

INSUFICIENCIA CARDIACA

EL MECANISMO DE ACCION ANTEROGRADA LOS FACTORES BIOQUIMICOS Y ENDOCRINOS *

DR. HERMAN VILLARREAL

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS la insuficiencia cardíaca ha sido estudiada por numerosos investigadores. Algunos han dirigido su atención al corazón mismo; pero la mayoría han enfocado sus estudios hacia las funciones de otros órganos.

Tan abundante ha sido la literatura en relación con este último punto que se atribuye a Henry Christian el haber dicho, al resumir un symposium sobre patogenia de la insuficiencia cardíaca, lo siguiente: "Señores, para concluir, puedo afirmar que el corazón nada tiene que ver con el síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva".

Esta expresión irónica del gran clínico norteamericano pone de manifiesto que si muchos investigadores de la insuficiencia cardíaca se han olvidado del corazón, es porque en la génesis y mantenimiento de este síndrome intervienen, en forma muy importante, otros órganos como el riñón, la suprarrenal y la hipófisis.

El estudio simultáneo de la hemodinámica cardíaca y renal ha permitido el resurgimiento de la teoría anterógrada^{13, 26} sustentada, tiempo atrás, por Harrison⁸ y McMichael.¹²

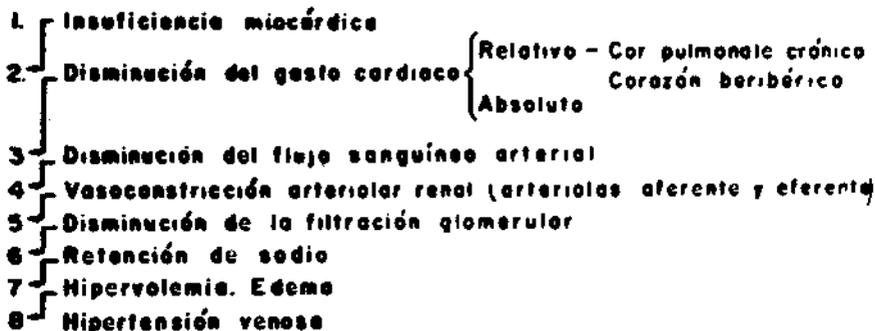
Estas investigaciones se han realizado gracias a la introducción del cateterismo cardíaco por Cournand⁷ y su grupo y las técnicas de depuración renal, por Homer Smith^{21, 22} y su escuela.

* Leído en la sesión del 11 de septiembre de 1957.

Los fundamentos de la teoría anterógrada son: la disminución del gasto cardíaco y la respuesta homeostática renal caracterizada por retención de sodio y agua.

Según esta teoría, los fenómenos que se observan en el desencadenamiento de la insuficiencia cardíaca se inician con una insuficiencia miocárdica que origina una disminución del gasto cardíaco. Esta se traduce por un descenso del flujo sanguíneo arterial, lo que desencadena una constricción arteriolar renal importante. Como resultado de esa vasoconstricción la filtración glomerular disminuye, se retienen sodio y agua y se produce hipervolemia y expansión del espacio extracelular. Por último aparece hipertensión venosa (Fig. 1).

TEORIA ANTEROGRADA



TEORIA RETROGRADA

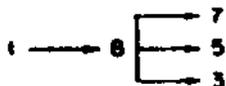


FIG. 1. Explicación en el texto.

De acuerdo con esta teoría el aumento de la tensión venosa es el último evento que se observa durante la instalación de la insuficiencia cardíaca.

La teoría retrógrada, por su parte, afirma que la hipertensión venosa es el primer fenómeno que se manifiesta cuando la insuficiencia miocárdica se hace aparente. Esta elevación de la tensión venosa da origen, simultáneamente, a hipervolemia y edema, a disminución de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo arterial.

