

Otros aspectos de la cirugía endovascular en el sector femoropoplíteo distal

Cirugía endovascular del sector femoropoplíteo distal: perspectivas futuras

V. Riambau-Alonso, C. García-Madrid, G. Saldaña-Montemayor

ENDOVASCULAR SURGERY OF THE DISTAL FEMORAL-POPLITEAL SECTOR: FUTURE PERSPECTIVES

Summary. Aims. The aim of this paper is to outline the main lines of future research directed at improving the outcomes of endovascular revascularization of the femoral-popliteal and distal (FPD) sector. Development. The FPD sector is still a challenge for modern surgery. The different revascularization techniques are associated with high reocclusion rates and endovascular surgery does not escape this mediocre therapeutic scenario. Myointimal hyperplasia (MIH) is linked to restenosis and to the progression of obstructive arterial disease itself. It is also the main physiopathological phenomenon responsible for the repeated failures of vascular repairs, especially in the FPD sector. As in years gone by, it seems as though future work will be partly directed towards reducing MIH with the use of new technologies as well as toward seeking to avoid a constant dependence. Adjunctive therapies such as brachytherapy and drug-eluting stents are seen as the first alternative. Yet, gene therapy and cell therapy aimed at angiogenetic processes appear to want to veer away from the seemingly insurmountable MIH. Conclusions. We are entering a stage of technological innovations combined with an increase in demand and enhanced endovascular experience, which traces a promising future for the revascularization of the FPD sector. The vascular surgeon will have to be attentive as well as active if these hopes are to become consolidated. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: S274-84]

Key words. Angiogenesis. Brachytherapy. Drug-eluting stent. Endovascular surgery. Femoral-popliteal-distal sector. Gene therapy. Limitations.

Introducción

A pesar de los grandes logros de la cirugía vascular reconstructiva, los procedimientos aplicados al sector femoropoplíteo (FP), y especialmente el distal de las extremidades inferiores (EEII), representan uno de los capítulos más mediocres de nuestra especialidad. La permeabilidad de las revascularizaciones

practicadas en este complejo sector es poco alentadora. No obstante, los cirujanos intentamos escudarnos en el concepto de ‘tasa de salvamento’ de extremidad para tranquilizar nuestra conciencia, sin querer saber el real beneficio que sobre este ‘salvamento’ ha tenido el intento de revascularización previo.

Más recientemente, la implementación de la denominada ‘cirugía endovascular’

Institut Clínic de Malalties Càrdio-Vasculars. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia:
Dr. V. Riambau. Institut Clínic de Malalties Càrdio-Vasculars. Hospital Clínic. Villarroel, 170. E-08036 Barcelona. Fax: +34 932 275749. E-mail: vriambau@clinic.ub.es.

©2003, ANGIOLOGÍA

(CEV) en ese y otros sectores ha supuesto la incorporación de una nueva modalidad terapéutica que se une al ya agotado recurso de la derivación vascular. De un lado, ha servido para mejorar la entrada o salida de derivaciones quirúrgicas clásicas; de otro, ha sustituido, en ocasiones, a la propia derivación FP o distal; y, finalmente, ha supuesto una alternativa experimental a la amputación mayor en pacientes con anatomías vasculares muy pobres. El factor común de la propuesta endovascular es su característica de ser menos agresiva, al menos *a priori*, que las técnicas de revascularización más tradicionales. Ello se traduce en unas tasas de morbilidad y mortalidad reducidas, así como en una estancia inferior a la que supondría una derivación clásica. Ello crea expectativas a nuestros pacientes, quienes, de la mano de información ‘paramédica’, demandan tratarse de este modo. También es un factor común de los procedimientos endovasculares su coste elevado asociado al argumento de la ‘alta tecnología’ aplicada. Sin embargo, las consideraciones de coste/beneficio y coste/eficacia sobrepasan los objetivos de este capítulo. Pues bien, también la CEV del sector femoropoplíteo distal (FPD) adolece de limitaciones parecidas a las de la cirugía revascularizadora con derivaciones arteriales. Las tasas de reestenosis y reoclusión son elevadas. Tanto en cirugía convencional como en la endovascular, el elemento fisiopatológico común responsable de los fracasos a medio-largo plazo, a modo de reestenosis o reoclusión o progresión de la enfermedad, es la temida hiperplasia miointimal (HMI). Ésta es todavía uno de los principales objetivos a batir en el futuro de las técnicas de revascularización arterial.

