

# Actualización Médica Periódica

Número 44

www.ampmd.com

Enero 2005

## ARTICULO DE REVISION

Dr. Orlando Quesada Vargas

### PREVENCION PRIMARIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, TODOS INVOLUCRADOS PARTE I

- **Introducción y epidemiología**
- **Factores de riesgo**
- **Remodelaje ventricular**
- **Cambios en el estilo de vida**

#### Introducción y epidemiología

Las últimas cinco décadas, han sido testigo de una intensa investigación epidemiológica, diseñada a enfrentar una epidemia mundial conocida como cardiomiopatía isquémica. Estudios sencillamente extraordinarios incluyendo el estudio de Framingham (1), permitieron conocer las causas y la historia natural de esta afección cardiovascular que llegó a convertirse en la principal causa de morbimortalidad en la mayor parte de los países industrializados y aquellos en vías de desarrollo. Un aporte significativo de este estudio, lo constituyó la identificación de los llamados factores de riesgo, término empleado en la nominación de una serie de entidades algunas modificables, las cuales

estimularon el interés en la prevención y transformaron como dice Kannel, a la epidemiología cardiovascular en la ciencia básica de la prevención cardiológica (2). Este gran esfuerzo implicó un cambio en la actitud mental para apartarse un tanto de los elementos diagnósticos y de manejo e incrementar el interés por los aspectos preventivos que se conjugaron en verdaderas cruzadas nacionales, iniciativas bien diseñadas para combatir las causas fundamentales que condujeron a la pandemia coronaria, incluyendo el tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las diferentes dislipidemias.

La investigación médica, dirigida en un alto

grado por la industria farmacéutica, dirigió su atención al diseño de agentes que consiguieran un mejor control de esas entidades, muchos de estos fármacos han venido a enriquecer el armamentario terapéutico moderno y nos han enseñado a su vez diversas facetas desde el punto de vista fisiopatológico.

Simulando este gran esfuerzo, el cual contribuyó a reducir notablemente las cifras de mortalidad de la enfermedad coronaria aguda, ha surgido un nuevo movimiento, esta vez orientado al diseño de estrategias para confrontar una nueva epidemia, cual es la insuficiencia cardíaca congestiva crónica (ICC); la única entidad cardiovascular cuya prevalencia está sufriendo un incremento exponencial.

Guardando una relación directa con la mejoría en el pronóstico de las complicaciones agudas, especialmente relacionadas con la cardiopatía isquémica sumado al envejecimiento de la población, la ICC emerge como un problema de salud pública de proporciones significativas, al afectar aproximadamente un 6 a un 10% de la población arriba de 65 años de edad. Se conciben alrededor de 5 millones de personas en los Estados Unidos portadores de este síndrome, consumiendo en la última década entre un 5 y 8% del presupuesto nacional dedicado a la salud pública (cifra superior a los 38 billones de dólares). A semejanza de la epidemia que involucró a la cardiomiopatía isquémica, la que comienza a manifestarse a través de la ICC, es altamente letal con una sobrevida que no supera a la de muchos tumores malignos. En algunos reportes se señala que una vez desarrollado el síndrome en todo su esplendor, la ICC conlleva una sobrevida promedio de 1.7 a 3.2 años en hombres y mujeres respectivamente. Guardando de nuevo relación y semejanza con la cardiopatía isquémica, la ICC, se relaciona con un extraordinario incremento en la incidencia de la muerte súbita (1,2).

Diversas fuentes epidemiológicas han mostrado que las tasas de hospitalización

debidas a ICC, se han incrementado en los últimos treinta años en muchos países desarrollados (2,3).

Basado en todo lo anterior, tanto los investigadores como los clínicos han llegado al convencimiento de que los cambios en la historia natural de este síndrome solo podrán llevarse a cabo, identificando y controlando las causas predisponentes. Es decir, un patrón similar al que se llevó a cabo con la identificación de los factores de riesgo para la enfermedad coronaria.

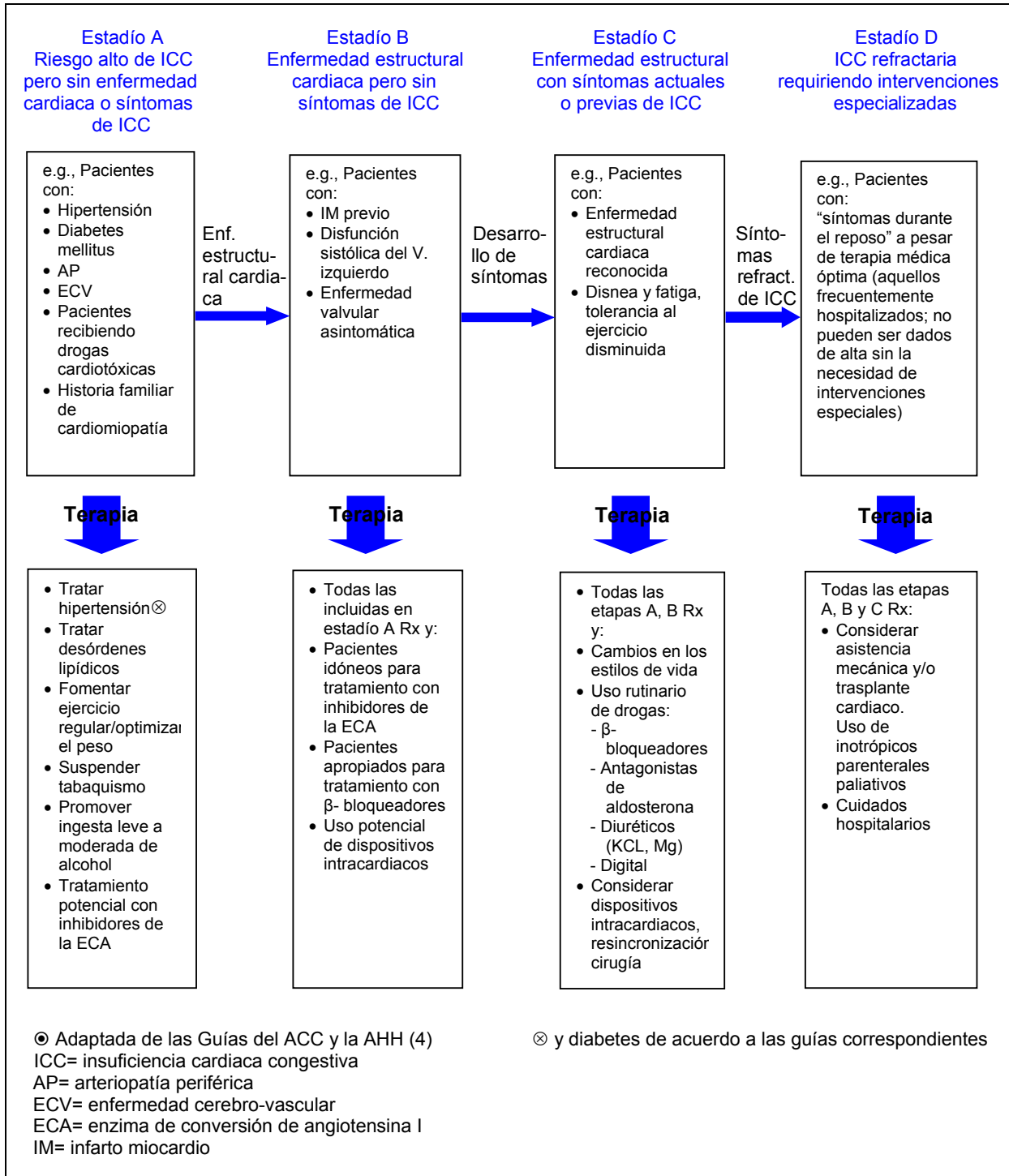
Hace ya casi cuatro años que el ACC (American College of Cardiology) y la AHA (American Heart Association) emitieron las nuevas guías para la evaluación y el manejo de los adultos portadores de ICC. Las mismas identifican cuatro estadios, basadas en factores de riesgo, la presencia o no de daño estructural y la aparición de los síntomas correspondientes (4). Lo verdaderamente novedoso de esta clasificación es el reconocimiento de los factores de riesgo que previo a la documentación de un daño estructural, identifica a aquellas personas en quienes se podría eventualmente llevar a cabo un trabajo desde el punto de vista preventivo y por lo tanto anteceder a la disfunción ventricular izquierda, permitiendo de esta manera cambiar el curso natural de este síndrome y mejorar así la morbimortalidad. Esta clasificación que se presenta en la *Figura 1* y reconoce los factores de riesgo plenamente establecidos, los cuales estarían presentes mucho años previo a las fases sintomáticas de la enfermedad (20).

