

Archivos de Cardiología de México

Volumen **73**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Abril-Junio **2003**
April-June

Artículo:




Angiogénesis

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Angiogénesis

Marco Antonio Peña Duque*

Resumen

La angiogénesis es una nueva modalidad de tratamiento para los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva avanzada, que no son candidatos óptimos para procedimientos de revascularización convencionales como angioplastia coronaria o cirugía. La estrategia se basa en la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de la administración de factores que producen una respuesta angiogénica en el tejido isquémico.

Palabras clave: Angiogénesis. Enfermedad coronaria obstructiva crónica. Revascularización.

Key words: Coronary disease. Angiogenesis. Revascularization.

Summary

ANGIOGENESIS

Angiogenesis is a novel treatment for patients with advanced ischemic heart disease and poor candidates for conventional revascularization treatment as angioplasty or surgery. It is based on the formation of new blood vessels in response to growth factors.

Introducción

Actualmente una gran población de pacientes con enfermedad isquémica crónica avanzada, no son candidatos óptimos a tratamientos de revascularización coronaria convencionales, como la angioplastia coronaria y la cirugía, sin embargo, los avances recientes en el estudio de la biología vascular, sugieren la posibilidad de un tratamiento a este tipo de pacientes que implica el desarrollar nuevos vasos sanguíneos o colaterales preexistentes, a través de factores de crecimiento conocidos.¹

Mecanismos de angiogénesis

En primer término tenemos que definir algunos términos en el proceso del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, a saber, la **Vasculogénesis**, que es la formación de vasos derivados de células tronco del mesénquima durante la embriogénesis. **Arteriogénesis** se refiere a la presencia de nuevos vasos sanguíneos que tienen una capa media bien desarrollada, y este proceso puede involucrar a la madurez de circulación colateral ya existente o puede reflejar formación de novo, y, **Angiogénesis**, que es la formación de nuevos vasos sanguíneos que carecen de capa media, es decir, capilares.²

La presencia de angiogénesis y arteriogénesis ha sido demostrada de manera concluyente en modelos animales, como en pacientes con enfermedad coronaria.³

El mecanismo de angiogénesis es un proceso complejo que involucra disolución de matriz extracelular, migración, adhesión y proliferación de células endoteliales y finalmente la formación y maduración de verdaderas estructuras tubulares, que es la formación de nuevos vasos. En este proceso existen varios detonadores, como son factores mecánicos, en los cuales las mismas células endoteliales pueden funcionar como mecanorreceptores, factores químicos, como la hipoxia y el gradiente de presión de oxígeno, y factores moleculares que son mediadores de inflamación y los factores angiogénicos *per se*. De estos factores, la inflamación y el estrés por fricción (shear stress) pueden ser estímulos aún más potentes que la misma isquemia tisular,⁴ incluso se ha observado que al suprimir la respuesta inflamatoria debido a alteraciones genéticas o por fármacos, la habilidad de inducir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos se disminuye.²

Factores angiogénicos

Se conocen en la actualidad varios factores angiogénicos, como son: factor de crecimiento de

* Médico Adjunto del Departamento de Hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.).

fibroblastos (FGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral, angiogenina, factor estimulante de colonias de granulocitos, y otros. De éstos, los que se han utilizado en estudios clínicos son el FGF y el VEGF. El factor de crecimiento de fibroblastos, es un péptido de cadena simple de 18 kilodaltones, es una molécula muy potente que actúa como una proteína reguladora, se une a heparina, induce proliferación celular y se produce en células endoteliales y de músculo liso.

El factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF, se conoce también como factor de permeabilidad vascular, se conocen hasta el momento cuatro isoformas, VEGF165, VEGF121, VEGF189 y VEGF206, son factores mitogénicos y proangiogénicos, e interactúan con receptores específicos.

Selección de pacientes

Hasta el momento actual, la mayoría de los pacientes que son seleccionados para los diferentes estudios clínicos de angiogénesis terapéutica, ya han tenido antecedentes de cirugía de revascularización o de intervención percutánea con angioplastia, es decir son pacientes con cardiopatía isquémica crónica sin opciones para tratamientos convencionales, sin embargo es muy posible que estos pacientes representen un subgrupo en los que los procesos angiogénicos naturales han fallado y por ende sean particularmente resistentes a la estimulación angiogénica,⁵ de ahí que se ha estipulado que existe una variabilidad individual en la respuesta a los diferentes factores angiogénicos. Recientemente se ha reconocido que algunos medicamentos pueden interferir en la respuesta angiogénica, incluso estos medicamentos son comúnmente utilizados por los pacientes isquémicos, como: espironolactona, captopril, dinitrato de isosorbide, lovastatina, bumetamida y furosemida.² Otros factores incluyen a la edad,⁶ hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes.