Otras limitaciones de la CEV del sector FPD son de orden morfológico. Las oclusiones largas y las lesiones oclusivas infrageniculares, plantean todavía dificultades técnicas que precisarán una mayor experiencia de los propios operadores, además de unas alternativas futuras con mayor aceptación y mejores resultados.

En las próximas líneas describiremos las técnicas adyuvantes en CEV que en un futuro próximo podrán ayudar a superar, en parte, las actuales limitaciones de las revascularizaciones FPD –*stents* farmacoactivos (SFA) y braquiterapia (BT)–. Asimismo, plantearemos otras alternativas de revascularización del mismo sector no exclusivamente endovasculares –terapia génica (TG) y celular–. Finalmente, en un apartado de miscelánea incluiremos otras técnicas menos novedosas, pero que sus resultados clínicos las hacen merecedoras de considerarse de nuevo para el futuro (laserterapia y sonoterapia).

Stents farmacoactivos en sector femoropoplíteo

Desde la introducción de las técnicas endovasculares para el tratamiento de la enfermedad vascular obstructiva, la principal limitación de ésta ha sido el índice de reestenosis posterior a la dilatación con balón de angioplastia. Esto, en cierto modo, se ha corregido con la utilización de los *stents* que evitan el retroceso elástico y el remodelado. Sin embargo, la angioplastia en sí y la colocación del metal (*stent*) inducen una lesión arterial, la cual provoca la HMI como respuesta a la agre-

sión, y ésta es la causa de reestenosis. Este proceso de hiperplasia se ha intentado corregir de diferentes formas. Entre ellas, el uso de fármacos que inhiban el ciclo celular que se implica en la proliferación de las células musculares lisas.

El uso ampliamente ensayado de fármacos sistémicos no ha demostrado ser una solución a este problema. Sin embargo, en algunos estudios recientes realizados en el sector coronario (FIM, RAVEL, TAXUS II, SIRIUS) se demostró que el uso de rapamicina y paclitaxel, administrados de forma local, con la utilización de los *stents* como plataforma de liberación, disminuían muy significativamente las reestenosis (reducciones del 100% en FIM y RAVEL y hasta del 75% en el SIRIUS). Por tal motivo, se inició la investigación de estos fármacos para el uso en otros sectores de la anatomía vascular; entre ellos, el sector FP. El uso de *stents* no activos en este sector no ha tenido resultados muy positivos, ya que su tasa de reestenosis se sitúa en 30-50% en el primer año [1,2], la permeabilidad se acumula, y según las series, del 22-81% a los 2 años [3]. La rapamicina (sirolimus) es un antibiótico macrólido inmunosupresor que se utiliza para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados. La unión de la rapamicina a su receptor (TOR) provoca, entre otros mecanismos de acción, un aumento de los niveles de p27, que inhibe el complejo de la ciclina y la cinasa; por tanto, provoca el bloqueo de ciclo celular de la progresión G1-S. El paclitaxel es un agente antimicrotubular que se usa como antineoplásico; este medicamento actúa al estabilizar los microtúbulos, los cuales desempeñan un importante papel en la

proliferación y migración celular. Inhibe el ciclo celular específico de la fase M (mitosis) y puede clasificarse como citotóxico [1]. El carácter antiproliferativo de estos fármacos y otras similares hacen predecible que el uso de los *stents* liberadores de las mismas (*drug eluting stents*) o SFA, constituya una nueva alternativa adyuvante en el tratamiento de la patología obstructiva del sector FPD en un futuro cercano. Un estudio clínico, prospectivo y aleatorizado con 36 pacientes, recientemente publicado (*SIROCCO study*), muestra la utilización de *stents* liberadores de sirolimus con resultados moderadamente alentadores para el tratamiento de la enfermedad oclusiva de la arteria femoral superficial. En el grupo control se observó una estenosis media en el interior del *stent* del 30,9% a los 6 meses, en contra del 22,6% en el grupo de los SFA, y se observó una disminución significativa de la hiperplasia neointimal en el grupo tratado con *stents* liberadores de sirolimus. No se observaron efectos adversos en el grupo tratado con SFA [1].

