

## ALGUNOS FACTORES FISIOPATOLOGICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA \*

por el doctor

PEDRO SCHWARTZMANN T.

La disminución del riego sanguíneo que acontece en la insuficiencia circulatoria congestiva, se deja sentir sobre órganos fundamentales por su capacidad de reserva metabólica.

Normalmente la actividad cardíaca depende de un adecuado suministro de oxígeno, glicógeno, fosfato de creatina, adenil pirofosfato, coenzimas y de otros elementos que pueden participar en la transformación de energía a nivel del miocardio.

Tiene gran importancia el hecho que la utilización del oxígeno en los tejidos no se verifica por la combinación directa de las sustancias orgánicas con el oxígeno molecular. La producción de energía para la contracción muscular, se establece por medio de la intervención de complejos sistemas de óxido reducción, a través de una cadena de elementos muchos de ellos enzimáticos. En esta forma es comprensible que además de las alteraciones a que conduce la falta de oxígeno, estados similares pueden ser causados también, por falta de alguno de estos elementos de acción muchas veces catalítica, o de un substrato adecuado proveniente de la sangre. Depende, pues, de la existencia o no de algunas de estas condiciones el que los procesos sean de tipo aeróbico o anaeróbico. En el primer caso, por ej.: en presencia de una suficiente capacidad de oxígeno la difosfopiridina nucleótido, coenzima I que actúa en esta reacción puede ser reoxidada por medio de citocromo y en el segundo caso, en ausencia de una concentración adecuada de oxígeno la reoxidación se efectuaría por el sistema anaeróbico del lactato piruvato.

Por tal causa el estado de los órganos depende de la duración e intensidad del trastorno circulatorio, que con sus medios sirven de reserva metabólica y enzimática, pudiendo adaptarse debidamente o no a las condiciones ya indicadas influyendo a la vez en el

\* Cátedra extraordinaria de Fisiopatología. Prof. José Donoso. Universidad de Chile. — Trabajo presentado a la sesión del 15 de Diciembre de 1950 de la Sociedad de Cardiología de Santiago.

resto del organismo y en especial sobre el corazón, de suyo muy sensible a la reducción de oxígeno, elemento fundamental para el mejor aprovechamiento y reconversión de muchas materias que intervienen en la producción de energía necesaria a la contracción del músculo cardíaco.

La valorización del significado que encierran los procesos tisulares como equivalentes bioquímicos capaces de desarrollar alteraciones de la dinámica circulatoria, se puede verificar en clínica con relativa frecuencia. La observación de signos de descompensación cardíaca coexistiendo muchas veces con procesos de cirrosis hepática, beri-beri, diversos cuadros carenciales, con las enfermedades metabólicas avanzadas, con la amiloidosis, la hemocromatosis y otras, llaman la atención sobre este punto puesto que en la mayoría de estas afecciones se encuentra un grave compromiso hepato-tisular que afecta la esfera metabólica más importante del organismo y, como es obvio, también está estrechamente relacionado con el metabolismo acuoso.

Dada la importancia que adquiere la retención de sal y agua en la insuficiencia cardíaca, se hace necesario apreciar debidamente la ingerencia de los órganos encargados de la regulación de los líquidos en el organismo. En relación con este problema y buscando una explicación de la dinámica de los líquidos en la insuficiencia cardíaca, Warren y Stead<sup>1</sup> hacen un importante análisis de este cuadro dejando establecido que la disminución del débito cardíaco se acompaña de una marcada reducción de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo<sup>2, 3</sup>.

Reconocida, entonces, la importancia del riñón, por cuyo intermedio se inicia la cadena de modificaciones que conducen a la manifestación de la insuficiencia cardíaca, es preciso considerar que la complejidad de los fenómenos que comandan el balance acuoso hace posible la interferencia además de factores extrarrenales hormonales originados en diversos tejidos del organismo que influyen la reabsorción tubular.

