

El "Continuum" de la insuficiencia cardíaca

Lilia Luz Lobo Márquez*

Resumen

Los diferentes fenotipos de insuficiencia cardíaca no son sólo el resultado del interjuego neurohormonal, hemodinamia e inflamación; sino que la activación aguda o crónica de estos sistemas sobre sustratos ventriculares definidos (fallas puramente sistólicas o puramente diastólicas) determinan un tipo particular de presentación clínica y fisiopatológica. Además, factores externos modificables y no modificables podrían determinar un fenotipo en particular. Son circunstancias o eventualidades, las del medio ambiente, los procesos patológicos, la capacidad o discapacidad adaptativa, los procesos reactivos, la presencia de factores tóxicos, exacerbación no controlada de factores de riesgo entre otros. Cada tipo de insuficiencia cardíaca es el resultado de la suma de factores que van desde un genotipo a un fenotipo determinado, influenciado por aquellas nuevas circunstancias que podrían ir modulando este escenario. Los avances en conceptos fisiopatológicos tendrán sin duda, un gran impacto terapéutico.

Insuf Card 2010;(Vol 5) 1:25-31

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Genotipo - Fenotipo - Hemodinamia - Neurohormonal - Inflamación

Summary

The "Continuum" of heart failure

The different phenotypes of heart failure are not only the result of the interplay neurohormonal, hemodynamics and inflammation, but chronic or acute activation of these systems on substrates ventricular defined (purely failures or purely systolic diastolic) determine a particular type of clinical and pathophysiological presentation. In addition, external factors modifiable and not modifiable could determine a particular phenotype. Circumstances or contingencies are those of the environment, pathological processes, adaptive ability or disability, reactive processes, the presence of toxic factors, risk factors uncontrolled exacerbation, among others. Each type of heart failure is the result of a combination of factors ranging from a certain genotype to phenotype, influenced by these new circumstances that may be modulating this scenario. Advances in physiopathology have no doubt, a great therapeutic impact.

Keywords: Heart failure - Genotype - Phenotype - Hemodynamics - Neurohormonal - Inflammation

* Jefe del Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Médico de Planta de la Unidad Coronaria. Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.
Miembro del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la Federación Argentina de Cardiología.

Correspondencia: Dra. Lilia Luz Lobo Márquez
Avenida Mitre 760 - CP: 4000 - San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.
Tel: (54-0381) 323007 / 4330389 - Fax: (54-0381) 4230368 - Cel: (54-0381) 155339802
E-mail: cucu@tucbbs.com.ar

Recibido: 09/03/2010
Aceptado: 31/03/2010

Resumo

O "Continuum" da insuficiência cardíaca

Os diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca não são apenas o resultado da interação neurohormonal, hemodinâmica e inflamação, mas a ativação crônica ou aguda destes sistemas em substratos definidos (falhas puramente diastólica ou puramente sistólica) causa um tipo particular de apresentação clínica e patológica. Além disso, fatores externos modificáveis e não modificáveis poderia determinar um fenótipo particular. Circunstâncias ou imprevistos são as do meio ambiente, processos patológicos, a capacidade de adaptação ou incapacidade, processos de reação, a presença de elementos tóxicos, exacerbação fatores de risco não controlados, entre outros. Cada tipo de insuficiência cardíaca é o resultado de uma combinação de fatores que variam a partir de um determinado genótipo para o fenótipo, influenciados por estas novas circunstâncias que podem estar modulando este cenário. Avanços nos conceitos fisiopatológicos, sem dúvida, têm um grande impacto terapêutico.

Palavras chave: Insuficiência cardíaca - Genótipo - Fenótipo - Hemodinâmica - Neurohormonal - Inflamação

¿Qué queremos significar cuando decimos "continuum"?

Según Albert Einstein puede ejemplificarse así: "Tengo una mesa de mármol enfrente mío: apoyo mi dedo y veo que puedo ir de cualquier punto de la mesa a cualquier otro, pasando continuamente desde un punto al inmediatamente vecino, y puedo repetir el proceso un gran número de veces, pero sin ejecutar saltos. Entonces la superficie (el mármol) es un continuum."

