

Aumento de células progenitoras circulantes en pacientes sometidos a rehabilitación cardiovascular

JUAN C. CHACHQUES

Los beneficios clínicos del entrenamiento físico en la insuficiencia cardíaca son conocidos hace ya bastante tiempo. De manera progresiva, estos beneficios han sido reconocidos por instituciones científicas y académicas, gracias a una mejor interpretación de los mecanismos implicados en las mejorías de los pacientes.

Estudios recientes sobre rehabilitación cardíaca han demostrado con claridad efectos positivos como: 1) mejoría de la capacidad física (que representa un indicador de pronóstico), 2) reducción de eventos cardiovasculares y 3) reducción de la morbilidad. (1)

En la última década se han estudiado los mecanismos íntimos de esas mejorías; ellos son: reducción de fenómenos inflamatorios, efectos musculares y ventilatorios, mejoramiento de la colateralidad coronaria, variabilidad sinusal (testimonio de un mejor balance simpaticovagal) y mejoría de la función endotelial. (2)

La mejoría de la función endotelial relacionada con el ejercicio físico parecería que es uno de los mecanismos esenciales del beneficio del entrenamiento físico, que explicaría también los efectos no sólo a nivel cardíaco, sino también sobre todo el árbol arterial (efecto sistémico). Estudios efectuados en pacientes con cardiopatías isquémicas mostraron mejorías en la vasodilatación dependiente del endotelio. En efecto, el ejercicio se acompaña de una reducción de la expresión de la oxidasa NAPDH y de la producción local de radicales libres, del aumento de la NO sintetasa y de la producción extracelular de SOD, que permitiría un aumento de la producción de células progenitoras endoteliales. (3-5)

En el estudio presentado por Gagliardi y colaboradores, (6) el entrenamiento físico produjo un aumento de la cantidad de células progenitoras endoteliales circulantes de tipo CD34+. Frente al número reducido de pacientes sería necesario continuar el estudio con un protocolo de rehabilitación definido con claridad. Las perspectivas son interesantes, ya que solamente con 12 sesiones de ejercicio se obtuvieron resultados positivos significativos. Sería interesante también conocer si el aumento de células circulantes estuvo correlacionado con mejorías clínicas de los pacientes y tal vez plasmáticas (péptido natriurético tipo B [BNP] o propéptido natriurético tipo B N-terminal [NT-proBNP]).

Las perspectivas de los hallazgos de este estudio son de gran interés, ya que el aumento de la producción de VEGF y del *shear stress* serían los elementos

estimulantes de la producción de células progenitoras. Es probable que todos esos mecanismos estén interrelacionados.

El endotelio vascular desempeña una función clave en la regulación del tono vascular, la trombogenicidad, la proliferación de células musculares, la adhesión leucocitaria y la agregación plaquetaria mediante la secreción de numerosos factores paracrinos que actúan localmente en la pared arterial. Se ha observado que la disfunción endotelial es uno de los pasos iniciales en el desarrollo de la aterosclerosis y se asocia con un aumento en la incidencia de patología cardíaca, cerebrovascular y arteriopatía periférica. Así, la cantidad de células endoteliales circulantes estaría relacionada con la presión de cizallamiento (*shear stress*). No solamente el ejercicio sino también la contrapulsación externa pueden producir una mejoría de la función endotelial. (7) La producción de progenitores endoteliales permitiría la reparación del endotelio dañado, la apertura de colaterales y una neovasculogénesis. (8)

Los programas de rehabilitación cardiovascular son realmente útiles cuando se efectúan por períodos prolongados. Cabe evocar el problema del cumplimiento del paciente y de la adherencia a programas de fase 2 y fase 3; los planes educativos favorecen esas propuestas terapéuticas. (2)

Resumiendo, el artículo de Gagliardi y colaboradores se suma al innovador y vasto tema de la terapia de regeneración cardiovascular con células madre. (9, 10) Los diferentes mecanismos de muerte celular, como la necrosis, la apoptosis y la autofagia, se observan en la mayoría de las enfermedades. Esos mecanismos pueden actuar en paralelo, con diversas intensidades.

En la actualidad existen varias propuestas para regenerar tejidos y órganos:

- 1) Terapias que favorecen la regeneración de tejidos patológicos a partir de células madre autólogas o circulantes, que pueden encontrarse en el órgano enfermo o ser movilizadas a partir de la médula ósea. (9)
- 2) El trasplante directo de células madre en los tejidos dañados, que puede asociarse con factores de crecimiento capaces de favorecer la angiogénesis y la arteriogénesis. (11, 12)
- 3) Técnicas de ingeniería de tejidos que permiten el desarrollo de biomateriales de sustitución (tejido u órgano bioartificial). (13)

La asociación del trasplante celular con tejidos bioartificiales (p. ej., matrices de colágeno sembradas con células madre) representa una perspectiva de gran interés en cardiología. (14) Estudios experimentales preclínicos (13) y series clínicas en curso (15) permiten una visión optimista de estos tratamientos que asocian biología celular e ingeniería de tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
2. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet JY, Corone S; Functional Evaluation and Cardiac Rehabilitation Working Group of the French Society of Cardiology. Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med* 2006;166:2329-34.
3. Vona M, Rossi A, Capodaglio P, Rizzo S, Servi P, De Marchi M, et al. Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:1039-46.
4. Adams V, Linke A, Kränkel N, Erbs S, Gielen S, Möbius-Winkler S, et al. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:555-62.
5. Fukui T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000;105:1631-9.
6. Gagliardi J, Bermejo E, Galán V, Marino J, Lazzari M, Bertolasi C. Evaluación de los niveles plasmáticos de células progenitoras en pacientes con enfermedad coronaria crónica. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:429-35.
7. Levenson J, Pernollet MG, Iliou MC, Devynck MA, Simon A. Cyclic GMP release by acute enhanced external counterpulsation. *Am J Hypertens* 2006;19:867-72.
8. Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest* 2005;115:572-83.
9. Chachques JC, Herreros J, Trainini JC. *Regeneración Cardíaca*. Buenos Aires: Magister Eos Ed; 2005.
10. Trainini JC, Lago N, Mouras J. La inteligibilidad no revelada de las células madre. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:49-52.
11. Chachques JC, Herreros J, Trainini J, Juffe A, Rendal E, Prosper F, et al. Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cellular cardiomyoplasty. *Int J Cardiol* 2004;95:S29-33.
12. Chachques JC, Duarte F, Cattadori B, Shafy A, Lila N, Chatellier G, et al. Angiogenic growth factors and/or cellular therapy for myocardial regeneration: a comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:245-53.
13. Cortes-Morichetti M, Frati G, Schussler O, Van Huyen JP, Lauret E, Genovese JA, et al. Association between a cell-seeded collagen matrix and cellular cardiomyoplasty for myocardial support and regeneration. *Tissue Eng* 2007;13:2681-7.
14. Trainini JC, Chachques JC, Lago N. Asistencia miocárdica con matrices bioartificiales. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:401-5.
15. Chachques JC, Trainini JC, Lago N, Masoli OH, Barisani JL, Cortes-Morichetti M, et al. Myocardial Assistance by Grafting a New Bioartificial Upgraded Myocardium (MAGNUM Clinical Trial): One year follow-up. *Cell Transplant*. 2007;16:927-34.