

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Pathophysiology of Heart Failure

Alejandro Enrique Bojórquez Gutiérrez¹, Carolina María Perdomo Zelaya²

RESUMEN

La Insuficiencia Cardíaca (IC) sobreviene tras la compleja interrelación de factores genéticos, bioquímicos, neuroendocrinos, inmunológicos e inflamatorios que actúan sobre el sistema cardiovascular, musculoesquelético y renal. Tras la injuria inicial del miocardio, en la cual hay una alteración estructural o funcional del miocardio, hay una disminución de la capacidad de bombeo del corazón. Esto provoca la activación sostenida de los mecanismos compensatorios, específicamente del sistema neurohormonal vasoconstrictor (sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, vasopresina, endotelina), el aumento de la tensión mecánica del miocito, el aumento de las formas de oxígeno reactivas y la respuesta inflamatoria sistémica, mediada por las citocinas inflamatorias. Todos ellos producen, a largo plazo, cambios en la composición, forma y masa del miocardio, denominados remodelación ventricular, provocando la instalación o progresión de la IC. La IC es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial. La IC fue, es y será una prioridad de la salud pública, por lo que es forzoso un amplio conocimiento al respecto para lograr atenuar los daños consecuentes mediante el control de los factores de riesgo, la implementación de un abordaje preventivo efectivo, realizar un diagnóstico temprano y ofrecer un tratamiento eficaz al paciente.

Palabras Clave: Insuficiencia cardíaca, fisiopatología, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica.

ABSTRACT

Heart failure (HF) occurs after the complex interplay of genetic, biochemical, neuroendocrine, immune and inflammatory factors act on the cardiovascular, musculoskeletal and renal system. After initial myocardial injury, in which there is a structural or functional alteration of the myocardium, there is a decrease of the heart's pumping ability. This causes sustained activation of compensatory mechanisms, specifically of the vasoconstrictor neurohormonal system (including: sympathetic nervous system, rennin-angiotensin-

aldosterone system, vasopressin, endothelin), increased myocyte mechanical stress, augmentation of the reactive oxygen species and the systemic inflammatory response syndrome mediated by inflammatory cytokines. All of them produce long term changes in the myocardial composition, shape and mass, known as ventricular remodeling; resulting in the installation or progression of HF, a disease with high prevalence worldwide. The HF is, was and will be a public health priority, so we must have a broad knowledge about how we can prevent consequential damages by controlling risk factors, implementing an effective preventive approach, early diagnosis and efficient treatment to the patients.

Keywords: Heart failure, pathophysiology, systolic heart failure, diastolic heart failure

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome caracterizado por una alteración estructural y/o funcional que afecta la sístole y/o la diástole ventricular, impidiéndole al corazón bombear la sangre eficientemente para suplir con las demandas metabólicas de los tejidos, dando por resultado un conjunto de signos y síntomas característicos (1-5). Esta incapacidad del corazón de suplir las necesidades del cuerpo puede darse solamente cuando se realizan grandes esfuerzos, así como en reposo. La IC es el punto de convergencia de muchas enfermedades cardíacas y sistémicas en las que sobresale el desequilibrio en la regulación de la supervivencia del miocito cardíaco (3-6). Su alta prevalencia motiva a que se investigue la información más actualizada sobre este tema. El objetivo del presente artículo de revisión es: procurar información actualizada de la fisiopatología de esta enfermedad, que permita comprender la terapéutica actual y la que pudiese desarrollarse, permitiendo brindar el mejor abordaje posible a esta población con elevada carga asistencial. Es necesario conocer la fisiopatología de la IC para así comprender el cuadro clínico, buscar y aplicar el tratamiento más eficaz para prevenir o reducir la progresión de la IC.

¹Licenciado en Bioquímica; Texas Christian University. Fort Worth, Texas, EEUU.

² Estudiante VI año de la carrera de medicina; Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

Epidemiología

La prevalencia de la IC oscila entre el 1 y el 4% de la población mundial, duplicándose con cada década de la vida, llegando hasta el 10% en mayores de 65 años, debido a las mejoras en el tratamiento de enfermedades que antes eran causa importante de mortalidad y además a causa del aumento de la esperanza de vida. En la mayoría de los países occidentales se espera que la prevalencia se duplique en los próximos 15 años. En muchos países desarrollados la IC constituye la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años (3,7-9).

En el estudio de cohorte realizado en Framingham, Massachusetts(10), se evidenció el aumento de la incidencia de la IC a medida aumenta la edad. Se estableció que el riesgo de padecer IC a los 40 años es 21% para el hombre y 20% para la mujer, siendo la incidencia superior 1.8 veces más en el hombre que en la mujer (7,11).

Lamentablemente, la IC es un trastorno progresivo que conduce a la muerte a pesar de la implementación del abordaje terapéutico adecuado. Su pronóstico no es favorable; según el estudio de Framingham(10), la supervivencia es de alrededor del 50% a los 5 años del diagnóstico, el cual está sujeto a variación según la gravedad de la IC, la edad y la comorbilidad (7,9). El riesgo anual de muerte es de 5-10% en aquellos con síntomas leves, mientras que 30-40% en aquellos con síntomas graves (12). Interesantemente, se ha evidenciado que la mortalidad a causa de IC tiene un patrón estacional, la cual aumenta en los meses de invierno. En un estudio se demostró que las causas de la IC con peor pronóstico fueron en orden decreciente: hemocromatosis, amiloidosis, miocardiopatía por VIH, quimioterapia, cardiopatía isquémica, conectivopatías y periparto (7).

Clasificación

IC aguda/IC crónica: La IC aguda se diferencia de la IC crónica por el apareamiento brusco de los síntomas y su pronóstico. En la IC aguda aparece la disnea súbitamente, así como los signos de congestión pulmonar, provocando hospitalizaciones o visitas no planeadas a la emergencia. Se han establecido cuatro manifestaciones clínicas en la IC aguda: edema pulmonar cardiogénico, shock cardiogénico, crisis hipertensiva con falla ventricular y la IC crónica agudamente descompensada (13). Más del 70 % de los casos de IC aguda se deben al empeoramiento de la IC crónica. Otras causas son aquellas provocadas por un factor precipitante, como un infarto agudo del miocardio (IAM), el aumento súbito de la presión arterial o tras una cirugía;

suelen denominarse falla cardíaca de novo. El diagnóstico de falla cardíaca de novo podría ser considerada como el inicio de falla cardíaca crónica o como una falla cardíaca transitoria o temporal en la cual no existe una disfunción cardíaca permanente. Menos del 2% presentan shock cardiogénico (13). Estudios demuestran 2.4 veces mayor mortalidad a los cuatro años en aquellos con IC crónica agudamente descompensada que en aquellos con IC crónica estable (12,15).

