

Article

# Prevención Secundaria / RHCV, el Tratamiento Moderno de la Cardiopatía Isquémica

## RESUMEN

---

En general cuando se presenta el tratamiento moderno de la cardiopatía isquémica, se interpreta que el mismo pasa por la alta complejidad ya sea quirúrgica o endovascular... , el último Stent, la cirugía de by pass mínimamente invasiva, la droga mas efectiva para controlar el colesterol o la hipertensión arterial, etc. y se olvida, a veces no inocentemente, de hablar de un tratamiento integral y mucho más abarcador como es la Rehabilitación Cardiovascular. La enfermedad coronaria, como enfermedad crónica no transmisible, tratable pero incurable, requiere de una intervención amplia y a largo plazo, que excede el simple tratamiento agudo. En esta revisión, se muestran todos los beneficios terapéuticos de esta compleja práctica, desentrañando la importancia de dominar (lo que en apariencia) es lo simple...

**Palabras Clave:** RHCV, Rehabilitación cardíaca, Cardiopatía isquémica, Enfermedad coronaria, Infarto, Corazón, Isquemia

### Dr. Alejandro M. Gómez Monroy

Especialista Consultor en Cardiología, ex Jefe de la Sala de Rehabilitación Cardiovascular del Servicio de Cardiología del H.I.A. y C. San Juan de Dios La Plata Pcia. de Bs. As., ex Presidente del Comité Científico de Cardiología del Ejercicio y RHCV de la Federación Argentina de Cardiología, Director de los Centros de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular, Institutos de Asistencia Cardiológica Integral de La Plata y City Bell.

En las últimas décadas, se han sucedido un número importantísimo y sorprendente de avances tanto en el campo diagnóstico como terapéutico de la enfermedad coronaria, sin embargo, paradójicamente el crecimiento de este tipo de afección cardíaca sigue en constante incremento.

La OMS estima actualmente, una mortalidad mundial de 16.700.000 personas por año, como consecuencia de esta enfermedad y proyecta para el año 2.020 un crecimiento en todos los países del mundo que generara las tres cuartas partes de la mortalidad total, como consecuencia solo de la cardiopatía Isquemica. (1) (Thom, 2006 a)

Este problema no respeta las fronteras, el género ni las condiciones socioeconómicas, como bien lo demostraran S. Yusuf y sus colaboradores alrededor del mundo en el Interheart Study en donde luego de evaluar 29.972 pacientes en 262 centros médicos de 52 países, abarcando los cinco continentes concluyen que, a pesar de las diferencias étnicas, raciales y medioambientales la presencia común de solo nueve, de los 270 factores de riesgo cardiovascular conocidos (tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial, sedentarismo, diabetes, sobrepeso y obesidad, mala calidad de alimentación, y alteradas condiciones psicosociales) aumentan exponencialmente el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular. (2) (Yusuf, 2004)

Siendo la enfermedad coronaria (EC) entonces, una enfermedad crónica y multicausal, en donde los factores de riesgo coronario tienen una notable ingerencia como lo demuestra la evidencia científica, estos resultados debieran estimular a

los médicos en general y a los cardiólogos en particular, a hacer uso de las medidas apropiadas de prevención primaria y secundaria que permitan reducir la incidencia de esta enfermedad y sus complicaciones una vez declarada.

Sin embargo cada día asistimos al aumento del número de personas que adoptan estilos de vida totalmente nocivos para su salud, el 80% de la población de mediana edad es sedentaria y empeora en edades más avanzadas, el 34% de la población adulta fuma y lo que es aun peor, los que debieran ser los consejeros de esos fumadores, es decir los médicos, fuman en igual proporción, además el 50% de ellos, descrea (erróneamente) de la efectividad del simple consejo medico para el abandono del hábito y el 67% declara en un reciente estudio, no saber como actuar ante un paciente fumador (3) (Guía Nacional de Tratamiento de la adicción al tabaco Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación 2005)

La mala alimentación, el sobrepeso, la obesidad y el síndrome metabólico adquieren dimensión epidémica por un crecimiento desmesurado en las últimas décadas, como lo demuestran las investigaciones realizadas en la población de los EEUU (4) (Poirier, 2005)

La Hipertensión Arterial a pesar de ser una enfermedad fácilmente diagnosticable y tratable, continúa siendo una fuerte amenaza para mas del 68% de la población que la padece, ya sea por no haber sido diagnosticada o bien por estar insuficientemente tratada (5) (Chobanian, 2003) (6) (Wang, 2005)

Las condiciones psicosociales, las exigencias de la vida moderna, el stress y la depresión son cada vez mas frecuentes en nuestra sociedad y no hacen mas que empeorar la situación estableciendo las bases para el inicio y las futuras complicaciones de la enfermedad arterial coronaria.

Por otra parte sabemos que el 68% de los Infartos agudos de miocardio, ocurren por accidentes de placas ateromatosas con obstrucciones menores al 50% (estenosis leves) y solo el 14% de ellos, se deben a lesiones mayores al 70% (estenosis severas) (7) (Lerman, 2005)

Incluso el endotelio de las arterias coronarias puede encontrarse severamente enfermo sin mostrar estenosis luminal, tal como podemos comprobar cuando utilizamos el IVUS (ecografía intracoronaria), por lo cual cuando procedemos a efectuar algún procedimiento intervencionista para tratar las lesiones severas, posiblemente no estaremos tratando el mayor de los problemas de la EC si no lo acompañamos de una precisa y estratégica indicación de prevención secundaria que continúe el tratamiento integral de la cardiopatía coronaria.

