

## **Factor de crecimiento de hepatocitos intramuscular para la isquemia crítica de extremidades**

Intramuscular injection of hepatocyte growth factor for critical limb ischemia

Sandra Martínez Pizarro<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3070-8299>

<sup>1</sup>Hospital “Comarcal de Huércal”. Overa, España.

\*Autor para la correspondencia: [mpsandrita@hotmail.com](mailto:mpsandrita@hotmail.com)

Recibido: 09/03/2020

Aceptado: 08/06/2020

Sr. editor:

El pronóstico de la enfermedad arterial periférica, especialmente la isquemia crítica de las extremidades (CLI, por sus siglas en inglés) es malo, a pesar de la terapia endovascular, y muchos pacientes requieren la amputación del miembro inferior. En los estudios de los últimos años se ha propuesto la terapia con el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también por sus siglas en inglés) en pacientes con CLI. Un factor que promueve la angiogénesis, regula la inflamación, inhibe la fibrosis y activa la regeneración de los tejidos es HGF.<sup>(1)</sup>

En el estudio de *Barc* y otros,<sup>(2)</sup> realizado en 2019, se analizó la seguridad y la eficacia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés)/terapia génica del *HGF* en pacientes con CLI. El tratamiento se realizó en 12 extremidades de 12 pacientes con dolor en reposo y úlceras isquémicas. Se inyectó plásmido en los músculos de las extremidades isquémicas. Los niveles plasmáticos medios de VEGF aumentaron significativamente dos semanas después de la terapia y el índice de presiones tobillo-brazo mejoró significativamente de  $0,27 \pm 0,20$  a  $0,50 \pm 0,22$  tres

meses después. Nueve úlceras isquémicas cicatrizaron. La amputación se realizó en tres pacientes debido a la necrosis avanzada y la infección de la herida. Sin embargo, el nivel de amputaciones se redujo por debajo de la rodilla en estos casos. La administración intramuscular del plásmido resulta segura, factible y efectiva para pacientes con CLI.

En el estudio de *Gu* y otros,<sup>(3)</sup> también de 2019, se evaluó la seguridad y la eficacia de la inyección intramuscular de NL003 –plásmido diseñado para expresar simultáneamente dos isoformas del HGF– en los pacientes con CLI durante seis meses. Fueron asignados aleatoriamente 200 pacientes: placebo (n = 50), dosis baja NL003 (n = 50), dosis media NL003 (n = 50) o dosis alta NL003 (n = 50). El medicamento se administró en las extremidades afectadas de los pacientes en los días 0, 14 y 28. A los seis meses, la severidad del dolor se redujo significativamente en todos los grupos NL003, pero no en el grupo placebo. La proporción de pacientes con cicatrización completa de la úlcera en el grupo de dosis alta fue significativamente mayor que la del grupo de placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presión de oxígeno transcutáneo, en el índice de presiones tobillo-brazo o el valor del índice en el dedo del pie-brazo entre los cuatro grupos a lo largo del período de estudio. Estos resultados proporcionan evidencia de mejoras significativas en la curación total de las úlceras en las piernas tratadas, alivio completo del dolor sin analgésicos y seguridad para NL003.

En el estudio de *Kibbe* y otros,<sup>(4)</sup> de 2016, se analizaron los efectos angiogénicos de VM202 –ADN plasmídico que expresa dos isoformas del HGF– en los pacientes con CLI. En un ensayo clínico de fase 2, doble ciego en 52 pacientes se examinó la seguridad y la eficacia de las inyecciones intramusculares de VM202 de dosis baja (n = 21), o de dosis alta (n = 20) o placebo (n = 11) en las extremidades afectadas (días 0, 14, 28 y 42). Los eventos adversos fueron similares entre los grupos. La cicatrización completa de la úlcera resultó significativamente mejor en pacientes con dosis altas (8/13 úlceras) *versus* placebo (1/9). Se produjeron reducciones clínicamente significativas (> 50 %) en el área de la úlcera en los grupos de dosis alta (úlceras 9/13) y dosis bajas (19/27) *versus* placebo (1/9). Estos datos sugieren que VM202 es seguro y puede proporcionar bio-actividad terapéutica en pacientes con CLI.

