

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Angiogénesis

Derechos reservados, Copyright © 2004
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 consiste en la inducción de la formación de capilares, es decir de elementos vasculares sin capa media. La angiogénesis coronaria surge como un recurso de probable gran utilidad en pacientes con enfermedad coronaria avanzada en los que la revascularización quirúrgica o la angioplastia no son aplicables. La inducción de capilares puede lograrse mediante la administración de diversos factores humorales, entre los que destacan el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).

Palabras clave: Angiogénesis coronaria. Factor endotelial de crecimiento. Factor de crecimiento de fibroblastos.

Key words: Coronary angiogenesis. Growth endothelial factor. Fibroblasts growth factor.

Introducción

En la actualidad, un gran número de pacientes con enfermedad coronaria avanzada, no son candidatos óptimos a tratamientos convencionales de revascularización como, angioplastia o cirugía. Las razones son varias, principalmente malos lechos distales, lesiones difusas que técnicamente son inaccesibles, o el paciente tiene un riesgo inaceptable para este tipo de procedimientos. Este tipo de enfermos generalmente persisten con angina lo cual los incapacita para sus actividades cotidianas. La angiogénesis terapéutica surge como una intervención novedosa, que en esencia implica el desarrollar nuevos vasos sanguíneos, o, estimular colaterales preexistentes a través de factores de crecimiento angiogénicos ya identificados.¹

Definición de conceptos

Para evitar confusiones, es necesario entender la terminología que se utiliza en la literatura para

Summary

ANGIOGENESIS

Angiogenesis consists of the induction of new capillars. Coronary angiogenesis stands out as a probable useful resource in patients with advanced coronary disease in which surgical revascularization or angioplasty aren't possible. Capillar induction can be achieved by administration of several humoral factors, such as vascular endothelium-derived growth factors and fibroblasts growth factor.

definir la formación de estructuras vasculares, así la Vasculogénesis es un proceso embrionario en donde los vasos derivan de células tronco del mesénquima. La Arteriogénesis implica la madurez de circulación colateral ya existente o formación de novo, y se caracteriza en que los vasos cuentan con una capa media bien desarrollada, y finalmente la Angiogénesis que es formación de capilares, es decir estructuras carentes de capa media.²

Factores angiogénicos

En el momento actual se han identificado varios factores con características angiogénicas: Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento placentario, angiogenina, factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros. De ellos, el VEGF y el FGF han sido los más estudiados en estudios experimentales y clínicos.³

* Médico Adjunto del departamento de Hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Marco Antonio Peña Duque. Departamento de Hemodinámica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

Hechos por resolver

A pesar de una muy amplia base experimental en Angiogénesis, el proceso biológico implicado en el desarrollo de estructuras vasculares, aún no está del todo entendido. En este proceso se involucra en primer término factores detonadores como la isquemia, la inflamación y el estrés por fricción (shear stress), pudiendo ser estos últimos, estímulos más potentes que la isquemia.⁴ Debe existir de manera escalonada y secuencial, disolución de matriz extracelular, así como migración, adhesión y proliferación de células endoteliales, para concluir con la formación y maduración de estructuras tubulares.

La selección apropiada de los enfermos es un punto clave para evaluar los resultados de esta forma novedosa de tratamiento. Ya se había comentado que en principio, se incluyen enfermos considerados no óptimos para angioplastia coronaria y/o cirugía de revascularización. Dentro de este grupo pueden incluirse pacientes con enfermedad de uno, dos o tres vasos, con una fracción de expulsión igual o mayor de 30% y que no tengan evidencia de neoplasia, por el riesgo potencial de acelerar una tumoración con este tipo de factores angiogénicos. Así mismo se hace énfasis en todos los estudios clínicos excluir pacientes con retinopatía proliferativa y alguna otra enfermedad avanzada (renal hepática, etc.).