Parecería sencillo interpretar que la caída de la fracción de eyección (FE) es un marcador de enfermedad cardíaca progresiva y que cada situación de mayor gravedad es la evolución de un estadio clínico anterior menos comprometido, es decir estaríamos frente a una misma enfermedad en diferentes tiempos evolutivos. Si consideramos a la insuficiencia cardíaca (IC) como un "continuum" deberemos aceptar que una situación clínica individual dentro de ese continuum no es independiente y existe solamente como punto de transición. Ese punto de transición no puede ser determinado ni medido, salvo en una aproximación.

Sin embargo, a pesar de que cada tipo de IC forma parte de ese continuum, parecería al mismo tiempo, que cada una de ellas es diferente. Podríamos pensar que esta individualidad dentro de un "todo" sería el resultado de nuevas circunstancias, que van modulando distintos fenotipos. Son circunstancias o eventualidades, las del medio ambiente, los procesos patológicos (hipertensión arterial -HTA-, enfermedad coronaria -EC-, miocardiopatías, etc.), la capacidad o discapacidad adaptativa, los procesos reactivos, la presencia de factores tóxicos, exacerbación no controlada de factores de riesgo (tales como la obesidad, las dietas inapropiadas, el sedentarismo, la edad). Todas estas circunstancias podrían explicar la idea de que cada tipo de IC no es simplemente un "punto de transición de un estado a otro".

La individualidad de cada una de las partes podría llegar a expresarse con diferencias fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas.

Insuficiencia cardíaca crónica: ¿Disfunción ventricular diastólica y/o sistólica?

Para algunos autores, subdividir a la IC en dos fenotipos no relacionados podría resultar una idea artificial. Este concepto avala que la FE en IC representa un "continuum unimodal" y que cualquier valor de corte de la misma que permita distinguir entre falla diastólica y sistólica es arbitrario e introduce sesgos en la selección de pacientes para estudios de IC¹. Otra consideración es que las anomalías diastólicas son las que más predicen síntomas de IC en pacientes con FE reducida². Por último, mediciones en el desempeño del músculo cardíaco regional en IC con FE preservada, han evidenciado una marcada depresión de la función sistólica³. Por lo expresado, la falla diastólica y la sistólica parecerían estar muy relacionadas entre sí; sin embargo, creemos que esta relación no significa necesariamente una pérdida de "identidad" de una con respecto a la otra.

La contraparte del continuum unimodal propone la idea de una distribución bimodal de la FE, indicando que hay dos poblaciones bien caracterizadas con fenotipos de estructura y de función ventricular distintos, correspondiendo a disfunciones sistólicas y diastólicas, es decir dos variantes fenotípicas de una misma enfermedad^{4,6}. Avalando esta idea, una reciente publicación demostró que en pacientes portadores de cardiopatía isquémica e hipertensiva y con IC crónica, la falla sistólica se caracterizó por ventrículos dilatados con una relación masa-volumen baja, y bajo espesor parietal. Este patrón geométrico corresponde a un remodelado excéntrico o hipertrofia excéntrica con replicación de sarcómeros en serie. En contraste, en las fallas diastólicas el tamaño de la cámara ventricular es normal, la relación masa-volumen y el espesor de la pared están incrementados, el patrón geométrico es remodelado concéntrico o hipertrofia concéntrica, con replicación de los sarcómeros en paralelo⁷⁻⁹. Estos conceptos definen, en ambos tipos de IC, diferencias estructurales y funcionales.

Además, resulta interesante que los miocitos cardíacos de cada una de ellas, también demuestran características distintivas, es así que en la falla diastólica los miocitos evidencian mayor diámetro, mayor tensión en reposo y mayor rigidez, probablemente relacionadas a una diferente expresión de la proteína contráctil titina a nivel del citoesqueleto; incluso difieren en componentes de la matriz extracelular y en la homeostasis del colágeno. Sin dudas son diferentes desde lo macro (ventrículos) a lo micro (nivel ultraestructural)^{10,11}. Esta estructura distinta se refleja en respuestas terapéuticas diferentes en cada uno de estos grupos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) demostraron un franco beneficio en pacientes con disfunción sistólica, no así en pacientes con FE preservada, ya que en este último grupo, no pudieron impactar en forma estadísticamente significativa en la sobrevida^{12,13}. Interpretamos que dentro del amplio rango de presentaciones clínicas entre pacientes con FE preservada y con deterioro de FE, cada tipo de IC tendría particularidades que le otorgan identidad propia.

