

DISFUNCIÓN LINFÁTICA E INSUFICIENCIA CARDIACA

Laura Itzel Cornejo Cornejo, Arturo Orea Tejeda, Jorge
Luis Aguilar Meza, Juan Carlos Márquez Cordero, Luz
Magdaly Jimenez Gallardo

*Lo nuestro ya se fue,
la fuerza de mis manos se agotaba y te solté,
cargamos tanta vida,
tenernos sólo era perder...
No hace falta interpretar mis cicatrices,
mi silencio explica tal cuál cómo fue.*

Daniel, me estás matando

RESUMEN

El sistema circulatorio está conformado por el sistema vascular y el linfático. Este último, ampliamente distribuido en todo el cuerpo humano, se encarga de regular la respuesta inmunitaria y la homeostasis de fluidos a nivel tisular. Los defectos en la función del sistema linfático y en la integridad de su endotelio, así como las alteraciones en el pulso linfático acumulan líquido tisular, favoreciendo la patogénesis de enfermedades crónico-degenerativas como la insuficiencia cardiaca.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan una menor reserva linfática, lo que incrementa la congestión tisular y las presiones venosas central y periférica. A nivel cardiaco, la alteración en las estructuras linfáticas provoca edema miocárdico, lo que a su vez favorece la fibrosis y, finalmente, la falla cardiaca. La disfunción linfática promueve un es-

tado proinflamatorio y una adipogénesis que aumentan tanto las resistencias vasculares periféricas como el daño tisular. Actualmente, las técnicas de imagen permiten evaluar la estructura y la función del sistema linfático; sin embargo, las de mayor validez suelen ser invasivas o tienen baja disponibilidad, por lo que el uso de técnicas no invasivas o la medición de marcadores moleculares se ha vuelto relevante.

Controlar la disfunción linfática en pacientes con insuficiencia cardíaca mediante tratamientos como la canulación de ductos linfáticos y la anastomosis linfovenosa para el manejo de estados de sobrecarga podría reducir los síntomas y mejorar el pronóstico. Otras herramientas, como la estimulación de linfangiogénesis, se encuentran aún en fases de investigación preclínicas.

SISTEMA LINFÁTICO, ANATOMÍA Y FUNCIÓN

El sistema cardiovascular y el linfático constituyen, en conjunto, el sistema circulatorio. Los vasos sanguíneos conforman un sistema cerrado, en tanto que un conducto unidireccional que discurre de forma paralela al circulatorio forma el linfático.¹

El sistema linfático inicia con los capilares linfáticos, distribuidos en casi todos los órganos del cuerpo humano, excepto el sistema nervioso central, la epidermis y los huesos. Los capilares linfáticos son vasos pequeños, de entre 30 y 80 μm , compuestos por una capa de células endoteliales linfáticas (LEC, por sus siglas en inglés)²⁻⁴ que convergen en vasos colectores que drenan hacia los nódulos linfáticos con los órganos linfoides para transportar su contenido de vuelta a la circulación sanguínea a través de los dos ductos linfáticos principales: el conducto linfático derecho y el conducto torácico.¹

La linfa proveniente del hemicuerpo derecho (incluyendo el lado derecho de la cabeza, cuello, tórax y brazo) drena mediante el ducto linfático derecho hacia la unión entre la vena yugular interna y la vena subclavia derecha. La linfa de la porción inferior e izquierda superior izquierda del cuerpo drena, a su vez, hacia la unión entre la vena yugular y la vena subclavia izquierdas a través del conducto torácico.^{1,5}

En el corazón, el sistema linfático cardíaco se encarga de controlar la homeostasis de fluidos. Existen dos troncos linfáticos principales: el derecho y el izquierdo, que drenan hacia el nodo cardíaco y posteriormente al conducto torácico.⁶ La disfunción linfática en este órgano se asocia con la aparición de edema cardíaco, lo que provoca isquemia y pérdida de la función cardíaca, alteración de la función ventricular, disminución de la contractilidad, lesión miocárdica y fibrilación auricular⁷ (**Figura 1**).

