

# Implicaciones fisiopatológicas de la angiogénesis en la patología vascular

A. Rodríguez-Morata, E. Ros-Díe

## PHYSIOPATHOLOGICAL IMPLICATIONS OF ANGIOGENESIS IN VASCULAR PATHOLOGIES

**Summary.** Aims. To study the importance of an everyday pathological phenomenon: angiogenesis. We sought to examine its origin, consequences and implications in the pathophysiology of certain vascular pathologies, such as arteriosclerosis and deep vein thrombosis (DVT). Development. Angiogenesis is a physiological process involved in tissue repair of the organism in general. Whether or not it is stimulated depends on hypoxia and a series of angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF), which act by activating the endothelium and it behaves as a restricting factor in the creation of new tubular structures. This process has recently become increasingly important in the physiopathological chains of vascular pathologies like carotid atheromatosis, where it promotes contact between mononuclear cells and the inside of the atheroma. It also gives rise to a predisposition to intraplaque haemorrhage, rupture, instability and symptomatology. Likewise, in DVT it favours contact between mononuclear cells and the thrombus, allows the release of tissue plasminogen activator and urokinase in situ, and accelerates its lysis. Conclusions. An exhaustive knowledge of angiogenesis and the special circumstances associated with it will enable us to reinforce or stop it, from a therapeutic point of view, in situations of importance and prevalence like these vascular pathologies, in the same way as research is currently being carried out in the field of chronic ischemia of the heart and the limbs. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 352-60]

**Key words.** Angiogenesis. Atheromatosis. Deep vein thrombosis. Endothelial cells. Growth factor. Mononuclear cells.

### Introducción

La angiogénesis consiste en la capacidad especial de crear nuevas estructuras vasculares a partir de otras preexistentes, con la finalidad de mejorar la perfusión de órganos y tejidos isquémicos. De este modo,

denominamos angiogénesis a este proceso para distinguirlo de la vasculogénesis o arteriogénesis, con el que haríamos referencia al crecimiento de nuevos vasos a partir de islotes de células sanguíneas durante la diferenciación tisular del crecimiento y desarrollo embrionario [1,2].

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico S. Cecilio. Granada, España.

Correspondencia:  
Dr. Alejandro Rodríguez Morata. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico S. Cecilio. Avda. Dr. Olóriz, 16. E-18012 Granada. E-mail: armoratavas@terra.es  
© 2003, ANGIOLOGÍA



**Figura.** Células endoteliales (*in vitro*) procedentes de vena umbilical humana, en medio enriquecido con factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF). Se observa la tendencia a la formación de estructuras circulares y la gran cantidad de nucléolos, signo indirecto de actividad metabólica (40×).

Se trata de un fenómeno eminentemente fisiológico en la cicatrización de heridas y la reparación tisular en general [3]; pero también desempeña un papel importante en el campo de la fisiopatología de algunas enfermedades como la artritis reumatoide, la psoriasis y la retinopatía diabética proliferativa, entre otras, así como, especialmente, en el crecimiento tumoral primario y metastásico [4-6]. Del mismo modo, en la patología vascular se encuentra, cada vez más asiduamente, en la recanalización de las trombosis venosas [7,8] y en la inestabilidad de las placas ateroscleróticas arteriales [2,9-11]. Parece existir una correlación entre el incremento de la angiogénesis en la capa media y la degeneración aneurismática aórtica [12]. Se aprecia también neovascularización en el engrosamiento miointimal y adventicial en las estenosis graves de injertos venosos [13]. En unos casos este fenómeno ayuda a la resolución de una enfermedad –recanalización de la trombosis venosa

profunda (TVP)–, mientras que en otros, realmente, empeora la evolución (p. ej., inestabiliza las placas de ateroma). Intentaremos detallar su implicación en la patología vascular.