Insuficiencia cardíaca aguda

Partiendo del concepto de fenotipos distintos en IC crónica, podríamos pensar que las IC agudas también comparten estas particularidades. De este modo diferentes fenotipos definirían procesos fisiopatológicos, formas clínicas de presentación y terapias que le son propias a cada tipo de falla cardíaca aguda.

Fenotipos clínicos

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología clasificó a las IC agudas en¹⁴: 1- falla cardíaca descompensada: *de novo* o crónica descompensada; 2- IC aguda hipertensiva; 3- edema agudo de pulmón (EAP); 4- *shock* cardiogénico (SC); 5- con volumen minuto (VM) elevado; 6- falla ventricular derecha. Esta clasificación se basa en conceptos fisiopatológicos, fenotipos clínicos y severidad de enfermedad al momento de la presentación.

Si consideramos una variable distintiva entre estos grupos, variable usada en la práctica diaria para guiar el manejo de estos pacientes, podríamos diferenciar tres tipos de falla cardíaca aguda:

1- IC hipertensiva

(*Falla cardíaca de novo o "falla vascular"*)

Los síntomas se desarrollan rápidamente y, en general, es un primer episodio de insuficiencia cardíaca. Podemos dividir a este grupo en aquellos que tienen riesgo pre existente de IC (por ejemplo: HTA, EC) sin evidencia de disfunción ventricular o anomalías estructurales previas, y aquellos pacientes con anomalías estructurales cardíacas pre existente (por ejemplo: FE reducida) aunque en la mayoría de los casos la FE está relativamente preservada¹⁵.

La presión arterial sistólica (PAS) está elevada y hay un incremento del tono simpático y de la activación neuro-

hormonal. Hay redistribución de fluidos de circulación sistémica a circulación pulmonar¹⁶⁻¹⁸. Por su inicio súbito, el paciente puede estar eurolémico o ligeramente hipervolémico. Se presentan con rales pulmonares y congestión en la radiografía, con mínima ganancia de peso y sin evidencia de congestión sistémica (ausencia de edemas).

La respuesta a la terapia es rápida. Generalmente, es una condición clínica del sexo femenino¹⁹.

2- IC aguda normotensiva

(*IC crónica descompensada*)

La PAS es normal. Hay empeoramiento gradual de los síntomas (días), retención hídrica, congestión sistémica más que pulmonar y presión capilar pulmonar (PCP) crónicamente elevada (+++). Los estertores pulmonares pueden faltar, y en la radiografía de tórax se aprecia congestión leve o ausencia de la misma. Hay aumento del peso corporal e importantes edemas periféricos. La FE del ventrículo izquierdo (VI) es menor al 40%. El comportamiento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) es variable y puede presentar valores normales o bajos. La respuesta al tratamiento es parcial, persistiendo la congestión sistémica a pesar de la mejoría sintomática inicial. En esta población de pacientes, la mayoría de las veces, están elevadas las presiones de llenado del VI; sin embargo, en muchos de ellos la congestión clínica es silente, no siendo reconocida hasta generar una hospitalización. Este escenario podría denominarse "congestión hemodinámica" -etapa preclínica- en oposición a la "congestión clínica" que es más tardía y evidenciada por signos y síntomas de congestión cardiopulmonar y/o sistémica. La resolución clínica puede ocurrir con persistencia de la congestión hemodinámica. En general, la combinación de signos y síntomas clínicos, no sólo es tardía, sino que en el caso de los signos, posee solamente un 58% de sensibilidad para detectar presiones de llenado elevadas^{19,20}.

3- ICA hipotensiva

(*IC avanzada - shock cardiogénico*)

Un pequeño porcentaje de pacientes se presenta con *IC avanzada* que para algunos es el estadio final de una IC crónica; creemos que esta patología tiene su propio fenotipo como veremos más adelante. Un grupo diferente es el de los pacientes hipotensos, hipoperfundidos, en *shock cardiogénico* cuyos nuevos paradigmas clínicos y fisiopatológicos han modificado concepto tradicionales de esta patología^{16,21,22}.