El propósito de este trabajo, fué buscar algunas sustancias que producidas por cambios en el metabolismo tisular, especialmente secundario a la anoxia, actuaran por medio de mecanismos de interacción sobre el proceso descompensatorio, y a modo de índice, sirvieran para apreciar las correlaciones difíciles de demos-

trar, ya sea por la observación clínica o por medio de pruebas funcionales.

Para lograr este objetivo fué necesario valerse de un nuevo sistema vasotrópico<sup>4</sup> que consiste en un principio hepático vasodpresor, VDM, y uno renal vasoexcitador, VEM, cuyo efecto vascular aparece como un mecanismo regulador homeostático. Yá que estos elementos se producen en el hígado y en el riñón in vivo, respectivamente, por reducción parcial de la circulación o por isquemia in vitro, en condiciones de hipoxia.

La presente investigación que analiza algunos factores extracardíacos en los fenómenos de descompensación, fué iniciada el año 1947, valiéndose de la comprobación de elementos vasoactivos, y del empleo de muestras de sangre provenientes de enfermos de insuficiencia cardíaca.

La prueba de la existencia de este sistema homeostático circulatorio sólo se había obtenido hasta entonces, en el shock hemorrágico y traumático.

#### METODO

Para las experiencias de determinación de principios vasoactivos en la sangre, se utilizó la técnica del meso-apéndice de la rata de Sweifach y Chambers.<sup>5</sup>

Se emplearon doce enfermos de ambos sexos con insuficiencia cardíaca crónica de diverso origen, en su mayoría valvulopatías reumáticas, eliminando en lo posible enfermos que presentaran una lesión renal orgánica demostrable, salvo dos casos de insuficiencia cardíaca con hipertensión. Especialmente se seleccionaron los enfermos que revelaban al examen físico signos marcados de congestión hepática. Además se emplearon para control dieciséis individuos normales.

Fuera de la anamnesis, examen físico y los exámenes de laboratorio rutinarios, se practicó en la mayor parte de los enfermos un examen radioscópico, electrocardiograma, medición de la presión venosa, velocidad circulatoria y sólo en algunos de ellos, por dificultades técnicas la proteinemia y las pruebas funcionales hepáticas.

La experiencia se funda en los cambios de reactividad de las arteriolas terminales y precapilares a la aplicación local de epinefrina, después de la inyección intravenosa de la muestra de prueba.

Se utilizaron ratas jóvenes de 100 a 150 grs. de peso anestesiadas con nembutal (4 a 5 mgrs. por 100 grs. de peso) a las cuales se les exterioriza el meso-apéndice.

Gran precaución se tomó para reducir al mínimo la manipulación de las vísceras abdominales al extenderlas en la platina del microscopio. Los

tejidos expuestos se mantuvieron húmedos y a temperatura normal, por medio de una permanente irrigación con una solución de Ringer gelatina calentada a la temperatura del cuerpo, mantenido en forma constante.

Los vasos más apropiados para ensayar los principios activos, corresponden a los precapilares que se continúan directamente en los capilares. Dos aspectos fueron rutinariamente utilizados en estas observaciones vasculares; uno que se funda en la determinación del umbral mínimo de reactividad de los vasos seleccionados, realizando aplicaciones locales de adrenalina de concentración progresiva, hasta alcanzar un estrechamiento de los precapilares suficiente para retardar marcadamente la circulación sanguínea a través de los capilares y de las venas tributarias. El otro consiste en la alteración de la contracción y relajación que se producen en forma intermitente. Para cada test de epinefrina se empleó una solución fresca a partir de una solución stock al 1 por 100 mil.

Fueron eliminados los animales cuando la respuesta a la epinefrina era tan pobre como para requerir concentraciones mayores que al 1 por millón para producir vasoconstricción. Normalmente si se mantienen los tejidos en un estado fisiológico de reactividad, los vasos muestran durante dos o tres horas una respuesta semejante a la determinación mínima inicial.

La muestra utilizada se inyecta por vía intravenosa a nivel de la cola en cantidad de 0,5 c.c., usado en forma rutinaria, y su efecto fué controlado por medio de microfotografías. La reactividad de las arteriolas y precapilares fué controlada a intervalos de 3 a 4 minutos.