No aplicar esta estrategia y el permitir que los pacientes se presenten con las manifestaciones clínicas floridas, haría de la ICC un síndrome en la que el clínico ha perdido una oportunidad útil y está comenzando su intervención en una fase muy avanzada de la enfermedad.

Existe un traslape significativo en el enfoque preventivo de la cardiopatía isquémica y de la ICC, pues la mayor parte de los factores de

**Figura 1**

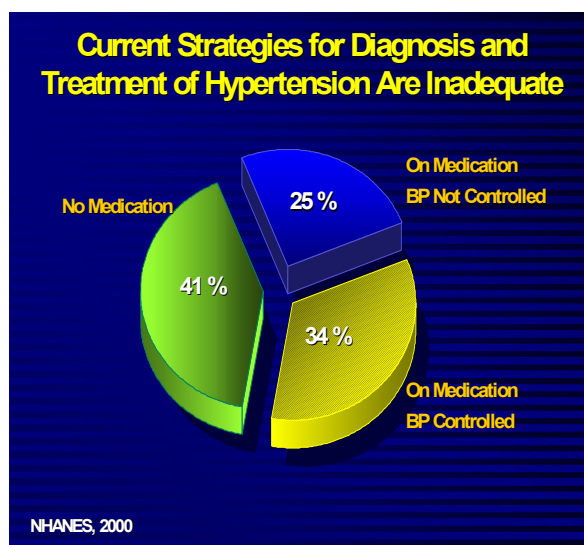
**LAS GUIAS DEL AHA Y ACC PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA CRONICA (ICC)**



factores de riesgo responsables de la primera lo son igualmente de la segunda. Lo anterior es válido no solo para la disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo sino también para la entidad cada vez más reconocida como lo es la disfunción diastólica.

Desafortunadamente y a pesar del impacto de la cardiomiopatía isquémica, la enfermedad cerebro-vascular y la arteriopatía periférica, muchos de sus principales factores de riesgo persisten groseramente subdiagnosticados e inapropiadamente tratados. La *Figura 2* ilustra la situación frustrante que se vive con la hipertensión arterial en relación a su reconocimiento, tratamiento y control apropiado.

**Figura 2** NHANES (3)



El mensaje con estas nuevas guías (5) es muy claro, el estadio A debe ser identificado con el fin de evitar en primer lugar el daño estructural y en segundo lugar la aparición de síntomas que representan una fase avanzada de la ICC. En ese sentido y en otras palabras estamos diciendo que el clínico debe mantener en todos los grupos de pacientes consignados en el estadio A, una alta sospecha de que los mismos puedan

progresar hacia un síndrome irreversible y que no es sino con la terapia intensiva de las diferentes entidades como puede cambiarse este curso natural.

En relación directa con lo que hemos expuesto, el Dr. Young de la Cleveland Clinic Foundation, en una revisión sobre epidemiología de la insuficiencia cardíaca resume los aspectos más sobresalientes en relación con este síndrome en la práctica de la medicina moderna; en la *Tabla 1*, se destacan los principales elementos.

Obviamente dentro de las entidades consignadas en el estadio A (*Figura 1*) destacan por su impacto desde el punto de

**Tabla 1**

Observaciones básicas epidemiológicas: En relación a la importancia de ICC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El riesgo a desarrollar ICC es de 1 de cada 5 hombres o mujeres</li> <li>• Más de 4 millones de americanos están sintomáticos con ICC</li> <li>• Quince millones de pacientes son afectados alrededor de todo el mundo</li> <li>• Hubo 700,000 egresos hospitalarios en 1990 con el diagnóstico primario de ICC (incrementado cuatro veces más desde el año 1971) en USA</li> <li>• 50% de los pacientes con ICC son mayores de 65 años</li> <li>• Con el envejecimiento de la población estadounidense, la prevalencia de ICC se estima en casi 6 millones por el año 2030</li> <li>• La mortalidad sobre todo en hombres sintomáticos es de 50% a 24 meses en la población del Estudio del Corazón de Framingham</li> <li>• ICC congestiva representa la causa más importante de gastos en los presupuestos de salud de USA</li> <li>• Cada hospitalización por ICC tiene un costo de \$ 6,000 a \$ 12,000</li> <li>• La readmisión por ICC a tres meses puede ser de un 20 a 30%</li> </ul>
Adaptada de 3

vista de la morbilidad así como por su alta prevalencia, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Las mismas son acompañadas por la incidencia cada vez mayor de la obesidad, la cual representa un riesgo por si sola y como desencadenante de las otras entidades nosológicas.

Derivados de los estudios de Framingham y como parte del estudio del corazón en esa localidad, se han podido identificar una serie de variables que pueden predecir la aparición del ICC en el futuro.

En la *Tabla 2*, se ilustran los datos extraídos del estudio del corazón de Framingham con los puntajes respectivos dependiendo de las variables analizadas para predecir la aparición de ICC en varones de edad media o avanzada. Destaca en esta tabla, el impacto significativo relacionado con la edad, la importancia de la frecuencia cardiaca, casi

con una magnitud similar en cuanto al puntaje desde el punto de vista bioestadístico, con el incremento de la presión sistólica y hasta con variables de reconocido efecto negativo como son la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y la función pulmonar.

En la *Tabla 3*, se sintetiza el puntaje del estudio de Framingham para la predicción de insuficiencia cardiaca a cuatro años, dependiendo del número de puntos y la probabilidad de desarrollar este síndrome, alcanzando una magnitud de hasta un 62% en pacientes que alcanzan 45 puntos en total.