Fenotipos fisiopatológicos de IC aguda La influencia de distintos sustratos ventriculares

1- IC hipertensivas -fallas cardíacas

de novo- fallas vasculares

Sustrato ventricular: fenotipo FE preservada

Se observó en estos pacientes, por monitoreo invasivo, que previo a una descompensación cardíaca registran un

incremento de las RVS que parecería preceder al evento clínico. Este evento hemodinámico lleva a un "desacople" entre un rápido incremento de la postcarga y un empeoramiento del desempeño sistólico, resultando en aumento agudo de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI) y descenso del gasto cardíaco (GC). Este modelo hemodinámico puede explicar la presencia de congestión pulmonar a pesar de una discreta retención de líquido circulante.

La discordancia entre postcarga y contractilidad reducida, puede llevar a redistribución de sangre de la periferia al circuito pulmonar, ocasionando un aumento de la presión venosa pulmonar que se habrá de transferir retrógradamente a los alveolos, originando edema agudo de pulmón. El cuadro descrito es el responsable de congestión e hipoperfusión periférica, síntomas principales de la falla aguda^{23,24}.

Las causas del aumento agudo de las RVS podría explicarse, ya sea por una mayor rigidez arterial producto del aumento de edad, o por *gatillos inflamatorios* que desencadenan los mencionados cambios hemodinámicos. Siguiendo la *teoría inflamatoria*, una posible "*endotelitis aguda*" (interacción de disfunción endotelial y sobrecarga de fluidos) a punto de partida de un insulto inflamatorio (estímulos bioquímicos y/o biomecánicos) podría explicar el inicio o empeoramiento de una "*endotelitis sistémica*" consecutiva a un aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial que favorecería una centralización de volumen sanguíneo, fundamentalmente por constricción de venas de capacitancias (visión vasculocéntrica como complemento de la cardiocéntrica). La congestión resultante genera *mayor congestión* por distintos mecanismos, llevando a un círculo vicioso con progresivo empeoramiento vascular, cardíaco y renal. La respuesta inflamatoria podría determinar un cambio en el fenotipo de la IC a una falla de tipo diastólica, caída de la contractilidad, presencia de patrones congestivos explicados no sólo por cambios neurohormonales y hemodinámicos, sino también inflamatorios, que llevan a una alteración de la permeabilidad vascular pulmonar y al EAP²⁵⁻²⁹.

2- Fenotipo de IC normotensiva o hipotensiva con o sin hipoperfusión - falla miocárdica **Sustrato ventricular: fenotipo disfunción sistólica**

a- IC avanzada

Disfunción sistólica crónica. Cambios hemodinámicos, neurohormonales e inflamatorios crónicos

El ADHERE LM es un registro observacional que fue realizado para determinar las características y evolución de pacientes con IC crónica severa en estadio D (*American College of Cardiology/American Heart Association -ACC/AHA-*)³⁰, es decir pacientes con síntomas persistentes y alto riesgo de hospitalización a pesar de terapia médica máxima. El objetivo primario de esta evaluación fue describir las características, tratamiento y evolución de estos pacientes. El objetivo secundario fue analizar si estas ca-

racterísticas eran diferentes de otras poblaciones de IC²⁴⁻³¹. Como fuente primaria de información de las características generales de otras fallas cardíacas agudas y a fin de realizar un análisis comparativo, se usaron los datos del ADHERE CM y como fuente secundaria de información, los datos publicados del registro OPTIMIZE-HF^{32,33}. Luego de este análisis comparativo, se concluyó que los pacientes con IC avanzada son predominantemente de sexo masculino, más jóvenes aunque más enfermos, dislipidémicos con enfermedad arterial coronaria y con mayor incidencia de enfermedades concomitantes: diabetes (DBT) y síndrome cardio-renal asociado (aunque menos probable que se sometan a diálisis). Mucho de ellos fueron tratados con marcapasos permanente o cardiodesfibriladores implantables (CDI).

En general, la PAS y la FC fueron más bajas y se registró mayor incidencias de arritmias (auriculares y ventriculares). La disfunción ventricular izquierda fue mucho más severa en este grupo aunque los niveles de BNP y el grado de disfunción renal parecerían ser similares a los otros grupos analizados. La alta incidencia de etiología isquémica e infartos previos podrían explicar el mayor grado de disfunción ventricular que presentan así como el mayor uso de CDI registrado³²⁻³⁴.

La presencia de fatiga es común, siendo menos frecuente la disnea y el edema periférico.