Es obvio que, en la esfera renal, la teoría anterógrada explica de manera más satisfactoria los fenómenos que se observan sin desconocer que, en otros territorios, es la teoría retrógrada la que mejor aclara las alteraciones hemodinámicas.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS DE LA FIBRA MIOCÁRDICA

A partir de la introducción del cateterismo del seno coronario por Bing⁵ se ha empezado a conocer el metabolismo de la fibra miocárdica. Gracias a ello se sabe que su principal fuente de energía son el glucógeno y la glucosa y que existen numerosas enzimas que regulan los procesos metabólicos del miocardio. Igualmente, se ha podido determinar su consumo de oxígeno.

Los estudios "in vitro" realizados por Szent-Györgyi²³ han demostrado que las proteínas contráctiles de la fibra miocárdica son, principalmente, la miosina, la actina y la conjugación de ambas: la actomiosina.

Según la hipótesis de este investigador la contracción de la fibra miocárdica se lleva a cabo de la siguiente manera: cuando las células miocárdicas se encuentran en reposo, es decir, polarizadas, la miosina y la actina tienden a unirse por fuerzas coloidsmóticas; sin embargo, el hecho de que ambas se encuentren unidas al potasio y de que la atmósfera eléctrica de cada una esté dada por este catión, hace que se repelan y, por lo tanto, se mantengan distendidas.

Cuando la fibra miocárdica se despolariza el potasio intracelular sale al espacio intersticial y se lleva a cabo la unión de la miosina con la actina para formar la actomiosina. Esta proteína tiene una gran afinidad por el trifosfato de adenosina al cual adsorbe.

Bajo la acción de los iones de magnesio y de la adenosintrifosfatasa el trifosfato de adenosina se transforma sucesivamente en difosfato, monofosfato de adenosina y ácido adenílico. El fósforo que queda libre se combina con la creatina para formar fosfocreatina.

En este proceso se libera energía química, que se transforma en energía mecánica, gracias a la cual se lleva a cabo la contracción muscular.

Durante la fase de repolarización celular el potasio vuelve a entrar a la célula y la actomiosina, en presencia de este ión, se desdobra en actina y miosina. Simultáneamente el ácido adenílico, bajo la acción de la fosforilasa, se combina con el fósforo de la fosfocreatina para transformarse nuevamente en monofosfato, difosfato y trifosfato de adenosina.

En la insuficiencia cardíaca la energía contráctil de la fibra miocárdica está disminuída. Aún no se conoce la causa íntima de este defecto mecánico. Szent-Györgyi²³ piensa que se trata de una menor liberación de energía química al no poderse efectuar, durante el proceso de despolarización celular, una degradación adecuada del trifosfato de adenosina. Según este investigador esto obedece a la presencia de iones de sodio en el interior de la célula miocárdica que, como él mismo ha demostrado "in vitro", inhi-

ben la acción catalítica de la adenosintrifosfatasa y de los iones magnesio.

Según otros investigadores¹⁷ el defecto de la contracción de la fibra miocárdica se debe a un fenómeno físico-químico consistente en la alteración de la disposición geométrica de las moléculas de actomiosina.

EL PAPEL DEL RIÑÓN EN LA GÉNESIS Y MANTENIMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Para una mejor evaluación de las alteraciones renales en la insuficiencia cardíaca es conveniente analizar la hemodinámica renal normal.

FILTRACION, REABSORCION Y EXCRECION DE AGUA EN CONDICIONES NORMALES.