### Endotelio y angiogénesis

Las células endoteliales (CE), además de su función como barrera semipermeable, tienen un metabolismo muy activo. Su gran capacidad de síntesis comprende proteínas estructurales (colágenos tipo III y IV, elastina, laminina, fibronectina) glucosaminoglicanos, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano, leucotrienos, tromboplastina, activador del plasminógeno tisular y su inhibidor. Inhiben y fijan la antitrombina III. En su superficie presentan numerosas moléculas de adhesión para leucocitos y plaquetas, cuya expresión aumenta en los procesos inflamatorios. Sintetizan y liberan el factor relajante endotelial (NO) y, además, producen el vasoconstrictor más potente que se conoce, la endotelina 1 [14,15]. De tal modo, las CE regulan la coagulación sanguínea, la fibrinólisis natural, el tono vasomotor y el intercambio proteico, e intervienen en la respuesta inflamatoria sistémica. Además de todo lo anterior, poseen una habilidad natural para reparar defectos intimales y, por supuesto, son el elemento necesario para la angiogénesis [16]. La llegada de factores angiogénicos a la superficie endotelial, como es exclusivo del factor de crecimiento vascular epitelial (VEGF) y de miocitos de la pared vascular –VEGF y factor de crecimiento fibroblástico (FGF)– desencadena un aumento de la permeabilidad vascular en

ambos casos mediada por el NO. El fibrinógeno se libera al intersticio, donde se polimeriza en una red de fibrina que sirve de andamiaje para CE activadas (realizan la mitosis) y pericitos adventiciales. La disrupción de la membrana basal y la degradación de la matriz extracelular se lleva a cabo fundamentalmente por metaloproteinasas y plasmina, sintetizadas localmente, y así penetran las CE por fibrinólisis en esa red, migran, proliferan y, finalmente, se organizan en nuevas estructuras tubulares [5,17]. La angiogénesis, en los procesos inflamatorios crónicos, se relaciona, asimismo, con la síntesis de metaloproteinasas (estreptomelisin, colagenasas, gelatinasa), que puede inducirse por citocinas, como el factor de necrosis tumoral y la IL-1, sintetizadas por monocitos en los infiltrados crónicos. El propio factor de crecimiento fibroblástico básico bFGF puede estimular la síntesis de metaloproteinasas en el endotelio. Se atribuye a esta familia enzimática un papel primordial y rector en la morfogénesis, la angiogénesis, la reparación tisular, la patología inflamatoria y la invasión tumoral primaria y metastásica [18-20] (Figura).

### Estímulos angiogénicos

La angiogénesis ocurre de forma reactiva al daño tisular, que conduce a hipoxia local y se comporta, de forma lógica, como un potente estímulo angiogénico [21-23]. Claro ejemplo de ello representa la retina diabética isquémica, donde se exagera la proliferación neovascular. En la isquemia de extremidades, aguda o crónica, como la del claudicante que se ejercita, o

los estadios III-IV de Fontaine, el organismo estimula la angiogénesis [24], aunque, como se evidencia en la clínica, de forma insuficiente.

Además de la hipoxia local, existen una serie de compuestos bioquímicos capaces de estimular la angiogénesis: VEGF, bFGF, factor de crecimiento fibroblástico ácido (aFGF), factor de crecimiento de CE (ECGF) [25,26], factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) [27,28], péptido derivado de la cadena  $\alpha$  de la laminina-1 (SIKVAV) y neuropéptido Y [29], pero sólo estimulan la angiogénesis en territorios isquémicos, nunca en áreas bien perfundidas (Tabla).

Los monocitos son una importante fuente de actividad angiogénica. Pueden liberar IL-8, factores de crecimiento angiogénicos (VEGF, a/bFGF) y metaloproteinasas. Otras sustancias que pueden liberar, de muy diversas actividades biológicas, son el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), el factor estimulador de colonias de monocitos y granulocitos (GM-CSF), la proteína-1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), el factor de crecimiento y transformación- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), TGF- $\beta$ , leucotrieno B<sub>4</sub>, C'5a, TNF $\alpha$ , monóxido de nitrógeno (NO), IFN- $\gamma$ , IL-1 e IL-6. También pueden estimular la producción de moléculas de adhesión para leucocitos. Un péptido denominado PR<sub>39</sub>, también secretado por los macrófagos, se encuentra inmerso en el fluido de las heridas y alrededor del área de infarto de miocárdico, y se comporta como inductor de una profunda respuesta angiogénica [8,17,30-33].