Debemos tener presente además, que la aterosclerosis es una enfermedad de “cuatro conceptos básicos” (8) (Vilariño, 2004)

1ro. Es una “enfermedad difusa”, quien tiene una enfermedad coronaria tiene mayor probabilidad de sufrir en algún momento de su evolución un accidente cerebro vascular o una claudicación intermitente de miembros inferiores en un período de diez años como lo demostró un subestudio de Framingham realizado sobre 5.209 pacientes.

2do. Es una “enfermedad heterogénea y multiforme” dado que podemos encontrar placas ateromatosas con diferentes grados de evolución y morfología, ya sea en distintos territorios arteriales o incluso en una misma arteria.

3ro. Es “más importante la calidad que la magnitud de la placa”, siendo una enfermedad heterogénea y multiforme, la estructura y composición de las placas pueden variar, siendo su calidad diferente según sea su período evolutivo y las condiciones generales durante su génesis, así tenemos placas fibrosas y estables con una gran cubierta de colágeno gruesa y resistente que recubre un pequeño cuore lipídico central (placas estables que habitualmente tienen una importante impronta hacia la luz del vaso) fácilmente visibles en la cinecoronariografía y por otro lado, placas vulnerables o inestables con un importante cuore lipídico, excéntrico, recubierto por una delgada y frágil cubierta fibrosa, con abundante infiltración de linfocitos T, monocitos y macrófagos constituyendo un estado inflamatorio exacerbado e inestable, placas estas en general pequeñas, con escasa manifestación sobre la luz del vaso y por lo tanto mas difícil de pesquisar en la cinecoronariografía, método patrón utilizado en el diagnóstico de la enfermedad coronaria.

4to. Es una “enfermedad poligénica y multifactorial” es decir que tanto los factores de riesgo causales, predisponentes y/o condicionales conocidos, tienen una ingerencia directa no solo en la génesis sino en el tipo de composición de la placa y por ende su forma posterior de evolución. (9) (Grundy, 2005)

Es en este contexto entonces, en donde un amplio, moderno y completo tratamiento debiera ser aquel que pudiera integrar todas las piezas de esta compleja enfermedad, aquel que en forma estructurada y sistemática utilizara todas las herramientas terapéuticas tradicionales conocidas, mas aquellas que permitan tratar no solo las lesiones de grado severo, sino todas las lesiones existentes y aquellos factores de riesgo que potencialmente día a día se constituyen en un conjunto de agentes nocivos que dañan, con la fuerza del agua que orada la roca, al endotelio vascular vulnerable, iniciando una cadena de eventos, que de no efectuarse los cambios necesarios, pueden llevar a la muerte o a la pérdida de la calidad de

vida de quien padece esta enfermedad.

Ese tratamiento integral es la rehabilitación cardiovascular que, como tratamiento integrador y multifactorial, no tiene por función reemplazar a los otros tratamientos convencionales, sino que, por el contrario, optimiza sus resultados y permite integrar el cuidado de prevención secundaria abarcando todos los aspectos físicos, psíquicos y sociales que afectan al paciente portador de una enfermedad coronaria.

La rehabilitación cardiovascular se define como una práctica cardiológica terapéutica que tiene por objeto llevar a los pacientes cardiovasculares al mejor estado posible en su condición física, psíquica y social - vocacional, ayudando a los pacientes a recuperar y/o mantener una vida plena y activa, constituyéndose en personas útiles para si mismos y para la sociedad toda. (10) (Leon, 2005)

Dicha práctica terapéutica utiliza para lograr sus objetivos, tres herramientas fundamentales, ellas son: la educación sanitaria, la actividad física programada y el control cardiológico. (11) (Balady, 2000)

Si bien el ejercicio físico aparece como el efector de la mayoría de los cambios biológicos terapéuticos buscados, en un meta análisis de 63 estudios randomizados que incluyeron 21.295 pacientes con enfermedad coronaria, investigadores de la Universidad de Alberta en Canadá mostraron que los grupos de pacientes bajo planes integrales de RHCV versus aquellos que practicaban solo ejercicios físicos, o solo planes de educación sanitaria, presentaban mayor supervivencia, capacidad funcional más elevada y una mejor calidad de vida. (12) (Clark, 2005)

Por otra parte los planes de educación sanitaria dentro de los programas de RHCV establecen las bases para el abandono de hábitos tóxicos como el tabaquismo, la mala alimentación y el inadecuado manejo del stress y fortalece los criterios que ayudan a los pacientes a mantener una adherencia apropiada al ejercicio físico, al control medico periódico, al cumplimiento efectivo del tratamiento medicamentoso y al control de los FRC.