IC derecha/IC izquierda: Con el propósito de comprender las manifestaciones clínicas, se suele clasificar la IC según el lado del corazón afectado, sin embargo, es muy rara la alteración de un solo lado de la bomba cardíaca. Es más frecuente la IC izquierda que progresa a IC global, en la cual hay afección en ambos lados del corazón (6,12).

IC sistólica/IC diastólica: El ciclo cardíaco está constituido por dos fases, la sístole y la diástole. Luego del cierre de las válvulas aórtica y pulmonar (R2) se distienden los ventrículos, llenándose de sangre, constituyendo la diástole. Luego tras el cierre de las válvulas mitral y tricúspide (R1) y la apertura de las válvulas aórtica y pulmonar, se contrae el ventrículo para expulsar la sangre acumulada en la diástole, esta constituye la sístole (3).

Según qué fase del ciclo esté alterada, la IC se clasifica en:

- IC sistólica o con disminución de la fracción de eyección: Representa el grupo dominante, la mayoría de los casos están relacionados a enfermedad coronaria e hiperlipidemia. Se suele asociar a hipertrofia de tipo excéntrica, descrita en la fisiopatología (11).

- IC diastólica o con conservación de la fracción de eyección ($\geq 50\%$): Representa casi el 50% de los casos, generalmente en mujeres de edad avanzada con antecedente de hipertensión arterial y diabetes, usualmente con un índice de masa corporal elevado. En este grupo hay una mayor incidencia de fibrilación auricular (2,8,16). Está asociado a hipertrofia de tipo concéntrica (17).

La principal forma de distinguir entre ambas identidades es mediante la ecocardiografía. La clínica y la morbimortalidad es similar en ambos tipos, sin embargo en los últimos años la sobrevida ha aumentado en aquellos con disminución en la fracción de eyección, probablemente por las mejoras en el tratamiento enfocado en la supresión de los sistemas neurohormonales, los cuales presentan mayor activación en la IC sistólica (2). Es primordial tener en

cuenta que puede haber una combinación de ambos tipos de IC, generalmente tras cierto tiempo de evolución, en estos casos se establece cual es el tipo predominante (1,8).

Etiología

Las dos principales causas de IC en el mundo son la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica (12). El ser hipertenso multiplica por dos la incidencia de IC y el haber sufrido un infarto agudo del miocardio (IAM) por cinco (7). En África y Asia existe una alta incidencia de IC causada por la cardiopatía reumática. En Europa occidental y Estados Unidos, la arteropatía coronaria es la principal causa (8). La miocardiopatía dilatada o no isquémica, generalmente ocasionada por la enfermedad de Chagas, es considerada una de las principales causas de IC en países occidentales, especialmente en Centro y Sudamérica. Se ha evidenciado que algunas infecciones víricas, toxinas como el alcohol enfermedades genéticas, valvulopatías, los problemas de conducción eléctrica, las enfermedades por infiltración, pericarditis, endocrinopatías e infecciones pueden culminar en IC (1,8). La mayoría de las veces estos padecimientos, causantes de la IC, se presentan juntos (8,12).

Con respecto a la IC derecha, su principal causa es la IC izquierda. La IC derecha aislada o cor pulmonale ocurre por hipertensión pulmonar crónica, puede ser causada por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía grave o embolia pulmonar masiva. La estenosis de la válvula tricúspide y pulmonar y el infarto del corazón derecho pueden causar IC derecha (6,11).

Es importante identificar las comorbilidades que pudiesen acelerar el progreso hacia la IC, como la diabetes, las nefropatías, anemia y obesidad, entre otras. Rara vez los trastornos que causan un alto gasto cardiaco (GC), o volumen minuto, progresan a IC en un corazón previamente sano, pero estos trastornos si pueden descompensar un corazón enfermo y agravar la sintomatología de la IC (8). Las causas de descompensación cardiaca en la IC son muchas, entre las cuales prevalecen las infecciones, el tromboembolismo pulmonar, el incumplimiento del régimen terapéutico prescrito, un régimen terapéutico inadecuado, la falta total de tratamiento, la intoxicación causada por fármacos para la IC como digoxina, la anemia, el embarazo, abuso de alcohol, la tirotoxicosis, ejercicio o dieta inadecuada (alto contenido de cloruro de sodio), fístulas arteriovenosas y arritmias, entre otras (12).

Los corticoesteroides pueden también provocar una descompensación en un corazón insuficiente, estimulando a la enzima 2 del sistema ubiquitina-proteosomal, el cual normalmente elimina las proteínas dañadas o no útiles para las células, pero en este caso ocasiona la pérdida de las proteínas implicadas en el proceso de contracción (18).

Se ha registrado una alta incidencia, hasta de casi el 80%, de anemia en los estadios finales de la IC. La anemia en la IC se puede deber al déficit de hierro, (consecuencia de la disminución del aporte sanguíneo), por la insuficiencia renal crónica comórbida (consecuencia de la disminución en la producción de eritropoyetina), hemodilución; pérdida urinaria de eritropoyetina y transferrina, entre otras (13).

Fisiopatología

A. IC sistólica:

Todo radica en la injuria inicial en la cual hay una alteración estructural o funcional del miocardio (según las diversas causas mencionadas en los párrafos anteriores). Este caso inicial puede instalarse de manera súbita por ejemplo tras un IAM o debido a una miocarditis o de manera gradual tras la sobrecarga hemodinámica en la hipertensión arterial, en la estenosis o insuficiencia aórtica o tras la falla de contractibilidad intrínseca característica de la miocardiopatía dilatada (12). Para comprender la fisiopatología es trascendental estudiar la consecuencia de ese evento inicial: la disminución de la capacidad de bombeo del corazón, o sea del GC, lo que genera una acumulación retrógrada del flujo sanguíneo y una hipoperfusión tisular anterógrada (3,8).