Tres tipos de respuesta pueden producirse: 1º — El test neutro, cuando la muestra es inyectada y no produce cambio en la reactividad vascular; 2º — De actividad vasoexcitadora, VEM, que se mide por la duración de la respuesta y por la cantidad de epinefrina necesaria para producir el tipo inicial de respuesta vasoconstrictora; y 3º — Actividad vasodepresora, VDM, medida por el período durante el cual hay una depresión de la reactividad de los vasos.

También se ensayaron sustancias químicas conocidas con el fin de compararlas con el suero de acción depresora obtenido de enfermos con insuficiencia cardíaca.

El criterio empleado para su apreciación fué semejante al enunciado anteriormente.

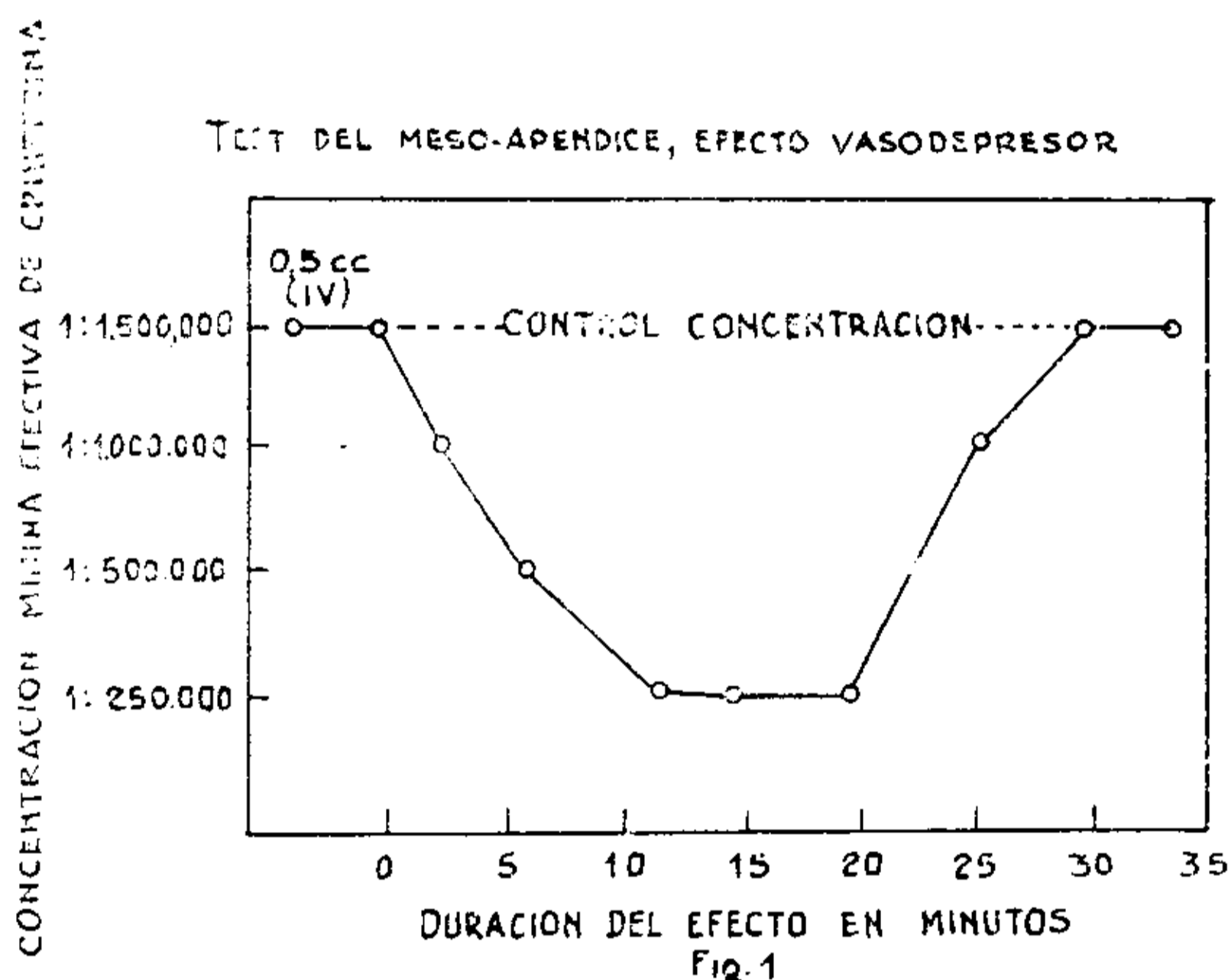
## RESULTADOS

En los enfermos que se seleccionaron para esta investigación, 3 tipos de repuestas fueron comprobadas: neutra, vasoexcitadora y vasodepresora.

De los doce casos estudiados (cuadro I), dos enfermos dieron una respuesta de tipo neutro. En estos la amplitud y frecuencia de la contracción de los vasos y la concentración de la epinefrina

para producir una respuesta vasoconstrictora mínima se mantuvo igual que antes de la inyección del suero.

En el enfermo R. E., se observó una respuesta vaso excitadora. En este caso se produjo un aumento de la reactividad de los componentes musculares de la red capilar. La reacción específica de la red capilar fué la siguiente: a) aumento de la amplitud y frecuencia de la vasoactividad\* especialmente de los capilares, seguida de una disminución de la circulación de la red capilar, b) aumento de la respuesta a la epinefrina como consecuencia



de la cual lo vasos reaccionan con diluciones mucho mayores de esta substancia.