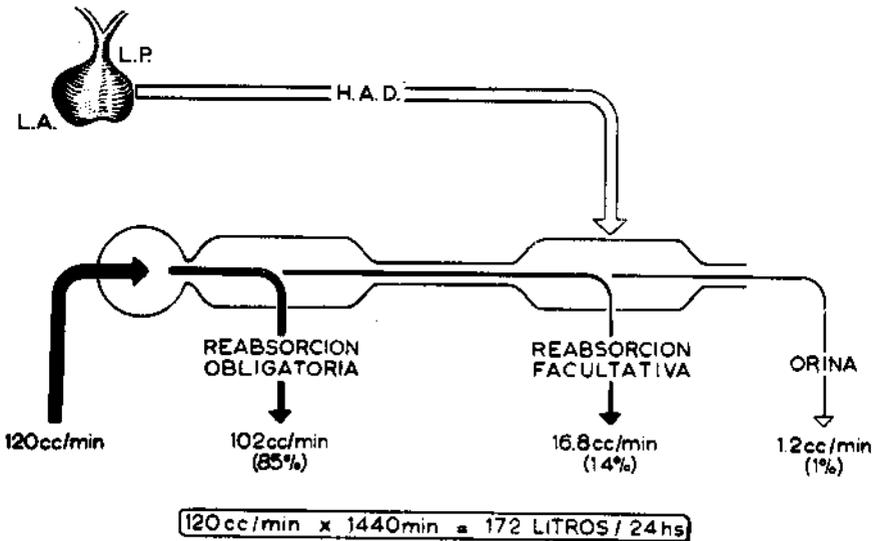


Fig. 2. Explicación en el texto.

El valor del flujo plasmático renal, encontrado mediante técnicas de depuración, es de 600 cc/min. Si se admite que el valor normal del hematocrito es del 50% se puede calcular que el flujo sanguíneo renal es de 1,200 cc/min.

Si se relaciona la cantidad de sangre que llega al riñón con el gasto cardíaco normal, se demuestra que el 25% de la sangre que expulsa el ventrículo izquierdo en la unidad de tiempo va hacia el riñón. Al comparar la cantidad de sangre que reciben otros órganos, como el cerebro y el miocardio (17% y 5%), con la que recibe el riñón se hace evidente que esta víscera es, proporcionalmente a su masa, la más irrigada del organismo.

FILTRACION, REABSORCION Y EXCRECION DE SODIO EN CONDICIONES NORMALES

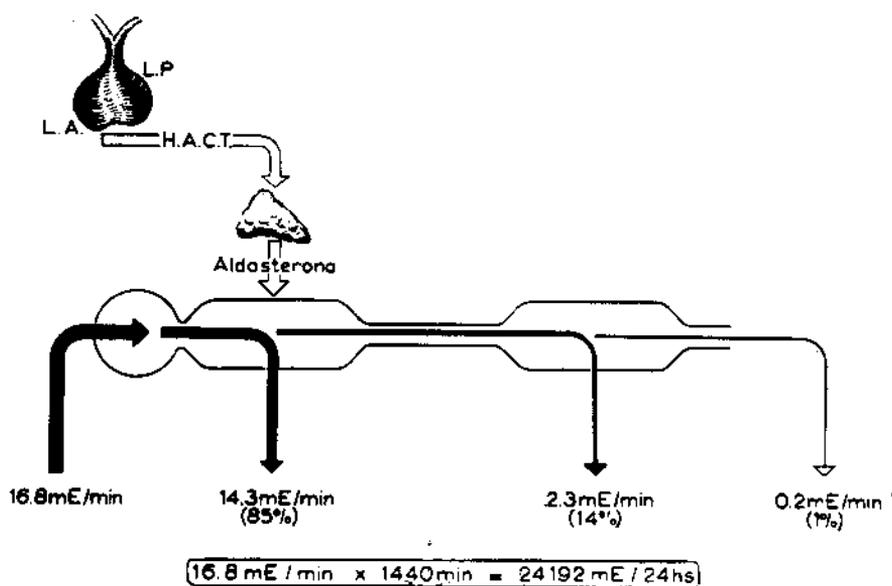


FIG. 3. Explicación en el texto.

