INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA. LA PARADOJA DE LA REGENERACIÓN MIOCÁRDICA.

Dr. Rafael Porcile

Director científico del Centro de Investigación y Prevención de Enfermedades Cardiovasculares. CIPREC.

Director del departamento de cardiología de la Universidad Abierta Interamericana. UAI.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp o HFpEF) representa uno de los mayores desafíos contemporáneos de la cardiología. Durante muchos años se consideró que una fracción de eyección ventricular izquierda normal implicaba una función cardíaca esencialmente conservada. Sin embargo, esta interpretación resulta insuficiente. El corazón puede mantener una fracción de eyección aparentemente normal y, simultáneamente, presentar alteraciones importantes de la relajación, del llenado ventricular, de la distensibilidad, de la reserva contráctil y de la interacción ventrículo-vascular.

La definición contemporánea de insuficiencia cardíaca enfatiza que se trata de un síndrome clínico producido por una alteración estructural o funcional cardíaca que genera reducción del gasto cardíaco y/o aumento de las presiones intracardíacas, tanto en reposo como durante el estrés. En este contexto, la ICFEp puede entenderse fundamentalmente como un síndrome de congestión retrógrada y alteración del volumen minuto, aun cuando la contracción ventricular expresada mediante la fracción de eyección parezca preservada.

La fracción de eyección se calcula como:

FEY = (VFD - VFS) / VFD = VS / VFD

Por lo tanto, una fracción de eyección conservada no significa necesariamente que el volumen sistólico sea normal. En la ICFEp puede disminuir el volumen de descarga sistólica y, simultáneamente, reducirse el volumen de fin de diástole. Como consecuencia, la relación entre ambos permanece relativamente conservada. El resultado clínico es un corazón que puede expulsar un porcentaje aparentemente normal de un volumen ventricular reducido.La adaptación celular puede adoptar diferentes formas. La atrofia implica disminución del tamaño celular; la hipertrofia, aumento del tamaño celular; la hiperplasia, aumento del número de células; y la metaplasia, modificación del tipo celular. En el corazón adulto predomina la hipertrofia como mecanismo adaptativo frente a sobrecargas crónicas. La sobrecarga de volumen tiende a producir hipertrofia en serie, con dilatación ventricular progresiva, que puede evolucionar hacia miocardiopatía dilatada y disminución de la fracción de eyección, característica de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Por el contrario, la sobrecarga crónica de presión favorece la hipertrofia en paralelo. El incremento del espesor parietal puede permitir mantener inicialmente la tensión parietal y la fracción de eyección. Sin embargo, el precio de esta adaptación es la reducción de la distensibilidad ventricular y la aparición de disfunción diastólica. De esta manera, un corazón puede conservar una FEY aparentemente normal y, al mismo tiempo, desarrollar una alteración profunda de su capacidad para recibir sangre a bajas presiones.

La paradoja de la regeneración miocárdica

El corazón adulto posee una capacidad limitada de renovación celular. Los estudios basados en marcadores de carbono-14 demostraron que los cardiomiocitos pueden presentar cierto recambio durante la vida adulta, aunque esta capacidad disminuye progresivamente con la edad. Esta limitada capacidad regenerativa tiene una enorme importancia fisiopatológica. Después de una lesión miocárdica, especialmente tras un

infarto, la pérdida de cardiomiocitos no puede ser compensada de manera suficiente mediante proliferación celular. En consecuencia, la reparación tisular se orienta hacia la formación de fibrosis y el remodelado ventricular.El equilibrio entre regeneración, inflamación y fibrosis constituye, por lo tanto, un componente esencial de la evolución de la enfermedad cardiovascular. Las líneas actuales de investigación incluyen células progenitoras, terapia génica y modulación de vías relacionadas con la proliferación celular, entre ellas Hippo-YAP y diferentes microARN.Uno de los elementos fundamentales para comprender la fisiopatología de la ICFEp es la proteína titina. Se trata de una proteína de enorme tamaño codificada por el gen TTN, que participa de manera fundamental en la elasticidad pasiva del músculo cardíaco.

Las isoformas de titina presentan diferentes propiedades mecánicas. La isoforma N2BA es relativamente más larga y flexible, mientras que N2B es más corta y rígida. En el miocardio adulto normal existe una combinación de ambas isoformas.En la ICFEp se ha descrito un desplazamiento hacia propiedades más rígidas de la titina, junto con alteraciones de su fosforilación. Las modificaciones postraduccionales de la proteína pueden cambiar significativamente la tensión pasiva del cardiomiocito.La rigidez de la titina se suma a otros mecanismos estructurales, como la fibrosis intersticial y el aumento del colágeno, generando un ventrículo con menor capacidad de distensión. En términos hemodinámicos, esto significa que pequeños incrementos del volumen ventricular pueden producir grandes aumentos de la presión telediastólica.

