



MESA REDONDA: MISCELÁNEA

Terapia con inmunomoduladores en pacientes con vasculitis

I. del Blanco-Alonso, J.M. Ortega-Martín y R. Fernández-Samos

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

Introducción

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades raras y complejas, que se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos¹. Las podemos clasificar según el vaso al que afectan en vasculitis de grandes, medianos y pequeños vasos^{2,3} (tabla 1).

Antes de la década de los setenta, la mortalidad de las vasculitis era hasta de un 90% a los 2 años del diagnóstico. Sin embargo, con el tratamiento con dosis altas de corticoides y ciclofosfamida el pronóstico ha mejorado⁴.

Vasculitis de grandes vasos

Arteritis de células gigantes

La arteritis de células gigantes (arteritis de Horton o arteritis de la temporal) es la forma más común de vasculitis sistémica en adultos. La edad de inicio es en pacientes mayores de 50 años, con mayor afectación en mujeres (2 a 3:1)⁵. El diagnóstico está basado en los criterios propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1990, que incluyen signos y síntomas clínicos propios de la enfermedad⁶ (tabla 2). La presencia de 3 o más signos tiene una sensibilidad del 93,5% y una especificidad del 91,2% para el diagnóstico de arteritis de células gigantes. El test diagnóstico "gold standard" es la biopsia de la arteria temporal (fig. 1). El eco-Doppler puede jugar un papel en el diagnóstico, por la imagen característica de la presencia de halo arterial (un área oscura alrededor de la luz del vaso, posiblemente debida a un edema de la pared vascular)⁷ (fig. 2). La realización de la biopsia de la arteria temporal no debe retrasar el tratamiento⁵.

Tabla 1 Clasificación de las vasculitis según el tipo de vaso afectado

Vaso	Nombre	Asociación
Grandes	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu	
Medianos	Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki	
Pequeños	Granulomatosis de Wegener Poliangeitis microscópica Síndrome de Churg-Strauss Vasculitis anti-MBG Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis urticariana hipocomplementémica Enfermedad de Behçet Síndrome de Cogan Vasculitis leucocitoclástica Vasculitis primaria del SNC Vasculitis secundarias a conectivopatías Misceláneas	ANCA-c ANCA-p ANCA-p Inmunocomplejos Inmunocomplejos Inmunocomplejos Vasos variables Vasos variables Vasculitis de un solo órgano Vasculitis de un solo órgano VHB VHC Sífilis Fármacos Neoplasias

ANCA: anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos; MBG: membrana basal glomerular; SNC: sistema nervioso central; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 2 Criterios diagnósticos de arteritis de la temporal

- Edad > 50 años
- Cefalea localizada de reciente aparición
- Dolor a la palpación de la arteria temporal o disminución de su pulso
- VSG \geq 50 mm/h
- Alteración histológica característica de inflamación

VSG: velocidad de sedimentación globular.

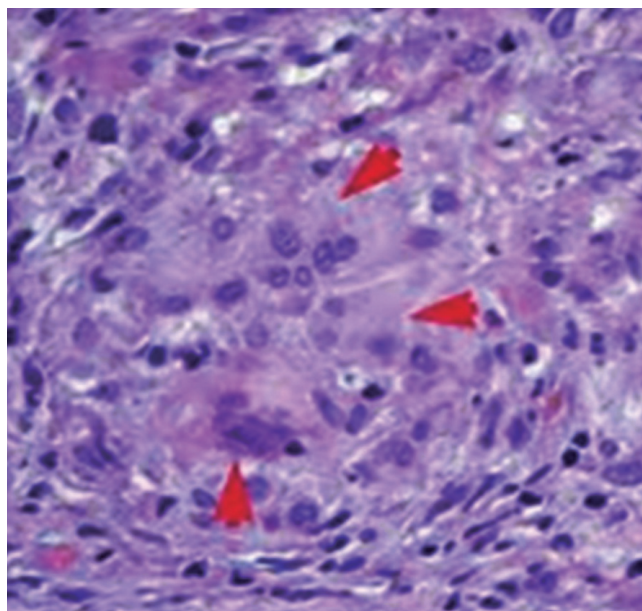


Figura 1 Imagen histológica de arteritis de la temporal donde se observan las células gigantes multinucleadas.

