



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

# Variabilidad de la frecuencia cardiaca y alteraciones del ritmo cardiaco asociados a la terapia con células progenitoras en enfermedad cardiovascular

## *Heart rate variability and cardiac rhythm alterations associated with stem cell therapy in cardiovascular disease*

Carlos M. Orrego, MD.; Boris V. Astudillo, MD.; Juan M. Senior, MD.; Francisco Cuéllar, MD.; Óscar Velásquez, MD.; Margarita Velásquez, MD.

Medellín, Colombia.

**INTRODUCCIÓN:** en los pacientes con falla cardiaca y cardiopatía isquémica elegibles para la terapia de células progenitoras derivadas de la médula ósea, se ha demostrado la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca [medida por la desviación estándar del intervalo RR (NN) SDNN, siglas en inglés], situación que se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular y de eventos arritmicos, como consecuencia de una disfunción del sistema nervioso autónomo.

**MÉTODOS:** se analizaron los pacientes que recibieron trasplante autólogo derivado de la médula ósea y que tenían enfermedad cardiaca isquémica aguda o crónica con fracción de eyección menor del 45%, susceptibles o no de revascularización quirúrgica y zonas de tejido miocárdico necrótico y viable. Se les realizó monitoreo Holter de 24 horas pre-trasplante, a los dos, seis y doce meses posteriores a la intervención.

**RESULTADOS:** se analizaron los datos de 16 pacientes, en lo referente al promedio de la frecuencia cardiaca máxima, mínima y media, la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la aparición de arritmias ventriculares malignas. La terapia con células progenitoras derivadas de la médula ósea, se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN) pasando de  $65,44 \pm 27$  ms a  $102,12 \pm 37,88$  ms ( $p= 0,004$ ) y  $100,23 \pm 42,88$  ms ( $p= 0,013$ ) a los dos y seis meses respectivamente. En cuanto a la clasificación de riesgo cardiovascular de acuerdo con la variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN), todos los pacientes considerados de alto riesgo (SDNN < 50 ms) antes del procedimiento pasaron a riesgo intermedio o bajo en el seguimiento total de seis meses. Además, no se encontró un riesgo mayor de presentar arritmias ventriculares malignas durante el periodo de seguimiento posterior a la terapia con células progenitoras derivadas de la médula ósea.

**CONCLUSIÓN:** en los pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a un trasplante autólogo de médula ósea para regeneración miocárdica, la variabilidad de la frecuencia cardiaca, medida por la SDNN, aumenta significativamente, lo que conlleva una disminución del riesgo cardiovascular. Además, no se halló un aumento del riesgo de arritmias ventriculares.

**PALABRAS CLAVE:** variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN), arritmias ventriculares, trasplante autólogo derivado de la médula ósea, cardiopatía isquémica.

Unidad Cardiovascular y de Trasplantes. Hospital Universitario San Vicente de Paúl - Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Carlos M. Orrego, MD. Methodist DeBakey Cardiology Associates, The Methodist Hospital. 6565 Fannin, suite 1901, Houston, TX, 77030, Correo electrónico: corrego@tmhs.org / orrego69@yahoo.com

Recibido: 15/05/06. Aprobado: 12/07/06.

**INTRODUCTION:** in patients with chronic heart failure and ischemic cardiopathy eligible for therapy with stem cells derived from bone marrow, it has been demonstrated that there is a decrease in Heart Rate Variability (HRV), measured by the standard deviation of RR interval (NN) SDNN, situation related to an increase of cardiovascular risk and arrhythmic events as direct consequence of autonomous nervous system dysfunction.

**METHODS:** patients that received autologous transplant derived from bone marrow and that had acute or chronic ischemic heart disease with ejection fraction less than 45% susceptible or not of surgical revascularization and with zones of necrotic and viable myocardial tissue, were analyzed. 24 hours Holter monitoring before transplant and at two, six and twelve months after the intervention was performed.

