation of novel cardiorenal and inflammatory biomarkers by intravenous nitroglycerin and nesiritide in acute decompensated heart failure: an exploratory study. *Circ Heart Fail*. 2011;4:450-5.
- Ungvári Z, Gupta SA, Recchia FA, Bátkai S, Pacher P. Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3:221-9.
- Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1102-11.
- Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruiperez JA, Valdes M. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:518-24.
- Ramasubbu K, Deswal A, Chan W, Aguilar D, Bozkurt B. Echocardiographic changes during treatment of acute decompensated heart failure: insights from the ESCAPE trial. *J Card Fail*. 2012;18:792-8.
- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108:833-8.
- Peacock WF, 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2117-26.
- Shirakabe A, Asai K, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, et al. Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in patients with acute heart failure. *Int Heart J*. 2010;51:404-10.
- Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, De Boer RA. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction and clinical utility. *Clin Chim Acta*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.009>.
- Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacol Rep*. 2008;60:119-26.
- Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep*. 2014. Nov 13 [Epub ahead of print].
- Kazory A, Elkayam U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail*. 2014;20:1004-11.
- Givertz MM, Postmus D, Hillege HL, Mansoor GA, Massie BM, Davison BA, et al. Renal function trajectories and clinical outcomes in acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7:59-67.
- Bouquegneau A, Krzesinski JM, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and pathophysiology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.041>.
- Virzì G, Day S, de Cal M, Vescovo G, Ronco C. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. *Crit Care*. 2014;18:201.
- Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2007;116:1549-54.
- Burchell AE, Sobotka PA, Hart EC, Nightingale AK, Dunlap ME. Chemohypersensitivity and autonomic modulation of venous capacitance in the pathophys-

- iology of acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10:139–46.
31. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail.* 2011;4:669–75.
 32. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid overload in acute heart failure — re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:165–9.
 33. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classifications of acute heart failure and their clinical application: an update. *Circ J.* 2012;76:278–86.
 34. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494–9.
 35. Greenberg G, Cohen E, Garty M, Iakobishvili Z, Sandach A, Behar S, et al. Outcomes of acute heart failure associated with acute coronary syndrome versus other causes. *Acute Card Care.* 2011;13:87–92.
 36. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1797–804.
 37. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:323–31.
 38. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, et al. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol.* 2010;144:175–9.
 39. Cotter G, Metra M, Weatherley BD, Dittrich HC, Massie BM, Ponikowski P, et al. Physician-determined worsening heart failure: a novel definition for early worsening heart failure in patients hospitalized for acute heart failure — association with signs and symptoms, hospitalization duration, and 60-day outcomes. *Cardiology.* 2010;115:29–36.
 40. Metra M, Teerlink JR, Felker GM, Greenberg BH, Filippatos G, Ponikowski P, et al. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1130–9.
 41. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1082–94.
 42. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al; RELAXin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) Investigators. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:29–39.
 43. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, et al; PROTECT Investigators and Committees. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:1419–28.
 44. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1173–84.
 45. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleskowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35:2468–76.
 46. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation.* 2012;126:501–6.
 47. Mentz RJ, Felker GM, Ahmad T, Peacock WF, Pitt B, Fiuzat M, et al. Learning from recent trials and shaping the future of acute heart failure trials. *Am Heart J.* 2013;166:629–35.
 48. Felker GM, Pang PS, Adams KF, Cleland JG, Cotter G, Dickstein K, et al; International AHFS Working Group. Clinical trials of pharmacological therapies in acute heart failure syndromes: lessons learned and directions forward. *Circ Heart Fail.* 2010;3:314–25.