Sin la adhesión del paciente a este tipo de programas, no existe la posibilidad de cambio y/o mejora en la condición cardiovascular, a diferencia de otras intervenciones, la toma de conciencia y participación activa del enfermo y en la medida de lo posible de su entorno familiar más cercano en el tratamiento de RHCV, facilita la posibilidad de un futuro éxito terapéutico.

Para comprender de que manera la rehabilitación cardiovascular con sus tres herramientas actúa sobre la enfermedad coronaria, se deben conocer profundamente todos los aspectos fisiopatológicos que condicionan a la enfermedad, como así también los efectos de la fisiología del ejercicio de rehabilitación, de la contención psicosocial y de los controles médicos que se llevan adelante mediante el desarrollo de este tratamiento.

Actualmente todas las asociaciones cardiológicas de nuestro país (FAC - SAC) y del resto del mundo (AHA - ACC - W H F - ESC) recomiendan esta práctica para todos los pacientes cardiovasculares en general y para los pacientes coronarios en particular, salvo en aquellos que presenten algún estado de inestabilidad en que se la contraindica.

Se estima que en la Argentina, solo son derivados a RHCV el 5 % de los pacientes que la necesitan, privando al 95 % restante, de vivir las mejoras físicas, psíquicas y social vocacionales que solo esta práctica les puede generar.

### **Tratamiento de la Enfermedad Coronaria por medio de la Rehabilitación Cardiovascular.**

El tratamiento de la enfermedad coronaria, requiere como se comentó anteriormente, un enfoque multifactorial habida cuenta de su origen multicausal, la gran cantidad de formas clínicas de presentación y los diferentes aspectos que hacen a su evolución natural.

Es indispensable aclarar que cuando hablamos de los efectos terapéuticos de la RHCV sobre la enfermedad coronaria, nos estamos refiriendo a los efectos que generan las tres herramientas terapéuticas en conjunto por ella utilizadas, educación sanitaria, ejercicios físicos específicos y control medico, si falta alguna de estas tres herramientas, entonces no estaríamos hablando de RHCV.

### **Efectos terapéuticos de la RHCV en la enfermedad coronaria:**

Los efectos terapéuticos de la RHCV sobre la EC, son tan variados como las causas que la producen y su efectividad terapéutica varía según sea el nivel de deterioro que tengamos que corregir, paradójicamente aquellos pacientes que presentan un peor estado inicial al ingreso, son los que porcentualmente mostraran mayores efectos terapéuticos favorables. (13) (Franklin, 2002)

La RHCV es una práctica de prevención secundaria con acciones directas sobre la EC e indirectas mediante la modificación de los FRC, los efectos terapéuticos de la RHCV en la EC son indivisibles y tienen una acción sinérgica entre ellos,

potenciando los resultados globales del tratamiento de esta compleja enfermedad, por lo tanto es dificultoso hacer una evaluación individual de los mismos, de todos modos los presentare separados cumpliendo exclusivamente con los fines didácticos de esta comunicación.

### **Los efectos terapéuticos más importantes de la RHCV en el tratamiento de la EC son:**

- Estabilizar, enlentecer y/o revertir el proceso ateroscleroso.
- Mejorar y/o revertir el estado de disfunción endotelial.
- Promover la angiogénesis y la arteriogénesis.
- Mejorar la capacidad funcional.
- Estimular la normalización de la función de las células madre de la médula ósea.
- Disminuir el consumo miocárdico de oxígeno atenuando o haciendo desaparecer los síntomas de insuficiencia coronaria.
- Disminuir la morbilidad y la mortalidad de causa cardiovascular.
- Normalizar el peso mejorando la distribución de la grasa corporal.
- Mejorar el perfil lipídico.
- Reducir el riesgo de DBT T II en pacientes con intolerancia a la glucosa.
- Disminuir el riesgo de muerte súbita secundaria a taquiarritmias ventriculares.
- Mejorar la viscosidad y coagulabilidad sanguínea.
- Mejorar los estados de depresión, angustia, ansiedad, irritabilidad, hostilidad y aislamiento social.
- Facilitar el retorno laboral.
- Mejorar la calidad de vida.

Por razones de espacio, solo me referiré a algunos de estos efectos, privilegiando aquellos menos conocidos por los cardiólogos clínicos o aquellos que han sido demostrados científicamente más recientemente.

### **Estabilización, enlentecimiento y reversión del proceso ateroscleroso:**

Existen evidencias que demuestran que aquellos pacientes que logran alcanzar las metas generales de la RHCV integral tienen una mayor probabilidad de enlentecer la progresión de la enfermedad coronaria, detenerla e incluso en ciertos casos hacer retrogradar las lesiones ya existentes, en el Life Heart Trial, Ornish comparó las cinecoronariografías a uno y cinco años, de 48 pacientes con cardiopatía Isquemica moderada y severa, a los que dividió en un grupo intervención, bajo un plan estricto de modificaciones del estilo de vida con una dieta vegetariana, entrenamiento específico para el manejo del stress, grupos de soporte psicosocial, abandono del tabaquismo y ejercicio físico aeróbico tres horas por semana y un grupo control con cuidados cardiológico convencionales.