A pesar de la disminución del GC, la mayoría de los casos permanecen asintomáticos y hasta mucho tiempo después manifiestan el cuadro clínico característico de la IC. ¿Será que la disfunción cardiaca inicial es insuficiente para producir síntomas? La respuesta surgió hasta los años ochenta en que se estableció el rol de los mecanismos compensatorios que se activan en presencia de la lesión y/o disfunción cardiaca inicial. Se denominan compensatorios ya que tienen el objetivo de conservar la homeostasia mediante el mantenimiento de la perfusión. Precisamente se activan por la disminución del GC para mantener y modular la función del ventrículo izquierdo. La retención de sodio y agua junto con la vasoconstricción periférica y el aumento en la contractibilidad del miocardio, son los elementos

fundamentales en la respuesta hemodinámica tras la injuria inicial (17). Lamentablemente dependiendo del sexo, la edad, el ambiente y los factores genéticos, esta compensación de la función cardiaca basta solamente por algunos meses o pocos años. Los mecanismos compensatorios mantienen el GC en situaciones normales, pero en caso de comorbilidad o estados que aumenten el GC, la progresión hacia la IC será más rápida (3,6,8,17,19).

La transición de asintomático a sintomático no ha sido del todo esclarecida, pero se asocia a los cambios adaptativos del miocardio a causa de:

1. La activación sostenida de los mecanismos compensatorios, específicamente del sistema neurohormonal vasoconstrictor en la que participan:
 - Sistema nervioso simpático (SNS)
 - Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)
 - Vasopresina u hormona antidiurética (ADH)
 - Endotelina
2. La tensión mecánica del miocito.
3. El aumento de las formas de oxígeno reactivas (FOR)
4. La respuesta inflamatoria sistémica, mediada por las citocinas inflamatorias (2,8).

Todos ellos producen, a largo plazo, cambios en la composición, forma y masa del miocardio, denominados remodelación ventricular, provocando la instalación o progresión de la IC ya instalada (17). A continuación se detallarán los mecanismos activados tras el daño inicial que provocan la remodelación ventricular.

Mecanismos compensatorios:

a. Mecanismo de Frank-Starling: Al aumentar el volumen de sangre en los ventrículos, las fibras musculares son capaces de aumentar la fuerza de contracción, debido a una mayor aproximación de los filamentos de actina y miosina en las fibras estiradas y a una mayor afinidad de la troponina- C al Ca^{2+} , permitiéndole al corazón suplir con las demandas del momento. En la IC, debido a la activación sostenida de los sistemas neurohormonales, aumenta la congestión, provocando con el tiempo el estiramiento excesivo de las fibras musculares que evitan una contracción efectiva (6,11,19).

b. Sistemas Neurohormonales: Se dividen en dos tipos, los vasoconstrictores y los vasodilatadores. Los estudios han demostrado que en sujetos normales, el sistema

neurohormonal vasodilatador predomina sobre el vasoconstrictor, siendo el caso opuesto en los pacientes con IC. A largo plazo la activación de ellos es considerada el principal factor causante del deterioro anatómico y funcional progresivo característico de la IC (19).

b1. Vasoconstrictores:

1.- Sistema Nervioso Simpático (SNS): La disminución de la capacidad de bombeo del corazón tanto en estadios iniciales como tardíos, genera una disminución del GC y por tanto de la presión arterial (PA). La disminución de la PA genera una disminución en la activación de los barorreceptores, localizados en el arco aórtico y el seno carotideo, aumentando la actividad simpática. En menor medida los quimiorreceptores arteriales se pueden activar debido a la hipoxia, hipercapnia, acidosis y otros cambios metabólicos, aumentando la actividad del SNS y disminuyendo la parasimpática mediante el aumento de la liberación de adrenalina (AD) y sobretodo noradrenalina (NAD). Los receptores en los que actúan estas catecolaminas y sus efectos sistémicos son $\alpha 1$: vasoconstricción, $\alpha 2$: inhiben la ulterior liberación de NAD, $\beta 1$: aumenta el GC, estimula la liberación de renina en el riñón, $\beta 2$: vasodilatación (8,17,19).

Con respecto a la progresión de la IC, el efecto $\beta 1$ es el más importante ya que los receptores $\beta 1$ son abundantes en el corazón, aumentando la precarga y poscarga cardiaca (1,2,19). El aumento del GC parece ser benéfico debido a que el corazón necesita suplir las necesidades metabólicas que presenta, sobre todo el cerebro y el mismo corazón, sin embargo, la vasoconstricción sistémica producido por el conjunto de neurohormonas, disminuye la perfusión de la piel, el riñón y el músculo. Además el aumento de GC genera un aumento del consumo de O_2 por el miocardio, conllevando a largo plazo a un deterioro en la estructura y función miocárdica. Sumado a esto, los niveles elevados de AD y NAD resultan ser tóxicos para el miocardio, inducen la sobrecarga de Ca^{2+} el cual favorece el apareamiento de arritmias, la degradación de las miofibrillas, el aumento del colágeno, la hipertrofia del miocito y la apoptosis (1,2,11,19).

I.- El efecto generado a través de la estimulación de los receptores $\beta 1$ puede disminuir con la sobre activación del SNS en el tiempo, por lo que el SNS ya no compensaría las necesidades metabólicas sino que contribuiría a producir

efectos nocivos que culminan en la instalación del síndrome de IC. La excesiva estimulación puede producir una disminución en el número de receptores β_1 y el desacople o desensibilización en la señal adrenérgica, generando un efecto inotrópico negativo (1,2,11,17,19-20).

2.- SRAA: La activación de los receptores adrenérgicos β_1 estimula la liberación de renina por parte de las células yuxtglomerulares (CY) del riñón. Las CY se encuentran en la túnica media de la arteriola glomerular aferente y forman parte del aparato yuxtglomerular, al igual que la mácula densa del túbulo distal y las células mesangiales extraglomerulares.