En el examen físico, hubo menor evidencia de sobrecarga de volumen. Un 93% de estos pacientes recibía diuréticos orales tanto previamente como al momento de entrar en el registro, comparado con sólo el 43% de otros pacientes con IC aguda. Hubo un 73% de pacientes avanzados que en los 6 meses previos recibieron además diuréticos endovenosos (IV). Es llamativo que a pesar de la alta tasa de uso de esta terapia, la medicación no resultó efectiva en calmar los síntomas ni en reducir hospitalizaciones. Este hecho debe hacernos revalorizar la terapia *no diurética*, ya que podría resultar igual o incluso más útil que la terapia diurética en el manejo de estos pacientes³⁴.

Es un interrogante si la forma predominante de presentación clínica: fatiga más que disnea y edema, es el resultado de la intervención terapéutica con diuréticos o simplemente refleja una característica fisiopatológica distintiva de esta población. Otro hecho llamativo es que si consideramos a esta patología como el estado evolutivo de una enfermedad menos grave, la población analizada resulte ser más joven.

En cuanto a terapias implementadas, debemos aceptar que aquellas que fueron útiles en otras IC menos graves, probablemente no apliquen en esta población. Un ejemplo de esta situación es el uso de CDI que reduce el riesgo de muerte súbita en pacientes con IC^{35,36}. En este registro, estos dispositivos fueron ampliamente usados, sin embargo no demostraron un beneficio en sobrevida³⁴. Cabe aclarar que en la mayoría de los estudios con CDI los pacientes en clase funcional (CF) IV de la *New York Heart Association* (NYHA) fueron excluidos y en otros, estos pacientes representaron sólo el 5% de la población de estudio³⁵⁻³⁷.

Debemos reconocer que en la IC avanzada, la FE no es el único dato a considerar cuando decidimos colocar un CDI. Debemos evaluar el perfil de riesgo de la IC, ya que si la enfermedad cardíaca está muy avanzada, la muerte hemodinámica podría anticiparse a la muerte súbita. Otra consideración, es la coexistencia de comorbilidades, que potencialmente disminuirían la expectativa de vida a menos de 1 año.

La mortalidad global de esta población es elevada, se estima una sobrevida anual de 71,9%. En este registro el trasplante cardíaco fue poco común y no parecería ser una solución viable para el manejo a largo término de estos pacientes. Si bien la mayoría de las muertes se atribuye a falla de bomba, un 25,4% de muertes fue debida a causas no cardíacas, predominante falla renal y sepsis³⁴.

Como vimos, estamos ante una situación clínica de elevada mortalidad y morbilidad, con limitaciones en la implementación de terapias e intervenciones de probado beneficio en otros pacientes con IC, pero que lamentablemente no son aplicables en esta población.

Sin dudas, toda una encrucijada a enfrentar y resolver. Futuras investigaciones son esenciales a fin de maximizar la eficacia terapéutica y mejorar la evolución de estos pacientes.

b- Shock cardiogénico

Disfunción sistólica aguda. Cambios hemodinámicos, neurohormonales e inflamatorios agudos

El *shock* cardiogénico ocurre en el 5% al 8% de pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST. Es un cuadro clínico que se caracteriza por hipoperfusión de órganos blancos (extremidades frías, descenso del ritmo diurético y/o alteración del estado mental), debido a una insuficiencia cardíaca. Se presenta con hipotensión persistente, índice cardíaco reducido y presiones de lleno normales o elevadas, diagnosticada clínicamente o con el uso de monitoreo hemodinámico o ecocardiografía Doppler. Las anormalidades hemodinámicas abarcan un amplio espectro clínico desde un estado de hipoperfusión leve a un *shock* cardiogénico grave.

A punto de partida de un IAM, la injuria miocárdica causa disfunción sistólica y diastólica. El descenso del GC genera una hipoperfusión sistémica y coronaria, lo que exacerba la isquemia y causa muerte celular en los bordes de la zona del infarto y en zonas remotas del miocardio; además, el flujo coronario puede estar comprometido por aterosclerosis de otros vasos, distintos a la arteria relacionada al evento índice. La caída del VM estimula al sistema nervioso simpático, que si bien incrementa la contractilidad y el flujo sanguíneo periférico, al mismo tiempo aumenta la demanda miocárdica de oxígeno y genera efectos proarrítmicos y miocardiotoxicos.