**RESULTS:** data of 16 patients regarding maximal, minimal and mean heart rate average, variability of heart rate and appearance of malign ventricular arrhythmias were analyzed. Therapy with stem cells derived from bone marrow was associated with a statistically significant improvement of heart rate variability (SDNN) going from  $65.44 \pm 27$  ms. to  $102.12 \pm 37.88$  ms. ( $p=0.004$ ) and  $100.23 \pm 42.88$  ms. ( $p=0.013$ ) at 2 and 6 months respectively. With regard to the cardiovascular risk classification according to the variability of heart rate (SDNN), all patients considered at high risk (SDNN <50ms.) before the procedure, turned to intermediate or low risk in the six months follow-up. Besides, no greater risk of developing malign ventricular arrhythmias was found during the follow-up after therapy with stem cells derived from bone marrow.

**CONCLUSION:** in patients with ischemic cardiopathy under autologous bone marrow transplant for myocardial regeneration, variability of heart rate measured by SDNN increases significantly, carrying with it a decrease in cardiovascular risk. Furthermore, risk of increased ventricular arrhythmias was not found.

**KEY WORDS:** heart rate variability (SDNN), ventricular arrhythmias, autologous transplant derived from bone marrow, ischemic cardiopathy.

(Rev Colomb Cardiol 2007; 14: 353-358)

## Introducción

Estudios previos han demostrado la capacidad de las células progenitoras derivadas de la médula ósea para diferenciarse en cardiomiocitos, células endoteliales y de músculo liso, con lo cual se logra regenerar tejido miocárdico y revascularizarlo (1-3). Las células mioblásticas no demuestran una adecuada integración histológica y electromecánica secundaria debido a la ausencia de expresión de conexina 43 y de las caderinas. La primera, forma una zona de baja resistencia eléctrica que permite la transmisión rápida del impulso y la segunda es una molécula dependiente de la adhesión célula-célula para la contracción sincrónica. Este fenómeno produce proliferación de focos de regeneración aislados, no integrados, que aumentan la posibilidad de generar circuitos de reentrada y por lo tanto arritmias letales (4). Algunos autores argumentan que la inducción de arritmias se relaciona con el tipo de suero utilizado para el cultivo de los mioblastos; si se cambia el suero fetal bovino por suero humano autólogo el riesgo de arritmias desaparece. En la última década se ha demos-

trado que las células madre hematopoyéticas, tienen una capacidad importante de auto-regeneración y la posibilidad de diferenciarse en diversas líneas celulares, incluyendo su potencialidad para desarrollar el fenotipo del cardiomiocito. Adicionalmente, se ha demostrado que poseen alta capacidad de anidación, lo que les permite establecerse en un órgano determinado como cualquier célula nativa (5). En los pacientes con falla cardiaca y cardiopatía isquémica elegibles para la terapia de células madre progenitoras, se ha demostrado la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN), situación que se relaciona con un aumento del riesgo cardiovascular y con eventos arrítmicos como consecuencia de disfunción del sistema nervioso autónomo (6).

El intervalo R-R electrocardiográfico fluctúa de manera cíclica y es modulado por la ventilación, los barorreceptores reflejos y otros factores ambientales y genéticos mediados por el sistema nervioso autónomo. El monitoreo Holter de 24 horas puede usarse para valorar la respuesta nerviosa autónoma durante las actividades diarias normales en personas sanas, enfermas

o en respuesta a intervenciones terapéuticas, por ejemplo ejercicio o drogas. La variabilidad del intervalo R-R es útil en la estratificación del riesgo de muerte o arritmias en enfermedades cardiovasculares, especialmente cuando se combina con otros parámetros como fracción de expulsión o arritmias ventriculares (6).