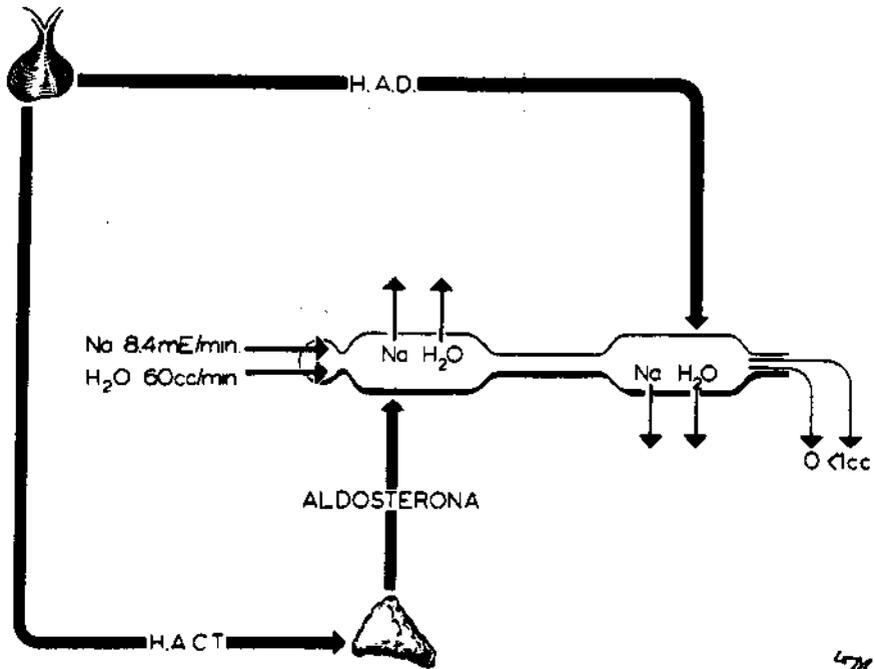
576

En la insuficiencia cardíaca congestiva la disminución del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal no se hace en forma paralela. Esto ha sido demostrado por los trabajos de Merrill,¹³ Mokotoff¹⁵ y Baldwin¹ que han encontrado que en este síndrome el flujo sanguíneo renal disminuye a un 8% del gasto cardíaco normal, es decir, se reduce en un 66%. Quizá gracias a esta reacción homeostática del riñón otros órganos, como el cerebro y el corazón mismo, reciben un aporte sanguíneo adecuado.

En condiciones normales el agua filtra por los glomérulos a una velo-

cidad de 120 cc/min.; por lo tanto en 24 horas filtran aproximadamente 172 litros de agua. Como esta cantidad es tres veces mayor que la total del organismo, es evidente que el mismo líquido atraviesa varias ocasiones el filtro glomerular.

FILTRACION, REABSORCION Y EXCRECION DE AGUA Y SODIO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA



570

FIG. 4. En la insuficiencia cardíaca la filtración glomerular se encuentra descendida, por lo que la cantidad de sodio que filtra disminuye. Como la capacidad tubular de reabsorción de este electrólito es normal, se presenta un desequilibrio glomérulo-tubular. Obsérvese que la excreción de sodio tiende a ser cero y la cantidad de agua es menor de 1 cc/min.

Del agua filtrada regresa el 99% al espacio extracelular y el 1% se elimina en forma de orina. La reabsorción se lleva a cabo por dos mecanismos: en la porción proximal del nefrón se reabsorbe el 85% por un proceso pasivo del cual es responsable el sodio y en la porción distal, el 14% por un proceso activo en el que interviene la hormona antidiurética liberada por el lóbulo posterior de la hipófisis (véase Fig. 2).

En la insuficiencia cardíaca congestiva la cantidad de agua que filtra

en la unidad de tiempo está considerablemente disminuída. Como al mismo tiempo la liberación de hormona antidiurética está aumentada, la excreción de agua desciende. Este balance positivo de agua, del cual es responsable el riñón, es lo que origina la expansión del espacio extracelular a niveles tan altos como el 60% del peso del sujeto (véase Fig. 4).