Ante la sospecha de arteritis de la arteria temporal debe iniciarse tratamiento con glucocorticoides a dosis altas:

- Prednisona 40 a 60 mg durante 4 semanas.
- Bolos de metilprednisolona (1 g/día durante 3 días) seguidos de prednisona 40 o 60 mg al día durante 4 semanas para continuar con un esquema de reducción, hasta lograr la dosis de mantenimiento de 10-15 mg⁵.
- Otros tratamientos inmunosupresores propuestos son: metotrexato 7,5-15 mg a la semana, azatioprina 2-2,5 mg/kg/día.
- En casos resistentes se han empleado, con buenos resultados, agentes biológicos como infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico IgG1, que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF), su uso está aprobado en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Dosis de 5 mg/kg⁴.
- Etanercept, proteína de fusión dimérica con el receptor soluble del TNF. Su empleo está aprobado en artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil poliarticular y artritis psoriasis^{4,5}.
- Adalimumab, anticuerpo monoclonal humano, solo hay descritos casos aislados.
- Tocilizumab, antirreceptor IL-6.

Arteritis de Takayasu

Es una enfermedad inmune de las arterias, que produce inflamación de la aorta, sus ramas y arterias pulmonares. Produce una inflamación y proliferación intimal, que condiciona estenosis, oclusiones y dilataciones. Predomina en mujeres jóvenes, en la segunda y tercera décadas de la vida. Presenta un ratio mujer:varón de 4-3:1. La mayoría de los pacientes desarrolla la enfermedad entre edades de 20 a 40 años.

La clínica progresa en 3 fases: la primera fase se caracteriza por un período inflamatorio con síntomas constitucionales como fiebre, dolor de cabeza, pérdida de peso, mialgias

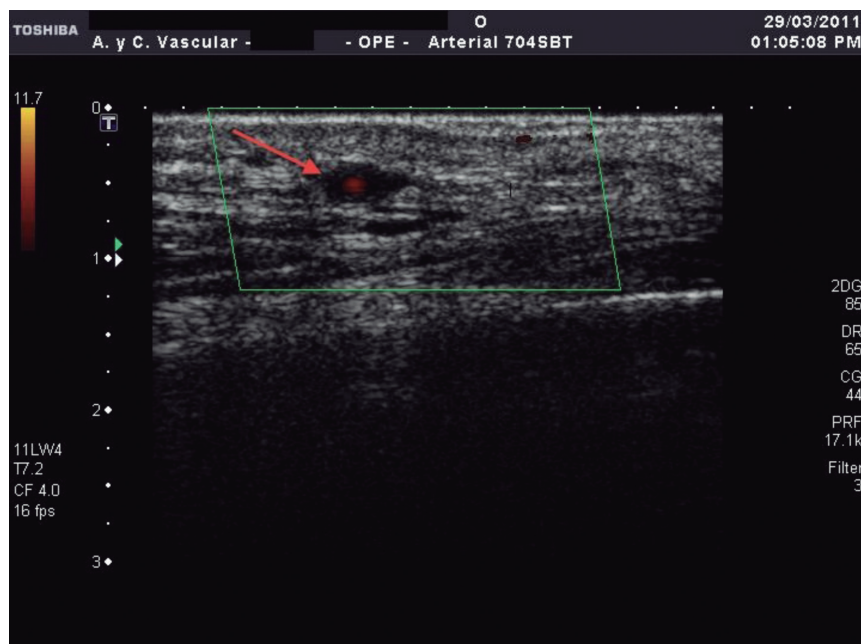


Figura 2 Imagen de halo característico en eco-Doppler en una arteritis de células gigantes.