El papel de las catecolaminas es el de provocar vasoconstricción y redistribución del flujo, o sea que ante una disminución del contenido (caída del VM) propone una adecuación del continente. Pero sucede que coexisten o se activan fenómenos inflamatorios (tal como producción de

lipopolisacáridos) que limitan esa respuesta y contribuyen a mayor disfunción cardiocirculatoria. La inflamación puede ejercer un rol protagónico o constituir meramente un epifenómeno en el escenario clínico³⁸.

Nuevos paradigmas. Actualmente, sabemos que un severo empeoramiento de la contractilidad no genera necesariamente un estado de SC, pero como contrapartida, una FE moderadamente deprimida puede estar presente en un paciente en SC. El promedio de FE en los pacientes del estudio SHOCK (*SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock*) fue del 30%, este valor es comparable con la FE de pacientes evaluados en estudios post IAM, con o sin IC y que eran generalmente ambulatorios, demostrando que el valor de FE no es necesariamente un predictor de mala evolución^{38,39}.

Avalando este concepto, existe un 45% de pacientes que no sobrevive a un SC y muere con un índice cardíaco mayor a 2,2 L/min/m². De los pacientes que sobreviven al evento agudo, muchos presentan la misma evolución clínica que otros pacientes que nunca tuvieron SC (CF I de la NYHA), indicando que el daño del miocardio no fue tan severo como podría suponerse⁴⁰.

A pesar de estos datos, la FE sigue siendo un marcador pronóstico; sin embargo, es de notar que aproximadamente la mitad de todos los pacientes en SC tienen un VI relativamente normal; esto nos habla de una falla en los mecanismos de adaptación para mantener un VM adecuado en la etapa temprana post IAM. En la faz crónica, podría ocurrir dilatación ventricular progresiva (remodelación), considerada también como una respuesta de mala adaptación. En algunos pacientes, el aumento de las RVS no es efectivo en preservar el GC, incluso se han observado comportamientos hemodinámicos variables de las RVS (elevadas, normales o bajas), lo que se contrapone al concepto tradicional de que en el SC el índice cardíaco es bajo y las RVS siempre elevadas. No podemos descartar que este hallazgo se relacione de alguna manera con un *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* causado por el mismo infarto, que sugiere una inapropiada vasodilatación como parte de este síndrome^{38,40}. Esta activación inflamatoria genera además un empeoramiento en la perfusión del tracto intestinal, favoreciendo la traslocación bacteriana y una eventual sepsis.

El escenario descrito que interrelaciona el comportamiento de las RVS con un *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* parecería ser protagonista de otros cuadros clínicos e incluso etapa terminal de algunas IC avanzadas, isquémicas y no isquémicas. La vasodilatación y la hipotensión resultantes son debidas a una falla en la contracción del músculo liso vascular; varios mecanismos fueron propuestos, incluyendo la muerte celular secundaria a una hipotensión prolongada, inadecuada extracción tisular de oxígeno e incremento de prostaglandinas vasodilatadoras. Tres mecanismos han sido implicados en este síndrome: activación de canales de K-ATP sensibles en la superficie de las CML vasculares, activación de la síntesis del óxido nítrico inducible y deficiencia de la

hormona vasopresina⁴¹.

Debemos recordar que, si bien el mantenimiento de una presión arterial en rango adecuado es un determinante de evolución favorable, es finalmente la presencia de una perfusión miocárdica óptima la que parecería definir el pronóstico de estos pacientes. La microcirculación cobra vital interés en los pacientes en SC. El concepto de *funcionalidad capilar* merece mayores estudios⁴¹.

Conclusión

Los diferentes fenotipos de IC no son sólo el resultado del interjuego: hemodinamia, neurohormona e inflamación; sino, que la activación aguda o crónica de estos sistemas sobre sustratos definidos (fallas puramente sistólicas o puramente diastólicas) determinan un tipo particular de presentación clínica y fisiopatología. Incluso los diferentes tipos de presentación de IC desde FE normal a muy bajas, no ocurren en un mismo porcentaje en diferentes tipos de pacientes. La falla cardíaca con FE preservada o leve deterioro, es más frecuente en mujeres hipertensas y diabéticas³. Del mismo modo, la falla cardíaca avanzada (estadio D ACC/AHA) se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino, más jóvenes que otros pacientes con IC crónica, aunque más enfermos que ellos, dislipidémicos con enfermedad arterial coronaria y mayor incidencia de comorbilidades: diabetes y síndrome cardio-renal asociado³⁴. Entonces aceptamos que factores externos modificables (DBT-HTA-sedentarismo-síndrome metabólico) y no modificables (edad-sexo) podrían determinar un fenotipo en particular.