Las tres principales funciones de los vasos linfáticos incluyen la restitución y transporte del exceso de fluido intersticial y macromoléculas hacia la circulación sistémica, la absorción de vitaminas liposolubles y lípidos desde el tracto gastrointestinal, así como la mediación de la respuesta inmunitaria ante agentes patógenos.⁸

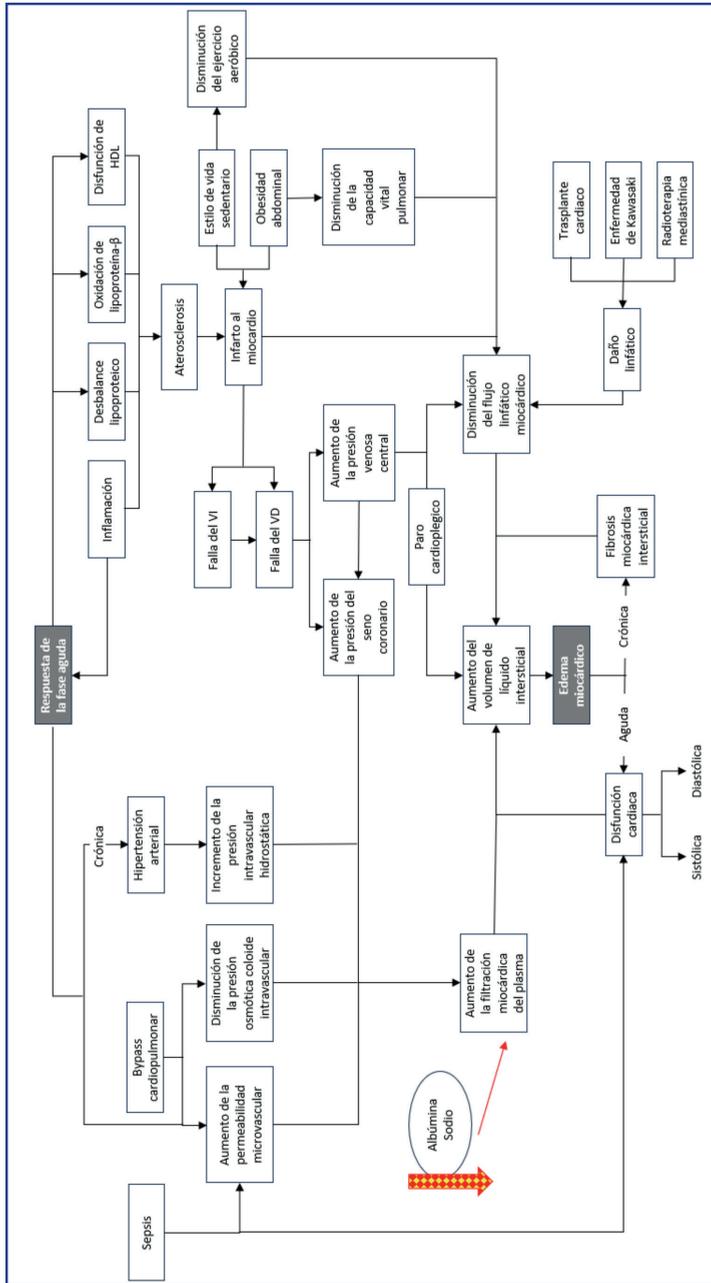


Figura 1. Mecanismos de la formación del edema miocárdico. El edema miocárdico agudo compromete la función cardíaca diastólica y sistólica. Si el edema miocárdico es crónico, puede desencadenar cambios en la matriz intersticial con depósito de colágeno, lo que deprime aún más la función cardíaca. VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. Fuente: tomada y modificada de Mehlhorn et al., 2001.⁸

EL ENDOTELIO LINFÁTICO

En los últimos años, el estudio de la función del endotelio linfático ha cobrado relevancia. Actualmente se sabe que las LEC, diferenciadas a partir de células endoteliales venosas, funcionan como una barrera semipermeable y participan en la presentación de antígenos, la migración leucocitaria, la organogénesis de los nódulos linfáticos y en la generación de la respuesta inmunitaria especializada.⁹ Las LEC presentan un alto grado de especialización de acuerdo con su localización anatómica, por lo que en patologías multiorgánicas como la insuficiencia cardiaca (IC) el estudio de la diferenciación en esta estirpe celular se ha vuelto muy importante.¹⁰