Los pacientes del grupo intervención presentaron regresión de la estenosis coronaria con una mejoría relativa de 4,5 % al año y de 7,9 % a los cinco años, mientras que el grupo control presento una progresión de su estenosis, con un empeoramiento relativo de 5,4% al año y de 27,7% a los cinco años (P=0.001 entre los grupos). La diferencia mas significativa se produjo a los cinco años del seguimiento, atribuyéndole a la regresión una reducción de 2,5 veces menos riesgo de sufrir un nuevo evento cardiovascular. (14) (Ornish, 1998)

En otro estudio de intervención realizado en Alemania el Heidelberg Regression Study se incorporaron 113 pacientes coronarios divididos en un grupo intervención con dieta hipograsa y ejercicio físico regular, y otro grupo control con tratamiento habitual, se les practico cinecoronariografía digital al inicio del estudio, al año y a los seis años, presentando una detención de la enfermedad en el grupo intervención al año y luego un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad a los seis años en comparación con el grupo control. (15) (Schuler, 1992)

En 1994 la Universidad de Stanford presentó el primer estudio randomizado a gran escala para determinar los efectos a largo plazo, cuatro años, de un programa multifactorial de reducción del riesgo cardiovascular con modificaciones del estilo de vida (ejercicio físico regular, dieta, abandono del tabaquismo, manejo del stress, perdida de peso y tratamiento hipolipemiente) versus un tratamiento convencional.

El estudio fue llamado Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) e incorporó 300 pacientes coronarios de ambos sexos, doscientos setenta y cuatro (91.3%) del total, completó el seguimiento cinecoronariográfico a cuatro años. Los estudios cinecoronariográficos fueron evaluados por angiografía digital asistidos por computadora, los pacientes asignados al grupo intervención presentaron una significativa modificación favorable de sus FRC y una mínima progresión de su estrechez luminal 47% menor que la presentada por el grupo control (cambio diámetro mínimo de  $-0.024 \pm 0.066$  mm/año versus  $-0.045 \pm 0.073$  mm/año;  $P<0.02$ ).

En los 4 años de duración de este estudio, el grupo intervención sufrió 25 hospitalizaciones por eventos cardiovasculares, mientras que el grupo control 44.

El SCRIP confirma que este tipo de intervención podía enlentecer la tasa de progresión de la enfermedad coronaria, con repercusión en la cantidad de eventos a cuatro años de seguimiento. (16) (Haskell, 1994)

Si bien la evidencia científica lo confirma y los efectos fisiológicos de la RHCV sobre los factores causales de la EC hacen factible su acción tanto en la génesis como en el tipo de evolución de esta enfermedad, resulta dificultoso atribuir con precisión, un efecto causal aislado de la RHCV sobre la EC habida cuenta del carácter multifactorial de esta actuación y a la dificultad material de reunir un número significativo de pacientes, que adhieran por un período prolongado al cambio de hábitos y estén dispuestos a someterse a estudios invasivos seriados que implican cierto riesgo, posiblemente con el advenimiento de los nuevos métodos diagnósticos no invasivos más modernos, como la Tomografía Computada Multislice (TCMS), puedan encararse proyectos de investigación que echen más luz sobre el tema en cuestión. Por el momento hasta tanto más estudios lo confirmen, debemos ser cautos en este tipo de efecto producto de la RHCV.

### **Mejorar y/o revertir el estado de disfunción endotelial:**

La Disfunción Endotelial antecede en varios años a la manifestación angiográfica de las placas de ateroma, este estado tiene una importancia capital en lo que hace a la génesis y tipo de evolución de la EC, algunos investigadores creen que quien logre controlar la DE tendrá en sus manos el control de la EC.

La RHCV ataca este problema desde varios frentes, que en general podemos dividirlos en dos formas de acción, una indirecta y otra directa.

La acción indirecta es a su vez múltiple y diversa, pero en su gran mayoría actúa disminuyendo el stress oxidativo que acelera la destrucción del óxido nítrico por la aumentada presencia de las especies oxidativas reactivas (ROS) que estimulan y prolongan la DE, perpetuando el círculo vicioso que inicia la cascada inflamatoria que finalmente derivará en la formación y complicación de la placa de ateroma.

La modificación de los FRC que ocurre durante la práctica de la RHCV como ser el abandono del tabaquismo, la disminución de la presión arterial, el aumento del colesterol HDL, la disminución del colesterol total, LDL y los triglicéridos, la pérdida de peso con la consiguiente mejoría del índice de masa corporal y la redistribución de la grasa abdominal, el abandono del sedentarismo, el aumento de la sensibilidad a la insulina, la pérdida del temor, el manejo de la hostilidad y el tratamiento de la depresión si estuviera presente, todos efectos modificables durante la práctica de RHCV contribuyen a disminuir la acelerada destrucción del ON ayudando a atenuar los efectos deletéreos de la DE.

En segundo término, la acción directa está relacionada con la actividad física desarrollada durante la práctica misma de la RHCV.