Además el flujo a nivel renal está disminuido, a consecuencia de la vasoconstricción adrenérgica, por tanto, la concentración renal de sodio está reducida, provocando una activación de los osmorreceptores localizados en la mácula densa, los cuales al activarse ordenan la liberación de renina por las CY. Un tercer estímulo que provoca la liberación de renina en las CY, es la disminución del estiramiento de la arteria aferente (8,21-22).

La renina convierte el angiotensinógeno plasmático una α_2 globulina sintetizada en el hígado en angiotensina I, un ligero vasoconstrictor, el cual mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se convierte en angiotensina II, esto ocurre sobre todo en los capilares pulmonares. La ECA también tiene la función de inactivar la bradicinina, péptido vasodilatador y broncoconstrictor. La angiotensina II es un vasoconstrictor potente, así como un potente mitógeno de las células musculares lisas en los vasos sanguíneos, incrementa los radicales oxidativos intracelulares, inhibe la liberación de renina, facilita la liberación de la hormona antidiurética (ADH), aumenta la liberación de NAD y de endotelina y, facilita la síntesis y liberación de aldosterona; no hay duda que la angiotensina II amplifica la cadena de eventos tras el inicio de la IC. La aldosterona es un mineralocorticoide producido en las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La aldosterona aumenta, en los túbulos contorneados distales, la reabsorción de Na^{2+} y agua; y la excreción de K^+ y Mg^+ . La aldosterona también actúa sobre los receptores mineralocorticoides dentro del miocardio y las paredes arteriales para aumentar el depósito de matriz extracelular y de colágeno, estimulando la fibrosis e hipertrofia cardíaca (8,17,19).

La síntesis de aldosterona es potasio dependiente, y es incrementada por el aumento agudo de los niveles plasmáticos de la ACTH (2,17,19,21-23).

El SRAA no sólo existe en la circulación sanguínea, tal y como fue descrita, sino también existe dentro de órganos específicos denominada SRAA tisular lo que contribuye a explicar el abanico de efectos sistémicos de la angiotensina- II. Se ha descrito su presencia en el corazón y en los vasos sanguíneos, ejerciendo en ellos una acción local, paracrina o autocrina. La angiotensina- II del SRAA tisular está más relacionada con la hipertrofia y fibrosis de las paredes de los vasos sanguíneos, probablemente debido a su cercanía con los receptores tisulares (3,17,19).

Es pertinente recalcar que la angiotensina- II puede promover la activación del SNS mediante el aumento de la liberación de NAD, demostrando el sinergismo entre estos dos sistemas neuroendocrinos, contribuyendo y potenciando la remodelación progresiva del ventrículo izquierdo, llegando finalmente a la falla cardíaca (2).

3.-Arginina Vasopresina/Hormona Antidiurética, ADH):

Esta es una hormona sintetizada en los núcleos supraventricular y paraventricular del hipotálamo, guardada y liberada en la neurohipófisis. Su liberación está regulada por mecanismos osmóticos (hiponatremia) y no osmóticos (angiotensina II, la activación de los barorreceptores carotídeos debida a la hipotensión). A nivel renal es antidiurética mediante la estimulación de los receptores V2 en el túbulo colector, posee efectos vasoconstrictores mediante la estimulación de los receptores V1 en los vasos sanguíneos (2,17).

4.-Endotelinas: Las células endoteliales vasculares sintetizan endotelina, siendo la isoforma endotelina- 1 la más importante en la patogenia de la IC. Constituye uno de los más potentes vasoconstrictores. La vasoconstricción se logra mediante un aumento en la síntesis de inositol trifosfato (IP3), facilitando la liberación de calcio por el retículo endoplásmico y, por tanto, generando un potencial de acción que provoca una constricción muscular; sus efectos vasoconstrictores se deben a su acción local y autocrina. Además, es un potente inotrópico positivo, estimula la secreción de aldosterona y posee efectos mitogénicos en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos (2,11,17).

Mediante la vasoconstricción, se genera redistribución del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales y más vulnerables corazón y cerebro disminuyendo el flujo renal y muscular, provocando un aumento del consumo de oxígeno, por lo que aumenta el metabolismo anaerobio sistémico. Además, la vasoconstricción sistémica genera un aumento en la precarga y poscarga, dificultando la eyección del volumen minuto, contribuyendo aún más al agravamiento y progresión de la IC (3,19).

b2. Vasodilatadores:

Se consideran el mecanismo contrarregulador de la progresión de la IC, sin embargo, no ganan la batalla contra los vasoconstrictores en la IC (2,8).

1.-Péptidos natriuréticos: El corazón también es un órgano endocrino al sintetizar:

- Péptido Atrial Natriurético (PAN): se sintetiza fundamentalmente en las aurículas y en menor proporción en los ventrículos. El estímulo de su liberación es la distensión auricular ante los cambios agudos (1).
- Péptido Cerebral Natriurético (PBN): se sintetiza en el cerebro y en los ventrículos por la distensión ante los cambios crónicos (1,17).

Ambos son vasodilatadores y actúan a nivel del glomérulo y túbulo colector del riñón, aumentando la tasa de filtración y la excreción de sodio respectivamente. La tasa de filtración aumenta debido a que estos péptidos producen vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente. Además estos péptidos disminuyen la liberación de NAD y la síntesis de renina, aldosterona y vasopresina (11,17). ¿Por qué estos péptidos no detienen la progresión a la IC? Muchas son las razones, una de ellas es que con el paso del tiempo, hay una disminución de sus receptores en los riñones, además hay un aumento de su degradación mediante las neuropeptidasas endógenas y se piensa que la potente reabsorción proximal a causa del SRAA minimiza su acción (2,17,19). A pesar de no contrarrestar eficazmente la progresión de la IC, estos péptidos son excelentes marcadores incluso en etapas muy tempranas de la IC (19).

2.-Prostaglandinas E2 e I2: La prostaglandina E2 y la prostaciclina (PGI2) derivan del ácido araquidónico mediante la enzima ciclooxigenasa, actúan de manera paracrina y autocrina produciendo vasodilatación (17). Para mayor detalle sobre su papel en la IC, ver respuesta

inflamatoria sistémica.