Tabla 3 Criterios diagnósticos modificados para la arteritis de Takayasu

	Definición
Criterios mayores	
Lesión arteria subclavia izquierda	Estenosis severa u oclusión en el punto medio desde 1 cm proximal del origen de la arteria vertebral izquierda hasta 3 cm distales a su origen
Lesión arteria subclavia derecha	Estenosis severa u oclusión en el punto medio desde 1 cm proximal del origen de la arteria vertebral derecha hasta 3 cm distales a su origen
Síntomas/signos ≥ 1 mes de duración	Incluido claudicación de extremidad, pérdida de pulso, diferencia de pulsos entre EE, diferencia de PA ≥ 10 mmHg, fiebre, dolor de cuello, amaurosis transitoria, visión borrosa, síncope, palpitaciones
Criterios menores	
VSG elevada	≥ 20 mm/h
Carotidinia	Unilateral o bilateral
HTA	$\geq 140/90$ mmHg
Regurgitación aórtica	En auscultación, ecocardiograma o angiografía
Enfermedad de la arteria pulmonar	Oclusión de la arteria pulmonar lobar, estenosis, aneurisma, irregularidades de la luz o alguna combinación con el tronco pulmonar o arterias pulmonares
Lesión en la arteria carótida común	Estenosis severa u oclusión en el punto medio
Lesión en el TBC distal	Estenosis severa u oclusión
Lesión de aorta descendente	Estenosis, dilatación o aneurisma, tortuosidad
Lesión de aorta abdominal	Estenosis, dilatación o aneurisma, irregularidades de la luz
Lesión de arterias coronarias	Estenosis, dilatación o aneurisma, irregularidades de la luz antes de los 30 años en ausencia de factores de riesgo de arteriosclerosis, como dislipemia o diabetes

HTA: hipertensión arterial; EE: extremidades; PA: presión arterial; VSG: velocidad de sedimentación globular.

y artralgias. La segunda fase se caracteriza por inflamación de los vasos, con síntomas como dolor de los vasos, carotidinia. La tercera y última fase se caracteriza por fibrosis del vaso o degeneración aneurismática, presentando los pacientes clínica de isquemia o aneurismas.

En 1990, el ACR creó los nuevos criterios diagnósticos (tabla 3). La presencia de 3 de los 6 signos tiene una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 97,8%^{8,9}.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de estos pacientes debe realizarse solo cuando la actividad de la enfermedad esté controlada de forma adecuada⁵. La inmunosupresión, en el momento de la cirugía, se ha considerado causa de posibles complicaciones. Sin embargo se ha visto su eficacia en los pacientes con arteritis de Takayasu y que han recibido tratamiento inmunosupresor previamente al tratamiento endovascular¹⁰.

En cuanto al tratamiento médico, no hay estudios controlados, en la mayoría de las series se utilizan dosis altas de glucocorticoides (0,5-1 mg/kg/día o 40-60 mg/día de prednisona) por 4 semanas y posterior esquema de reducción.

A veces es necesario asociar inmunosupresores⁵:

- Azatioprina 2-2,5 mg/kg/día.
- Metrotrexato 7,5-25 mg 1 vez a la semana.
- Ciclofosfamida 2 mg/kg/día.
- Mofetil micofenolato 2 g/día.

En los casos refractarios al tratamiento convencional podrían ser beneficiosos los agentes biológicos (fármacos anti-TNF)⁵:

- Infliximab 4-10 mg/kg cada 4-8 semanas.
- Etanercept 25-50 mg 2 veces por semana.
- Tocilizumab antirreceptor IL-6.

Vasculitis de vasos medianos

Poliarteritis nodosa

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante, que afecta, predominantemente, a arterias de mediano calibre, con afectación de los riñones, piel, nervios y tracto gastrointestinal. Puede ser primaria o secundaria (relacionada con hepatitis B). Puede afectar a cualquier edad, pero es más común en varones de entre 40-60 años. En 1990, el ACR estableció los criterios para el diagnóstico de panarteritis nodosa¹¹ (tabla 4).

El nivel de evidencia que apoya las recomendaciones terapéuticas en la PAN es bajo. Aproximadamente, el 50% de los pacientes puede ser curado con tratamiento con glucocorticoides solos (prednisona 1 mg/kg/día durante 4 semanas). Los pacientes con PAN con mal pronóstico (enfermedad renal, gastrointestinal, cardíaca, neurológica) requieren glucocorticoides combinados con ciclofosfamida para inducir la remisión de la enfermedad. La ciclofosfamida se suele administrar por vía oral a una dosis de 1,5-2 mg/kg/día o una administración mensual intravenosa (600 a 750 mg/m²)¹².

También se ha empleado lamivudina, que se puede administrar por vía oral con plasmáfesis con buenos resultados, en casos refractarios se reservaría el empleo del interferón en asociación con plasmáfesis⁴.