El ejercicio físico aumenta la demanda metabólica de los músculos en actividad, el aparato cardiovascular cumple con esta demanda aumentando la extracción de oxígeno y el volumen minuto cardíaco, esto conlleva un aumento de la velocidad circulatoria de la sangre lo que genera un incremento de la fricción de rozamiento conocido como Shear Stress y una normalización del flujo laminar. (17) (Dimmeler, 2003) (18) (Gielen, 2001 b) (19) (Carlier, 2003)

El ejercicio de RHCV aumenta la velocidad del flujo coronario de 4 dinas x cm<sup>2</sup> en reposo a 15 durante el ejercicio, el Shear Stress actúa estimulando la biodisponibilidad del ON por medio de tres mecanismos fisiológicos:

1ro. Incrementa el transporte activo de membrana de la L-Arginina desde el torrente circulatorio, al interior de la célula endotelial, aumentando sus reservas, en un intento de asegurar la biodisponibilidad inmediata del sustrato.

2do. Aumenta significativamente la actividad y la expresión proteica genética de la enzima Oxido Nítrico Sintetasa Endotelial (eNOS) vía fosforilación Akt-dependiente (20) (Dimmeler, 2003 b), este aumento de la cantidad y de la actividad de la eNOS neutraliza la acción antagonista de la enzima Dimetil Arginina Asimétrica (ADMA) natural competidora de la eNOS e inhibe la acción de las arginasas sobre los depósitos de L-Arginina, aumentando la producción del ON.

3ro. Si bien sabemos que la actividad física aumenta el stress oxidativo manifestando un aumento de los radicales libres (ROS) que aceleran el breakdown del ON generando DE, ha sido propuesto recientemente que el aumento del ON producto de la actividad física realizada a intensidad moderada, (la utilizada en RHCV) estimula la producción, por parte de las células musculares lisas vasculares, de la enzima Superóxido Dismutasa Extracelular (ecSOD) la cual tendría una potente acción antioxidante y lograría neutralizar la acción oxidativa de las ROS permitiendo una mayor vida media del ON.

Este aumento del stress oxidativo del ejercicio físico aeróbico, es neutralizado por la ecSOD solo cuando la intensidad del trabajo físico es la apropiada, estimándose un rango de 700 a 3.000 Kcal. por semana para lograrlo (21) (Paffembarguer, 1993) ya que intensidades mayores rompe este delicado balance positivo neutralizador de la ecSOD.

La correcta regulación entonces de la intensidad del ejercicio, hace prácticamente imposible que un paciente coronario, por si solo, pueda regular en forma efectiva y segura esta intensidad, por lo cual cuando un enfermo coronario es enviado a caminar, por si solo, sin haber recibido un período de entrenamiento y/o educación en un centro apropiado de rehabilitación cardiovascular, se lo esta exponiendo innecesariamente a el riesgo de no cumplir con las metas necesarias para alcanzar los efectos terapéuticos del ejercicio o lo que es peor aún, exponerlo a intensidades que pueden perpetuar o empeorar el stress oxidativo generador de la perjudicial disfunción endotelial.

Resumiendo la modificación de los FRC generadores de stress oxidativo, junto con los cambios producidos por el shear stress secundario a la respuesta del ejercicio aplicado durante la práctica de RHCV establecen las condiciones para corregir los efectos deletéreos de la DE aumentando el ingreso y disponibilidad de L-Arginina, estimulando la acción y expresión génica de la eNOS que aumenta la producción de ON que estimula la producción de la enzima ecSOD que actúa como antioxidante haciendo de scavenger de los radicales libres neutralizándolos, esto en conjunto, impide la oxidación del LDL y el inicio de la cascada inflamatoria que nos lleva a generar y complicar la placa ateromatosa.

Todas estas acciones de la RHCV sobre la función endotelial actúan no solo sobre las placas ateromatosas ya constituidas generando una estabilización de las mismas al disminuir el componente inflamatorio que debilita la cubierta fibrosa haciéndolas mas inestables, sino, que también actúan sobre aquellas zonas endoteliales con daños menores, como las placas ateromatosas pequeñas en evolución, peligrosas por su capacidad de producir anginas inestables y muerte súbita, cortando posiblemente su desarrollo, endenteciéndolo y/o estabilizando su evolución. (22) (Hambrecht, 2003) (23) (Hambrecht, 2000)

### **Promover la angiogénesis y la arteriogénesis:**

La isquemia, la hipoxia, la inflamación y el shear stress son los mayores estímulos generadores de angiogénesis y arteriogénesis reconocidos a la fecha.

El Shear Stress aumenta significativamente con el ejercicio aeróbico practicado durante la rehabilitación cardiovascular, especialmente en las zonas de enlentecimiento del flujo, como ocurre en las curvaturas de las arterias coronarias y en las zonas de flujo bidireccional, como el de las bifurcaciones arteriales, es en estas áreas en donde existe una facilitación para el desarrollo de placas ateromatosas, y el aumento de la fricción de rozamiento produce cambios favorables que contrarrestan estos efectos.

Los factores de crecimiento vascular, especialmente el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), las Citoquinas Inflamatorias, las Moléculas de Adhesión (CAM) y el Oxido Nítrico, tienen la capacidad de estimular o inhibir el proceso de angiogénesis / arteriogénesis.

Estos factores actúan estimulando o inhibiendo el proceso según sea el momento espacial y temporal de su aparición durante la conformación y maduración del novel o remodelado vaso. (24) (Fam, 2003)

El término arteriogénesis es aplicado al remodelado y fortalecimiento de vasos ya existentes con un aumento del calibre (luz del vaso) y del grosor de sus paredes por la acción de tres tipos de células, las endoteliales, las musculares lisas y los fibroblastos, quienes en su conjunto determinan un aumento del tamaño y elasticidad vascular.