La aplicación de los datos de este estudio en relación al género femenino se incluyen en la *Tabla 4*, en donde se consigna la ecuación básica derivada de ese, aplicada tanto a varones como a pacientes del género

**Tabla 2**

PROBABILIDAD SEGUN FRAMINGHAM PARA DESARROLLAR ICC EN HOMBRES DE 45 A 95 AÑOS EN RELACION CON ENFERMEDAD CORONARIA, HIPERTENSION O ENFERMEDAD VALVULAR									
Puntos obtenidos	Edad (años)	CVF (L)	PAS (mm Hg)	FC (lpm)	HVI (EKG)	Cong	Mur	DM	CM
0	45-49	>4.5	<110	<50	No	No	No	No	No
1	50-54	4-4.5	111-134	50-59	-	-	-	Si	-
2	55-59	3.5-4.0	135-159	60-69	-	-	-	-	-
3	60-64	3.3-3.5	160-179	70-74	-	-	-	-	-
4	65-69	2.7-3.2	180-199	75-84	-	-	-	-	-
5	70-74	2.3-2.7	200-229	85-94	Si	-	-	-	-
6	75-79	1.8-2.2	>230	95-99	-	-	Si	-	-
7	80-89	1.5-1.7	-	>100	-	-	-	-	Si
8	85-89	<1.5	-	-	-	-	-	-	-
9	90-94	-	-	-	-	Si	-	-	-

Abreviaciones: lpm= latidos por minuto; CM= cardiomegalia; Cong= congestión; DM= diabetes mellitus; CVF= capacidad vital forzada; FC= frecuencia cardiaca; HVI= hipertrofia ventricular izquierda; Mur= soplo; PAS= presión arterial sistólica. ICC= insuficiencia cardiaca congestiva.

El signo (-) en columnas 3-10 representa el status donde alcanzando el puntaje asignado al riesgo, no se agrega un incremento adicional (e.g, HVI= 5, Cong= 9, Mur= 6, DM= 1, CM= 7). Adicionalmente, cualquier CVF<1.5 se le asignan 8 puntos, cualquier TAS >230 se le mantiene el puntaje es 6 ó cualquier incremento de la frecuencia del pulso >100 x' se le sigue asignando 7 puntos.

Adaptada de 6

**Tabla 3**

**PROBABILIDAD DE PRESENTAR  
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA  
A 4 AÑOS PLAZO BASADO EN EL REGISTRO  
DE FRAMINGHAM  
(Ver Tabla 2)**

Total de puntos	Probabilidad a 4 años
5	1%
10	1%
15	3%
20	5%
25	10%
30	18%
35	30%
40	46%
45	62%

femenino. Nótese como en estas últimas, el impacto de la hipertrofia del ventrículo izquierdo es mayor, así como el de la presencia de diabetes mellitus, y el de la disminución de la capacidad vital funcional.

**Factores de riesgo para  
insuficiencia cardiaca**

La *Tabla 5*, sintetiza los factores de riesgo identificados e involucrados en la fisiopatología de la ICC así como los diversos marcadores con los que logramos hoy en día identificar este síndrome en la práctica diaria. Haremos una breve discusión de los mismos, enfatizándose aquellos cuya asociación haya sido más intensa y/o consistente, así como aquellos que potencialmente puedan ser modificables a través de una intervención oportuna que se debe iniciar a nivel de la atención primaria, pasando por los médicos generales, los internistas y culminando en las diferentes especialidades.

En cuanto a la edad, el género y los diferentes grupos étnicos, los estudios

**Tabla 4**

Probabilidad a cuatro años de insuficiencia cardiaca basada en datos del Estudio del Corazón de Framingham

$$F(x) = 1 [1 + e(-x)]$$

*Para hombres:*

$$\begin{aligned} x = & -7.3611 \\ & + (0.0313 \times \text{edad}) \\ & + (0.8428 \times \text{HVI electrocardiográfica}) \\ & + (-0.0030 \times \text{capacidad vital}) \\ & + (0.0144 \times \text{frecuencia cardiaca}) \\ & + (0.0067 \times \text{TA sistólica}) \\ & + (1.5333 \times \text{historia infarto miocardio}) \\ & + (0.8868 \times \text{soplo cardiaco}) \\ & + (0.2383 \times \text{diabetes mellitus}) \\ & + (0.7968 \times \text{cardiomegalia}) \end{aligned}$$

*Para mujeres:*

$$\begin{aligned} x = & -5.4997 \\ & + (0.0216 \times \text{edad}) \\ & + (1.0072 \times \text{HVI electrocardiográfica}) \\ & + (-0.0087 \times \text{capacidad vital}) \\ & + (0.0092 \times \text{frecuencia cardiaca}) \\ & + (0.0032 \times \text{TA sistólica}) \\ & + (1.5358 \times \text{historia infarto miocardio}) \\ & + (1.2454 \times \text{soplo cardiaco}) \\ & + (1.4275 \times \text{diabetes mellitus}) \\ & + (0.4792 \times \text{cardiomegalia}) \\ & + (-0.9293 \times \text{diabetes mellitus y soplo cardiaco}) \end{aligned}$$

Adaptada de 6,7

epidemiológicos han sido muy concluyentes en identificar al envejecimiento, al género masculino y a ciertos grupos étnicos (por ejemplo los afroamericanos), como indicadores de riesgo significativo para el desarrollo de ICC.

La hipertensión arterial sistémica primaria, es un factor de riesgo de extraordinaria importancia en vista de su altísima prevalencia, alcanzando cifras de hasta un 50% cuando la población alcanza la sexta

**Tabla 5**

**Factores de riesgo y marcadores para desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva**

**Factores clínicos de gran impacto y asociados consistentemente con insuficiencia cardiaca**

Edad  
Género masculino  
Hipertensión arterial  
Hipertrofia ventricular izquierda (ecocardiográfica)  
Infarto del miocardio  
Diabetes mellitus  
Enfermedad valvular  
Sobrepeso/obesidad

**Factores clínicos menos consistentes en su asociación con insuficiencia cardiaca**

Consumo excesivo de alcohol  
Fumado de cigarrillos  
Dislipidemia  
Insuficiencia renal  
Desorden respiratorio asociado al sueño  
Actividad física limitada  
Consumo de café  
Ingesta de sodio  
Aumento en la frecuencia cardiaca  
Estrés mental y depresión  
Trastornos en la función pulmonar

**Iatrogénicos/factores de riesgo farmacológicos o precipitantes**

Agentes quimioterapéuticos (doxorubina, daunorubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo)  
Cocaína  
Anti-inflamatorios no esteroideos  
Tiazolidinedionas  
Doxazosin

**Marcadores de riesgo bioquímicos**

Albuminuria  
Homocisteína  
Factor I de crecimiento ligado a la insulina  
Factor  $\alpha$  de necrosis tumoral  
Interleucina-6  
Proteína C reactiva  
Péptidos natriuréticos

**Predictores ecocardiográficos**

Dilatación V. izquierda  
Masa V. izquierda incrementada  
Disfunción sistólica V. izquierda asintomática  
Deterioro del llenado diastólico V. izquierdo

**Factores de riesgo genéticos**

Polimorfismos genéticos ( $\alpha_2$ C Del 322-325,  $\beta_1$ Arg389)

©Adaptada de 7

década de la vida. El impacto de la misma, especialmente la presión sistólica es de 2 a 3 veces mayor riesgo en relación a controles. Es decir, la presión arterial sistólica así como la presión del pulso, guardan una relación lineal con el riesgo de ICC. En cuanto a la presión arterial diastólica y a su decremento a través del tiempo, la misma se asocia con ICC adoptando la configuración de riesgo de una curva en U.