Tabla 4 Criterios diagnósticos de poliarteritis nodosa según el Colegio Americano de Reumatología

- Pérdida de peso ≥ 4 kg
- *Livedo reticularis*
- Dolor o debilidad testicular
- Mialgias, debilidad de extremidades
- Mononeuropatía o polineuropatía
- Presión diastólica ≥ 90 mmHg
- Elevación de urea ≥ 40 mg/dl (14,3 mmol/l) o creatinina $\geq 1,5$ mg/dl (114 μ mol/l)
- VHB, presencia de antígeno de superficie de hepatitis B o anticuerpos en el suero
- Anormalidades arteriográficas mostrando aneurismas u oclusiones que no se deben a otra causa

VHB: virus de la hepatitis B.

Enfermedad de Kawasaki

Es una vasculitis aguda, que afecta a arterias de mediano y pequeño calibre, particularmente arterias coronarias. La mayoría de los pacientes son menores de 5 años, los niños se afectan 1,5 veces más que las niñas. Puede aparecer dilatación de la arteria coronaria o aneurisma en el 25% de los pacientes no tratados y la mayor causa de muerte es el infarto de miocardio. Otras alteraciones cardiológicas incluyen enfermedad valvular, miocarditis y pericarditis. Otra afectación arterial menos frecuente produce aneurismas de arterias ilíacas, axiales o renales. El tratamiento recomendado actualmente son gammaglobulinas intravenosas como primera línea de tratamiento y altas dosis de corticoides en casos refractarios¹³.

Los pacientes refractarios a inmunoglobulinas pueden emplear infliximab⁴.

Vasculitis de pequeño vaso

Estas vasculitis afectan a arteriolas, vénulas y capilares. Incluyen la granulomatosis de Wegener (GW), la poliangeitis microscópica (PAM) y el síndrome de Churg-Straus (SCS). Los pacientes con estas vasculitis presentan, frecuentemente, anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos (ANCA) circulantes, y se las denomina vasculitis asociadas a ANCA (VAA).

La GW es la más común de este tipo de vasculitis, con una incidencia de 8 a 10 casos por millón de habitantes y año, seguida de la PAM, con una incidencia de 2 a 6 por millón y el SCS de 1 a 4 por millón. Ocurren más frecuentemente en pacientes añosos, entre los 65 a 70 años, y afectan por igual a varones y mujeres.

La mayoría de estos pacientes presenta síntomas constitucionales, como pérdida de peso y fiebre. La GW clásicamente afecta al riñón y al tracto respiratorio.

En la mayoría de los casos de PAM, la afectación renal es una glomerulonefritis rápidamente progresiva, además puede aparecer hemorragia pulmonar, vasculitis cutánea, neuropatía periférica y vasculitis gastrointestinal.

El SCS típicamente tiene 3 síntomas: rinitis alérgica y asma, enfermedad infiltrativa eosinofílica, como una neumonía eosinofílica, y una vasculitis de pequeño vaso.

Este tipo de pacientes tiene una mortalidad del 80% al año si no se realiza tratamiento. El tratamiento se puede decidir en 3 fases: inducción de la remisión, mantenimiento de la remisión y tratamiento de la recaída. El tratamiento típico inicial incluye ciclofosfamida 2 mg/kg/día vía oral combinado con prednisona 1 mg/kg/día, que se mantiene 1 mes. La combinación de ambos logra la remisión en el 80-90% de los pacientes con VAA^{14,15}. El uso continuo de ciclofosfamida se asocia con el aumento de infecciones oportunistas, infertilidad, cáncer de vejiga, cistitis hemorrágica y neoplasias hematológicas¹⁴. Se puede emplear aziatoprina (2 mg/kg/día). Como alternativa se pueden emplear:

- Metrotrexato.
- Micofenolato mofetil, potente inmunosupresor que inhibe la inosina monofosfato deshidrogenada, limitando la síntesis de nucleótidos de guanósina.
- También se pueden emplear megadosis de glucocorticoides en pulsos y la perfusión de inmunoglobulinas¹⁵.