3.-Óxido Nítrico (ON): Las células endoteliales vasculares no solo sintetizan endotelina, sino también el factor relajante del endotelio u ON, este posee el efecto opuesto a la endotelina. La vasodilatación es mediada por el aumento del segundo mensajero, guanosil mono-fosfato cíclico (GMP cíclico). En situaciones normales, las células endoteliales producen más ON que endotelinas, en la IC es lo contrario, favoreciendo la vasoconstricción y progresión de la IC (19,24). En la IC aumenta la producción de citocinas como el Factor de Necrosis Tumoral α (TFN α). Se ha demostrado su contribución a la disminución en la producción de ON, ya que interfiere con el RNA mensajero de la sintetasa de óxido nítrico. Las formas de oxígeno reactivas (FOR) también están asociadas con la disminución del ON, contribuyendo a provocar una disfunción endotelial progresiva. Estudios han demostrado que el diámetro vascular disminuye progresivamente a medida progresa la IC, además se ha demostrado que a mayor progresión de la IC, menor respuesta vasodilatadora ante la estimulación con acetilcolina (24).

4.-Adrenomedulina: La adrenomedulina se produce en la glándula suprarrenal, riñón, corazón y vasos sanguíneos ante estados inflamatorios, hipóxicos y ante la activación del SNS. Tiene muchos efectos potencialmente benéficos, entre los que destacan la dilatación de las arterias coronarias. En animales, se ha demostrado que disminuye la progresión de la IC, sin embargo, se ha demostrado que sus concentraciones se asocian al grado de severidad (17).

5.- Apelina: Hace pocos años se descubrió esta sustancia, la cual es un péptido vasoactivo que se encuentra en muchos tejidos pero actúa fundamentalmente en el aparato cardiovascular, es inotrópica positiva y periféricamente produce dilatación. La disminución de su expresión a causa de la disfunción endotelial juega un papel dentro de la fisiopatología de la IC. La apelina tiene el potencial de ser parte de la terapéutica de la IC, sin embargo se necesitan más estudios para lograrlo (17).

En forma resumida, ante la disminución del GC tras el evento inicial, el organismo busca mantener la homeostasia mediante los mecanismos de compensación, siendo sus principales efectos la vasoconstricción (SNS, SRAA, ADH, endotelina) y la retención de agua y sodio (SRAA, ADH). En los últimos años, se ha puesto mayor énfasis en otros aspectos importantes de la fisiopatología de la IC, los cuales

son producto de la incapacidad del corazón para suplir las necesidades metabólicas de los tejidos (25).

Estrés oxidativo: Las formas de oxígeno reactivas (FOR) son sustancias que inducen daño a las células mediante la oxidación de los lípidos en la membrana, ADN y muchas proteínas intracelulares (26). Las FOR más importantes son el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el hidroxilo (OH^-) (24,26). En el estrés oxidativo hay más FOR que la propia habilidad del cuerpo humano para neutralizarlas. Se ha encontrado evidencia del estrés oxidativo en pacientes con IC debido a la disminución en la perfusión sistémica y a la reducción en la concentración de antioxidantes. La disminución en la perfusión desacopla la cadena respiratoria, produciéndose hipoxia celular, generando las FOR, tóxicas para el miocardio.

Estudios demuestran una relación inversamente proporcional entre estrés oxidativo y la fracción de eyección (25). Otros posibles estímulos para su producción son la isquemia, la reperfusión, la exposición a citocinas, la angiotensina-II, la activación simpática sostenida, la endotelina-1 y el estiramiento mecánico (11,24-25). ¿Cómo las FOR afectan la estructura y/o función cardíaca? Las FOR impiden el proceso de acoplamiento excitación-contracción, disminuyen la respiración mitocondrial, por tanto el ATP y promueven la muerte celular de los miocitos por necrosis o apoptosis. En los fibroblastos, producen cambios en la síntesis de colágeno, fibronectina y activa las metaloproteasas, enzimas encargadas de la remodelación y degradación de la de la matriz extracelular (MEC).

El estrés oxidativo también activa las enzimas ciclooxigenasa 2 y la lipoxigenasa 5-12 y 15. La ciclooxigenasa 2 activa los factores inductores de hipoxia 1-2, los cuales estimulan las vías pro-apoptóticas. Las FOR inactivan el ON y reducen su biodisponibilidad, contribuyendo a la pérdida en la regulación del tono vascular y alteraciones procoagulantes en la superficie del endotelio. El estrés oxidativo juega un rol clave en la transición desde hipertrofia cardíaca a IC. Se demuestra su efecto tras el retardo en el apareamiento de IC en los que consumen antioxidantes naturales como Vitamina C y E (24-25).

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), que algunos lo denominan síndrome inmunometabólico sistémico, es considerado una pieza fundamental en la fisiopatología de muchos trastornos, este es el caso en la IC.

Se produce un SRIS aguda tras la tormenta de citocinas presente en enfermedades como la pancreatitis aguda, leucemia y sepsis; SIRS subaguda o crónica debido al estado hipermetabólico, característico en enfermedades como la IC, diabetes, cirrosis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se ha demostrado que justo antes que se desarrolle la falla cardíaca sobreviene un estado hipermetabólico debido al SRIS provocado por el estrés oxidativo en las membranas de los miocitos y de las células endoteliales. El estrés oxidativo promueve, mediante cascadas intracelulares, en el endotelio, los leucocitos, el miocardio y las células musculares lisas, la transcripción y síntesis de citocinas, sobre todo el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), la Interleucina 6 (IL6), la interleucina 1 ($IL1\beta$), y la interleucina 18 (IL18) (2,17-18,24). Estas citocinas producidas por la isquemia, sobrecarga o lesión del miocardio (17), estimulan el factor inductor de proteólisis (FIP), el cual induce a la pérdida de proteínas y pérdida de masa muscular (sarcopenia).