Con relación a la estrategia utilizada, para provocar angiogénesis, básicamente se utilizan dos métodos. El primero consiste en la administración del factor nativo (proteína) por vía sistémica, intracoronaria o intramiocárdica. Por ejemplo, en un modelo canino de oclusión coronaria ameroide, la inyección intracoronaria de VEGF₁₆₅, aumentó el flujo sanguíneo colateral y la densidad de los vasos miocárdicos, comparados con animales controles.⁵

El segundo método, utiliza la terapia génica, que es la transferencia de material genético a un paciente, para producir un efecto terapéutico. Esto requiere que el gen terapéutico, transcriba un RNA mensajero que codifique una proteína, la cual puede asumir papeles importantes metabólicos o estructurales dentro y fuera de la célula misma.⁶ El principal reto de esta terapia génica, lo constituye el llevar el gen terapéutico a la célula, proceso que se denomina transfección. Los métodos de transfección usados en estudios

clínicos, incluyen agentes virales y no virales conocidos como vectores. La experiencia con vectores no-virales incluye estudios que muestran transfección exitosa de plásmidos de DNA desnudo en el miocardio y el hígado.^{7,8} El problema con la transferencia directa de DNA es que no es eficiente y la expresión del gen es baja.

Los vectores de tipo viral en cambio, aumentan la eficiencia de la transferencia del gen así como de la expresión. Los virus utilizados más frecuentemente para terapia génica incluye: retrovirus, adenovirus y virus adenoasociados. Estos virus tienen diferencias marcadas, lo cual los hace apropiados para diferentes aplicaciones terapéuticas. Dos vías principales de administración del vector (viral, no-viral) han sido y están siendo evaluadas, la inyección directa intramiocárdica que puede realizarse durante una cirugía de puentes aorto-coronario, y la infusión intracoronaria que es una vía segura, rápida y de bajo riesgo para el paciente. Existe otro método también percutáneo que consiste en una inyección intraventricular guiada por un mapeo electromecánico con el sistema NOGA.⁹

Con relación a la experiencia clínica con adenovirus, recientemente se publicó la experiencia con inyección intracoronaria de un adenovirus serotipo 5 que contiene un gen que codifica el factor de crecimiento fibroblástico (Ad5-FGF4). Se seleccionaron 79 pacientes con angina de pecho crónica estable, evaluados con prueba de esfuerzo en banda basal y a las 4 y 12 semanas post-inyección. El estudio incluyó un grupo placebo. Los pacientes que recibieron el virus, mejoraron en la duración del ejercicio con relación al grupo placebo, lo cual fue interpretado por los autores como un efecto antiisquémico favorable con Ad5-FGF4.¹⁰

Conclusiones

De acuerdo a los resultados experimentales y clínicos, la angiogénesis coronaria terapéutica representa una forma de tratamiento novedosa y prometedora en un grupo especial de pacientes con enfermedad coronaria crónica y sin opciones para tratamientos convencionales de revascularización. En el momento actual se están llevando a cabo estudios multicéntricos (incluyendo nuestro instituto), doble ciego, controlados con placebo, que nos brindarán información para posicionar esta estrategia en un lugar preponderante en el manejo de estos enfermos.

Referencias

1. CARMELIET P: *Mechanism of angiogenesis*. Nat Med 2000; 6: 389-395.
2. SIMONS M, BONOW R, CHORNOS N, ET AL: *Clinical trials in coronary angiogenesis: Issues, problems, consensus an expert panel summary*. Circulation 2000; 102: e73-e86.
3. TABIBIAZAR R, ROCKSON SG: *Angiogenesis and the ischaemic heart*. Eur Heart J 2001; 22: 903-918.
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. BANAI S, JAKLITSCH MT, SHOU M, ET AL: *Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs*. Circulation 1994; 89: 2183-9.
6. YLA-HERTTUALA S, MARTIN JF: *Cardiovascular gene therapy*. Lancet 2000; 355(9199): 213-22.
7. LIN H, PARMACEK MS, MORLE G, ET AL: *Expression of recombinant genes in myocardium in vivo after direct injection of DNA*. Circulation 1990; 82(6): 2217-21.
8. HICKMAN MA, MALONE RW, LEHMANN-BRUINSMA K, ET AL: *Gene expression following direct injection of DNA into liver*. Hum Gene Ther 1994; 5(12): 1477-83.
9. VALE PR, LOSORDO DW, MILLIKEN CE, ET AL: *Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electro-mechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia*. Circulation 2001; 103: 2138-43.
10. GRINES CL, WATKINS MW, HELMER G, PENNY W, BRINKER J, MARMUR J, ET AL: *Angiogenic gene therapy (AGENT) trial in patients with stable angina pectoris*. Circulation 2002; 105: 1291-1297.