Los pacientes que pueden considerarse candidatos ideales representan aquéllos con oclusiones crónicas en un segmento proximal de las arterias coronarias y con miocardio viable, así como aquellos pacientes con enfermedad multivascular y evidencia de isquemia y miocardio viable, y presencia de vaso donador con adecuado lecho distal. Estas consideraciones anatómicas necesitan obviamente tomarse en cuenta basa-

dos en un estudio angiográfico. Si los estudios futuros que incluyan este tipo de pacientes son exitosos, esta nueva técnica de revascularización angiogénica será la preferida en pacientes con una anatomía coronaria no favorable para angioplastia y pudiera potencialmente reemplazar a la cirugía en un número significativo de pacientes. Igualmente importantes son los pacientes que deben excluirse de este tipo de protocolos, en principio se excluyen todos los pacientes con historia de neoplasias, o de retinopatías proliferativas, esto por el riesgo de estimulación de angiogénesis patológica. Así mismo, también se excluyen pacientes con un síndrome isquémico agudo. Se ha considerado que este tipo de factores pudieran acelerar la lesión en la placa de aterosclerosis y tener un efecto proaterogénico.

Estrategias para administrar los factores de crecimiento

Una manera de administrar esta nueva terapia, es inyectar el factor nativo ya sea por vía intravenosa, y más recientemente por vía intracoronaria, como lo es la administración de FGF.⁷ También se han realizado estudios con inyección intramiocárdica directa. Otra manera de administrar los factores, es la utilización de terapia génica,² que involucra la utilización de un vector viral que codifica el factor deseado. Con esta última modalidad, se obtiene una producción sostenida del factor angiogénico lo que resulta en una exposición más prolongada. Los riesgos de la terapia génica incluye en primer término, que el paciente se expone a la introducción de un material genético extraño y por otro lado la exposición a vectores virales conlleva el riesgo de inflamación y persistencia del virus en la célula blanco.

Conclusiones

Este tipo de terapia novedosa ha surgido, en los últimos años, como una alternativa para los pacientes con cardiopatía isquémica crónica que no son candidatos a terapias de revascularización convencionales, como angioplastia coronaria con stent y cirugía. La estrategia se basa en la formación de nuevos vasos sanguíneos y en el momento actual existen varios factores que se están administrando, principalmente el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular. Todavía no está definido el papel que representará esta nueva forma de tratamiento en los pacientes con enfermedad coronaria avanzada.

Referencias

1. CARMELIET P: *Mechanism of angiogenesis and arteriogenesis*. Nat Med 2000; 6: 389-395.
2. SIMONS M, BONOW R, CHRONOS N, COHEN DJ, GIOR-DANO FJ, HAMMOND K, LAHAM RJ, ET AL: *Clinical Trials in Coronary Angiogenesis: Issues, Problems, Consensus An Expert Panel Summary*. Circulation 2000; 102: e73-e86.
3. GIBSON CM, RYAN K, SPARANO A: *Angiographic methods to assess human coronary angiogenesis*. Am Heart J 1999; 137: 169-179.
4. ITO W, ARRAS M, SCHOLZ D: *Angiogenesis but not collateral growth is associated with ischemia after femoral artery occlusion*. Am J Physiol 1997; 272: H1255-H1265.
5. SCHULTZ A, LAVIE L, HOCHBERG I: *Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation*. Circulation 1999; 100: 547-552.
6. RIVARD A, FABRE JE, SILVER M: *Age-dependent impairment of angiogenesis*. Circulation 1999; 99: 111-120.
7. SIMONS M, ANNEX BH, LAHAM RJ, KLEIMAN N, HENRY T, DAUERMAN H, UDELSON JE, GERVINO EV, ET AL: *Pharmacological Treatment of Coronary Artery Disease with Recombinant Fibroblast Growth Factor-2*. Circulation 2002; 105: 788-793.