Los nueve enfermos restantes presentaron un efecto vaso-depresor; en 4 de ellos esta acción fué muy pronunciada (figura 1). En este grupo el cambio en el mesoapéndice fué el siguiente: a) disminución de la vaso actividad de las metarteriolas y precapilares, que en la mayor parte de los casos se mantuvo durante 25 a 40 minutos, b) disminución de la reactividad a la epinefrina en las arteriolas y precapilares de modo que la concentración

\* Se denomina vasoactividad a la contracción y relajación periódica de las metaarteriolas y precapilares con el efecto correspondiente en la red capilar.

Cuadro I.  
SUBSTANCIAS VASOACTIVAS EN ENFERMOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Enf.	Sexo	Edad	Diagnóstico	Peso	Vel. Circ.	Pres. Art.	Pres. Ven.	Reac. de la red capilar en meso-apéndice rata
R. E.	M.	24	Insf. cardíaca. Asistolia mitro aórtica.			10/4		VEM 15'
S. L.	F.	58	Insf. mitral reumática Insf cardíaca irreduct.	72	56	10/7	24	VDM 32'
J. G.	M.	47	Insf. cardíaca. Enf. mitral Miocarditis. Pericarditis.	70	53	11/5	20	N
P. S.	M.	69	Insf. cardíaca. Arritmia completa.	63	26	12/8	18	VDM 40'
C. C.	F.	25	Insf. reumática mitral. Insf. cardíaca.	47		9/7	15	N
A. C.	M.	33	Insf. cardíaca. Insf. aórtica.	68	30	15/5	21	VDM 30'
H. U.	M.	41	Insf. cardíaca. Insf. mitro-aórtica.	61	35	12/5	22	VDM 38'
I. V.	M.	51	Insf. cardíaca.	75	22	14/11	14	VDM 35'
I. F.	M.	56	Insf. cardíaca.	69	44	14/10	16	VDM 30'
J. F.	M.	59	Insf. cardíaca.	68	22	10/7	15	VDM 25'
J. S.	M.	52	Insf. cardíaca. Hipert. arterial.	61	50	18,5/13	18	VDM 30'
S. T.	M.	55	Insf. cardíaca. Hipert. arterial.	74	28	20/13	21	VDM 25'

1. Neutro.

2. VEM vasoexcitador.

3. VDM vasodepresor.

mínima efectiva del período de control no produjo en estas circunstancias una vasoconstricción evidente o un retardamiento de la circulación capilar.

En los casos cuya sangre produjo una vasodepresión intensa se observó frecuentemente la supresión de toda respuesta a las concentraciones normales.