Son muchas las compañías que, con diferentes fármacos teóricamente inhibidores de la HMI, ensayan sus productos en los territorios coronarios y menos en el sector femoral. Ante este despliegue tecnológico y económico, cabe esperar alguna mejora de los resultados de la aplicación con SFA. Pero, como en otras ocasiones, la situación en las arterias de las EEII dista mucho del comportamiento observado en las arterias coronarias. Para confirmar su utilidad, deberemos analizar los resultados a medio y largo plazo de todos los estudios prospectivos actualmente en desarrollo. En un escenario fu-

turo exento de euforias irracionales, los pacientes con alto riesgo de reestenosis podrían beneficiarse más significativamente de la aplicación de SFA. Sin embargo, en condiciones de bajo riesgo de reestenosis, el beneficio de esta nueva generación podría no ser significativo y, por lo tanto, no se justificaría su uso indiscriminado.

Braquiterapia vascular

Hace más de una década que se propuso el uso de radiaciones ionizantes como medida controladora de la HMI, en contacto con la zona susceptible de desarrollarla; es decir, en la zona tratada por técnicas de revascularización endovascular. De este modo, se introdujo el concepto de braquiterapia vascular (BTV) [4-6].

Las radiaciones ensayadas en BTV han sido la beta y la gamma, con la utilización de gran variedad de isótopos. Se han probado sistemas de irradiación externa con fotones de alta energía, sistemas de liberación con catéter con medios sólidos, líquidos o gaseosos. Finalmente, se han empleado *stents* radioactivos. Las complicaciones más relevantes relacionadas con la BTV han sido varias. El denominado 'efecto borde', caracterizado por un estímulo de la HMI en las zonas vecinas a las tratadas, lo que conlleva en algunos estudios una prevalencia del 31% con la utilización como medio de liberación los *stents*. Otra complicación es la trombosis inducida por la radiación que se observó en los primeros estudios, pero que se controló con el uso de antiagregantes plaquetarios. También se han descrito degene-

raciones aneurismáticas y tumorales en las zonas tratadas. Estos efectos adversos son dosisdependientes [7].

Ciertamente, la mayoría de estudios experimentales demostraron una inhibición de la HMI [5]. No obstante, en alguno de ellos se describió un aumento de la misma tras la aplicación de BTV [6]. La experiencia clínica casi únicamente se circumscribe en el territorio coronario con reducciones de las tasas de reestenosis hasta de un 76% [7]. Las radiaciones gamma han sido las más utilizadas y las que parecen asociarse a mayor beneficio. Sin embargo, son las que necesitan de mayores medidas de protección, lo que las convierte en más difícil de implementar en términos de logística. Sin embargo, las radiaciones beta sólo precisan de unas simples medidas de protección, pero sus resultados también son más pobres [7].

También se ha ensayado esta técnica adyuvante en el territorio FP con éxito. Aunque los estudios escasean en esta localización, los resultados han demostrado una reducción de la tasa de reestenosis de hasta el 26%, con permeabilidades acumuladas a los 5 años del 82% en pacientes tratados con *stent* y radiación gamma [8,9] .

A la espera de los resultados a medio-largo plazo con los SFA, la BTV se encuentra como una alternativa tanto más prometedora cuanto menos eficaces sean los nuevos *stents* u otras innovaciones tecnológicas. La necesidad de trabajar bajo medidas de radioprotección complejas, más propias de la medicina nuclear que de la CEV, suponen una barrera conceptual y física de difícil superación. Probablemente, la revolución tecnológica en el campo de la braquiterapia deba hacerse

más en el sentido de reducir los riesgos radioactivos y hacer más seguros y simples los métodos de liberación de la BTV.

Terapia génica y celular vascular

La ingeniería genética se inicia en los años 50 cuando, por primera vez, se transfirieron genes desde bacterias a líneas celulares de mamíferos. El primer trabajo de TG cardiovascular lo comunicó Nabel [10] en 1989. En él se documentó que células endoteliales transfectadas con vectores retrovirales que expresaban β -galactosidasa se transfirieron de forma efectiva en arterias ilíacas de cerdos. Desde entonces, el desarrollo tecnológico de la Ingeniería genética permite la investigación de aplicaciones terapéuticas en el campo de la patología cardiovascular.