Este fenómeno explica una característica fundamental de la ICFEp: más presión a igual volumen. El paciente puede presentar síntomas de congestión pulmonar y sistémica aunque la fracción de eyección permanezca conservada.

La inflamación ocupa una posición central en la fisiopatología contemporánea de la ICFEp. El material presentado plantea tres grandes formas de inflamación: inflamación estéril, inflamación asociada a factores de riesgo metabólicos e inflamación no estéril.

La ICFEp suele aparecer en un contexto caracterizado por hipertensión arterial, obesidad,

diabetes, envejecimiento, enfermedad renal, sedentarismo y enfermedad vascular. Estos factores favorecen un estado inflamatorio sistémico y alteraciones endoteliales. La disfunción endotelial puede preceder a la progresión de la ICFEp. La alteración de la señalización vascular, el estrés oxidativo y la inflamación afectan la microcirculación coronaria y el intercambio de señales entre endotelio, cardiomiocitos y fibroblastos.

El resultado es una combinación de hipertrofia, alteración de la relajación, fibrosis, modificación de la titina y deterioro de la reserva funcional. De esta forma, la ICFEp debe considerarse no simplemente como una enfermedad aislada del ventrículo izquierdo, sino como un síndrome sistémico cardiovascular.

TGF-β y fibrosis miocárdica

El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) participa activamente en la reparación tisular y en la fibrosis. Después de una lesión miocárdica, la activación de esta vía induce la transformación de fibroblastos en miofibroblastos y favorece la síntesis de colágeno tipo I y III.En la fase inicial de una lesión, esta respuesta puede ser beneficiosa porque contribuye a limitar el daño. Sin embargo, una activación persistente genera un ambiente profibrótico que favorece el aumento de la rigidez ventricular.TGF-β también presenta efectos antiproliferativos sobre los cardiomiocitos adultos y puede limitar la capacidad de las células progenitoras cardíacas para diferenciarse hacia cardiomiocitos. Por lo tanto, el equilibrio entre reparación y regeneración resulta crítico.

La modulación de esta vía constituye un área experimental de investigación. Se han estudiado anticuerpos monoclonales, receptores solubles, inhibidores de las vías de señalización intracelular y estrategias génicas o basadas en ARN. Sin embargo, estas aproximaciones no deben confundirse con tratamientos clínicos establecidos para la ICFEp.

Neuregulina-1, receptores ErbB y señalización cardíaca

La neuregulina-1 (NRG-1) y los receptores ErbB participan en diferentes procesos de desarrollo y mantenimiento cardiovascular. En el contexto de la disfunción miocárdica, las alteraciones de esta vía pueden relacionarse con remodelado, hipertrofia y fibrosis. La disminución de la biodisponibilidad de NRG-1 en un entorno de disfunción endotelial e inflamación podría contribuir a la pérdida de mecanismos cardioprotectores. Experimentalmente, la señalización NRG-1/ErbB se ha relacionado con la respuesta contráctil, la modulación de la hipertrofia y mecanismos antifibróticos.Estos mecanismos representan un área de investigación traslacional particularmente interesante, ya que vinculan el endotelio, el cardiomiocito y el intersticio miocárdico.

ST2 e interacción IL-33

ST2 constituye otro biomarcador relacionado con el estrés miocárdico y la fibrosis. Es producido en respuesta al estrés mecánico y participa en la interacción entre las señales de daño y los mecanismos de protección cardiovascular.El receptor soluble sST2 puede unirse a IL-33 y disminuir su disponibilidad biológica. La pérdida de esta señalización protectora favorece un ambiente asociado con fibrosis y rigidez miocárdica. La concentración elevada de sST2 se ha relacionado con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad en diferentes poblaciones con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la ausencia de terapias dirigidas específicamente contra sST2 limita por el momento su utilización fundamentalmente como marcador de riesgo y herramienta de estratificación.

La dinámica ventricular en la ICFEp

La pregunta central es: ¿cómo puede existir insuficiencia cardíaca cuando el corazón parece contraerse normalmente?La respuesta está en que la función cardíaca no depende exclusivamente de la eyección. La función ventricular incluye contracción, relajación, llenado, interacción ventricular, acoplamiento ventrículo-arterial y capacidad de aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio.

En la ICFEp el ventrículo puede presentar:

- relajación enlentecida
- aumento de la rigidez pasiva
- reducción del volumen de llenado
- aumento de las presiones de llenado
- disminución del volumen sistólico
- deterioro de la reserva contráctil
- incompetencia cronotrópica.

Por ello, la expresión "fracción de eyección preservada" puede resultar engañosa si se interpreta como sinónimo de función cardíaca normal.La incompetencia cronotrópica constituye otro componente importante. El corazón enfermo puede ser incapaz de aumentar adecuadamente la frecuencia cardíaca durante el ejercicio. Si además existe una reserva sistólica limitada y un ventrículo rígido, el incremento del gasto cardíaco requerido durante el esfuerzo resulta insuficiente.El paciente desarrolla entonces disnea y fatiga, particularmente durante la actividad física, aun cuando los parámetros de función sistólica obtenidos en reposo parezcan normales.