EL PULSO LINFÁTICO

En los vasos linfáticos existe una propulsión unidireccional, conocida como “pulso linfático”, el cual se explica por la contractilidad intrínseca de las células del músculo liso que recubren al sistema linfático desde los capilares hasta los vasos colectores. Otros elementos extrínsecos, como la contractilidad del tejido muscular esquelético circundante y el pulso arterial, contribuyen a generar la propulsión de la linfa. También participan las válvulas bicúspides linfáticas que impiden el retorno de la linfa, de manera similar a como lo hacen las venas en el sistema vascular. Esta propulsión se encuentra regulada por la precarga y la postcarga linfáticas, la contracción espontánea e influencias neurales.¹

DISFUNCIÓN LINFÁTICA E INSUFICIENCIA CARDIACA

La disfunción linfática se define como la incapacidad del sistema para cumplir con su función colectora o inmunitaria. Incluye defectos en la contracción linfática, en la función de barrera o en la organogénesis de vasos y nódulos linfáticos. La disfunción linfática provoca una acumulación excesiva de líquido tisular en los tejidos y alteraciones importantes en la respuesta inmunitaria; se ha asociado con infiltración de grasa y tejido conectivo en los órganos afectados, con edema tisular y con linfedema.¹ Además, se ha reportado que existen enfermedades relacionadas indirectamente con la función linfática, como trastornos inflamatorios sistémicos, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal e IC.¹¹

En diversos mecanismos fisiopatológicos de la IC se sugiere la participación del sistema linfático, principalmente en la congestión tisular, que produce alteraciones en la función cardiaca y el consecuente incremento en la presión venosa central (PVC) y sistémica.¹ En un estudio realizado en modelos animales se encontró que aquellos con cor pulmonale y presión venosa sistémica aumentada desarrollaban mayor filtración capilar, así como incremento en el drenaje linfático del conducto torácico. Se ha demostrado que el aumento de presiones en el conducto torácico se asocia con incremento en las presiones linfáticas a nivel torácico y abdominal. Los pacientes que desarrollaron edema pulmonar tenían mayor disfunción linfática, secundaria a una PVC incrementada. En pacientes con IC, la congestión

venosa se relacionó con mayor edema miocárdico intersticial y mayor tiempo de resolución posterior a sufrir lesión isquémica.⁵

El estudio HAPPIFY con pacientes con IC y fracción de expulsión preservada reportó, mediante análisis de biopsias de piel en glúteo, alteraciones moleculares (reducción en la expresión de factores asociados a diferenciación linfática) y estructurales (mayor tamaño) en los vasos linfáticos. También corroboró cambios a nivel vascular e intersticial, como la rarefacción microvascular y cambios en la presión venosa e intersticial que parecen contribuir a desarrollar una menor reserva linfática, con lo que el sistema linfático participaría en el desarrollo de los síntomas cardinales de la IC, el edema y la disnea. Lo anterior significa que la disminución de la capacidad linfática para extraer líquido tisular contribuiría a generar un mayor edema tisular en los pacientes con IC.¹²

La permeabilidad y la función endotelial linfática se ven afectadas por el estado inflamatorio crónico de los pacientes con IC. El aumento en la permeabilidad vascular aumenta el volumen filtrado hacia los órganos.⁵ Se ha demostrado que un estado proinflamatorio disminuye la función de transporte del sistema linfático y contribuye a la perpetuación de una respuesta inmune alterada.¹³

La disfunción linfática, por sí misma, promueve un proceso de inflamación y adipogénesis relacionado con un mayor desarrollo de placa aterosclerótica. La alteración de las estructuras linfáticas intestinales genera un transporte inadecuado de células inflamatorias y lípidos, lo que podría contribuir a un mayor riesgo de presentar eventos isquémicos agudos y de desarrollar IC; sin embargo, esta relación ha sido poco estudiada. Incluso la acumulación de residuos metabólicos que se generan por el infarto agudo del miocardio induce la proliferación de fibroblastos y la consecuente formación de fibrosis, disfunción cardíaca y, finalmente, falla cardíaca.¹⁴