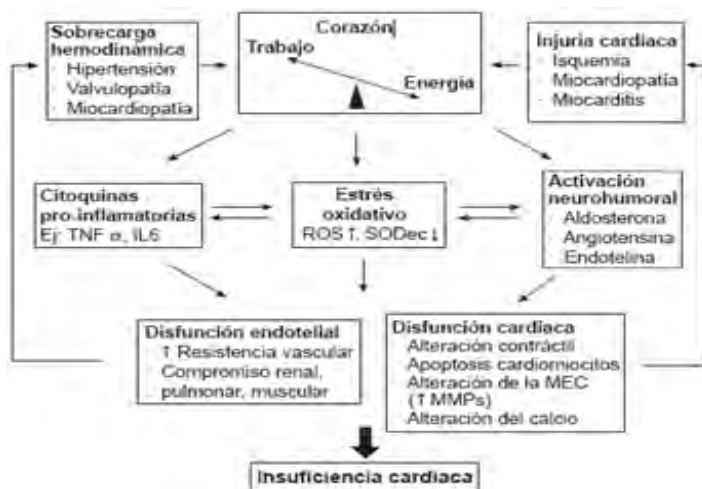
Además, esta pérdida proteica genera una disfunción mitocondrial en donde se afecta la sarcómera, unidad estructural y funcional del músculo, contribuyendo a la disfunción cardíaca y endotelial. La disfunción endotelial se caracteriza por inflamación, formación de placas ateroscleróticas, alteraciones en el tono vasomotor y en las propiedades anticoagulantes (17,18,25). El TNF α es la citocina más estudiada, se ha comprobado su importante participación en el aumento de la actividad catabólica y en el estado de caquexia característico de los estadios graves de la IC, descrito en la clínica. El TNF α siempre se encuentra elevado en casos de lesión cardíaca, además induce la apoptosis, contribuyendo a deprimir la función del miocardio (2,24). Se ha establecido que existe una asociación entre sus niveles y el grado de disfunción ventricular y endotelial, por tanto de sus síntomas y sobrevida (18,24). Así como ocurre en los procesos inflamatorios, la Proteína C reactiva (PCR) constituye un biomarcador de inflamación en la IC, siendo la IL 6 su principal inductor en la síntesis y liberación a nivel hepático (18).

Esquema #1.

Mecanismos y su retroalimentación que provocan la instalación y la progresión de la IC.25

ROS: Especies reactivas del oxígeno.SODec:

Superóxido dismutasa



Remodelación Ventricular

La activación persistente de los sistemas neurohormonales descritos, el aumento y persistencia de las FOR y el SRIS provocan a largo plazo una alteración en la composición, morfología, en la contractibilidad y/o en la conducción eléctrica, denominada remodelación ventricular. Incluyen: hipertrofia de los miocitos, alteración de las propiedades contráctiles del miocito, pérdida progresiva de los miocitos, reorganización de la matriz extracelular, desensibilización adrenérgica B, entre otros (8,17). La remodelación ventricular está presente en el periodo asintomático, pero continúa después de la aparición de los síntomas y favorece sustancialmente en el deterioro del cuadro clínico (1). Muchos apoyan que el deterioro progresivo, previo o durante las manifestaciones clínicas de la IC, se debe primordialmente a la pérdida de los miocitos y a la pérdida de su función contráctil (6).

Hipertrofia de los miocitos: Como se explicó en los párrafos anteriores, mediadores químicos, factores de crecimiento y sustancias neurohormonales promueven la hipertrofia cardíaca (17). Las células musculares cardíacas no tienen la facultad de regenerarse por lo que, ante la necesidad de suplir demandas del cuerpo y el aumento de la poscarga, los miocitos aumentan de tamaño. El corazón normal pesa entre 350 y 600g, en casos de hipertrofia se ha registrado el doble e incluso tres veces su peso normal. El aumento del trabajo mecánico, sea cual sea su causa, genera un aumento en la síntesis de proteínas (parecido al

observado en el desarrollo del corazón fetal), en el número de mitocondrias y sarcómeros, y por tanto, en la masa del miocito, causando un aumento del tamaño cardíaco, por lo que se contrae con mayor fuerza (6). Sin embargo, debido a las alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito, la hipertrofia en estadios más avanzados es incapaz de compensar y mantener la homeostasia (1,6,11,17,19).

Existen dos tipos de hipertrofia:

- 1.- **Hipertrofia excéntrica:** Es secundaria a una sobrecarga de volumen, característico de valvulopatías, como la insuficiencia aórtica o mitral o consecuencia de estados hipercinéticos con dilatación del ventrículo izquierdo, debido a un gasto cardíaco elevado y en muchas situaciones con reducción de las resistencias vasculares periféricas. Ante el aumento de la carga diastólica, existe una tensión elevada dentro del miocardio, que provoca el aumento de tamaño de los miocitos por añadidura de nuevos sarcómeros uno detrás del otro, dando como resultado un estiramiento o alargamiento de los miocitos, es decir, el radio de la cavidad aumenta y el grosor de la pared puede estar normal. Esto mantiene la relación entre masa y volumen o, en casos más graves, se reduce (6,11,17).
- 2.- **Hipertrofia concéntrica:** Cuando la hipertrofia ocurre secundaria a una sobrecarga de presión, como es el caso de la HTA, la hipertensión pulmonar o estenosis aórtica, los sarcómeros se apilan no en serie sino en paralelo, uno a la par del otro. Esto provoca un engrosamiento de la pared ventricular, es decir, una hipertrofia concéntrica, en la cual el radio de la cavidad disminuye. El aumento excesivo de la masa en relación con el volumen de la cavidad reduce la tensión sistólica de la pared cuando aumenta la presión (1,11,17).

¿Cuál es el efecto dañino de la hipertrofia cardíaca? Se ha establecido que la hipertrofia del ventrículo izquierdo disminuye la reserva de irrigación de las arterias coronarias, por lo que genera un mayor riesgo de isquemia durante el ejercicio, especialmente en las regiones endocárdicas sujetas a mayor tensión. Las crisis de isquemia eventualmente pueden conducir a la muerte de los miocitos. A esto puede contribuir el depósito de tejido fibroso, la disminución del grosor de los capilares y el aumento en la distancia entre ellos que siempre acompaña a la hipertrofia cardíaca (6). Además, la hipertrofia cardíaca genera un

aumento del consumo de O₂ por el miocardio, ya que a mayor masa, mayores requerimientos metabólicos y por tanto, mayor fuerza de contracción para suplir las demandas. Esto genera un mayor consumo de O₂, agravando la IC. Hasta ahora se sabe que la sobrecarga hemodinámica genera una hipertrofia de los miocitos a causa del aumento de la síntesis proteica. ¿Qué factores median el aumento de la síntesis proteica? Se ha postulado que los mecanismos neurohormonales antes explicados (endotelina, norepinefrina, angiotensina II) y algunas citocinas inflamatorias aumentadas en la IC, activan ciertas fosfolipasas, estas a su vez activan a la proteinquinasa C, con lo que provocan por medio de la cascada de las proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK), un aumento en la síntesis proteica y con ello la hipertrofia. Las MAPK son enzimas capaces de trasladarse al proteoma (1,20).