Diversos mecanismos fisiopatológicos involucran a la hipertensión arterial dentro de la génesis de la ICC, incluyendo la hipertrofia miocítica, la fibrosis miocárdica y los diferentes grados de disfunción contráctil, todo consecuencia de los mecanismos de activación neurohormonales, involucrando principalmente el sistema simpático-adrenérgico y al sistema renina-angiotensina-aldosterona. De una manera definitiva, el tratamiento intensivo y oportuno ha conseguido una disminución significativa en la incidencia de ICC a mediano y largo plazo.

La hipertrofia ventricular izquierda, reconocida inicialmente a través de parámetros electrocardiográficos, mostró desde hace muchas décadas ser un factor robusto e independiente en cuanto a la asociación del mismo y la aparición posterior de insuficiencia cardiaca especialmente en pacientes portadores de hipertensión arterial. Llamó la atención que la presencia de hipertrofia ventricular izquierda no guardaba necesariamente una relación con la longevidad ni con la magnitud de hipertensión arterial y que el riesgo se manifestaba de una manera mucho más pronunciada en pacientes de edad relativamente joven. Diversos mecanismos fisiopatológicos se involucran en cuanto a la relación de hipertrofia ventricular izquierda y el desarrollo posterior de la cardiomiopatía isquémica, incluyendo los desbalances entre oferta y demanda de oxígeno, los aumentos en la tensión de la pared y la promoción de apoptosis en diversos grados en el músculo hipertrofiado. Por el contrario, las diferentes medidas que conllevan a la regresión de la hipertrofia ventricular se han asociado de una

manera significativa a una disminución del riesgo de los eventos negativos. Aún permanece sin confirmarse de manera rotunda, si lo anterior redundará en una menor tasa de incidencia de ICC en el futuro (8).

Se ha reconocido una relación intensa entre la hipertrofia ventricular izquierda con la presencia de microalbuminuria en pacientes hipertensos.

El infarto del miocardio es uno de los principales factores de riesgo para la aparición posterior de ICC. Probablemente el riesgo que representa es en el margen de 2 a 3 veces en relación con controles y represente quizás el factor de mayor impacto para el desarrollo de insuficiencia cardiaca en el futuro.

El mismo representa el principal factor que conduce a la remodelación cardiaca a través de mecanismos sumamente complejos en los que participan de manera importante la activación neurohormonal, así como cambios cuali-cuantitativos en la composición del miocardio y grados variables de apoptosis celular.

En pacientes con historia previa de infarto del miocardio que cursen asintomáticos y con fracción sistólica conservada, los inhibidores de la ECA han demostrado un cambio positivo en el curso natural. Pacientes con arteriopatía coronaria establecida, riesgo disminuido de infarto del miocardio y de ICC a mediano plazo, han sido confirmados mediante el uso intensivo con las estatinas (9).

La diabetes mellitus representa otro factor de gran impacto desde el punto de vista del riesgo a desarrollar ICC. El mismo parece ser mayor en pacientes del género femenino en donde se incrementa hasta por 5 a 6 veces en relación con pacientes controles.

La misma predispone a la disfunción ventricular izquierda a través de todos sus mecanismos que promueven la aterogénesis,

por su asociación con obesidad, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción endotelial, disfunción neuro-autonómica y a través de las diversas condiciones metabólicas asociadas.

Se ha estimado en diabéticos que cada 1% de incremento de Hba1c, se asocia con un 8 a 16% de riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca o por muerte súbita cardiovascular en los siguientes meses. Recientemente han llamado la atención algunos reportes en relación con las tiazolidenedionas, en el sentido de que estos fármacos han conducido a un balance positivo de líquidos y a la precipitación de ICC en algunos pacientes (10).

Diversos mecanismos han asociado al sobrepeso y a la obesidad con un mayor riesgo de ICC. Se mencionan entre otras alteraciones las activaciones neuro-hormonales, especialmente el sistema simpático adrenérgico, el balance positivo de sodio, los trastornos del sueño asociados así como la asociación con nefropatía crónica (ver Parte II de este artículo de revisión en la próxima edición).

En cuanto al consumo de alcohol, existen de manera concluyente evidencias que ligan al consumo excesivo del mismo con el desarrollo posterior de cardiomiopatía en algunas personas, probablemente a través de una predisposición genética.

Los efectos benéficos atribuidos a la ingesta leve a moderada del mismo han sido sumamente controversiales, pues han incluido fundamentalmente grupos de pacientes sanos en quienes intervienen otras covariables, incluyendo el ejercicio físico y modalidades nutricionales con supuestos efectos protectores.

Diversos estudios han demostrado de manera concluyente, la asociación como factor de riesgo del tabaquismo y la aparición posterior de ICC. La misma puede alcanzar un impacto de riesgo de hasta un 45 a 65%, especialmente en varones y hasta un 88% de



riesgo incrementado en el género femenino. Numerosos mecanismos fisiopatológicos se involucran, incluyendo aquellos que favorecen la aterogénesis, la disfunción endotelial y los mecanismos de estrés oxidativo.

Diversos tipos de dislipidemia se han asociado a la aparición posterior de ICC. Clásicamente, no es la hipercolesterolemia la alteración mayormente involucrada especialmente en pacientes mayores de edad, sino más bien una disminución de HDL, especialmente en pacientes hipertensos asociada a hipertrigliceridemia.

La insuficiencia renal crónica es un marcador importante de riesgo circulatorio y uno de los índices de predicción de ICC más importantes que se conocen. Aclaramientos de creatinina, inferiores a 60 mL/min predicen de manera importante la aparición de ICC en el futuro cercano.

En relación a los trastornos asociados al sueño, los estudios llevados a cabo para estudiar estas variables han logrado identificar que la presencia de apnea o hipopnea en grado moderado, incrementa por dos el riesgo de desarrollar ICC en el futuro cercano. Fisiopatológicamente, se involucran diversos mecanismos incluyendo aumentos de la poscarga, activación refleja del sistema simpático así como hipoxemia y vasoconstricción pulmonar.

El estudio N-HANES demostró una relación inversa entre el grado de activación física y el riesgo posterior de ICC, lo anterior podría explicarse en parte por la asociación de otros factores de riesgo directamente relacionado o asociados con la inactividad física (5).