En situaciones de gravedad se puede emplear:

- Plasmaféresis, que retira del torrente circulatorio los ANCA, las citocinas inflamatorias, las proteínas del complemento y las proteasas lesivas para el endotelio vascular¹⁵.
- Inmunoglobulinas, efectivo en vasculitis con glomerulonefritis rápidamente progresivas. Su mecanismo de acción no se conoce bien¹⁵.
- Rituximab (terapia biológica), un anticuerpo anti-CD20, es un tratamiento emergente prometedor para las vasculitis asociadas a ANCA. Ha demostrado su efectividad en las VAA¹⁴.
- Los agentes anti-TNF (terapia biológica) no han demostrado el mismo efecto¹.

Vasculitis secundarias a conectivopatías

Enfermedad de Behçet

Es una vasculitis sistémica con úlceras orales y genitales recurrentes, uveítis y lesiones cutáneas. Puede presentar afectación del tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y grandes vasos, con consecuencias potencialmente serias.

Tiene una prevalencia de 370 a 420 casos por 100.000 habitantes. Se presenta típicamente en personas jóvenes de entre 20-30 años.

La enfermedad de Behçet se trata con inmunosupresores; la elección del medicamento depende de las manifestaciones clínicas¹⁶ (tabla 5).

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica, inflamatoria, multisistémica, que se caracteriza por anticuerpos frente a varios antígenos nucleares. La vasculitis suele aparecer en más de un tercio de los pacientes y afecta más comúnmente a los pequeños vasos de la piel (vasculitis leucocitoclástica) (fig. 3). Los pacientes típicamente se presentan con lesiones puntiformes eritematosas en la punta de los dedos y las palmas, también pueden aparecer lesiones isquémicas, presencia de úlceras y nódulos. La afectación de los vasos de mediano calibre de los nervios periféricos

Tabla 5 Tratamiento inmunosupresor en la enfermedad de Behçet

Fármaco	Dosis	Indicación
<i>Colchicina</i>	1-2 mg/día	Lesión mucocutánea Afectación articular
<i>Pentoxifilina</i>	800-1.200 mg/día	Lesión mucocutánea
<i>Talidomida</i>	100 mg/día	Lesión mucocutánea
<i>Dapsona</i>	100 mg/día	Lesión mucocutánea Afectación articular
<i>Prednisona</i>	0,5-1 mg/kg/día	Uveítis Artritis Afectación vascular Afectación gastrointestinal
<i>IFNα</i>	3-9 \times 10 ⁶ unidades	Uveítis
<i>Ciclosporina A</i>	3-5 mg/kg/día	Uveítis
<i>Metrotrexato</i>	7,5-15 mg/semana	SNC
<i>Azatioprina</i>	2-3 mg/kg/día	Uveítis Lesión vascular SNC Artritis SNC
<i>Ciclofosfamida</i>	600-750 mg/m ² /mes	
<i>Anti-TNFα</i>	Varias dosis	Uveítis
<i>Infliximab</i>		Afectación gastrointestinal
<i>Etanercept</i>		Afectación neurológica
<i>Adalimumab</i>		
<i>Anti-IL-1</i>		
<i>Gevokizumab</i>	0,3 mg/kg	Uveítis
<i>Anti-IL-6</i>		
<i>Tocilizumab</i>	8 mg/kg	Uveítis SNC
<i>Terapias linfocitarias</i>		
Anti-CD20: rituximab	1.000 mg	
Anti-CD52: alemtuzumab	134 mg	Lesiones oculares Uveítis SNC

IFN: interferón; SNC: sistema nervioso central; TNF: factor de necrosis tumoral.

produce mononeuritis múltiple, vasculitis pulmonar con hemorragia alveolar y raramente afectación de grandes vasos, como la arteritis de Takayasu.

Artritis reumatoide

Es una inflamación sistémica poliarticular con variables signos extraarticulares como nódulos cutáneos, afectación cardíaca y afectación pulmonar. La vasculitis reumatoide ocurre en un 10-15% de los pacientes con AR, sobre todo los que tienen una enfermedad más agresiva y con elevados valores de factor reumatoide. Las manifestaciones clínicas son: vasculitis cutánea, infartos digitales, úlceras en extremidades inferiores, neuropatía periférica y esclerosis. La vasculitis mesentérica y la aortitis se han descrito, pero son pocos frecuentes. La vasculitis reumatoide está asociada a una significativa morbilidad.