De manera global, se puede definir TG vascular como la atenuación o sobreexpresión del producto de un gen mediante transferencia de material genético (ácidos nucleicos) al interior de las células somáticas, para obtener un efecto terapéutico beneficioso. Desde este punto de vista, ofrece un enorme potencial futuro en el campo que nos ocupa –la aterosclerosis–, tanto en su prevención como en su tratamiento.

La TG vascular se ha propuesto básicamente como un enfoque terapéutico coadyuvante a los procedimientos de revascularización clásicos en pacientes con isquemia crónica grave de miembros inferiores que no responden a tratamientos convencionales. Para su aplicabilidad precisa, por una parte, de vectores que faciliten una transferencia eficiente del mate-

rial genético a las células diana. Además, se requiere por ello accesibilidad de estos vectores al órgano diana; es decir, sistemas de liberación. La utilización de catéteres endovasculares ha contribuido en parte a poder desarrollar la TG cardiovascular como aplicación clínica.

Se necesita un vehículo que permita la introducción del ADN en las células, y aumente la eficiencia e impida su rápida degradación por las nucleasas citoplasmáticas. A estos sistemas que facilitan la entrada en la célula se les denominó vectores. El vector ideal requiere, por una parte, asegurar mínima toxicidad local o sistémica, además de conseguir un nivel requerido de expresión génica y una duración determinada. En la actualidad, todavía no existe un único vector que cumpla todas estas características, y se dispone por ello de varios con diferentes pros y contras. El conocimiento de las características de cada uno de ellos es crucial como paso previo para diseñar cualquier estrategia clínica de TG. De manera general, podemos distinguir entre vectores virales –retrovirus, adenovirus (en desarrollo, lentivirus) y adenoasociados– y vectores no virales –ADN en forma de plásmidos o secuencias cortas de ADN que codifican regiones específicas de un gen e impiden la activación de éste–.

Uno de los aspectos más importantes en el desarrollo de la transferencia génica como terapéutica cardiovascular es la capacidad para liberar el vector –viral o plásmido– al tejido deseado de una manera segura; es decir, localmente y con especificidad. De entrada, se requiere liberar el vector en un segmento arterial concreto; pero, además, se necesita un tiempo no

Tabla I. Terapiagénica en vasculopatía periférica. Estudios realizados en humanos.

Estudio	Gen	Vía	Resultados	Efectos adversos
Isner (n= 1)	pVEGF ₁₆₅	Plásmido hidrogel	↑ Angiogénesis	Edema
Baumgartner (n= 10)	pVEGF ₁₆₅	Plásmido intramuscular	↑ Colaterales	-
Isner (n= 6)	pVEGF ₁₆₅	Plásmido intramuscular	↑ Curación úlcera ↓ Dolor y amputación	-
Baumgartner (n= 62)	pVEGF ₁₆₅	Plásmido intramuscular	↑ Colaterales ↑ Índice T/B (34%)	Edema
Kalka (n= 20)	pVEGF ₁₆₅	Plásmido intramuscular	↑ Progenitores CE	-
Mann (n= 17)	E2Fdecoy	Ex vivo	↑ Permeabilidad by-pass	-
Rajagopalan (n= 5)	AdVEGF ₁₂₁	Adenovirus intramuscular	Mejoría función endotelial ↑ Índice T/B	-
Lazarorus (n= 19)	bFGF	Intraarterial	↑ Flujo sanguíneo	-

corto para realizar la transferencia genética. En las EEII, los vasos pueden transducirse durante el acto quirúrgico, ya que, afortunadamente, a este nivel se tolera bien la isquemia. El inconveniente de este método es que la placa aterosclerótica en sí, actúa como barrera que disminuye la eficiencia de la transferencia génica. Se ha observado, sin embargo, en modelos experimentales de reestenosis que la liberación en la adventicia puede resultar en niveles equivalentes de efecto biológico, y esta vía de liberación es particularmente atractiva en un futuro. Otros sistemas de liberación intraarterial incluyen el uso de catéteres de doble balón, canal-balón, microporos, hidrogeles e infiltración. Los