En el estudio de *Cui* y otros,<sup>(5)</sup> realizado en 2015, se evaluó la seguridad y la eficacia preliminar del ADN plasmídico (pUDK-HGF, por sus siglas en inglés), que expresa el HGF en los pacientes con CLI. Se dividieron al azar 21 pacientes en cuatro grupos de dosis (4-16 mg) para recibir una inyección local de pUDK-HGF en los músculos

isquémicos de la pantorrilla y/o muslo dos veces en los días 1 y 15. El dolor de todos los pacientes disminuyó al inicio del estudio y el dolor había desaparecido en 14 de 17 pacientes evaluables en el día 91. Dos de las cuatro úlceras habían cicatrizado por completo y los otros dos pacientes tenían más del 25 % de reducción del tamaño de la úlcera en el diámetro del eje largo. De cinco pacientes con gangrena, una herida gangrenosa había cicatrizado por completo y dos pacientes mostraron una marcada reducción de tamaño en el día 91. Los parámetros hemodinámicos medios también mejoraron. Por tanto, la inyección intramuscular de pUDK-HGF es segura y puede proporcionar alivio sintomático para pacientes con CLI.

Tras examinar los resultados de los estudios científicos expuestos anteriormente, realizados en los últimos años, en diversos países se puede observar el potencial del factor de crecimiento de hepatocitos para acelerar la curación de CLI, reducir el dolor, disminuir las amputaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, aunque la evidencia revisada parezca mostrar que se pueden esperar resultados positivos de este tratamiento, la pequeña cantidad de investigaciones realizadas en humanos y el escaso número de muestra de los estudios no es suficiente para establecer recomendaciones generales. Por ello, se necesita aumentar la cantidad de estudios en este campo. Con ello se podrá examinar la eficacia y las posibles complicaciones de este tratamiento a corto y largo plazo, explorar su posible efecto sinérgico con otras terapias, la dosis más adecuada y su rentabilidad económica. De esta forma, los profesionales sanitarios podrán ofrecer a sus pacientes los mejores cuidados basados en las últimas evidencias científicas demostradas.

## **Referencias bibliográficas**

1. Wang LS, Wang H, Zhang QL, Yang ZJ, Kong FX, Wu CT. Hepatocyte growth factor gene therapy for ischemic diseases. *Hum Gene Ther.* 2018;29(4):413-23. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.217>
2. Baré P, Antkiewicz M, Śliwa B, Baczyńska D, Witkiewicz W, Skóra JP. Treatment of critical limb ischemia by pIRES/ VEGF165/ HGF administration. *Ann Vasc Surg.* 2019;60:346-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.03.013>
3. Gu Y, Cui S, Wang Q, Liu C, Jin B, Guo W, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of hepatocyte growth factor in the treatment of critical

limb ischemia. Mol Ther. 2019;27(12):2158-65. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.10.017>

4. Kibbe MR, Hirsch AT, Mendelsohn FO, Davies MG, Pham H, Saucedo J, *et al.* Safety and efficacy of plasmid DNA expressing two isoforms of hepatocyte growth factor in patients with critical limb ischemia. Gene Ther. 2016;23(3):306-12. DOI:  
<https://doi.org/10.1038/gt.2015.110>

5. Cui S, Guo L, Li X, Gu Y, Fu J, Dong L, *et al.* Clinical safety and preliminary efficacy of plasmid pUDK-HGF expressing human hepatocyte growth factor (HGF) in patients with critical limb ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50(4):494-501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.007>

#### **Conflicto de intereses**

La autora declara que no existe conflicto de intereses.