### DISCUSIÓN

Como puede deducirse claramente de las experiencias realizadas, de los doce enfermos, en nueve se obtuvo una acción vasodepresora, muy intensa en 4 de ellos. Es preciso hacer notar que en dichos enfermos se incluyen los dos casos J. S. y S. T., ambos de insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial. Este último hecho aparentemente contradictorio, se encuentra corroborado por experiencias que demuestran predominio de sustancias VDM, en hipertensiones experimentales prolongadas producidas en perros y en la hipertensión esencial humana.<sup>6</sup>

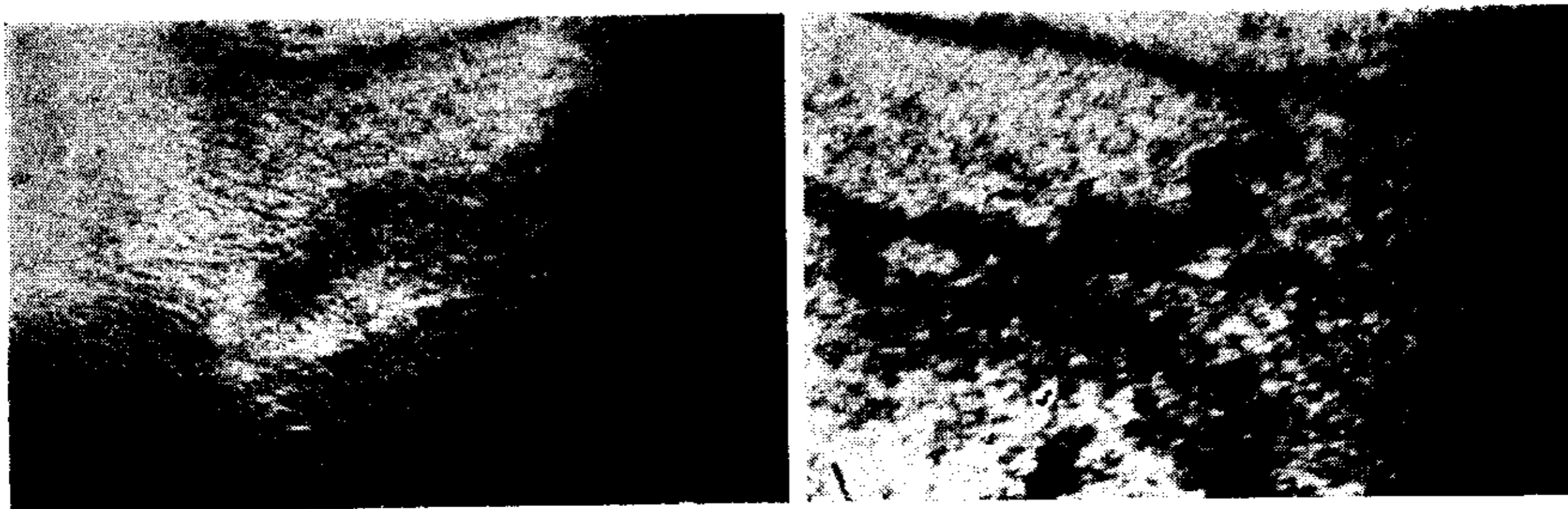
Aunque este tests puede revelar un tipo específico de actividad vasodepresora, no existe la certeza de que esta respuesta vascular sea característica de una sola sustancia en el organismo. A fin de precisar este importante hecho, se ensayó la acción de la histamina, el ácido adenílico, la acetilcolina y la fisostigmina, sustancias que sólo produjeron hiperemia sin acompañarse de los efectos del suero vasodepresor. Esta sustancia se produce en el hígado y músculo esquelético, encontrándose su fuente principal en el primero. Ultimamente se la ha identificado con la ferritina<sup>6</sup>.

La notable proporción en que se encuentran aumentadas algunas sustancias vasotrópicas en la sangre de los cardíacos, constituye una clara demostración del significado que ellas poseen en el desarrollo de las alteraciones propias de la insuficiencia cardíaca.