La desviación estándar de los intervalos R-R (NN) normales (SDNN) durante un periodo de 24 horas, es la medida más usada para valorar la variabilidad de la frecuencia cardiaca. El componente mayor de la magnitud del SDNN (aproximadamente 30% a 40%) es atribuible a la diferencia día: noche de los intervalos NN. La mayoría de los laboratorios requiere al menos 18 horas de datos para calcular SDNN y tener muy en cuenta que los latidos ectópicos, artefactos y pausas pueden incrementar el SDNN de forma errónea (6).

El estudio multicéntrico del programa post-infarto (MPIP) fue el primero que demostró claramente el valor predictivo a largo plazo del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca después de un infarto del miocardio. En este estudio se encontró que una tercera parte de las muertes ocurrió en el grupo con SDNN < 50 ms y un riesgo relativo de muerte de 2,8 entre SDNN < 50 ms vs. SDNN > 50 ms (7).

La isquemia o el infarto del miocardio inducido experimentalmente en modelos animales, han mostrado una asociación importante entre la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la aparición de fibrilación ventricular espontánea, la disminución del umbral de fibrilación ventricular y la mortalidad. Posteriormente, los procedimientos que aumentan la variabilidad de la frecuencia cardiaca como los betabloqueadores y el ejercicio, reducen la mortalidad, aumentan el umbral para la fibrilación ventricular y disminuyen la fibrilación ventricular inducida por isquemia, ejercicio o espontánea, tanto en estudios en animales como en humanos (8-11).

Se desconoce el efecto que tiene el trasplante autólogo derivado de médula ósea en los pacientes con cardiopatía isquémica, en cuanto a los diferentes parámetros medidos en el monitoreo Holter de 24 horas.

## Metodología

### Diseño del estudio

Este es un subestudio descriptivo, prospectivo, diseñado para evaluar la aparición de arritmias ventriculares malignas y el comportamiento de la variabilidad de la

frecuencia cardiaca en pacientes con cardiopatía isquémica que fueron sometidos a un trasplante autólogo derivado de médula ósea.

### Pacientes

Se analizaron 16 pacientes que recibieron trasplante autólogo derivado de la médula ósea y que cumplían con las siguientes características: edad entre 18 y 75 años, enfermedad cardiaca isquémica aguda o crónica con fracción de eyección igual o menor del 45%, en quienes se demostraron, por medio de una prueba de viabilidad con talio reposo-redistribución-reinyección, zonas de miocardio viable, susceptibles o no de revascularización quirúrgica y zonas de tejido miocárdico necrótico y viable.

Se excluyeron del estudio inicial los pacientes con historia de neoplasias u otra comorbilidad que impactara la expectativa de vida, arritmias ventriculares severas (taquicardia ventricular sostenida), aneurisma o trombo ventricular izquierdo, inestabilidad hemodinámica en el momento del procedimiento quirúrgico o fibrilación auricular.

A todos los pacientes se les incluyó en un programa de rehabilitación cardiaca dirigido por un periodo de ocho semanas y se les realizó un monitoreo Holter de 24 horas pre-trasplante, a los dos, seis y doce meses.

La implantación de la suspensión celular se realizó por vía epicárdica en los pacientes con cardiopatía isquémica crónica asociada o no a puentes coronarios y por vía intracoronaria en los pacientes con infarto agudo del miocardio.

### Evaluación del monitoreo Holter

En nuestro estudio se definió evaluar la desviación estándar de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN), la frecuencia cardiaca máxima, mínima y media y las arritmias ventriculares. El SDNN se estandariza de acuerdo con el riesgo de la siguiente manera: riesgo bajo mayor a 100; riesgo intermedio entre 51 y 100 y riesgo alto entre 0 y 50.

### Análisis estadístico

Los datos se reportaron como promedios con desviación estándar para las variables continuas (o medianas para distribuciones no uniformes) y porcentajes para variables cualitativas. Se utilizó el programa estadístico Sigma-Stat 3,1 para el análisis de las variables cuantitativas

y se les realizó la prueba de t-student para el cálculo de la significancia estadística ( $p < 0,05$ ), con un intervalo de confianza del 95% y un error alfa de 0,8.