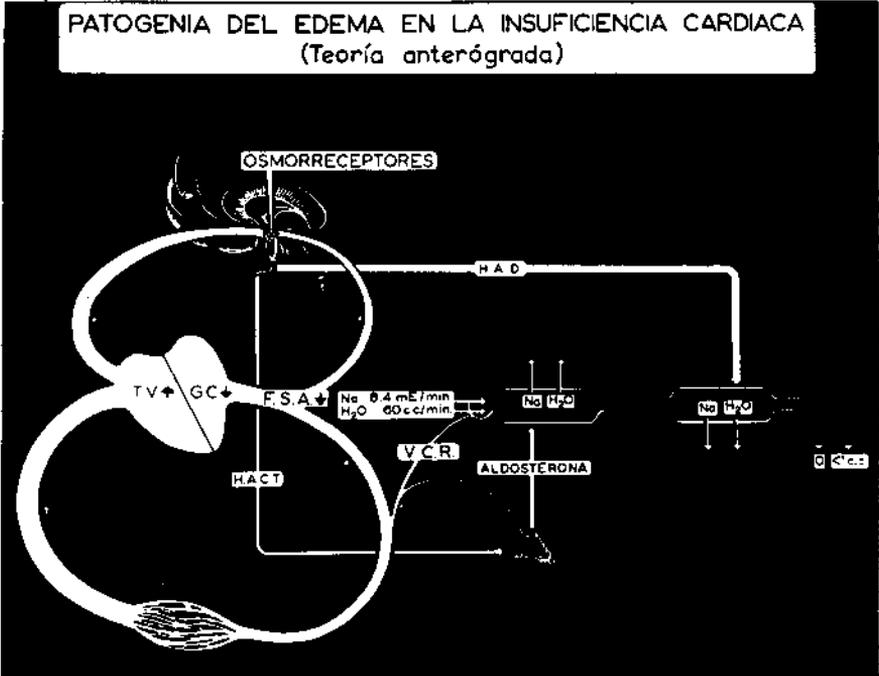


FIG. 5. La insuficiencia miocárdica origina una disminución del gasto cardíaco (G. C.) y, consecutivamente, disminuye el flujo sanguíneo arterial (F.S.A.). El riñón reacciona con vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente (V.C.R.) por lo que disminuye el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. Por factores aún no bien precisados la suprarrenal y el lóbulo posterior de la hipófisis liberan aldosterona y hormona antidiurética en una cantidad mayor a la normal. Estas hormonas, al actuar sobre el riñón, provocan un balance positivo de sodio y agua. Como consecuencia de lo anterior se expande el espacio extracelular, se presenta hipervolemia y aumento de la tensión venosa (T. V.).

El sodio, al igual que el agua, filtra por el glomérulo y se reabsorbe en las porciones proximal y distal del nefrón aproximadamente en el 85% y 14% respectivamente. El 1% se excreta en la orina.

Los mecanismos que intervienen en su reabsorción son de naturaleza hormonal y enzimática. La aldosterona es la responsable de la reabsorción de sodio en la porción proximal del nefrón y la anhidrasa carbónica, al

ción glomerular disminuya. Por lo tanto el desequilibrio glomérulo-tubular ha perdido fuerza para explicar el mecanismo de retención de sodio.

La presencia de un balance positivo de sodio, antes de que disminuya la filtración glomerular, se debe a que existe una mayor reabsorción tubular de este ión motivada por un aumento en la secreción de aldosterona. Esto se ha comprobado al practicar adrenalectomía bilateral a los animales en las condiciones señaladas y observar natriuresis con desaparición del edema.²

EL PAPEL DE LA SUPRARRENAL EN LA GÉNESIS Y MANTENIMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Numerosos trabajos ^{10, 18} han puesto de manifiesto que existe una hiperfunción suprarrenal en la insuficiencia cardíaca congestiva. Merrill ¹⁴ ha encontrado positiva la prueba de Conn en los enfermos con este síndrome. Luetscher ¹⁰ demostró que en la orina de estos pacientes existe una substancia de acción mineralocorticoide más activa que la DOCA. En estudios posteriores ¹¹ identificó esta substancia como aldosterona.