**Tabla.** Características principales de los factores angiogénicos más importantes.

Factor	Composición	Síntesis	Acciones	Observaciones
EGF	Glicoproteína con cinco isoformas: 121, 145, 165, 189, 206 (165 la más potente)	CE CML FB M QC	Receptores tirosinacinas (flk-I; flt-I) exclusivos de CE y embrionarias (mitógeno) Quimiotaxis macrófagos Inhibe apoptosis CE Moviliza células pluripotenciales desde MO	Induce síntesis de NO Efecto paracrino Hemivida: 6 min Potencia: + + + +
bFGF	Polipéptido 18-23 KD	CE FB M	Mitógeno de CE, CML y FB	Posible inducción de NO Almacenado en subendotelio Hemivida: 46 min Potencia: + +
aFGF	Polipéptido 154 aminoácidos	CE FB M	Mitógeno de CE y CML	Almacenado en subendotelio Heparina lo protege de inactivación y centuplica su efecto Potencia: +

CE: células endoteliales; M: monocitos; FB: fibroblastos; CML: células musculares lisas; QC: queratinocitos; NO: monóxido de nitrógeno; MO: médula ósea; +: potencia angiogénica (+/+ + + +).

Entre las quimiocinas, citocinas así denominadas por su capacidad para inducir quimiotaxis y migración directa de los leucocitos, hay miembros que son potentes factores angiogénicos o inhibidores de la angiogénesis, y ello depende de la presencia o ausencia de ácido glutámico, leucina y arginina. La IP-10 (del inglés, *interferon-inducible protein-10*), que los contiene, se comporta como inhibidor. La IL-8 y el GRO- $\alpha$  (del inglés, *growth-related oncogene*), que no los contienen, se comportan como angiogénicos [8]. El balance local de estas quimiocinas es importante en la regulación de la angiogénesis en lugares de inflamación crónica. La IL-8 tiene un potente poder angiogénico reconocido, aunque no se conoce exactamente el mecanismo molecular por el que la célula endotelial entra en mitosis, más allá de sus receptores (CXCR<sub>1</sub>, CXCR<sub>2</sub>) [34-36].

### Angiogénesis y trombosis venosa

El fenómeno de la angiogénesis también está presente en la recanalización de los trombos venosos. El concepto previo de recanalización y organización del trombo se relacionaba con la retracción del coágulo. Hay un incremento notable de VEGF y bFGF dentro del trombo durante su resolución. La elevación del primero es máxima entre los días 14 y 21, mientras que existe una relación directamente proporcional entre la concentración de bFGF en el trombo diariamente durante los primeros 28 días [8]. La fuente de ambos factores angiogénicos se encuentra en las CE, los fibroblastos y los macrófagos [8]. Además de los macrófagos que infiltran el trombo, la propia hipoxia que supone la trombosis sobre la pared venosa es suficiente para la síntesis de factores angiogénicos localmente (por el endotelio y la capa muscular) [19]. Así, las CE activa-

das provocan una degradación de su membrana basal y la matriz extracelular proximal, con proliferación, migración y organización de nuevos capilares funcionales revestidos por una membrana basal, todo ello en cuestión de días. De esta forma, se organiza una red neovascular intratrombo que favorece el contacto de elementos sanguíneos con el material trombótico. Los leucocitos y plaquetas del trombo, degradados, liberarán citocinas quimiotácticas de leucocitos (quimiocinas), que perpetúan el infiltrado de monocitos en el trombo. Los macrófagos sintetizan activador del plasminógeno tisular, uroquinasa y su receptor, moléculas que participan activamente en la resolución del trombo. Además, dicha red constituye una salida física a la sangre subyacente al área trombosa. Estos vasos, igualmente, comunican el interior del trombo con los *vasa vasorum*, que se vuelven turgentes, lo cual se aprecia claramente *de visu* al explorar un paquete vascular con un fenómeno de trombosis venosa previa en semanas o meses. Esta angiogénesis reactiva se aprecia bien en el examen del fondo de ojo ante una obstrucción venosa central de la retina. No puede descartarse la inclusión de factores de crecimiento angiogénicos o de algunas quimiocinas (MCP-1) y la IL-8, como sustancias proangiogénicas, en el tratamiento de las trombosis venosas en un futuro, para acelerar la resolución del trombo y preservar las válvulas indemnes [7,8].