catéteres pueden liberar el material genético mediante difusión o presión. En este sentido, se encuentran en fase de desarrollo *stents* que llevan una capa de hidrogel portadora del vector. Una vía de aplicación útil en algunos casos y, además, relativamente sencilla, es la transfección de la vena safena *ex vivo* previa a su utilización como injerto en la cirugía derivativa, tanto coronaria como periférica. Otra línea de actuación en desarrollo es la utilización de prótesis sembradas con células musculares lisas o células endoteliales manipuladas genéticamente para expresar genes recombinantes. En el caso de la angiogénesis, la administración del material genético se suele llevar a cabo de manera directa en forma de administración intramuscular, lo que permite el desarrollo de circulación colateral.

La TG se ha propuesto para diversas aplicaciones clínicas en cirugía vascular, y la más atractiva actualmente es la estimulación de la angiogénesis para conseguir el desarrollo de circulación colateral. Se han llevado a cabo diversos estudios [11] que se resumen en la tabla I.

La angiogénesis terapéutica consiste en el aumento de la circulación colateral en las zonas isquémicas; para ello, se puede emplear la introducción de genes que codifican mediadores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o el factor de crecimiento de fibroblástico (FGF) o bien directamente de la proteína recombinante, ya sea mediante técnicas endovasculares o por inyección intramuscular directa. La TG, en este sentido puede superar algunos de sus inconvenientes mediante el uso de proteína recombinante, que es de corta vida media, aunque ambas

Tabla II. Angiogénesis terapéutica mediante terapiagénica frente a proteína recombinante.

	Terapia génica	Terapia con proteínas angiogénicas
Pros	Producción sostenida y prolongada	Acción limitada a la exposición al factor angiogénico
	Terapia local	Control exacto de la dosis de exposición
	Administración única	No exposición a material genético exógeno
	Producción y secreción dirigida hacia un tipo celular específico	No exposición a vectores virales
Contras	Introducción material genético extraño	Vida media corta en suero, vida media tisular finita
	Exposición a vectores virales	Puede requerir administraciones repetidas
	Incapacidad de modular la expresión génica con los vectores actuales	
	Incompleto conocimiento de los efectos secundarios	

tienen ventajas e inconvenientes potenciales, como se señala en la tabla II. Se han realizado diversos estudios, algunos de ellos con resultados positivos, tanto en animales [12] como en humanos [13,14], y se han constatado mejorías del índice tobillo/brazo y curación de úlceras. Queda por valorar la funcionalidad real de estos neovasos. De todas maneras, hay que ser extremadamente cauteloso en su uso clínico, ya que se deben tener en cuenta riesgos potenciales como la formación de hemangiomas, de vasos frágiles no funcionales y la posibilidad de la aceleración del crecimiento de tumores.

Otro campo de actuación de la TG es la prevención de la HMI. El uso de la ingeniería genética para modificar la respuesta frente a la agresión e inhibir la proliferación de las células musculares lisas, constituye una atractiva alternativa, y, por tan-

to, es el segundo objetivo en importancia dentro del desarrollo de la TG vascular. En animales, en 1995, Chang et al [15] consiguieron, mediante la regulación del ciclo celular, una reducción del 46% del cociente íntima/media tras denudación carotídea con balón. Desde otra vertiente, un estudio no aleatorizado mediante administración de VEGF, con el objetivo de acelerar la reendotelización como método para inhibir la proliferación de las células musculares lisas, demuestra una mejoría significativa y sostenida del índice tobillo/brazo y ausencia de reestenosis en el 75% de pacientes a los nueve meses postratamiento [16]. Un ensayo clínico a pequeña escala (PREVENT) mediante la transferencia de oligonucleótidos *antisens* contra el factor de transcripción E2F, regulador de la progresión del ciclo celular, ha demostrado mejoría significativa de la permeabilidad

en los injertos venosos periféricos y de la reestenosis al año de tratamiento [17]. Sin embargo, hoy en día el futuro de la hiperplasia íntimal, clínicamente parece dirigirse hacia el aumento de la síntesis del óxido nítrico (NO) mediante la sobreexpresión de NO sintasa inducible, y se ha aprobado su aplicación en estudios humanos de reestenosis *intraestent*.