Tabla 1  
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Características	Valores
Promedio de edad (años)	$50 \pm 10,1$
Género (%)	
Hombres	75
Mujeres	25
Promedio de fracción de expulsión (FE) (%)	$35 \pm 4,9$
Rehabilitación cardiaca (%)	100
Medicaciones prescritas (%)	
Betabloqueadores	76,5
IECA	70,7
Estatinas	88,2
Asa	100
Furosemida	41,2
Espironolactona	76,5
Digoxina	35,3
Tipo de cardiopatía (%)	
Aguda	62,5
Crónica	37,5

## Resultados

Se analizaron 16 pacientes, 12 hombres (75%) y 4 mujeres (25%) que tenían el estudio Holter de 24 horas pre-trasplante y de los dos meses de seguimiento y 13 pacientes (81,3%) que tenían el Holter de los seis meses de seguimiento (Tabla 1).

En el Holter pre-trasplante el promedio de la frecuencia cardiaca media ( $FC_m$ ) fue  $83,7 \pm 12$ ; el de la frecuencia cardiaca máxima ( $FC_{max}$ ) fue de  $112,62 \pm 14,5$  y de la frecuencia cardiaca mínima ( $FC_{min}$ ) fue de  $58,75 \pm 8,3$ ; a los dos meses la  $FC_m$  fue de  $72 \pm 12$ , la  $FC_{max}$  de  $118,7 \pm 22$  y de la  $FC_{min}$  de  $48,9 \pm 8,1$ . A los seis meses la  $FC_m$  fue de  $75 \pm 12,2$ , la  $FC_{max}$  de  $126 \pm 25$  y la  $FC_{min}$  de  $49,3 \pm 5,9$ . En cuanto a la variabilidad de la frecuencia cardiaca pre-trasplante fue de  $65 \pm 8,3$ , a los dos meses de  $102 \pm 38$  y a los seis meses de  $100,2 \pm 43$ .

Se encontró un cambio estadísticamente significativo entre la  $FC_{min}$  pre-trasplante y la de los dos ( $p=0,010$ ) y seis meses ( $p=0,002$ ) de seguimiento. Además, hubo

un incremento estadísticamente significativo en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN) pasando de  $65,4 \pm 27$  ms a  $102,1 \pm 37,9$  ( $p=0,004$ ) y  $100,2 \pm 42,9$  ( $p=0,013$ ) a los dos y seis meses respectivamente (Tabla 2).

En el Holter inicial pre-tratamiento se encontró una disminución de la variabilidad medida por SDNN clasificada como bajo riesgo en dos pacientes (12,5%), riesgo intermedio en ocho (50%) y riesgo alto en seis (37,5%).

En el Holter de seguimiento a dos meses se encontró una variabilidad de la frecuencia cardiaca de riesgo bajo en nueve pacientes (56,25%), riesgo intermedio en siete (43,75%) y ninguno en riesgo alto. De los pacientes analizados que estaban catalogados en el Holter inicial como de riesgo alto (seis pacientes) se encontró una mejoría o disminución de una categoría en cinco de ellos (85,71%) y de dos categorías en un paciente (14,29%); de los que inicialmente se catalogaron como riesgo intermedio (ocho pacientes) se encontró una mejoría de una categoría en seis pacientes (75%) y en dos pacientes no hubo cambio de categoría (25%) y los restantes catalogados como riesgo bajo permanecieron en la misma categoría.

A los seis meses de seguimiento se evaluó el Holter de 13 pacientes en donde se encontró una tendencia a la mejoría de la variabilidad al compararse con el Holter inicial y de los dos meses de seguimiento.