Este proceso parece también llevarse a cabo en la organización de las trombosis arteriales agudas [37], aunque las repercusiones clínicas sean en este caso tan graves que no pueda entenderse la angio-

génesis terapéutica, dado que se desarrolla en varios días.

### Angiogénesis intraplaca

La angiogénesis participa de un modo importante en la evolución de las placas de ateroma, y conduce al desarrollo de hemorragias intraplaca, ruptura y trombosis arterial [9,10]. En pacientes sometidos a tromboendarterectomía carotídea, se encontró que existía una diferencia muy significativa entre la angiogénesis intraplaca de lesiones sintomáticas respecto a las asintomáticas. Asimismo, se observaron formas muy irregulares de los neovasos de las lesiones sintomáticas [11,38], que son el vehículo de macrófagos que se infiltran dentro de la capa fibrosa, donde elaboran factores de crecimiento, citocinas, metaloproteinasas y otras enzimas hidrolíticas, y contribuyen a la inestabilidad de la placa y a su sintomatología [39,40]. El estímulo para la angiogénesis en estas placas se desconoce todavía. La endostatina y el TNP<sub>470</sub>, dos inhibidores distintos de la angiogénesis, reducen el crecimiento de las placas independientemente de los cambios de la concentración de colesterol sérico en ratas alimentadas con dieta aterogénica y se correlacionan con una reducción de la neovascularización intimal en las lesiones parietales [41]. El efecto de este tratamiento se observa en lesiones de etapas avanzadas, en las que la neovascularización intimal es frecuente. En la potencial aplicación de estos inhibidores de la angiogénesis, cabría citar la prevención primaria y secundaria del creci-

miento de las placas de ateroma, la estabilización de las lesiones existentes y el impedimento de la reparación endotelial arterial exagerada tras una angioplastia.

### Insuficiencia venosa profunda

En enfermos con insuficiencia venosa profunda de los miembros inferiores se ha demostrado un incremento en la concentración sérica y en las áreas de lipodermatoesclerosis del VEGF, probablemente, en un intento de mejorar el flujo sanguíneo local por su actividad vasodilatadora y angiogénica; en parte, ello contribuye a los círculos fisiopatológicos que se establecen entre el aumento de la permeabilidad, los manguitos pericapilares de fibrina y la hipoxia tisular, que perpetúan las lesiones [42,43].

### Conclusiones

La angiogénesis se presenta en patologías vasculares de gran importancia y desarrolla un papel insuficientemente definido hasta el momento. En la isquemia crónica de las extremidades inferiores, con una orientación terapéutica, podemos servirnos del VEGF, el aFGF y el bFGF administrados exógenamente —estudiados ampliamente en modelos animales experimentales y en ensayos muy reducidos con humanos—, para crear nue-

vas redes de suplencia; no obstante, en la formación y el desarrollo de placas de ateroma en sectores localizados, como el coronario o el carotídeo, todavía no se ha desarrollado ninguna línea de inhibición selectiva como medio de evitar la inestabilización y la sintomatología. Asimismo, en la TVP, la angiogénesis podría ser clave para la resolución precoz del material trombótico.

La angiogénesis terapéutica, sin embargo, no es intención, sino realidad. Se trata de un clásico, el trabajo pionero de Isner et al, en seis pacientes con enfermedad de Buerger activa, donde usan VEGF parenteral con resultados favorables [44]. Existen otras publicaciones puntuales sobre el empleo en humanos de factores angiogénicos [45-48]. Lazarous et al iniciaron un ensayo con 19 pacientes claudicantes en el 2000 [49]; sin embargo, el trabajo de más entidad se trata del estudio TRAFFIC, actualmente en marcha, que recoge datos de 190 claudicantes tratados aleatoriamente con placebo o bFGF en diferentes dosis, con resultados significativos favorables del factor frente al placebo [50]; este estudio abre las puertas a una terapia de futuro próximo que aborde la arteriosclerosis desde un diseño global. En otras patologías vasculares, el tratamiento con factores angiogénicos todavía no se ha desarrollado, aunque no cabe duda de que éstos ocuparán pronto un destacado lugar, aunque sea como tratamientos coadyuvantes.