La aldosterona es una hormona 20 veces más potente, en su acción mineralocorticoide, que la DOCA y 70 veces más que la cortisona. Se libera, al parecer, en la capa glomerulosa de la corteza suprarrenal.⁶

Aún no se conoce su mecanismo de secreción; pero se sabe que el efecto estimulante de la hormona adrenocorticotrópica tiene poca influencia en su producción.

Los trabajos de Bartter ³ han probado que la contracción del espacio extracelular produce un aumento sistemático en la liberación de aldosterona, independientemente de la concentración de sodio. El mismo investigador ha encontrado que la sobrecarga de potasio induce, igualmente, a un aumento en la secreción de esta hormona y que la depleción de este ión la hace disminuir.

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por un aumento en el espacio extracelular y por una tendencia al balance negativo de potasio; a pesar de estos hechos la liberación de aldosterona está aumentada, por lo que es probable que intervengan otros mecanismos en su secreción.

EL PAPEL DE LA HIPÓFISIS EN LA GÉNESIS Y MANTENIMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Recientemente ha sido señalado ¹⁹ que la hormona antidiurética es secretada por las células de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y que es almacenada en el lóbulo posterior de la hipófisis.

Según Verney²⁴ los cambios osmóticos del plasma son captados por los osmorreceptores de los vasos de la porción anterior del hipotálamo y de ahí, por vía nerviosa, es estimulado el lóbulo posterior de la hipófisis, el que libera la hormona antidiurética que actúa en el tubo contorneado distal.

Los cambios osmóticos del líquido extracelular dependen de la concentración de sodio; a mayor concentración de este electrólito mayor estímulo de los osmorreceptores y mayor liberación de la hormona mencionada. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca crónica la concentración plasmática de sodio se encuentra disminuída y, no obstante, existe aumento en la liberación de hormona antidiurética.⁴ Esto puede deberse a que en este síndrome los osmorreceptores se estimulen a un dintel menor, o bien a que existan otros factores. Como el "V.E.M." o ferritina de Shorr²⁰ con acción antidiurética.

Los hechos hasta aquí analizados ponen de manifiesto la diversidad y complejidad de los factores que intervienen en el desarrollo del síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva. Las alteraciones de la hemodinámica cardíaca y renal que sirven de base a la teoría anterógrada, así como los trastornos endócrinos a que da lugar, se representan en la figura 5.

En la insuficiencia cardíaca avanzada la alteración electrolítica que se encuentra con más frecuencia es la hiponatremia. Esta puede deberse a emigración del sodio hacia el interior de las células o a la retención primaria de agua en exceso de la de sodio, lo que se conoce con el nombre de síndrome de dilución de sodio (Fig. 6). También puede encontrarse en enfermos sometidos por largo tiempo a regímenes hiposódicos estrictos y al uso intensivo de diuréticos mercuriales.

El síndrome de dilución de sodio, que es una complicación de difícil manejo, se caracteriza por un aumento progresivo del peso, acompañado de disminución gradual en la concentración plasmática de sodio.²⁵

Aunque las alteraciones electrolíticas mejor estudiadas en la insuficiencia cardíaca son las del espacio extracelular, últimamente^{9, 16} se han podido conocer los trastornos intracelulares mediante el uso de sodio y potasio radiactivos, así como biopsias de músculo.

Con estas técnicas se ha demostrado que en la insuficiencia cardíaca crónica el potasio intracelular se encuentra disminuído y el sodio aumentado.

Los fascinantes estudios que se llevan a cabo sobre las alteraciones moleculares de la fibra miocárdica y el mejor conocimiento de la intervención de otros órganos en el mantenimiento de la insuficiencia cardíaca congestiva permitirían, a no dudarlo, un mejor manejo y una mayor sobrevida de los enfermos que sufren este síndrome.