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es el factor de riesgo modificable más prevalente para el desarrollo de IC. Se ha observado que la hipertensión inducida por sobrecarga de sodio provoca mayor reclutamiento de células inflamatorias y actividad linfangiogénica incrementada en la piel.¹⁵ Un estudio realizado con biopsias de endocardio obtenidas de pacientes de trasplante cardíaco por falla cardíaca contra biopsias realizada en las piezas donadas reportó que quienes presentaban falla cardíaca tenían un mayor radio de vasos linfáticos permeables/colapsados que los controles.¹⁶

DISFUNCIÓN LINFÁTICA Y SÍNDROME CARDIORRENAL

Una complicación de la IC es el síndrome cardiorrenal. En él, la disfunción de un órgano conduce a la disfunción aguda o crónica del otro. El incremento en la PVC, la saturación del sistema linfático renal por el aumento de la presión venosa, así como el aumento en la permeabilidad vascular y linfática contribuyen a empeorar la función renal. En los pacientes con IC, estos mecanismos contribuyen a acelerar la aparición de síndrome cardiorrenal.¹⁷

VALORACIÓN DE LA DISFUNCIÓN LINFÁTICA POR ESTUDIOS DE IMAGEN

El diagnóstico de la disfunción linfática se encuentra limitado por la poca disponibilidad de mecanismos que permitan visualizar la función integral del sistema mediante técnicas de imagen. Las técnicas más comúnmente utilizadas para la caracterización de este sistema se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Técnicas de imagen más comúnmente utilizadas para caracterizar la disfunción linfática

Técnica	Características principales	Aplicaciones
Linfografía por rayos X	Inyección de azul de metileno intradérmico en el espacio interdigital o mediante inyección directa de Lipidol en los vasos o nódulos linfáticos	Permite observar el flujo linfático
Linfogammagrafía	Considerada el “estándar de oro” como método diagnóstico de linfedema y nódulo centinela. Consiste en la inyección intradérmica, parenquimatosa o directamente en las estructuras linfáticas de tecnecio (^{99m} Tc) nanocoloide ¹⁸	Permite visualizar la acumulación en el plexo linfático o en los nódulos
Linografía por resonancia magnética	Administración intersticial de contraste de Gadolinio para que este sea transportado y puedan visualizarse los nódulos linfáticos. ² La modalidad dinámica permite evaluar la función del sistema	La modalidad dinámica permite evaluar la función del sistema
Espectroscopia de infrarrojo cercano	Tinción directa de estructuras con indocianina verde	Permite observar el flujo linfático
PET/TC	Inyección de radio fármaco ¹⁸ F-FDG para medir actividad metabólica en los nódulos linfáticos. También se utilizan marcadores de linfangiogénesis o marcadores específicos para vasos linfáticos	Permite observar el flujo linfático y la actividad metabólica en los nódulos linfáticos

PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

Fuente: elaborada con información de Hogan et al., 2021,² Ravaud et al., 2021,¹⁸ Maccauro et al., 2019¹⁹ y Polomska et al., 2021.²⁰

Se ha demostrado la posibilidad de evaluar, además de la anatomía, la contractilidad y las presiones de bombeo de los vasos linfáticos, la depuración linfática en diversos tejidos y rastrear el transporte de linfa hacia los nódulos linfáticos o hacia la circulación sanguínea.¹⁹

La canulación del ducto torácico se ha utilizado para determinar la tasa de flujo y la presión, junto con las características de los nódulos dentro de esa estructura. Además de ser una técnica diagnóstica, actualmente se utiliza como herramienta terapéutica. También se sugiere el uso de técnicas no invasivas, como la tonometría y la bioimpedancia eléctrica para la evaluación de la disfunción linfática.²⁰