El primer análisis de los resultados obtenidos por medio de la inyección de suero de enfermos de insuficiencia cardíaca, al controlar las modificaciones que provoca dicha sustancia en la red capilar del meso-apéndice de la rata, prueba que esta técnica revela un medio muy apropiado para evidenciar una correlación directa de fenómenos producidos in vivo y hace posible apreciar claramente la gran actividad de elementos vasoactivos.

Para interpretar adecuadamente los fenómenos descritos, es preciso determinar en forma exacta los hechos que han condicionado estas modificaciones en el seno de los órganos y los tejidos. Ello induce, en consecuencia, a fijar nuestra atención en los procesos de interacción que ocurren en el organismo como respuesta a un riego sanguíneo inadecuado. Como ha sido bien establecido, la disminución del débito en la insuficiencia cardíaca congestiva se acompaña de una reducción de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal<sup>2, 3</sup>. Tal concepto armoniza con el espíritu inicial de este trabajo, al concederle importancia a órganos alejados del corazón en la mantención de este síndrome, contrariamente a la hipótesis que reinaba al iniciar esta investigación.

Como consecuencia de la reducción de oxígeno, en estos casos



1

2

Microfotografías 1 y 2, antes y después de la inyección de suero de enfermo de insuficiencia cardíaca. (I. V.). Se observa vasodilatación a los 4 minutos.

se produce la liberación del principio renal vasotrópico. Esto es confirmado por el hecho de que el riñón produce VEM *in vitro* cuando se expone a una tensión de oxígeno disminuída. La sensibilidad del sistema enzimático oxidativo de las células tubulares del riñón a la disminución de la tensión de oxígeno, al alterar el metabolismo, favorece la liberación de sustancias que normalmente no se encuentran. El hecho observado en el riñón de la reducción de la tensión de oxígeno prevalece en los tejidos durante la insuficiencia cardíaca.

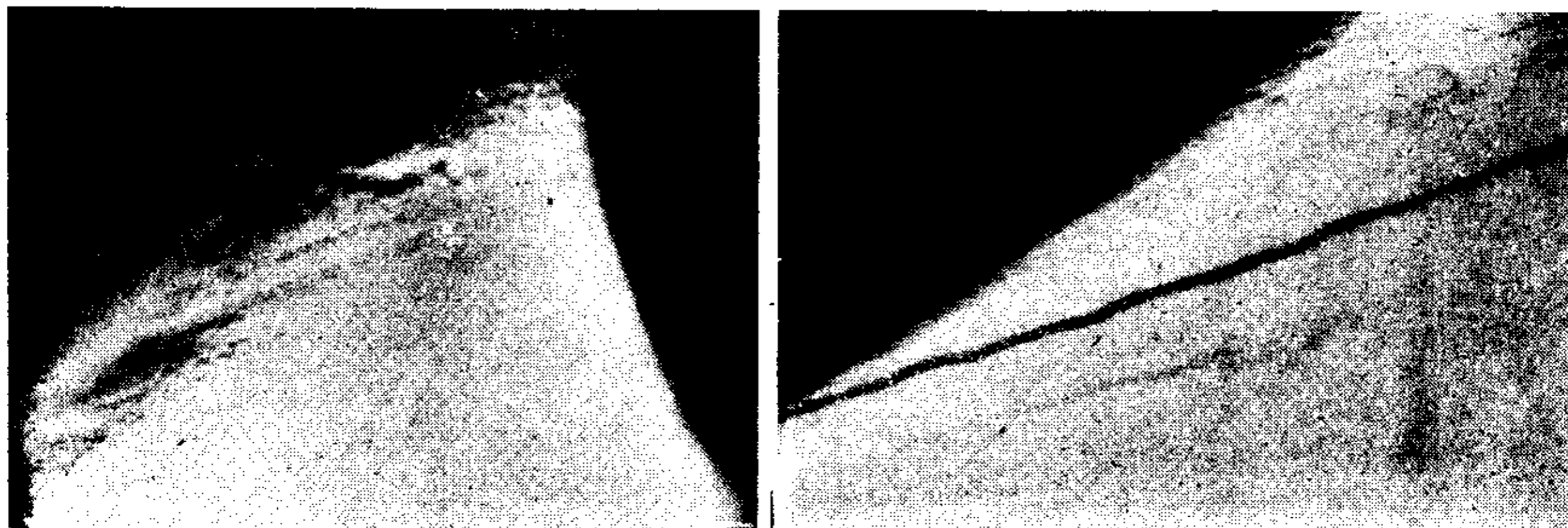
La menor concentración de sustancias vasoexcitadoras en este grupo de enfermos puede explicarse por la acción opuesta del elemento vasodepresor antagónico componente del mecanismo homeostático de la circulación periférica. Esto tendría su explicación