Finalmente, en el campo de la prevención de la trombosis se trabaja actualmente con la prostacilinsintetasa, el activador tisular del plasminógeno (t-PA), factor tisular (TF) y la hirudina. En la prevención de la aterosclerosis, dado que se implican múltiples genes, se encuentra todavía en una fase muy precoz del desarrollo. Las líneas de investigación se centran en los déficit congénitos del metabolismo de las lipoproteínas (hipercolesterolemia familiar), así como en el incremento de la expresión sistémica de las proteínas antiaterogénicas (Apo E, ApoA-I, Apo A-IV, LCAT y lipoproteinlipasa).

La TG tiene un gran potencial para el tratamiento de las enfermedades vasculares en el siglo XXI. De todos modos, todavía queda mucho camino por recorrer en la mejora de los vectores, farmacocinética y farmacodinámicamente, de estas complejas moléculas y en sus mecanismos de acción. Por otra parte, los futuros ensayos con humanos deben ser muy estrictos y tener en cuenta como objetivo principal la seguridad del paciente.

Otro modo de conseguir neoangiogénesis es mediante la aplicación de la terapia celular [18-20]. Consiste en la administración local o sistémica de células pluripotenciales o células madre, o bien células maduras de estirpe diferenciada y

semejantes a las células que se quieren hacer proliferar. Existe ya una experiencia humana en regeneración de tejido miocárdico isquémico. Las principales desventajas son la creación de arritmias peligrosas en un alto porcentaje. Tampoco se conoce la potencial degeneración tumoral asociada a esta modalidad terapéutica. La investigación en este novedoso campo es extremadamente rápida y cabe esperar resultados positivos, no sólo para la patología vascular, sino para un sinfín de patologías de difícil manejo actual.

Miscelánea

Para finalizar el ‘repaso al futuro’ sobre métodos endovasculares de revascularización del sector FP y distal, quisieramos hacer mención especial a una tecnología casi olvidada y que a finales de los años ochenta sembró de expectativas, que más tarde se incumplieron [21]. Nos referimos a la tecnología láser [21,22]. Si bien es cierto que los láser denominados de ‘punta caliente’ con efecto térmico se han abandonado en terapéutica vascular, el láser *excimer* con efecto de fotoablación ha mantenido y ampliado su experiencia a expensas, eso sí, de muy pocos centros. Los resultados son sorprendentes y recuperan de la nostalgia una posibilidad de aplicación, especialmente en vasos distales y sin necesidad de añadir balón de angioplastia ni *stents* adicionales [23,24].

No quisieramos terminar sin mencionar a una tecnología todavía poco contrastada, pero con futuro: la sonoterapia. Se fundamenta en la ablación de ateroma mediante la emisión de ultrasonidos guia-

dos por catéter intravascular. Algo así como los lavadores de ultrasonidos utilizados para desincrustar restos biológicos del instrumental quirúrgico. La experiencia clínica es muy reducida y focalizada al tratamiento de reestenosis coronarias [25]. Todavía escasea más su aplicación en vasos de las EEII [26], y de la cual resulta inútil extraer conclusiones por el momento. Quizá no sea más que una incursión anecdótica de tantas que han existido en este inagotable sector FP. Pero aquí queda, por si dentro de unos años se consolida; por lo menos que nos enteremos de su existencia. En situación parecida se encuentra la ablación de placa por crioterapia o por radiofrecuencia.

Conclusiones

La CEV del sector FPD, en un futuro próximo, mostrará la faceta más inacabada de esta modalidad terapéutica. Resta

mucho camino para satisfacer las necesidades clínicas. Sin embargo, la creciente demanda, la mejor experiencia clínica y las innovaciones tecnológicas nos aportarán soluciones endovasculares en la próxima década. Ejemplo de ello son los SFA o la BT. Pero también, paralelamente, la bioterapia (TG y celular) y la farmacoterapia, endovascular o no, se sitúa en el horizonte prometedor de la futura terapia vascular, para segmentos tan necesitados de alternativas como el FPD. Por todo ello, en los próximos años asistiremos a una incesante y productiva etapa de novedades en este sector, que desplazará sutilmente el interés despertado por otras patologías en el pasado reciente, como el tratamiento endovascular de los aneurismas de aorta. Así, el cirujano vascular, en los próximos años deberá estar atento y activo para aprovechar esta coyuntura y colaborar para mejorar los resultados de la revascularización del sector FPD.