### Bibliografía

1. D'Amore P. In vitro models of blood vessel assembly. *J Vasc Surg* 1997; 25: 1090-1.
2. Brizzi M, Formato L, Bonamini R. The molecular mechanism of angiogenesis: a new approach to cardiovascular diseases. *Ital Heart J* 2001; 2: 81-92.

3. Leibovich S, Wiseman D. Macrophages, wound repair and angiogenesis. *Prog Clin Biol Res* 1988; 266: 131-45.
4. Hopkins S, Bulgrin J, Sims R, Bowman B, Donovan D, Schmidt S, et al. Controlled delivery of vascular endothelial growth factor promotes neovascularization and maintains limb function in a rabbit model of ischemia. *J Vasc Surg* 1998; 27: 886-95.
5. Mack CH, Magovern CH, Budenbender K, Patel SH, Schwarz E, Zanzonico P, et al. Salvage angiogenesis induced by adenovirus-mediated gene transfer of vascular endothelial growth factor protects against ischemic vascular occlusion. *J Vasc Surg* 1998; 27: 699-709.
6. Yoshida Y, Kurokawa T, Fukuno N, Nishikawa N, Kotsuji F. Markers of apoptosis and angiogenesis indicate that carcinomatous components play an important role in the malignant behaviour of uterine carcinosarcoma. *Hum Pathol* 2000; 31: 1448-53.
7. Wakefield TH, Linn M, Henkle P, Kadell A, Wilke C, Wroblewski SH, et al. Neovascularization during venous thrombosis organization: a preliminary study. *J Vasc Surg* 1999; 30: 885-93.
8. Waltham M, Burnard K, Collins M, Smith A. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor are found in resolving venous thrombi. *J Vasc Surg* 2000; 32: 988-96.
9. Tenaglia A, Peters K, Sketch M Jr, Annex B. Neovascularization in athrectomy specimens from patients with unstable angina: implications for pathogenesis of unstable angina. *Am Heart J* 1988; 135: 10-4.
10. Moulton K. Plaque angiogenesis and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 225-33.
11. McCarthy M, Loftus I, Thompson M, Jones L, London N, Bell P, et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *J Vasc Surg* 1999; 30: 261-8.
12. Holmes D, Liao SH, Parks W, Thompson R. Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysmal degeneration with pathophysiologic implications. *J Vasc Surg* 1995; 21: 761-72.
13. Westerband A, Gentile A, Hunter G, Gooden M, Aguirre M, Berman S. Intimal growth and neovascularization in human stenotic vein grafts. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 264-71.
14. Hægerstrand A, Gillis C, Bengtsson L. Serial cultivation of adult endothelium from the great saphenous vein. *J Vasc Surg* 1992; 16: 280-5.
15. García-Honduvilla N. Ingeniería tisular: Células mesoteliales versus células endoteliales en la creación de bioprótesis vasculares [tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 2001.
16. Fabre J, Rivard A, Magner M, Silver M, Isner J. Tissue inhibition of angiotensin converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation* 1999; 15: 3043-9.
17. Sidawy A, Mitchell M. Basic considerations of the arterial wall in health and disease. In Rutherford, ed. *Vascular surgery*. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 63-9.
18. Giménez AM. Inhibidores tisulares séricos de las metaloproteinasas. Implicaciones en Dermatología. *Actualidad Dermatológica* 1996; Nov: 741-52. URL: <http://www.actualidaddermatol.com/art11196.pdf>. Fecha última consulta: 02.06.2003.
19. Vale P, Losordo D, Symes J, Isner J. Factores de crecimiento para la angiogénesis terapéutica en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1210-24.
20. Donnelly R, Yeung J. Therapeutic angiogenesis: a step forward in intermittent claudication. *Lancet* 2002; 359: 2048-9.
21. Isner J. Vascular endothelial growth factor-induction of angiogenesis. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1252-5.
22. Hamdan A, Aiello LL, Misare B, Contreras M, King G, LoGerfo F, et al. Vascular endothelial growth factor expression in canine peripheral vein bypass grafts. *J Vasc Surg* 1997; 26: 79-86.
23. Pevec W, Ndoe A, Brinsky J, Wiltse SH, Cheung A. New blood can be induced to invade ischemic skeletal muscle. *J Vasc Surg* 1996; 24: 534-44.
24. Rosengart T, Budenbender K, Duenas M, Mack CH, Zhang Q, Isom O. Therapeutic angiogenesis: a comparative study of the angiogenic potential of acidic fibroblast growth factor and heparin. *J Vasc Surg* 1997; 26: 302-12.
25. Rosengart T, Kupferschmid J, Ferrans V, Casscells W, Maciag TH, Clark R. Heparin-binding growth factor-I (endothelial cell growth factor) binds to endothelium in vivo. *J Vasc Surg* 1988; 7: 311-7.
26. Pu L, Sniderman A, Arekat Z, Graham A, Brasseur R, Symes J. Angiogenic growth factor and revascularization of the ischemic limb: evaluation in a rabbit model. *J Surg Res* 1993; 64: 575-83.
27. Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, Kaneda Y, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by HGF: potential gene therapy for ischemic diseases. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 71-6.
28. Taniyama Y, Morishita R, Hiraoka K, Aoki M, Nakagami H, Yamasaki K, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human HGF in rat diabetic hindlimb ischemia model. *Circulation* 2001; 104: 2344-50.