El ejercicio físico sostenido en el tiempo, produce un aumento de la presión intravascular con incremento del flujo sanguíneo estimulando la expresión genética de la enzima eNOS, la liberación VEGF, factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) y ON iniciando el proceso de remodelado vascular, preferentemente observado en grandes arterias, arteriolas y vasos colaterales.

La angiogénesis es referida a la formación de nuevos capilares a partir de otros vasos sanguíneos ya existentes, esto ocurre como consecuencia de diversas patologías, por ejemplo el crecimiento tumoral o la retinopatía diabética, o bien secundariamente a determinados estímulos fisiológicos puntuales, como los que ocurre en el desarrollo de la placenta, el ciclo ovárico y durante el ejercicio físico.

El complejo proceso de angiogénesis puede ocurrir de dos diferentes maneras, uno mediante la invaginación (intussusception) medial de la pared de un único vaso capilar que dará origen a dos arterias capilares diferenciadas o por medio de un brote (Sprouting) lateral en un vaso ya existente que siguiendo una neoformada matriz extracelular constituirá el tubo que dará origen a el novel vaso arterial, inicialmente débil e inmaduro que con el tiempo y las condiciones fisiológicas apropiadas se transformara en un nuevo vaso capilar.

Ambos procesos requieren la activación y migración de células progenitoras endoteliales y una gran variedad de glicoproteínas (Citoquinas, factores de crecimiento, etc.) estimulantes del crecimiento vascular.

Si bien esta demostrado que el ejercicio físico dinámico, practicado en forma regular y a intensidad moderada estimula la neoformación vascular, no existe consenso aún en lo que hace a si es necesario provocar pequeños períodos de isquemia en los pacientes coronarios para generar angiogénesis o no. (25) (Prior, 2004)

En un modelo animal mediante la colocación de un disco de polivinilo subcutáneo y la posterior inyección de microesferas fluorescentes en el ventrículo izquierdo, Laufs demostró un aumento del  $41 \pm 16$  % de la capilarización en los animales activos luego de 14 días de entrenamiento, comparado con los que se mantuvieron sedentarios.

En el mismo estudio evaluó el efecto de 28 días de ejercicio físico en un grupo de 19 pacientes portadores de EC estable, encontrando un incremento del  $78 \pm 34$ % de las Células Precursoras Endoteliales (EPC) circulantes entre el día 1 y el 28. (26) (Laufs, 2004 b)

Rehman demostró que el ejercicio agudo también aumenta las EPC y las CAC (células angiogénicas circulantes derivadas de los macrófagos y monocitos), en un reciente estudio, reclutó 22 voluntarios sin antecedentes de EC, hombres de  $54 \pm 10$  años de edad quienes cumplieron con una PEG limitada por síntomas, siendo todas negativas para EC, luego les midió las EPC y CAC antes y 10 minutos después de la prueba de esfuerzo, mostrando un incremento de las EPC de  $66 \pm 27$  cel/ml a  $236 \pm 34$  cel/ml ( $P < 0.05$ ) y un aumento de las CAC de  $8.754 \pm 2.048$  a  $20.759 \pm 4.676$  cel/ml ( $P < 0.005$ ) ambos en el post esfuerzo inmediato y sin producir isquemia. (27) (Rehman, 2004)

En otro trabajo de la Universidad de Leipzig, Adams evaluó el aumento de factores de crecimiento vascular y EPC en 16 pacientes coronarios con PEG positiva para isquemia, 12 pacientes coronarios con PEG negativa y 11 pacientes no coronarios con PEG negativa, solo los pacientes coronarios que presentaron isquemia tuvieron un aumento significativo de VEGF y EPC.

Las EPC aumentaron  $3.3 \pm 5$  veces post ejercicio con un pico máximo entre las 24 a 48 hs. posteriores, retornando a su valor basal a las 72 hs. del esfuerzo, mientras que el VEGF aumento  $4.0 \pm 1$  veces su valor basal con un pico máximo entre 2 y 6 hs. post esfuerzo, este último estudio requirió isquemia como estímulo liberador de EPC y VEGF. (28) (Adams, 2004)

La formación de circulación colateral coronaria en pacientes portadores de cardiopatía isquémica en plan de RHCV, a pesar de la creciente evidencia científica, continúa siendo controversial, en animales de experimentación mediante la observación directa de preparados cardíacos, se ha demostrado el desarrollo de circulación colateral en aquellos sometidos artificialmente a isquemia miocárdica y planes de ejercicio físico (29) (Schell, 1981)

En humanos Belardinelli encontró en un subgrupo de 23 pacientes portadores de miocardiopatía isquémica severa, con baja fracción de eyección, un significativo aumento de la colateralización coronaria por medio de una escala de visualización del lleno retrógrado de un vaso arterial coronario totalmente obstruido, luego de dos meses de ejercicio físico de moderada intensidad. (30) (Belardinelli, 1998)

De todos modos la evaluación actual del desarrollo de nueva circulación colateral, mediante la cinecoronariografía (gold estándar en la EC), continúa siendo muy dificultosa teniendo en cuenta que la misma no es lo suficientemente sensible para ver pequeños vasos colaterales, menores de 200 a 300 micras, que además, probablemente sean reclutados, solo durante el aumento de las demandas y no en el estado de reposo, por otra parte la formación de nueva circulación colateral podrá variar según el paciente coronario presente isquemia miocárdica, tenga una angina crónica estable o un infarto de miocardio con oclusión completa del vaso.