en el hecho de que todos los enfermos de este grupo fueron especialmente seleccionados por su pronunciada hepatomegalia, y además por tratarse en gran parte de cardiópatas irreductibles.

La marcada falta de saturación de oxígeno de la vena hepática que se encuentra en la insuficiencia cardíaca congestiva, revela la hipoxia del hígado, que parece ser la responsable de la liberación de VDM. Experiencias realizadas por medio de la incubación in vitro, demuestran que el hígado normal es el único tejido que posee un sistema enzimático, extremadamente sensible a la anoxia, capaz de destruir por vía oxidativa VDM, lo que explicaría la destrucción de este elemento de reserva en los cardíacos con prolongada congestión hepática.

No nos extenderemos en mayores comentarios sobre la acción



3

4

Microfotografías 3 y 4. antes y después de la inyección de suero de enfermo de insuficiencia cardíaca. (S. L.) Se observa vasodilatación a los 5 minutos.

de VDM y VEM en cuanto se refiere a las modificaciones de la circulación periférica y renal en relación a la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que no tenemos aún conocimientos precisos al respecto.

Es muy probable que la existencia de concentraciones de VDM en el organismo tenga efectos antidiuréticos<sup>7</sup> sin relacionarse con cambios hemodinámicos renales, como ha sido observado experimentalmente por medio de la inyección de pequeñas dosis del elemento vasodepresor.

Este es un fenómeno de particular interés cuya posible acción en la retención de agua y sal en la insuficiencia cardíaca congestiva requiere mayores investigaciones.

El número reducido de casos no permite dar un valor esta-

dístico ni enunciar conclusiones generales sobre la frecuencia con que se establece un predominio de estas sustancias, por cuanto si se hubiera utilizado en lugar de casos de insuficiencia cardíaca avanzada, enfermos con afecciones de grado moderado, con mucha mayor probabilidad se hubiera obtenido una proporción mayor de reacciones de tipo VEM.

La reciente identificación de VDM como un compuesto integrado por ferritina por Mazur y Shorr, abre la posibilidad de contrarrestar dicho principio específico, aislando el sistema enzimático necesario para su inactivación.

Terminado ya el presente estudio, ha aparecido recientemente una publicación de Edelman, Zweifach y colaboradores<sup>8</sup>, sobre el estudio de estas sustancias en enfermos reumáticos con insuficiencia cardíaca crónica y encuentran un marcado título del principio vasodepresor o vasoexcitador en la sangre de la vena hepática y renal respectivamente obtenidas por cateterización de las cavidades derechas del corazón.

#### CONCLUSIONES

1º Se estudia la existencia de sustancias vasoactivas en doce enfermos de insuficiencia cardíaca crónica de diverso origen, especialmente mitrálícos, coexistiendo en dos casos hipertensión.

2º Se utilizó el test del meso-apéndice de la rata para determinar la actividad vasotrópica del suero de los cardíacos. En nueve enfermos se encontraron elementos VDM (vasodepresores) en la sangre obtenida por punción venosa; de estos, en 4 se encontró un alto título de sustancias vasodepresoras; en dos se obtuvo una respuesta neutral; en un caso se demostró la existencia de elementos vasoexcitadores. En contraste con esto se observó en los dieciséis controles normales una respuesta neutra.