Se concluye que en lo referente a la variabilidad de la frecuencia cardiaca hubo una mejoría en todos los pacientes (100%) catalogados como de riesgo alto. Además, se encontró una mejoría estadísticamente significativa de la variabilidad de la frecuencia cardiaca cuando se comparó el grupo pre-trasplante y el grupo a los dos y seis meses de seguimiento (Figura 1).

Se debe resaltar que en ningún paciente se encontró disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca medida por SDNN, en el Holter de 24 horas, a los dos y seis meses luego del trasplante de células madre en paciente con cardiopatía isquémica (Figura 2).

En cuanto a las arritmias ventriculares, durante el monitoreo Holter pre-tratamiento, dos pacientes (12,5%) presentaron episodios de taquicardia ventricular monomórfica no sostenida pero luego en el seguimiento a los dos y seis meses no fueron reportados. En seis pacientes (37,5%) el Holter fue reportado con ausencia de arritmias; en siete pacientes (43,75%) se encontraron

Tabla 2  
 PARÁMETROS DEL MONITOREO HOLTER DE 24 HORAS DURANTE SEIS MESES DE SEGUIMIENTO

Parámetros Holter (media)	Pre-trasplante	2 meses	p	6 meses	p
FC <sub>m</sub>	83,7 ± 12	71,9 ± 12	0,010	75 ± 12,2	0,496
FC <sub>max</sub>	112,62 ± 14,5	118,7 ± 22	0,360	126 ± 25	0,174
FC <sub>min</sub>	58,75 ± 8,3	48,9 ± 8,1	0,002	49,3 ± 5,9	0,002
HRV (SDNN)	65 ± 8,3	102 ± 38	0,004	100,2 ± 43	0,013

contracciones ventriculares monomórficas escasas y en un paciente contracciones ventriculares polimórficas frecuentes que desaparecieron al control de los dos meses.

En el seguimiento a los dos y seis meses, no se encontró ninguna arritmia ventricular maligna, solamente se encontraron contracciones ventriculares prematuras monomórficas en la mayoría de ellos o fueron reportados como normales.

### Discusión

Los resultados preliminares de este estudio, muestran que los pacientes con cardiopatía isquémica aguda o crónica tienen una disminución moderada a severa en la variabilidad cardiaca (SDNN). Posterior al sometimiento de un trasplante autólogo de médula ósea, como tratamiento regenerativo miocárdico, se observó un incremento estadísticamente significativo en la variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN), así como un cambio estadísticamente significativo en la frecuencia cardiaca mínima durante el seguimiento a dos y seis meses. Estos hallazgos podrían tener un valor pronóstico a largo plazo en lo que se refiere a mortalidad cardiovascular y riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares en pacientes con cardiopatía isquémica aguda y crónica. Sin embargo, deben realizarse otros estudios aleatorizados para confirmar estas afirmaciones.

En estudios previos realizados en pacientes con cardiopatía isquémica, se encontró que la variabilidad de la frecuencia cardiaca aumentaba con el ejercicio regular y con la ingestión de algunos medicamentos como los betabloqueadores. Lo anterior podría explicar, en cierta manera, el aumento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca a los dos meses de seguimiento, luego del periodo de rehabilitación cardiaca, pero no explicaría el mantenimiento del SDNN en los niveles superiores (bajo riesgo) a los seis meses de seguimiento, luego de suspender el programa de ejercicio regular y la no realización de cambios sustanciales en la medicación.

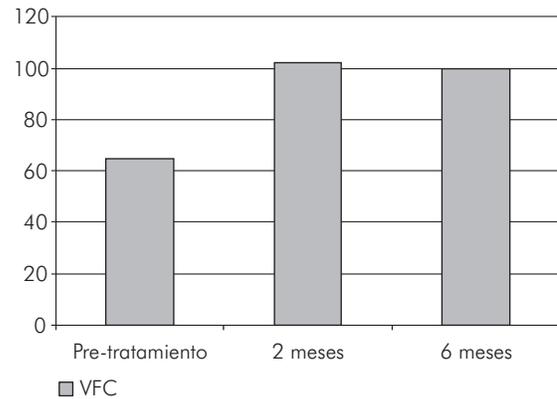


Figura 1. Comparación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el seguimiento a seis meses.