Diagnóstico y caracterización fenotípica

La evaluación de la ICFEp requiere integrar información clínica, electrocardiográfica, ecocardiográfica, hemodinámica y, en determinados pacientes, de resonancia magnética cardíaca. El mapeo T1 y T2 mediante resonancia magnética permite caracterizar el tejido miocárdico y aportar información sobre fibrosis intersticial e inflamación. Estos parámetros pueden contribuir tanto al diagnóstico como a la estratificación pronóstica.

La heterogeneidad de la ICFEp ha impulsado el desarrollo de estrategias de fenotipificación. El análisis de múltiples variables clínicas, bioquímicas y de imágenes permite reconocer diferentes perfiles de pacientes.Uno de los enfoques de phenomapping identificó fenogrupos con características diferenciadas. Un grupo corresponde a pacientes relativamente jóvenes, con concentraciones menores de BNP e hipertrofia ventricular más leve. Otro se caracteriza por obesidad, congestión, hipertensión pulmonar

y aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Un tercer fenotipo incluye pacientes de mayor edad, con BNP elevado y mayor frecuencia de insuficiencia renal, asociado con peor pronóstico.Esta heterogeneidad demuestra que la ICFEp no constituye una enfermedad única, sino un síndrome compuesto por múltiples mecanismos fisiopatológicos.

Importancia de las comorbilidades

La obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad renal y la fibrilación auricular desempeñan un papel central en la expresión clínica de la ICFEp. La hipertensión favorece la hipertrofia ventricular y el aumento de la rigidez. La obesidad y la diabetes contribuyen a la inflamación sistémica y disfunción endotelial. La enfermedad renal amplifica las alteraciones hemodinámicas y metabólicas. La fibrilación auricular elimina la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular y puede agravar significativamente la elevación de las presiones intracardíacas. Por lo tanto, la ICFEp debe abordarse desde una perspectiva integral. El tratamiento de la enfermedad no puede limitarse a modificar una variable ventricular aislada, sino que debe considerar el conjunto de mecanismos que determinan el fenotipo clínico.

Pronóstico y evolución

La ICFEp no debe considerarse una forma leve de insuficiencia cardíaca. Aunque algunos pacientes pueden presentar una mortalidad inicial aparentemente menor que aquellos con fracción de eyección reducida, la evolución a largo plazo puede ser igualmente desfavorable.La carga de hospitalizaciones es elevada y aumenta progresivamente a medida que se acumulan comorbilidades, hipertensión pulmonar, enfermedad renal y fragilidad.La evolución clínica está determinada no solamente por la función ventricular izquierda, sino también por el compromiso del ventrículo derecho, la circulación pulmonar, el sistema vascular y los órganos extracardíacos.

Hacia una nueva concepción de la ICFEp

La ICFEp representa un cambio de paradigma en la comprensión de la insuficiencia cardíaca. La fracción de eyección es una variable útil, pero no puede ser considerada una medida global de la función cardíaca.El corazón puede contraerse aparentemente bien y, sin embargo, ser incapaz de relajarse adecuadamente, recibir suficiente sangre, mantener un volumen sistólico apropiado o incrementar el gasto durante el ejercicio. La fisiopatología integra hipertrofia, rigidez de titina, fibrosis, inflamación, disfunción endotelial, alteraciones de la señalización molecular, incompetencia cronotrópica y cambios en la interacción cardiopulmonar.

El futuro de la investigación probablemente estará orientado hacia una medicina más fenotípica y mecanística. La identificación de subgrupos biológicos permitirá seleccionar tratamientos según el mecanismo predominante y no solamente según la fracción de eyección. La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es un síndrome complejo en el que la preservación de la FEY no implica normalidad de la función cardíaca. La alteración fundamental puede residir en la relajación, la distensibilidad, el llenado, el volumen sistólico y la capacidad de aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio.La hipertrofia en paralelo, la alteración de la titina, la fibrosis mediada por TGFβ, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial y la alteración de vías como NRG1/ErbB y ST2 contribuyen a transformar el corazón en una estructura rígida y funcionalmente limitada.El concepto central es, por lo tanto, que una fracción de eyección preservada no equivale a una función cardíaca preservada. La ICFEp exige comprender la interacción entre cardiomiocitos, matriz extracelular, endotelio, circulación pulmonar y factores metabólicos y sistémicos.La caracterización fenotípica y molecular constituye uno de los principales caminos para mejorar el diagnóstico, la estratificación pronóstica y el tratamiento. La investigación futura deberá avanzar desde una clasificación basada exclusivamente en la FEY hacia una medicina de precisión capaz de identificar qué mecanismos predominan en cada paciente y cuáles son susceptibles de intervención.