3º Los resultados obtenidos denotan claramente, por lo que respecta al aspecto fisiopatológico, la participación de otros factores orgánicos y tisulares en la forma y evolución de las insuficiencias cardíacas como lo demuestra la existencia de sustancias vasoactivas hepáticas y renales.

4º En cuanto a la significación clínica de los hechos observados cabe señalar la posibilidad de determinar, merced a futuras investigaciones, diversas formas de insuficiencia cardíaca en rela-

ción con el grado de participación de ciertos parénquimas en el conjunto orgánico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Warren, J. V. and Stead, E. A., Jr. — "Arch. Int. Med.", 1944, 73, 138
2. Merrill, A. J. — "J. Clin. Invest.", 1946, 25, 389.
3. Mokotoff, R., Ross, G. and Leiter, R. — "J. Clin. Invest.", 1948, 27, 1.
4. Shorr, E., Zweifach, B. w., and Furchgott, R. F. — "Science", 1945, 102, 489.
5. Chambers, R., B. W. Zweifach, B. E. Lowenstein and R. E. Lee. — "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 1944, 56, 73.
6. Mazur, A., and Shorr, E. — "J. Biol. Chem.", 1948, 176, 771.
7. Baez, S., Mazur, A., and Shorr, E. H. — "Federation Proc.", 1948, 7, 5.
8. Edelman, I. S., Zweifach, B. W., Escher, D. J. W., Grossman, J., Mokotoff, R., Weston, R. E., Leiter, L., and Shorr, E., — "J. Clin. Invest.", 1950, 29, 925.

#### RESUME

On étudie l'existence de substances vasoactives chez 12 malades avec insuffisance cardiaque chronique à divers origines, spécialement mitraliques, coëxistant dans deux cas d'hypertension.

On utilisa le test du meso-appendice du rat, pour déterminer l'activité vasotrope du sérum des cardiaques. Dans 9 malades on trouva des éléments VIM (vasodépressifs) dans le sang obtenu par ponction veineuse: de ceux-ci, 4 avaient un chiffre haut de substances vasodépressives; dans deux on obtint une réponse neutre; dans un caso on démontra l'existence d'éléments vasoexcitateurs. Par contre on observa dans les 16 controls normaux, une réponse neutre. Les résultats obtenus montrent clairement, en ce qui concerne l'aspect physiopathologique, la participation d'autres facteurs organiques et des tissus avec la forme et l'évolution des insuffisances cardiaques comme le démontre l'existence de substances vasoactives hépatiques et rénales.

#### SUMMARY

Employing the mesoappendix of the rat, vasoactive substances were studied in the blood of 12 patients in heart failure, 2 of which were hypertensives. Nine patients showed the presence of V. D. M. in their venous blood, and one, V. E. M. Sixteen controls showed a neutral response. Organic factors of liver and kidney origin were thus demonstrated in heart failure.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Das Vorhandensein gefässaktiver Substanzen wird in 12 Fällen chronischer Herzinsuffizienz verschiedenen-hauptsächlich mitralen Ursprungs untersucht, wobei in zwei Fällen gleichzeitig Hypertension besteht. Zur Bestimmung der vasotropen Wirksamkeit des Herzkvankenserums wurde der Test des Appen-

dixmesenteriums der Ratte verwendet. Bei neun Kranken wurden VDM Elemente (Vasodepressoren) im Venenpunktionsblut festgestellt; bei 4 von diesen fand man einen hohen Titer gefäßlähmender Substanzen. Bei zweien war die Reaktion normal; bei einem Fall wurde das Bestehen gefäßreizender Substanzen nachgewiesen. Im Gegensatz hierzu wurde bei 16 normalen Kontrollpersonen neutrale Reaktion beobachtet. Die erhaltenen Ergebnisse erweisen in Hinblick auf die physiopathologische Seite deutlich die Teilnahme anderer Organ- und Gewebefaktoren in Form und Ablauf der Herzinsuffizienzen, wie es das Vorhandensein gefäßaktiver Substanzen hepatischen und renalen Ursprungs zeigt.