REFERENCIAS

1. *Baldwin, D. S., J. H. Sirota, H. Villarreal.* 1950. Diurnal variation of renal function in congestive heart failure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74:3.
2. *Barger, A. C.* 1956. The pathogenesis of sodium retention in congestive heart failure. *Metabolism* 5:4.
3. *Bartter, C. F.* 1956. The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain disease states. *Metabolism* 5:4.
4. *Bercu, A. B., S. N. Rokaw, E. Massie.* 1950. Antidiuretic action of the urine of patients in cardiac failure. *Circulation* 2, 409.
5. *Bing, R. J.* 1955. Myocardial metabolism. *Circulation* 12, 635.
6. *Conn W. J.* 1956. Aldosterone in clinical medicine. Past, present and future. *Arch. Int. Med.* 97:135.
7. *Cournand, A., H. A., Ranges.* 1941. Catheterization of the right auricle in man. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 46, 462.
8. *Harrison, T. R.* 1939. Failure of the circulation. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 2nd. ed.
9. *Iseri, T. L., A. J. Boyle, D. E. Chandler, G. B. Myers.* 1955. Electrolyte studies in heart failure. I. Cellular factors in the pathogenesis of the edema of congestive heart failure. *Circulation* 9, 4.
10. *Luetscher, A. J., Q. B. Deming.* 1950. Bioassay of sodium-retaining corticoids and some changes in excretion of these substances in disease. Renal function. Josiah Macy J. R. Foundation.
11. *Luetscher, A. J., B. B. Johnson.* 1954. Observations on the sodium retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. *J. Clin. Invest.* 23, 1441.
12. *McMichael, J.* 1938. The output of the heart in congestive failure. *Quart. J. Med.* 7:331.
13. *Merrill, A. J.* 1946. Edema and decreased renal blood flow in patients with chronic congestive heart failure: evidence of "forward failure" as the primary cause of edema. *J. Cl. Invest.* 25, 389.
14. *Merrill, A. J.* 1949. Mechanism of salt and water retention in heart failure. *Am. J. Med.* 6, 357.
15. *Mokotoff, R., G. Ross, L. Leiter.* 1948. Renal plasma flow and sodium reabsorption and excretion in congestive heart failure. *J. Cl. Invest.* 27:1.
16. *Neubauer, R., J. W. Abbiss.* 1953. Tissue electrolyte abnormalities in a case of congestive heart failure. *Delaware State Med. J.* April 81.
17. *Olson, R. E.* 1956. Molecular events in cardiac failure. *Am. J. Med.* 20:2.
18. *Parrish, E. A.* 1949. The bioassay of adrenal corticoids in the urine of patients with congestive heart failure. *J. Cl. Invest.* 28:1.
19. *Scharrer, E., B. Scharrer.* 1954. Citado por Welt, L. G. 1956. The renal regulation of water balance. *Metabolism* 5:4.
20. *Shorr, E., B. W. Sweifach, R. F. Furchgott, S. Báez.* 1950. Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. IV. Tissue origins of the vasotropic principles, VEM and VDM, with apper during evolution of hemorrhagic and tourniquet shock. *Circulation* 3:42.
21. *Smith, W. H., H. Chasis, W. Goldring, H. A. Ranges.* 1940. Glomerular dynamics in the normal human kidney. *J. Cl. Invest.* 19:751.

22. *Smith, H. W., N. Finkelstein, L. Aliminos, B. Crawford, M. Graber.* 1945. The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Cl. Invest.* 24, 388.
23. *Szent-Györgyi, A.* 1953. *Chemical physiology of contraction in body and heart muscle.* Academic Press. Inc., New York, N.Y.
24. *Verney, E. B.* 1946. Absorption and excretion of water. The antidiuretic hormone. *Lancet* 251, 739.
25. *Villarreal, H.* 1955. Trastornos electrolíticos en la insuficiencia cardíaca congestiva. *Principia Cardiologica* 2:3.
26. *Warren, J. V., E. A., Stead.* 1944. Fluid dynamics in chronic congestive heart failure. *Arch. Int. Med.* 78, 138.