29. Grant D, Zukowska Z. Revascularization of ischemic tissues with SIKVAV and neuropeptide Y (NPY). *Adv Exp Med Biol* 2000; 476: 139-54.
30. Greisler H, Ellinger J, Henderson S, Shaheen A, Burgess W, Kim D, et al. The effects of an atherogenic diet on macrophage/biomaterial interactions. *J Vasc Surg* 1991; 14: 10-23.
31. Linares-Palomino JP. Detección de *Chlamydia pneumoniae* en la arteriopatía periférica [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2000.
32. Greisler H, Dennis J, Endean E, Ellinger J, Friesel R, Burgess W, et al. Macrophage/biomaterial interactions: the stimulation of endothelialization. *J Vasc Surg* 1989; 9: 588-93.
33. Simons M. Inflammation and angiogenesis. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1257-8.
34. Adams D, Lloyd A. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997; 349: 490-5.
35. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357: 1777-89.
36. Heidemann J, Ogawa H, Dwinell MB, Rafiee P, Maaser C, Gockel HR, et al. Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2. *J Biol Chem* 2003; 278: 8508-15.
37. Fuster V. Aterotrombosis coronaria: nuevas direcciones. In Fuster V, ed. *Grandes temas de la Cardiología* (32 ACC New York Cardiovascular Symposium). New York: Am Coll Cardiol 2000; 3-11.
38. Virmani R, Narula J, Farb A. When neoangiogenesis ricochets. *Am Heart J* 1998; 136: 937-9.
39. Dalager-Pederson S, Morre E, Ringgaard S, Falk E. Arteriopatía coronaria: vulnerabilidad de la placa, rotura y trombosis. In Fuster V, ed. *La placa de ateroma vulnerable*. Barcelona: Uriach; 1999. p. 1-16.
40. Celletti F, Waugh J, Amabile PH, Brendolan A, Hilfiker P, Dake M. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nature Medicine* 2001; 7: 4. Disponible en [www.medicine.nature.com](http://www.medicine.nature.com). Fecha última consulta: 15.01.2003.
41. Moulton K. The flip side-vascular applications for angiogenesis inhibitors. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1258-60.
42. Shoab S, Scurr J, Coleridge-Smith P. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 535-40.
43. Wilkinson L, Bunker C, Edwards J, Scurr J, Coleridge-Smith P. Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *J Vasc Surg* 1993; 17: 669-75.
44. Isner J, Baumgartner I, Rauh G, Schainfeld R, Blair R, Manor O, et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J Vasc Surg* 1998; 28: 964-75.
45. Isner J, Pieczek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF<sub>165</sub> in patient with ischaemic limb. *Lancet* 1996; 10: 370-4.
46. Kipshidze N, Chekanov V, Chawla P, Shankar L, Gosset J, Kumar K, et al. Angiogenesis in a patient with ischemic limb induced by intramuscular injection of vascular endothelial growth factor and fibrin platform. *Text Heart Inst J* 2000; 27: 196-200.
47. Simovic D, Isner J, Ropper A, Pieczek A, Weinberg D. Improvement in chronic ischemic neuropathy after intramuscular phVEGF<sub>165</sub> gene transfer in patients with critical limb ischemia. *Arch Neurol* 2001; 58: 761-8.
48. Cooke JP, Bhatnagar R, Szuba A, Rockson S. Fibroblast growth factor as therapy for critical limb ischemia: a case report. *Vasc Med* 1999; 4: 89-91.
49. Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, Stine A, Arevalo JL, Chew EY, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1239-44.
50. Lederman R, Mendelsohn F, Anderson R, Saucedo J, Tenaglia A, Hermiller J, et al. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2053-8.