En relación al status socio-económico y todas las variables que esta condición tan compleja conlleva, se han podido identificar datos de una magnitud tal que implicaría una disminución de un 33% en la posibilidad de desarrollar ICC por cada cinco años de incremento en la educación básica recibida. La diferencia probablemente tenga relación

44-01-05-AR

con los grados de adherencia a los diferentes regímenes terapéuticos.

Hay algunos reportes ligando el consumo excesivo de café, en el orden de más de cinco tasas diarias con un incremento de hasta un 17% en el futuro cercano de ICC (11).

El incremento en la ingesta de sodio ha sido fundamentalmente involucrado como factor de riesgo de ICC, especialmente en pacientes con sobrepeso y en el orden de ingestas mayores a 100 mmol diarios. Se ha asociado con un riesgo de hasta un 26% de riesgo relativo para el desarrollo del síndrome, en los siguientes cinco años.

Uno de los factores más llamativos extraídos del estudio del corazón de Framingham y basados en observaciones de más de cuarenta años, ha sido una relación directa entre la frecuencia cardíaca y el riesgo de desarrollo de ICC en los años venideros. Por cada 10 latidos x' de incremento hubo un asocio de 10 a 15% de riesgo de insuficiencia cardíaca. Lo anterior, probablemente refleje una activación neuro-endocrinológica del sistema adrenérgico, tanto a nivel sistémico como local (12).

Ha sido mucho más difícil poder asociar el papel de los componentes emocionales en relación con el riesgo de insuficiencia cardíaca, sin embargo y especialmente en personas mayores de edad, la asociación de hipertensión arterial sistémica y depresión mental se acompañan de 2 veces el riesgo de desarrollar ICC en comparación con pacientes no deprimidos.

Desde el punto de vista de la ansiedad generalizada y la activación sostenida del sistema simpático, la misma se han asociado con arritmias ventriculares transitorias, disquinesias miocárdicas y caídas de la fracción de eyección. Es bien conocido que los estados de depresión mayor se asocian a alteraciones significativas del sistema inmunológico y a un aumento en la producción de proteínas de fase aguda,

incluyendo diversas citocinas y marcadores indirectos de insuficiencia cardiaca como lo es la proteína C reactiva.

En cuanto a los índices de predicción, desde el punto de vista ecocardiográfico, los mismos han mostrado ser de una utilidad extraordinaria en la práctica de la medicina moderna. Muchos pacientes portadores de factores de riesgo clásicos de aterotrombosis, cursando completamente asintomáticos, son identificados por medio de estudios ecocardiográficos adecuadamente llevados a cabo como portadores de grados significativos de disfunción ventricular; la cual ameritaría de intervenciones terapéuticas, así como cambios en los estilos de vida que puedan eventualmente alterar el curso progresivo de este síndrome. La ecocardiografía mide de manera precisa e identifica aquellos pacientes asintomáticos con disfunción sistólica y/o diastólica.

Por supuesto esta modalidad diagnóstica que ha revolucionado la medicina y la cardiología, se ha encargado de identificar a los pacientes después de un infarto agudo del miocardio, quienes cursando completamente asintomáticos pero con disfunción sistólica, han sido evaluados objetivamente a través de las diferentes manipulaciones terapéuticas especialmente empleando los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I.

Con respecto a los factores iatrogénicos y/o farmacológicos, no cabe duda que algunos agentes anti-neoplásicos conllevan el riesgo de provocar insuficiencia cardiaca. Existe una asociación significativa entre doxorubicina y otros agentes empleados en quimioterapia, así como el abuso agudo y crónico de la cocaína con el daño miocárdico eventual.

En relación a los marcadores bioquímicos que podrían servir para identificar los pacientes en riesgo y que se consignan en la porción inferior de la tabla, nos referiremos en primer término a la importancia que ha adquirido la identificación de la microalbuminuria. No existe, quizá en la práctica actual, un indicador que pueda

predecir no solo insuficiencia cardiaca sino muerte cardiovascular como la presencia de mínimas cantidades de albúmina (entre 30 y 300 mg/día) y que no son detectados por los urianálisis corrientes. La presencia de microalbuminuria aumenta en el futuro cercano la posibilidad de hospitalización y muerte por insuficiencia cardiaca y/o por cardiopatía isquémica. La misma refleja una disfunción endotelial que se pone en evidencia con un aumento en la permeabilidad endotelial, en este caso albúmina, reflejando un daño en la micro y la macrocirculación. Ya hicimos alusión a la relación directa que existe entre la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos y la presencia de microalbuminuria (13).

Con relación a los niveles de hiperhomocisteinemia, se ha visto que cifras superiores a 11  $\mu\text{mol/L}$  se asocian de manera significativa a riesgo de insuficiencia cardiaca en los 8 a 10 años futuros comparados con pacientes controles. Aparentemente, este trastorno conduce a una serie de defectos enzimáticos que aumentan la susceptibilidad del miocardio al estrés oxidativo así como a la activación de diversas metaloproteinasas de la matriz intersticial.

Investigaciones recientes provenientes del estudio de corazón de Framingham, han identificado al factor de crecimiento ligado a la insulina (IGF-1), como un factor independiente de riesgo cardiovascular cuando el mismo se encontraba en cifras menores a los 140  $\mu\text{g/L}$ . Este factor se ha asociado en diversos modelos experimentales con un efecto inotrópico positivo, con una inhibición de la apoptosis y con un aumento en la sobrevivencia de los cardiomiocitos.

Por el contrario, diversos marcadores de inflamación incluyendo el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleucina 6 se han asociado estadísticamente a un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca especialmente cuando los mismos se asocian y promueven un

aumento de proteína C reactiva, la cual en niveles superiores a los 5 mg/dL aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca en el futuro cercano, hasta por 3 veces en relación con controles. Estas citocinas producen disfunción macrofágica en el miocardio y en los miocitos alterando su respuesta a la isquemia y a los diversas injurias y representan a la vez agentes inotrópicos negativos importantes. IL6 se ha asociado directamente al proceso de remodelaje ventricular y al mecanismo de apoptosis.

Diversos estudios han identificado a los péptidos natriuréticos en el plasma, ya sean el NANP o proatrial, así como el BNP como indicadores de un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca en la magnitud de 3 veces más en relación con controles. Estas hormonas son secretadas por los cardiomiocitos como resultado de la distensión de las paredes tanto en las aurículas como en los ventrículos y su presencia evidencia no solo una alteración en el manejo de la homeostasis del volumen, sino también un aumento en la permeabilidad endotelial, en la "capacitance" venosa sistémica y en la capacidad renal para la excreción del sodio.

Diferentes variantes genéticas han sido identificadas, especialmente afectando a los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  en su mecanismo de protección ante descargas adrenérgicas persistentes o polimorfismos de los receptores  $\beta_1$  que exponen a una mayor influencia adrenérgica y que fueron comentados en detalle en el comentario editorial de la Edición 2 de esta página web.