Bibliografía

1. Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, Tielbeek A, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease. *Circulation* 2002; 106: 1505-9.
2. Gray BH, Sullivan TM, Childs MB, Young JR, Olin JW. High incidence of restenosis/reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long-segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg* 1997; 25: 74-83.
3. TASC Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD). Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section B: intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19 (Suppl): S47-114.
4. Serruys PW, Levendag PC. Intracoronary brachytherapy: the death knell of restenosis or just another episode of a never-ending story? *Circulation* 1997; 96: 709-12.
5. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1491-8.
6. Schwartz RS, Koval TM, Edwards WD, Camrud AR, Bailey KR, Browne K, et al. Effect of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1106-13.
7. Sapirstein W, Zuckerman B, Dillard J. FDA approval of coronary-artery brachytherapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 297-9.
8. Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G. Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD003504.
9. Bonvini R, Baumgartner I, Do do D, Alerci M, Segatto JM, Tutta P, et al. Late acute thrombotic occlusion after endovascular brachyther-

- apy and stenting of femoropopliteal arteries. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 409-12.
10. Nabel EG, Plautz G, Boyce MF, Stanley JC, Nabel GJ. Recombinant gene expression in vivo within endothelial cells of the arterial wall. *Science* 1989; 244: 1342-4.
 11. Roqué M, García-Madrid C, Reis ED. Avances en el tratamiento médico y mínimamente invasivo de la isquemia crónica de miembros inferiores. *Med Clin* 2003; 120: 24-30.
 12. Tsurumi Y, Takeshita S, Chen D, Kearney M, Rossow ST, Passeri J, et al. Direct intramuscular gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor augments collateral development and tissue perfusion. *Circulation* 1996; 94: 3281-90.
 13. Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, Blair R, Kearney M, Walsh K, et al. Constitutive expression of ph VEGF165 after intramuscular gene transfer promotes collateral vessel development in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1998; 97: 1114-23.
 14. Isner JM, Piezek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patients with ischemic limb. *Lancet* 1996; 348: 370-4.
 15. Chang MW, Barr E, Lu MM, Barton K, Leiden JM. Adenovirus mediated over expression of the cyclin/cyclin-dependent kinase inhibitor p21 inhibits vascular smooth cell proliferation and neointima formation in the rat carotid artery model of angioplasty. *J Clin Invest* 1995; 96: 2260-8.
 16. Vale PR, Losordo DW, Symes JF, Isner JM. Factores de crecimiento para la angiogénesis terapéutica en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1210-24.
 17. Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, Belkin M, Conte MS, Polak JF, et al. Ex vivo gene therapy of human vascular by-pass grafts with E2F decoy: the PREVENT single-centre, randomised, controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1493-8.
 18. Chiu RC. Adult stem cell therapy for heart failure. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 215-25.
 19. Badorff C, Brandes RP, Popp R, Rupp S, Urbich C, Aicher A, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003; 107: 1024-32.
 20. Iba O, Matsubara H, Nozawa Y, Fujiyama S, Amano K, Mori Y, et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circulation* 2002; 106: 2019-25.
 21. Riambau V. Nuevas terapéuticas en patología vascular. In Cairols MA, ed. Temas actuales en angiología y cirugía vascular. Barcelona: Especial; 1993.
 22. Riambau V, Masotti M, Crexells C, Oriol A. Recanalización de arterias periféricas mediante láser térmico asociado a balón de angioplastia. Dos años de experiencia clínica. *Angiología* 1991; 43: 103-10.
 23. Scheinert D, Laird JR Jr, Schroder M, Steinkamp H, Balzer JO, Biamino G. Excimer laser-assisted recanalization of long, chronic superficial femoral artery occlusions. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 156-66.
 24. Gray BH, Laird JR, Ansel GM, Shuck JW. Complex endovascular treatment for critical limb ischemia in poor surgical candidates: a pilot study. *J Endovasc Ther* 2002; 9: 599-604.
 25. Fitzgerald PJ, Takagi A, Moore MP, Hayase M, Kolodgie FD, Corl D, et al. Intravascular sonotherapy decreases neointimal hyperplasia after stent implantation in swine. *Circulation* 2001; 103: 1828-31.
 26. Schmidt A, Ropers S, Braunlich S, Hayerizadeh B, Biamino G, Scheinert D. Sonotherapy: an adjunctive tool for tibial intervention. Phoenix: XVI International Congress on Endovascular Interventions; 2003.