### **Mejorar la capacidad funcional:**

Como mencionáramos anteriormente, al igual que otras variables, el nivel de mejoría en la CF es más significativo cuanto más severa es la limitación, solo tres meses de acondicionamiento aeróbico de RHCV, tres veces por semana a una intensidad del 70 al 85 % de la frecuencia cardíaca máxima, produce un incremento de la tolerancia al esfuerzo en traedmill del 10 al 60 %. (31) (Thompson, 2005)

La limitación de la capacidad funcional (CF), es una de las consecuencias más relevantes que sufren los pacientes portadores de EC, por lo tanto su mejoría por medio del ejercicio de RHCV constituye uno de los efectos más visibles y valorados por los enfermos.

En los pacientes portadores de EC el incremento de la  $Vo_2$  Mx por medio del ejercicio depende del grado de deterioro ventricular previo que presenten, su edad y genética, estado de entrenamiento y adherencia al plan general de RHCV, fundamentalmente en estos pacientes, pudiendo modificar inicialmente en forma muy leve el gasto cardíaco la principal adaptación se produce por intermedio de la extracción periférica del oxígeno aumentando la diferencia arteriovenosa de oxígeno (A-V  $O_2$ ) durante los primeros 2 a 3 meses, luego de 12 meses de entrenamiento continuado puede observarse cierta mejoría del gasto cardíaco durante el esfuerzo submáximo, por lo tanto el incremento de la CF de los pacientes

portadores de EC depende principalmente de la severidad de su cardiopatía isquémica, las modificaciones musculares periféricas y el tiempo en que sostengan su entrenamiento físico. (32) (Ades, 2001)

El aumento de la (A-V O<sub>2</sub> □) que ocurre en los pacientes con EC en Plan de RHCV se debe a un fenómeno de adaptación a la resistencia aeróbica por cambios principalmente en las fibras del músculo esquelético en actividad, que pasa (parcialmente) de poseer una mayor cantidad de fibras rápidas con una pobre capacidad aeróbica a incrementar el número de fibras lentas, con una mayor cantidad, tamaño y funcionalidad mitocondrial y su consiguiente aumento en la capacidad oxidativa.

Por otra parte la mejoría de la CF tiene una importantísima implicancia pronóstica, considerándose actualmente como el mejor predictor de mortalidad, estimándose que por cada mets recuperado mejora la tasa de supervivencia en un 12 %. (33) (Meyers, 2002)

Existen muchísimos más efectos terapéuticos demostrados de la RHCV, esta disminuye la morbi-mortalidad, mejora el perfil lipídico, contrarresta los efectos del síndrome metabólico, mejora al control cardiológico y la adherencia al tratamiento médico y a los hábitos higiénico dietéticos saludables, evita el aislamiento social y tiene efectos antidepresivos, intenta disminuir la hostilidad tan habitual en estos pacientes, todo en su conjunto mejora la calidad de vida del enfermo coronario y su familia.

Como han podido ver, la RHCV realizada seriamente como práctica cardiológica terapéutica, con una frecuencia de tres a seis días por semana (No menos de tres) con todas la herramientas preestablecidas según las normas nacionales e internacionales, con una derivación precisa, conciente y firme de parte del médico de cabecera, similar a la que hacen con cualquier medicamento o device, es mucho más que enviar a caminar a un enfermo o reunirlo con otros pacientes para distraerlo o divertirlo.

En un antiguo libro de rehabilitación, hace ya bastante tiempo, encontré este cuento:

“Un día de sol, estaba descansando al borde de un río, todo estaba amigable y tranquilo, cuando súbitamente, escuche unos gritos desesperados, mire para todos lados hasta que vi en el medio del río a una persona intentando mantenerse a flote, como soy médico, me tire al agua, nade hasta ella, la tome con mis brazos, la lleve a la orilla y comencé a reanimarla, cuando ya estaba respirando, escuche otros gritos, mire hacia el río y vi a otra persona en la misma situación, como soy médico, nade hasta ella, la lleve a la orilla y la reanime, cuando estaba terminando otra vez escucho lo mismo y así una y otra vez... estoy tan ocupado salvando gente de una muerte segura en el río, que no tengo tiempo de mirar un poco más allá, río arriba, para ver quien o que cosa, esta tirando a tanta gente al medio del río...”

Es tiempo que los buenos cardiólogos además de atender lo urgente, comiencen a pensar en lo importante...

La rehabilitación cardiovascular / prevención secundaria es importante dentro del tratamiento moderno de la cardiopatía isquémica, nosotros sabemos como ayudarlo a usted y a todos sus pacientes.