En resumen esta enorme lista de factores de riesgo plantea un desafío importante para el médico en la práctica diaria, pues está en la necesidad de identificarlos y manejarlos de la manera más conveniente, con el fin de evitar que los pacientes terminen cayendo en un síndrome cuya historia natural es la de un círculo vicioso con una alta morbimortalidad. En otras palabras, todos estamos involucrados en la posibilidad de interrumpir este ciclo al que convergen muchas

cardiopatías.

### **Remodelaje ventricular y su potencial de revertirlo**

El remodelado ventricular (RV) se ha constituido en el mecanismo básico desde el punto de vista fisiopatológico que conduce a la progresión de la ICC y por lo tanto ha sido un blanco atractivo para modularlo con la intención de modificar la historia natural de este síndrome.

En vista de que la ICC es un síndrome multifactorial, involucrando diversas condiciones que actúan por diferentes mecanismos fisiopatológicos, el RV será el resultado de una variedad significativa de factores que contribuyen en su génesis. Es así como cualquier condición que promueva un aumento en el volumen ventricular, o cambios en su configuración, se han convertido como los mejores índices de predicción para el desarrollo futuro de la ICC. El RV es un proceso progresivo, autoperpetuante y conlleva un pésimo pronóstico. En él están involucrados mecanismos que alteran el tamaño de las miofibrillas, reducción en el número de las mismas y alteraciones significativas en los diversos componentes del intersticio.

Se ha recibido con beneplácito en la última década, los resultados de los estudios que permiten aspirar a una atenuación y/o regresión del mecanismo del RV a través de la intervención con agentes farmacológicos y diversas modalidades de tratamiento quirúrgico o incluso algunas intervenciones a través de dispositivos electromecánicos incluyendo las técnicas modernas de resincronización ventricular (14).

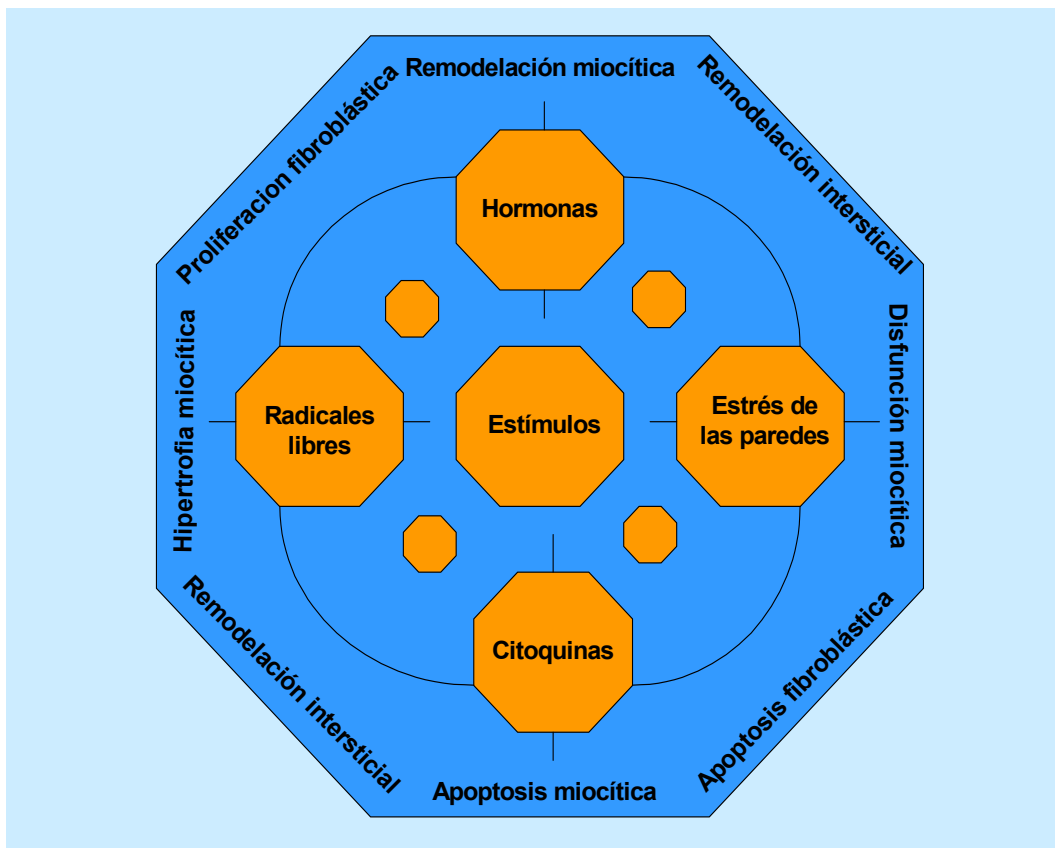
Los intentos por modular la RV se topan con numerosas limitaciones, incluyendo el hecho de que la mayor parte de estas intervenciones rara vez han estado dirigidas a la prevención del remodelaje *per se*. Es más, en muchas circunstancias el remodelado ventricular puede significar un

epi-fenómeno de los mecanismos fisiopatológicos globales. Otra limitante lo representa aquella que pone en evidencia nuestro desconocimiento de que tanto uno u otro componente participan en el proceso de remodelaje (tejido de granulación, proliferación de las células intersticiales, remodelaje micocítico) y si sería beneficioso los cambios de unos factores sobre otros y sus repercusiones sobre la morbimortalidad. Por ejemplo, los estudios con espironolactona parecen orientar más hacia una influencia de este bloqueo hormonal en los mecanismos que promueven la fibrosis intersticial, mientras que el empleo de dosis bajas de los inhibidores de la ECA parecen

involucrarse directamente en una reducción del tamaño de los cardiomiocitos (9).

La *Figura 3*, ilustra el aspecto multifactorial de este proceso, así como su complejidad y destaca el número significativo de factores que interactúan. En términos generales no debemos pasar por alto el estímulo inicial que desencadena el daño ventricular (por ejemplo un infarto del miocardio y su extensión) o la persistencia de diversos tipos de agresiones incluyendo la misma isquemia, la cual perpetúa la injuria y/o previene los mecanismos de compensación apropiados y promueve respuestas inapropiadas.

**Figura 3**



Un número significativo de procesos fisiopatológicos interactúan para producir la remodelación ventricular, muchos de estos procesos pueden ser atenuados.

Adaptada de 14

Dentro de los fenómenos a destacar con un efecto francamente negativo está la tensión sostenida en la pared ventricular así como la activación local de los sistemas neuro-hormonales involucrando, fundamentalmente, el sistema simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La influencia sobre los diversos cambios en el estilo de vida serán abordados en el último inciso de este artículo pero no cabe duda que los mismos van a incidir sobre el curso natural de los hechos que conducen al proceso de RV.