Es evidente que la IC es un *continuum* por definición, pero cada tipo de IC es el resultado de la suma de factores que van desde un genotipo a un fenotipo determinado, influenciados por aquellas nuevas circunstancias que podrían ir modulando este escenario. Es interesante la idea de que el fenotipo resultante esté designado genéticamente; dicho de otra forma, el fenotipo es una expresión de un genotipo determinado.

Estos conceptos fisiopatológicos tendrán un gran impacto terapéutico; será nuestro objetivo implementar una "terapia ajustada" y esta vez, más que hablar de ajustes a variables clínicas o hemodinámicas, seremos ambiciosos y nos referiremos a una "terapia hecha a medida" de un determinado genotipo.

El hombre es un ser que se encuentra inmerso, sumergido en una circunstancia (o naturaleza), la cual le presenta distintas concepciones de su estado físico y mental. El pensamiento de Ortega y Gasset: "Soy yo y mi circunstancia" pareciera cumplirse inexorablemente.

Referencias bibliográficas

1. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49;3:153-156.

2. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004;109:972-977.

3. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias? *Progress in Cardiovascular Disease* 2007;49;4:275-283.

4. Gaasch WH, Delorey DE, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:459-462.

5. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-269.

6. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-777.

7. Gaasch WH, Delorey DE, Kueffer FJ, Zile MR. Distribution of left ventricular ejection fraction in patients with ischemic and hypertensive heart disease and chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2009;104:1413-1415.

8. Gaasch WH, Delorey DE, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:459-462.

9. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:2306-2312.

10. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-1973.

11. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007;87:1285-1342.

12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-781.

13. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajdam M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-2466.

14. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K. Authors/Task Force Members. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *ESC Guidelines. Eur Heart J* 2005;26:384-416.

15. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46: e1-82.

16. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, et al. International working group on acute heart failure syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958-3968.

17. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, Porcu M. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J* 2006;27:1207-1215.

18. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1510-1518.

19. De Luca L, Fonarow GC, Adams KF, Mebazaa A, Tavazzi L, Swedberg K, Gheorghide M. Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic target for therapy. *Heart Fail Rev* 2007;12:97-104.

20. Lobo Marquez L. Nuevos Paradigmas sobre temas congestivos en insuficiencia cardíaca aguda. *Insuf Card* 2009;4;3:136-141.
21. Zannad F, Mebazza A, Juillieri Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, Rouge P, Blin P, Barlet MH, Paolozzi L, et al, for the EFICA investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697-705.
22. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:S21-S30.
23. Cotter G, Felker M, Kirkwood, Adams F, Milo Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure-Is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008;155:9-18.
24. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-216.
25. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:443-51.
26. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN.: Acute heart failure as "acute endothelitis" - Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008;10:170-75.
27. Muller C, Laule-Kilian K, Chirst A. Inflammation and long term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J* 2006;151:845-50.
28. Felker G, Cotter G. Unraveling the pathophysiology of acute heart failure: An inflammatory proposal. *Am Heart J* 2006;151:765-767.
29. De la Serna F, Lobo Marquez L. Insuficiencia cardíaca crónica. De la Serna F. Síndromes agudos de IC. Síndrome cardiorenal. Anemia. 2009;12:345-367 (online www.fac.org.ar)
30. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guideline for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
31. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80
32. Gheorghiadu M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcome in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217-26
33. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE HF). *Am Heart J* 2007;153:82:e1-e11.
34. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of "Stage D" heart failure: Insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J* 2008;155:341-9.
35. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
36. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-2158.
37. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
38. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock. Current Concepts and Improving Outcome. *Circulation* 2008;117:686-697.
39. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, et al, for the SHOCK investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
40. Den Uil CA, Lagrand WK, Valk SD, Spronk PE, Simoons ML. Management of cardiogenic shock: focus on tissue perfusion. *Curr Probl Cardiol* 2009;34:330-349.
41. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:8:588-595.