## REFERENCIAS

1. Thom T., Haase N., Rosamond W., y Col (2006). Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*; 113:85-151
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART study): case-control study. *Lancet. Sep 11;364(9438):937-52*
3. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (2005). Guía Nacional de Tratamiento de la adicción al tabaco. *Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación*
4. Poirier P., MD, PhD, FCRPC; Giles T., MD; Bray G., MD; y COL (2006). Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*; 113:898-918
5. Chobanian A., Bakris G., Black H., y Col (2003). Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Hypertension . *42;1206-1252*
6. Wang T., MD; Vasan R., MD (2005). Epidemiology of Uncontrolled Hypertension in the United States. *Circulation*; 112:1651-1662
7. Lerman A., MD; Zeiher A., MD (2005). Endothelial Function Cardiac Events. *Circulation*; 111:363-368
8. Vilariño J.; Esper R.; Badimon J (2004). Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos, Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Revista Española de Cardiología Suplemento*; 4:13G-24G
9. Grundy S., MD, PhD (2005). Prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: why are the benefits of lifestyle therapies neglected?. *Dialogues Cardiovasc. Med*; 11:73-86
10. Leon A., MD, MS, Chair; Franklin B., PhD; Costa F., MD (2005). Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary

Heart Disease. *Circulation*; 111:369-376

11. Balady G., MD (chair); Ades P., MD; Comoss P., RN (2000). Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs. *Circulation*; 102:1069-1073
12. Clark A., PhD, BA, RN; Hartling L., MSc; Vandermeer B., BSc, MSc y Col (2005). Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery. *Disease Annals*; 143:659-672
13. Franklin B., PhD; Bonzheim K., MSA; Warren J., BSc (2002). Effects of a Contemporary, Exercise - Based Rehabilitation and Cardiovascular Risk-Reduction Program on Coronary Patients With Abnormal Baseline Risk Factors. *CHEST*; 122:338 -343
14. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, y Col (1998). Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*; 280:2001-2007
15. Schuler G., Hambrecht R., Schlierf G., y COL (1992). Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*; 86:1-11
16. Haskell W., Alderman E., Fair J., y COL (1994). Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis. *Circulation*; 89:975-990
17. Dimmeler S., PhD; Zeiher A., MD (2003). Exercise and Cardiovascular Health Get Active to "AKTivate" Your Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*; 107:3118-3120
18. Gielen S., MD; Schuler G., MD; Hambrecht R., MD (2001). Exercise Training in Coronary Artery Disease and Coronary Vasomotion. *Circulation*; 103:e1-e6. (b)
19. Carlier S., MD, PhD; van Damme L., BSc; Blommerde C., MD (2003). Augmentation of Wall Shear Stress Inhibits Neointimal Hyperplasia After Stent Implantation. *Circulation*; 107:2741-2746
20. Dimmeler S., PhD; Zeiher A., MD (2003). Exercise and Cardiovascular Health Get Active to "AKTivate" Your Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*; 107:3118-3120 (b)
21. Paffenbarger R., Hyde R., Wing A., y COL (1993). The Association of Changes in Physical-Activity Level and Other Lifestyle Characteristics with Mortality among Men. *NEJM*; 328:538-545
22. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, y COL (2003). Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*; 107: 3152-3158
23. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, y Col (2000). Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*; 342: 454-460
24. Fam N., Verma S., Kutryk M., y COL (2003). Clinician Guide to Angiogenesis. *Circulation*; 108: 2613-2618
25. Prior, B., Yang H., y Terjung R (2004). What make vassels grow with exercise training? . *J Appl Physiol* 97: 1119-1128,
26. Laufs U., MD; Werner N., MD; Link A., MD; y COL (2004). Physical Training Increases Endothelial Progenitor Cells, Inhibits Neointima Formation, and Enhances Angiogenesis. *Circulation*; 109:220-226. (b)
27. Rehman J., MD, Li J., MS, Parvathaneni L., MD, Y COL (2004). Exercise Acutely Increases Circulating Endothelial Progenitor Cells and Monocyte/Macrophage-Derived Angiogenic Cells. *JACC Vol. 43, No. 12: 2314-2318*
28. Adams V., Lenk K., Linke A., y Col (2004). Increase of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Coronary Artery Disease After Exercise-Induced Ischemia Arterioscler Thromb. *Vasc Biol*; 24:684-690
29. Scheel K., Ingram L., Wilson J (1981). Effects of exercise on the coronary and collateral vasculature of beagles with and without coronary occlusion. *Circ Res. Apr*;48(4):523-30
30. Belardinelli R., Georgiou D., Ginzton L., y Col (1998). With Ischemic Cardiomyopathy Response to Low-Dose Dobutamine of Dysfunctional Myocardium in Patients Effects of Moderate Exercise Training on Thallium Uptake and Contractile. *Circulation*; 97:553-561
31. Thompson P., MD (2005). Exercise Prescription and Proscription for Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*; 112:2354-2363
32. Ades P., M.D (2001). Cardiac Rehabilitation and secondary prevention of Coronary Heart Disease. *NEJM*; 345: 892-902
33. Meyer J., Manish P., Froelicher V., y Col (2002). Exercise Capacity and Mortality among men referred for exercise testing. *NEJM*; 346: 793-801