Al representar la cardiopatía isquémica la causa principal incitante del RV, no sorprende como a través de las últimas dos décadas han emergido verdaderos esfuerzos desesperados con el fin de minimizar los procesos que conduzcan a la dilatación ventricular, incluyendo una verdadera "plegaria" por el mantener permeable las arterias ocluidas responsables de los accidentes aterotrombóticos, el diseño de diversos dispositivos mecánicos para asistir al ventrículo izquierdo y más recientemente el tratamiento de reemplazo celular, mediante la terapia génica o el empleo de células madre multipotenciales. Diversos estudios con esta orientación, intentan aumentar la sobrevivencia de los miocitos o promover angiogénesis mediante el acceso local de estímulos que promuevan el reemplazo celular apropiado, en el entendido de que los cardiomiocitos pueden retener una capacidad proliferativa significativa y mejorar de esta manera su función. Este tema será abordado en el comentario editorial de la Edición 45 el próximo mes, en esta página web.

Diversas técnicas electrofisiológicas han sido diseñadas para atenuar el remodelaje ventricular. Los ventrículos disfuncionales frecuentemente se acompañan de bloqueo de la rama izquierda, fenómeno que actualmente se concibe con capacidad de inducir disfunción ventricular y agravar el RV. La secuencia de activación ventricular se considera actualmente crucial para mantener una función ventricular izquierda normal. Por

44-01-05-AR

lo tanto, no sorprende que los mecanismos consiguen una resincronización en la contracción ventricular, logren mejorías en el remodelaje, al reducir la tensión de la pared, atenuar la actividad simpática, hechos que se observan en un lapso tan corto como 2 a 3 meses después de llevada a cabo la resincronización.

Por otro lado, las modalidades quirúrgicas con el fin de cambiar el curso natural del RV, han variado a través del tiempo en cuanto a las diferentes técnicas incluyendo la resección del tejido infartado, las aneurismectomías, las ventriculostomías parciales, las plastías utilizando músculo esquelético de la pared torácica dorsal, las cirugías para alternar la configuración geométrica de los ventrículos, las diferentes modalidades para llevar a cabo las valvuloplastías, especialmente en la válvula mitral, son solo algunos de los procedimientos llevados a cabo con este fin. La mayor parte de los procedimientos intentan restaurar una relación normal entre el volumen normal ventricular, la masa y los diámetros correspondientes. Datos a largo plazo no están disponibles para la mayor parte de las técnicas empleadas.

Donde si contamos con evidencias sólidas, es a través de la terapia farmacológica, en el intento por detener el RV. En la *Tabla 6*, se resumen las acciones de diversos agentes farmacológicos empleados con este fin, enfatizando los aspectos funcionales y señalando las repercusiones en cuanto a morbimortalidad en la columna de la derecha. Son dignos de resaltar los efectos francamente benéficos de los inhibidores de la ECA, en el escenario posterior al infarto agudo del miocardio o en el terreno de la ICC así como el de los  $\beta$  bloqueadores, especialmente en referencia con carvedilol y metoprolol. Los ARA-2 han emergido de una manera beneficiosa como una familia que parecen cambiar de manera positiva el curso natural de este síndrome (15).

Estas drogas modulan los efectos neuro-hormonales, que de manera paracrínica

**Tabla 6**

**EFFECTOS DE TERAPIA FARMACOLOGICA SOBRE LA REMODELACIÓN VENTRICULAR** ©

Intervención	LVEDV	LVESV	Función VI	Morbilidad	Mortalidad
Digoxina	↑	↑	↑	↓	↔
Hidr + ISDN	↓	↓	↑	↓	↓
Milrinona	↓	↓	↑	↓	↑
ECA-I (Pos MI)	↓	↓	↑	↓	↓
(ICC)	↓	↓	↑	↓	↓
ARA-2 (ICC)	↓	↓	↑	↓	↓
β-bloqueadores					
Bisoprolol	↓	↔	↑	↓	↓
Carvedilol (ICC/IAM)	↓	↓	↑	↓	↓
Bucindolol	↓	↓	↑	↓	↔
Metoprolol	↓	↓	↑	↓	↓
Propranolol	↓	↓	↑	↓	↓
Bloqueadores Ca <sup>2+</sup>					
Diltiazem	↔	↔	↔	↑	↑
Amlodipina	↓	↓	↔	↔	↔
Felodipina	↔	↔	↔	↔	↔
Bloqueadores TNF					
Espironolactona	↓	↓	↔	↓	↓

LVEDV= volumen telediastólico del V. izquierdo

LVESV= volumen telediastólico del V. izquierdo

HIDR= hidralazina

ISDN= dinitrato de isosorbide

ECAI= inhibidores de la ECA (enzima de conversión de angiotensina I)

ARA-2= antagonistas del receptor de angiotensina II

ICC= insuficiencia cardiaca congestiva

IAM= infarto agudo del miocardio

TNF= factor de necrosis tumoral

© Adaptada de 14

representan mediadores del RV, antagonizando sus respectivas hormonas, las cuales actúan a través de un proceso de liberación crónica en los diferentes compartimentos de las paredes del miocardio.

No cabe duda, que de todos los datos señalados en la tabla, las evidencias más sólidas respaldan la utilidad en cuanto a la

intervención precoz en relación con los inhibidores de la ECA y los β bloqueadores (16).

En relación con estos últimos, su efecto en cuanto a la regresión de la masa miocárdica y la normalización de la geometría ventricular, ocurre un lapso tan corto como 3 a 4 meses después de iniciada la terapia.

De esta manera, aunque los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona atenúan el proceso de remodelaje, típicamente los estudios no demuestran una reversión completa y por lo general no se alcanzan parámetros de normalidad en cuanto a la función sistólica del ventrículo izquierdo. Los  $\beta$  bloqueadores parecen superar los resultados obtenidos con los inhibidores de la ECA, transformando a los primeros en los más importantes agentes modulantes del remodelado ventricular (17).

Para finalizar con este capítulo debemos señalar nuevamente, que aproximadamente la mitad de los pacientes mueren súbitamente a través de diversos tipos de arritmias ventriculares. Lo anterior, será importante tenerlo presente en todos aquellos intentos para modificar el remodelaje, pues las diferentes modalidades deberán de prevenir a su vez los trastornos eléctricos responsables.

En conclusión, la regresión del RV parece ser una meta factible aunque los estudios a largo plazo señalarán los parámetros óptimos en cuanto a la cronología y la magnitud.

### **Cambios en los estilos de vida para prevenir la progresión de la ICC**

Muchas de estas medidas llevan la misma finalidad que aquellas diseñadas en la prevención de la aterogénesis, en el entendido de que la cardiomiopatía isquémica se ha convertido en el “insulto” inicial fundamental que termina desencadenando al cabo de los años la ICC. Ha quedado plenamente demostrado el efecto nocivo, en cuanto a la ingesta de ácidos grasos saturados, así como a la ingesta de alimentos conteniendo altas concentraciones de estos nutrientes con configuración isométrica en posición trans. Los mismos son producidos comercialmente a través de una saturación de los ácidos grasos, sustituyendo sus dobles enlaces entre lo átomos de carbono por radicales adicionales de hidrógeno. La configuración

isométrica trans les confiere un comportamiento tal desde el punto de vista físico-químico que les facilita su precipitación en las paredes arteriales (11).