CIRUGÍA ENDOVASCULAR DEL SECTOR FEMOROPOPLÍTEO DISTAL: PERSPECTIVAS FUTURAS

Resumen. Objetivo. Describir las grandes líneas de actuación futuras para mejorar los resultados de la revascularización endovascular del sector femoropoplíteo distal (FPD). Desarrollo. El sector FPD supone todavía un reto a la cirugía moderna. Las diferentes técnicas de revascularización se asocian con tasas de reoclusión elevadas. La cirugía en-

CIRURGIA ENDOVASCULAR DO SECTOR FÉMORO-POPLÍTEO DISTAL: PERSPECTIVAS FUTURAS

Resumo. Objectivo. Descrever as grandes linhas de actuação futuras para melhorar os resultados da revascularização endovascular do sector fémoro-poplíteo e distal (FPD). Desenvolvimento. O sector FPD constitui um desafio para a cirurgia moderna. As diferentes técnicas de revascularização associam-se a taxas de re-oclusão elevadas. A cirurgia en-

dovascular no escapa de este escenario terapéutico mediocre. La hiperplasia miointimal (HMI) se relaciona con la reestenosis y con la evolución de la propia enfermedad arterial obstructiva. La HMI es el principal fenómeno fisiopatológico responsable de los fracasos repetidos de las reparaciones vasculares especialmente del sector FPD. Como lo fue antaño, el futuro se perfila, en parte, dirigido a reducir la HMI con nuevas tecnologías y, por otro lado, a esquivar su dependencia constante. Técnicas adyuvantes como la braquiterapia y los stents farmacoactivos se enmarcan en la primera alternativa. Sin embargo, la terapia génica y la terapia celular dirigidas a procesos de angiogénesis parecen querer desmarcarse de la, al parecer, insuperable HMI. Conclusiones. Se nos abre una etapa de innovaciones tecnológicas combinadas con un incremento de la demanda y una mejor experiencia endovascular, que dibujan un horizonte prometedor para la revascularización del sector FPD. El cirujano vascular deberá estar atento y activo para consolidar estas esperanzas. [ANGIOLÓGIA 2003; 55: S274-84]

Palabras clave. Angiogénesis. Braquiterapia. Cirugía endovascular. Limitaciones. Sector femoropopliteodistal. Stents farmacoactivos. Terapia génica.

dovascular não foge a este cenário terapêutico mediocre. A hiperplasia miointimal (HMI) relaciona-se com a re-estenose e com a evolução da própria doença arterial obstrutiva. A HMI é o principal fenômeno fisiopatológico responsável pelos fracassos repetidos das reparações vasculares, principalmente do sector FPD. Como antigamente, o futuro perfila-se, em parte, dirigido a reduzir a HMI com novas tecnologias e, por outro lado, a evitar a sua dependência constante. Técnicas adjuvantes como a braquiterapia e as próteses fármaco-ativas enquadram-se na primeira alternativa. Contudo, a terapia génica e a terapia celular dirigidas a processos de angiogénesis parecem querer desmarcar-se, aparentemente, insuperável HMI. Conclusões. Apresenta-se-nos uma etapa de inovações tecnológicas combinadas com um aumento da necessidade e uma melhor experiência endovascular, que perfila um horizonte promissor para a revascularização do sector PFD. O cirurgião vascular deverá estar atento e activo para consolidar estas esperanças. [ANGIOLÓGIA 2003; 55: S274-84]

Palavras chave. Angiogénesis. Braquiterapia. Cirurgia endovascular. Limitações. Próteses fármaco-ativas. Sector fêmoro-poplíteo distal. Terapia génica.