Alteración de las propiedades contráctiles del miocito: La activación sostenida de las neurohormonas aumentadas en la IC genera cambios en la transcripción y la postranscripción en los genes que producen las proteínas encargadas del acoplamiento excitación-contracción y la interacción de puentes cruzados, causando una desorganización en la estructura miocárdica (5,9,11). Para comprender el conjunto de cambios en las propiedades contráctiles del miocito, se explica brevemente el proceso contracción-relajación: la hipertrofia. Las MAPK son enzimas capaces de trasladarse al núcleo modificando la expresión de genes, mediante la regulación de la transcripción y por tanto modificando la síntesis proteica (1,20).

- La contracción es producto del Ca²⁺ que ingresa desde el líquido extracelular (LEC) durante la despolarización del potencial de acción. El Ca²⁺ que ingresa provoca la liberación de más Ca²⁺ por el retículo sarcoplásmico (RS). La salida de estas reservas ocurre a través de los llamados receptores de rianodina (RyR2) del RS, su actividad es inhibida por la calstabin2. Una vez que el Ca²⁺ aumenta en el citosol, interactúa con los miofilamentos y provoca la activación de los puentes cruzados y con ello la contracción.
- La relajación del corazón, o lusitropismo, está mediada por la recaptura del Ca²⁺ al RS, así como por la expulsión de este hacia el LEC. Una ATPasa llamada

SERCA2a es la proteína transportadora encargada de recapturar el Ca²⁺ en el RS, la cual es inhibida por el fosfolamban, si este se fosforila se inicia la recaptura. Las proteínas del transportador de sodio-calcio (NCX1) y una Ca²⁺ ATPasa del sarcolema expulsan el Ca²⁺ hacia el LEC. Durante la diástole la calstabin2 se une a los RyR2 y los mantiene cerrados.

¿Cómo se alteran las propiedades contráctiles del miocito en la IC? Los RyR2 son fosforilados por la proteína quinasa, a causa de la sobreestimulación adrenérgica, generando la separación de la calstabin 2 de los RyR2 y por tanto, aumenta la salida de Ca²⁺. Además en la IC se reduce la fosforilación del fosfolamban, lo que conlleva a la disminución de la recaptura del Ca²⁺ en el RS.

Esto tiene dos efectos en el miocito: 1) Se generan postdespolarizaciones tardías, estas pueden manifestarse como una taquicardia ventricular y por tanto, tienen el potencial de inducir la muerte súbita. 2) Se disminuyen las reservas de Ca²⁺ del RS, ya que aumenta la expulsión de este hacia el LEC y disminuye la recaptura por el RS. Los transportadores NCX1 se encuentran hiperfuncionales, mientras las SERCA2a están hipofuncionales (1).

Pérdida progresiva de los miocitos a través de necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica: Estudios han demostrado que los corazones con IC presentan de 25 a 80 veces más apoptosis que los corazones normales. Las principales causas son: hipoxia, acidosis, estrés oxidativo, angiotensina II, agonistas B, TNF α , estiramiento, entre otros. Todas ellas inducen la activación de las caspasas, cisteín proteasas que al activarse inducen la muerte celular. Se ha demostrado que en la IC, la apoptosis es sostenida, por lo que contribuye evidentemente a la instalación y progresión del síndrome de IC, cualquiera que fuera su causa (1).

Reorganización de la MEC: El corazón está compuesto por miocitos, fibroblastos, macrófagos y células musculares lisas vasculares y endoteliales. Tal como se mencionó, la hipertrofia es acompañada de depósito de tejido fibroso por un aumento descontrolado de los fibroblastos (los cuales producen colágeno), además la pérdida progresiva de los miocitos es sustituida por la producción de tejido fibroso (1,6). Se pierde el colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos, siendo sustituido por matriz de colágeno intersticial, el cual no proporciona apoyo estructural a los miocitos y vuelve el corazón más rígido (8).

B. IC Diastólica:

En este tipo de IC no hay un GC adecuado debido a una pobre relajación del corazón y por tanto, un llenado ventricular disfuncional, a pesar de una adecuada contractibilidad del ventrículo (1,8).

La IC diastólica se puede deber a:

- 1) La obstrucción en el llenado ventricular tras la estenosis mitral o el mixoma auricular representa el tumor intracavitario más frecuente, más de tres cuartos se localizan en la aurícula izquierda (12,27).
- 2) La alteración en la relajación o en las propiedades elásticas. Por ejemplo, en la miocardiopatía hipertrófica, HTA o enfermedad coronaria (12). Es claro que el daño inicial finalmente conlleva a la IC, suele ser diferente a la IC sistólica, sin embargo, puede existir una superposición de las causas (8). El depósito de amiloide o la pericarditis constrictiva pueden generar una IC diastólica.

También puede desarrollarse tras la progresión de la IC sistólica, probablemente posterior a la fibrosis miocárdica o la hipertrofia ventricular masiva característica, la cual se traduce en una incapacidad para el ventrículo en llenarse lo suficiente. Hay una similitud entre ambos tipos, ya que en ambos hay una disminución del GC con efectos anterógrados y/o retrógrados, la diferencia cardinal radica en que en la IC diastólica hay una menor activación de los sistemas neurohumorales, por tanto, un menor compromiso cardíaco y hemodinámico (6,8).

Muchos estudios demuestran la leve activación del sistema neurohormonal en la IC diastólica, pese a esto, se reportan similares concentraciones de NAD en ambos tipos.

Los niveles de PAN y de PNB fueron significativamente mayores en la IC sistólica. Esta discrepancia no evita el remodelado cardíaco en la IC diastólica, la hipertrofia y fibrosis intersticial características en esta entidad (1,16).