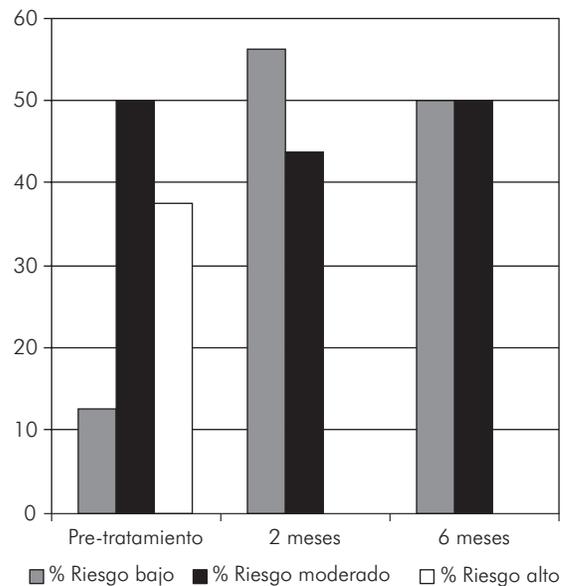


Figura 2. Comparación del porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular alto, moderado o bajo de acuerdo con el SDNN, antes del tratamiento y en el seguimiento a seis meses.

En lo que concierne a las arritmias ventriculares, en nuestro estudio no se documentaron arritmias malignas como las que se reportaron en un estudio previo. Por el contrario, a los dos pacientes que se les encontró taquicardia ventricular no sostenida pre-tratamiento, en el seguimiento posterior no se les documentó ningún tipo de arritmia a los dos y seis meses de seguimiento. Además, se observó una tendencia hacia la disminución de las contracciones ventriculares prematuras luego del tratamiento con células progenitoras de médula, lo que podría explicar en cierta manera la posibilidad de disminuir las arritmias letales.

Este estudio tiene la limitación de no ser aleatorizado y que el número de pacientes estudiados fue reducido. Sin embargo, a pesar de la poca cantidad de pacientes se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que podría implicar un poder estadístico mayor en estudios controlados.

Este es un informe preliminar de un estudio prospectivo en el que se espera completar el tamaño de la muestra estipulado para posteriormente realizar el análisis estadístico correspondiente y sacar las conclusiones definitivas.

## Conclusiones

En los pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a un trasplante autólogo de médula ósea para regeneración miocárdica, la variabilidad de la frecuencia cardiaca, medida por la SDNN, se aumenta de una forma estadísticamente significativa, lo que conlleva una disminución del riesgo cardiovascular. Además, no se encontró un aumento del riesgo de arritmias ventriculares.

## Bibliografía

1. Rafii S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003; 9: 702-712.
2. Kumar D, Kamp TJ, LeWinter MM. Embryonic stem cells: differentiation into cardiomyocytes and potential for heart repair and regeneration. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 111-116.
3. Smits AM, Van Vliet P, Hassink RJ et al. The role of stem cells in cardiac regeneration. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 25-36.
4. Chachques JC, Cattadori B, Herreros J et al. Treatment of heart failure with autologous skeletal myoblasts. *Herz* 2002; 27: 570-578.
5. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood* 2003; 102: 3483-3493.
6. Kleiger R, Stein P, Bigger J. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *ANE* 2005; 10 (1): 88-101.
7. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256.
8. Bernardi L, Valle F, Coco M, et al. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 234.
9. Cook JR, Bigger JT, Kleiger RE, et al. Effect of atenolol and diltiazem on heart rate variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 480.
10. Goldsmith RL, Bigger JT Jr, Bloomfield DM, et al. Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1101.
11. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death, 1: myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1997; 56: 786-794.