MARCADORES DE DISFUNCIÓN LINFÁTICA

Aunado al uso de técnicas de imagen, el empleo de marcadores de expresión genética y niveles séricos de marcadores relacionados con vías de diferenciación linfática también permiten identificar la disfunción linfática. Mutaciones en genes como *FOXC2* han sido identificados en el linfedema primario,^{21,22} mientras que la expresión de factores promotores de linfangiogénesis como el factor de crecimiento endotelial vascular C (VEGF-C) ha sido estudiado en el linfedema secundario y otras presentaciones clínicas de disfunción linfática. Existen teorías de que la linfangiogénesis participa en la regulación del sodio plasmático.²³

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DISFUNCIÓN LINFÁTICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

En seres humanos existe evidencia de que la canulación del conducto torácico mejora las presiones venosas y los signos de IC, así como la tasa urinaria. En 1975 se estudió el efecto de una anastomosis linfovenosa para reducir la ascitis refractaria en pacientes con cirrosis, otra enfermedad en la que el manejo de volúmenes y presiones a nivel regional resulta primordial. Se reportó mejoría en el nivel de ascitis en el 25% de los pacientes; sin embargo, esta condición aún no ha sido estudiada en pacientes con IC.⁵

En aquellos pacientes que desarrollan resistencia a diuréticos, la función linfática representa un objetivo importante para corregir la volemia y disminuir los síntomas. En modelos animales con IC derecha se ha demostrado que la formación de una anastomosis linfovenosa entre el ducto torácico y la vena pulmonar disminuyó la PVC y la ascitis, además de que incrementó la excreción urinaria de sodio. En estos modelos también se ha demostrado que la correcta permeabilidad del conducto torácico se asocia con una menor incidencia de edema pulmonar y desarrollo de derrame pleural.⁵

La estimulación de linfangiogénesis para incrementar la capacidad de respuesta del sistema linfático se estudia como una nueva línea terapéutica en la lesión cardiaca. La administración de VEGF-C-c156S, un factor recombinante regulador de la organogénesis linfática, regula la respuesta inflamatoria, mejora la función cardiaca, aumenta la supervivencia del tejido y su regeneración tras un infarto agudo al miocardio, tal como se encontró en diversos modelos animales.²⁴

En estudios preclínicos se ha observado que el uso de factores de transcripción linfoangiogénicos utilizando vectores víricos estimula la formación de nuevos capilares linfáticos y reduce el edema. En un modelo animal, la inyección de fibroblastos cardiacos con expresión de la molécula de adhesión VACM1 movilizó la contracción del ventrículo izquierdo;²⁵ mientras que estudios recientes han demostrado que, con la inducción de linfangiogénesis a partir del uso de factores de crecimiento endotelial vascular, se logra reducir el exceso de fluido y mejorar el drenaje linfático, lo que contribuye a una mayor recuperación del miocardio posterior a un evento coronario agudo.⁷

El aumento en la expresión de la proteína mitocondrial Sirtuina 3 se asoció con una mayor densidad de microvasculatura linfática, linfangiogénesis y disminución en el remodelado cardiaco hipertensivo en un modelo de ratón, aunque es necesario investigar a mayor profundidad el potencial terapéutico de regulación de esta proteína.^{26,27}

CONCLUSIONES

Para diagnosticar diversas patologías, entre las que se incluye la insuficiencia cardiaca, suelen evaluarse la anatomía, la contractilidad, las presiones de bombeo de los vasos linfáticos, la depuración linfática en diversos tejidos y el rastreo del transporte de linfa hacia los nódulos linfáticos o la circulación sanguínea.

La disfunción linfática implica la incapacidad para cumplir con la función colectora o inmunitaria, de barrera o en la organogénesis de vasos y nódulos linfáticos. Cuando ocurre, puede provocar una acumulación excesiva en los tejidos, así como alteraciones importantes en la respuesta inmunitaria, infiltración de grasa y tejido conectivo en los órganos afectados, edema tisular y linfedema.

Actualmente se sugiere el uso de técnicas no invasivas, como pueden ser la tonometría y la bioimpedancia eléctrica para su evaluación.