Arritmias en la IC: La activación simpática sumada a la hipopotasemia y/o hipomagnesemia producida por el SRAA contribuyen a la alteración de las propiedades contráctiles de los miocitos, favoreciendo el apareamiento de arritmias (2).

Por otro lado, los cambios que ocurren en la concentración de fosfolípidos en el sarcolemma de los miocitos de los pacientes con IC producen alteraciones en algunos transportadores, como por ejemplo el NCX1, que aumenta su actividad, favoreciendo también la aparición de arritmias cardíacas, que pueden ser letales en los pacientes con IC. La mitad de las muertes por IC son causadas por taquicardia ventricular y se ha demostrado hasta en el 80% de los pacientes con IC sistólica (1).

Las arritmias pueden ser precipitadas o agravadas por la alteración en los electrolitos antes descrita, por la isquemia recurrente del miocardio, por la intoxicación por digoxina, por algunos fármacos específicos de la familia de los calcio antagonistas, los antiarrítmicos, los antidepresivos, los antihistamínicos, los antimicóticos y los antibióticos, como los macrólidos (12).

Conclusión

Existen diversos mecanismos complejos mediante los cuales se induce el síndrome de la IC, al mismo tiempo existe una retroalimentación persistente que genera la progresión de la IC. A largo plazo la sobreactivación de los sistemas neurohormonales, las FOR y el SRIS genera una alteración en la composición, morfología, en la contractibilidad y/o en la conducción eléctrica. Estos cambios se denominan remodelación ventricular, la cual se presenta en el periodo asintomático, pero continúa después de la aparición de los síntomas y favorece sustancialmente el deterioro del cuadro clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ulate Montero G, Ulate Campos A. Actualización en los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca. *Acta Méd. Costarric.* 2008; 50(1): 5-12.
2. Gimeno G, Diez M. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología: PROSAC. 2007; 1(1): 1-12.
3. Gonzales M. Dispensación Activa: Insuficiencia Cardíaca. *El farmacéutico.* 2006; No.363:68-76.
4. Atamañuk N, Bortman G. Diagnóstico etiológico y funcional de la insuficiencia cardíaca: Grados de insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca.* 2009; 4(2):59-65.
5. Bustamante J, Valbuena J. Biomecánica de la falla cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca.* 2008; 4 (3):173-183.

6. Schoen F. El corazón. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 7ªed. España: Elsevier; 2008. p. 561-622.
7. Fuente Cid R de la, Hermida Ameijeiras A, Pazo Núñez M, Lado Lado F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca: Proporciones de epidemia. *An. Med. Interna (Madrid)* 2007; 24(10): 500-504.
8. Mann D. Insuficiencia cardiaca y corpulmonale. En: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 17ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 1443-1455.
9. Rodríguez F, Banegas J, Guallar P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57(2):163-70.
10. Jaramillo NI, Torres Y. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad cardiovascular: factores de riesgo a la luz de Framingham. *Ces Medicina*. 2004; 18(2):45-68.
11. Porth CM. Insuficiencia cardiaca y shock circulatorio. En: Porth CM. *Fisiopatología: salud-enfermedad un enfoque conceptual*. 7ª. ed. Madrid: Panamericana; 2006. p. 612-616.
12. Piñeiro D, Volberg V. Insuficiencia Cardiaca. En: Argente. Alvarez. *Semiología Médica*. Argentina: Panamericana; 2008. p. 395-408.
13. Marcos Sánchez F, Albo Castaño MI, Joya Seijo D, del Valle Loarte p, Casallo Blanco S. Prevalencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca. *An Med Interna (Madrid)* . 2006; 23(10): 508-508.
14. Gómez E. Falla Cardíaca Aguda: Fisiopatología y Tratamiento. En: Lemus J, García C, Urina M, eds. *Cuidado Crítico Cardiovascular*. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; p.25-44.
15. Charria D, Guerra P, Manzur F, Llamas A, Rodríguez N, Sandoval N, Melgarejo E. Insuficiencia cardiaca. En: Charria D, Guerra P, Manzur F, Llamas A, Rodríguez N, Sandoval N, Melgarejo E. *Texto de Cardiología*. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. p. 695-785.
16. Alonso E, Alonso E(h). ¿Cuál es el rol del sistema neurohormonal en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada? *Rev Insuf Cardíaca* 2010; 5(1): 3-10.
17. Seixas Cambão M, Leite Moreira A. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardiaca Crónica. *Rev Port Cardiol*. 2009; 28 (4):439:471.
18. Navigante A, D'Ortencio A. Insuficiencia cardiaca y respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Insuf Cardíaca*. 2009; 4(4):186-189.
19. Bayés A, Lopez J, Attie F, Alegría E. Insuficiencia cardiaca. En: Bayés A, López J, Attie F, Alegría E. *Cardiología Clínica*. España: Elsevier; 2002. p. 269-324.
20. Robinson M, Cobb M. Mitogen-activated protein kinase pathways. *Current Opinion in Cell Biology*. 1997; 9 (2):180-186.
21. Gartner L, Hiatt J. Sistema Urinario. En: *Texto Atlas de Histología*. 2ªed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 415-438.
22. Young B, Heath J. Aparato Urinario. En: *Wheater's Histología Funcional*. 4ª.ed. España: Elsevier; 2000. p. 286-309.
23. Hall J. Función dominante del riñón en la regulación a largo plazo de la presión arterial y en la hipertensión: el sistema integrado de control de la presión. En: Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. 11ªed. España: Elsevier; 2006. p. 216-231.
24. Méndez Ortiz A. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Méx*. 2006; 76(2): 182-187.
25. Miranda HR, Castro GP, Verdejo PH, Chiong M, Díaz Araya G, Mellado R. et al. Estrés oxidativo e inflamación en insuficiencia cardiaca: Mecanismos de daño y alternativas terapéuticas. *Rev Méd Chile*. 2007; 135(8):1056-1063.
26. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Adaptaciones celulares, lesión celular y muerte celular. En: Robbins y Cotran: *Patología estructural y funcional*. 7ª ed. España: Elsevier; 2008. p. 3-46.
27. Carles J, Ramírez J, Hernández E, Triana M, Santander S, Pomo M. Mixoma Auricular. Presentación de caso. *Gaceta Médica Espirituana*. 2008; 10(3).