#### **IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ANGIOGÉNESIS EN LA PATOLOGÍA VASCULAR**

**Resumen.** Objetivo. *Estudiar la importancia de un fenómeno normal y patológico, la angiogénesis; su origen, consecuencias e impli-*

#### **IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DA ANGIOGÊNESE NA PATOLOGIA VASCULAR**

**Resumo.** Objectivo. *Estudar a importância de um fenómeno normal e patológico como a angiogénese; sua origem, consequências e impli-*



cación en la fisiopatología de algunas enfermedades vasculares como la arteriosclerosis y la trombosis venosa profunda (TVP). Desarrollo. La angiogénesis es un proceso fisiológico involucrado en el organismo en la reparación tisular en general. Su estímulo depende de la hipoxia y de una serie de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), que actúan mediante la activación del endotelio, que se comporta como el factor limitante para la creación de nuevas estructuras tubulares. Este proceso ha cobrado recientemente un papel cada vez más relevante dentro de las cadenas fisiopatológicas de ciertas patologías vasculares, como la ateromatosis carotídea, en la cual promueve el contacto entre los monocitos y el interior del ateroma y predispone a la hemorragia intra-placa, la rotura, la inestabilidad y la sintomatología; igualmente, en la TVP favorece el contacto entre los monocitos y el trombo, permite la liberación del activador del plasminógeno tisular y la urocinasa in situ, y acelera la lisis del mismo. Conclusiones. A partir del conocimiento exhaustivo de la angiogénesis y las circunstancias especiales con las que se asocia, estaremos en disposición de potenciarla o frenarla, desde un punto de vista terapéutico, en situaciones de importancia y prevalencia, como son estas patologías vasculares, al igual que se investiga actualmente en el campo de la isquemia crónica coronaria y de las extremidades. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 352-60]

**Palabras clave.** Angiogénesis. Ateromatosis. Células endoteliales. Monocitos. Factor de crecimiento. Trombosis venosa profunda.

envolvimento na fisiopatologia de algumas doenças vasculares como a arteriosclerose e a trombose venosa profunda (TVP). Desenvolvimento. A angiogénese é um processo fisiológico utilizado pelo organismo para a reparação tissular em geral. O seu estímulo depende da hipoxia e de uma série de factores angiogénicos como o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) e factor de crescimento fibroblástico (FGF), que actuam através da activação do endotélio, que se comporta como o factor limitador para a criação de novas estruturas tubulares. Este processo desempenha recentemente um papel cada vez mais relevante dentro das cadeias fisiopatológicas das patologias vasculares como a ateromatose carotídea, que promove o contacto entre os mononucleares e o interior do ateroma e predispõe a hemorragia intra-placa, a rotura, a instabilidade e a sintomatologia; da mesma forma, a TVP favorece o contacto entre células mononucleares e o trombo, levando à libertação do activador do plasminógeno tissular e uroquinase in situ, acelerando a lise do mesmo. Conclusões. A partir do conhecimento exhaustivo da angiogénese e as circunstâncias especiais que associa, estaremos na disposição de potenciá-la ou travá-la, sob um ponto de vista terapêutico, em situações de importância e prevalência como estas patologias vasculares, tal como se investiga actualmente no campo da isquemia coronária crónica e das extremidades. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 352-60]

**Palavras chave.** Angiogénese. Ateromatose. Células endoteliais. Células mononucleares. Factor de crescimento. Trombose venosa profunda.