FUENTES CONSULTADAS

1. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med.* 2011;17(11):1371-1380.
2. Hogan BM, Bower NI. Lymphatics and the brain: it's time to go fishing. *Circ Res.* 2021;128(1):59-61.
3. Edwards JR, Williams K, Kindblom LG et al. Lymphatics and bone. *Hum Pathol.* 2008;39(1):49-55.
4. Breslin JW, Yang Y, Scallan JP et al. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Compr Physiol.* 2018;9(1):207-299.
5. Fudim M, Salah HM, Sathananthan J et al. Lymphatic dysregulation in patients with heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(1):66-76.
6. Nakamura K, Rockson SG. The role of the lymphatic circulation in the natural history and expression of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2008;129(3):309-317.
7. Kappler B, Pabittel DR, van Tuijl S et al. Feasibility of mapping and cannulation of the porcine epicardial lymphatic system for sampling and decompression in heart failure research. *J Clin Transl Res.* 2018;4(2):105-112.
8. Mehlhorn U, Geissler HJ, Laine GA, Allen SJ. Myocardial fluid balance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(6):1220-1230.
9. Null M, Arbor TC, Agarwal M. Anatomy, lymphatic system. *StatPearls*, 2023. Tomado de <<https://www.ncbi>

nlm.nih.gov/books/NBK513247/>, consultado el 11 de abril de 2023.

10. Jalkanen S, Salmi M. Lymphatic endothelial cells of the lymph node. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(9):566-578.
11. Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: from development to pathophysiology. *J Exp Med.* 2018;215(1):35-49.
12. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms, and malfunction. *J Physiol.* 2016;594(20):5749-5768.
13. Rossitto G, Mary S, McAllister C et al. Reduced Lymphatic reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(24):2817-2829.
14. Al-Kofahi M, Yun JW, Minagar A, Alexander JS. Anatomy and roles of lymphatic in inflammatory diseases. *Clin Exp Pharmacol.* 2017;8(3):199-214.
15. Zhang Y, Bai Y, Jing Q, Qian J. Functions, and regeneration of mature cardiac lymphatic vessels in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(6):507-515.
16. Chachaj A, Szuba A. Skin lymphatic system in the pathogenesis of arterial hypertension - review and critique. *Lymphology.* 2020;53(3):99-108.
17. Dashkevich A, Bloch W, Antonyan A et al. Morphological and quantitative changes of the initial myocardial lymphatics in terminal heart failure. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(1):21-27.
18. Ravaut C, Ved N, Jackson DG, Vieira JM, Riley PR. Lymphatic clearance of immune cells in cardiovascular disease. *Cells.* 2021;10(10):2594.
19. Maccauro M, Villa G, Manzara A et al. Lymphoscintigraphy for the evaluation of limb lymphatic flow disorders: report of technical procedural standards from an Italian nuclear medicine expert panel. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (English edition).* 2019;38(5):335-340.
20. Polomska AK, Proulx ST. Imaging technology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:294-311.
21. Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg.* 2017;33(2):51-57.
22. Kume T. Foxc2 transcription factor: a newly described regulator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(6):224-228.
23. Tavian D, Missaglia S, Maltese PE et al. FOXC2 disease-mutations identified in lymphedema-distichiasis patients cause both loss and gain of protein function. *Oncotarget.* 2016;7(34):54228-54239.
24. Balasubramanian D, Baranwal G, Clark MCC et al. Kidney-specific lymphangiogenesis increases sodium excretion and lowers blood pressure in mice. *J Hypertens.* 2020;38(5):874-885.
25. Klaourakis K, Vieira JM, Riley PR. The evolving cardiac lymphatic vasculature in development, repair, and regeneration. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(5):368-379.
26. Iwamiya T, Segard BD, Matsuoka Y, Imamura T. Human cardiac fibroblasts expressing VCAM1 improve heart function in postinfarct heart failure rat models by stimulating lymphangiogenesis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237810.
27. Zhang C, Li N, Suo N et al. Sirtuin 3 deficiency aggravates angiotensin II-induced hypertensive cardiac injury by the impairment of lymphangiogenesis. *J Cell Mol Med.* 2021;25(16):7760-7771.