Otro aspecto que ha quedado claro a través de los estudios orientados desde el punto de vista nutricional, es que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente aquellos de origen marino y representados por los N3, parecen ejercer un efecto protector por diversos mecanismos en relación con la aterogénesis, especialmente en relación con aquellos mecanismos asociados a trombogénesis (18).

En relación a los ácidos grasos monoinsaturados, el mensaje de los estudios epidemiológicos parece indicar un beneficio con una ingesta total de grasa menor del 30% del aporte calórico. Los ácidos grasos monoinsaturados estarían incluidos, por ejemplo, en la llamada dieta del Mediterráneo la cual parece aportar un efecto protector sobre la oxidación de las partículas más aterogénicas, incluyendo las lipoproteínas LDL. Esta dieta es rica en frutas, vegetales, aceitunas, aceite de oliva, vino tinto, granos y pescados. A lo anterior se agrega de manera importante, una variedad de nueces y semillas incluyendo almendras y algunos productos adicionales como los aguacates. Ha quedado claro de que la ingesta de huevos no se correlaciona directamente con el riesgo cardiovascular aunque sí aumenta levemente la tasa de colesterol. De la misma manera muchos de los mariscos (en conchas) aunque ricos en su contenido de colesterol, tienen una proporción baja de grasas saturada y no existe una evidencia convincente de que los mismos estén asociados al mecanismo de aterogénesis.

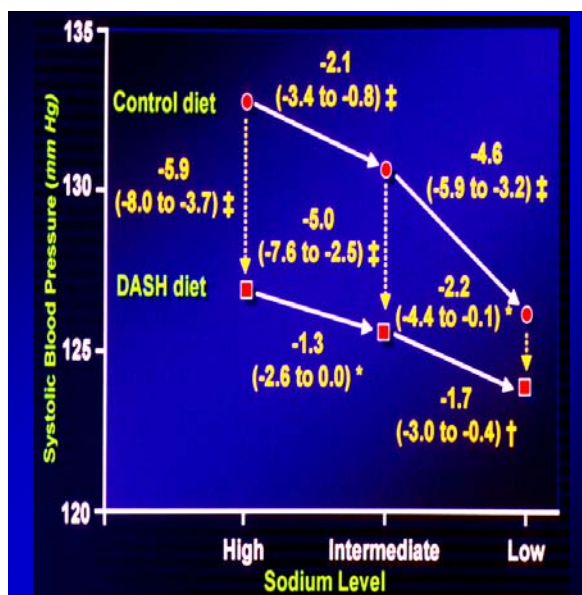
En síntesis y basado en las evidencias extraídas de los estudios de mayor impacto, las grasas saturadas y aquellos ácido-grasos en posición trans deben restringirse a menos del 7% el aporte calórico total en todos los pacientes portadores de las diversas entidades cardiovasculares y esta medida será apropiada en el escenario de la

prevención primaria. Será conveniente la ingesta de nutrientes señalados en la dieta del Mediterráneo, incluyendo y/o promoviendo una ingesta significativa de ácidos poliinsaturados N3 así como de ácidos grasos monoinsaturados. Este manejo óptimo desde el punto de vista nutricional podrá conseguir una reducción aproximada de los valores de LDL del rango de un 20 a un 25%.

Al ser la hipertensión arterial uno de los factores más directamente relacionados con la disfunción diastólica (posteriormente con la sistólica) todas aquellas medidas o cambios en el estilo de vida que atenúen las cifras de presión arterial serán altamente beneficiosas, incluyendo de manera prominente la pérdida de peso. No existe medida no farmacológica que logre descender las cifras de presión arterial con un mayor impacto que el descenso en la curva ponderal. Lo anterior supera a la reducción en la ingesta de sodio, al impacto beneficioso del ejercicio físico, a los efectos nocivos del estrés emocional o a los beneficios obtenidos a través de los diversos tipos de dieta.

El control del peso es un elemento fundamental en la prevención de la diabetes mellitus, otro de los factores principales de riesgo que contribuyen al cabo de los años con la epidemia actual de ICC. El estado de sobrepeso es bien conocido, cursa con una distonía significativa del sistema simpático y una suprarregulación de receptores adrenérgicos a diverso nivel. Frecuentemente, esta condición se asocia a un estado de inactividad física, lo que conduce a un ascenso en la curva ponderal. Recordemos que cerca del 70% de las calorías empleadas en la vida diaria se emplean en el metabolismo basal, y por lo tanto aún grados importantes de ejercicio físico pueden no ser suficientes para controlar el peso; cuando una ingesta calórica significativa excede las necesidades metabólicas elementales. No extraña por lo tanto, que los requerimientos calóricos deben reducirse entre 500 a 600 Kcal diarias para

Figura 3



Adaptada de 19

poder conseguir una pérdida de aproximadamente una libra por semana.

Por otro lado, existen estudios epidemiológicos que demuestran una asociación inversa entre el ejercicio físico y la aparición de enfermedad aterosclerosa y subsecuentemente su secuela principal, cual es la ICC (2,11).

Una actividad física mantenida en forma regular, permite un mejor control de peso, consigue un descenso importante en la cifras de presión arterial, mejoran la sensibilidad a la insulina, atenúa los trastornos en los lípidos y parece reducir los riesgos inherentes a la aterosclerosis.

Los estudios destinados a identificar el papel del estrés psicológico como riesgo cardiovascular, permanecen en el terreno controversial, sin que se pueda por lo tanto, establecer un ligamen directo entre el estrés mental y la predisposición al desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica.



## Referencias bibliográficas

1. Kannel WB, Dawber TR, Tagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six years follow up experience: the Framingham Study. *Ann Int Med* 1961; 55:33-50.
2. Idem. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights. *Eur Heart J*. 1987; 8-Suppl F: 523-26.
3. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin N Am*. 2004; 88:1135-1143.
4. Hunt SA, Baker D, Chin M, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-13.
5. N-HANES 3. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1998-1991. *Hypertension* 1995; 25:305-13.
6. Kannel WB, D'Agostino RV, Shilbershotz H, et al. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Int Med* 1999; 159:1197-204.
7. Kenchaiah S, Narula J, Vasod RS. Risk factors for heart failure *Med Clin N Am* 2004; 84:1145-72.
8. Kannel WB, Levy D, CupplesLNLeft ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10:S135-40.
9. López-Sendon J, Swedberg K, McMurray J. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25:1454-70.
10. Nesto RW, Bell D, Bonow RV, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003; 108:2941-48.
11. Katz DL. Lifestyle and dietary modification for prevention of heart failure. *Med Clin N Am*. 2004;88:1295-1320.
12. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:1397-402.
13. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421-26.
14. Somasundaram PE, Chandrashekar Y. Feasibility of arresting the process of remodeling. *Med Clin N Am*. 2004; 88:1193-1207.
15. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure. ValHeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:970-75.
16. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
17. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection in heart failure: results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2001; 141:899-907.
18. Markman P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:585-90.
19. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10.
20. McMurray JV, McDonagh TA, Davie AP, et al. Should we screen for asymptomatic left ventricular dysfunction to prevent heart failure? *Eur. Heart J*. 1998; 19:842-6.