Policondritis recidivante

Es una enfermedad autoinmune rara, que se caracteriza por una inflamación recurrente de los cartílagos, principalmente

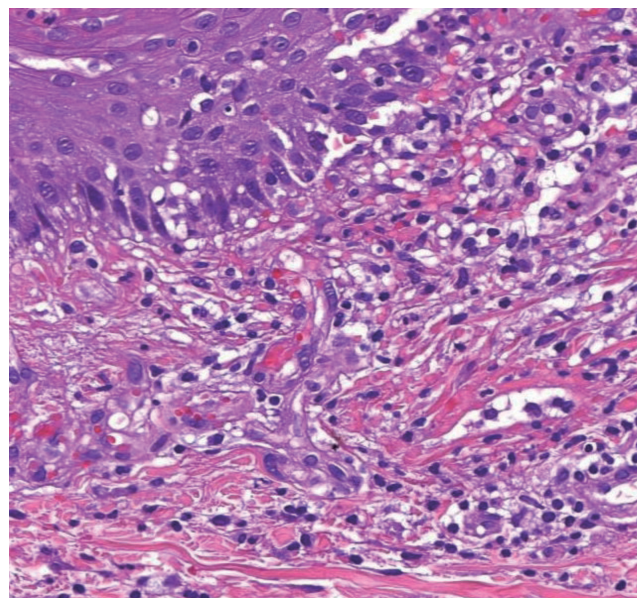


Figura 3 Imagen histológica de vasculitis leucocitoclástica.

de la nariz, orejas y árbol traqueobronquial. La inflamación afecta a otros órganos, como la piel, en la mitad de los pacientes. Es menos común la afectación de grandes vasos, como aortitis, produciendo aneurismas aórticos abdominales y torácicos.

Síndrome de Cogan

El síndrome de Cogan es una enfermedad inmune que se caracteriza por queratitis intersticial, disfunción vestibular y pérdida neurosensorial de oído. Esta rara enfermedad afecta a gente joven, con una media de edad de unos 30 años. Los pacientes típicamente presentan síntomas de inflamación ocular y pérdida brusca de oído, acompañado de vértigo y ataxia. La vasculitis afecta predominantemente a aorta, ramas del arco aórtico y *ostium* de arterias coronarias. Es menos común la vasculitis leucocitoclástica, la arteritis mesentérica y la afectación renal. El tratamiento incluye corticoides con inmunosupresores como metotrexato, aziatoprina, ciclofosfamida y adalimumab. Recientemente se ha reportado el empleo del tocilizumab¹⁷.

Recomendaciones de la European League Against Rheumatism

Las recomendaciones de la European League Against Rheumatism para el manejo de las vasculitis sintéticas de pequeño vaso¹⁸ son:

- Manejo en centros expertos o en colaboración con ellos.
- Los ANCA deberían testarse en un contexto clínico adecuado.
- Soporte patológico del diagnóstico.
- Evaluación clínica estructurada.
- Categorización de severidad.
- Ciclofosfamida más glucocorticoides para inducir remisión en vasculitis generalizadas.
- Metotrexato más glucocorticoides en formas sin compromiso de órgano vital.
- Altas dosis de glucocorticoides para inducir remisión.
- Plasmaféresis si la glomerulonefritis es rápidamente progresiva.
- Mantener remisión con dosis bajas de glucocorticoides y aziatoprina, metotrexato o leflunomida.
- Inmunomodulación alternativa si hay fracaso en conseguir remisión o recidiva en dosis máximas de terapia estándar.
- Inmunosupresión en vasculitis crioglobulinémica esencial.
- Antivirales en vasculitis crioglobulinémica asociada a hepatitis C.
- Antivirales más plasmaféresis más glucocorticoides en vasculitis asociadas a hepatitis B.
- Investigar hematuria inexplicada persistente en todo paciente sometido a ciclofosfamida.

Bibliografía

1. Dábague Guzman J, Pedroza Granados J, Zúñiga Varga J. Maintenance treatment of anti-neutrophil cytoplasmic associated antibodies (ANCA). *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 3: S37-40.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37: 187-92.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:111.
4. Díaz-Orta MA, Rojas-Serrano J. Biologic therapies in the systemic vasculitides. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 3:S33-6.
5. Álvarez-Hernández E. Treatment of large vessel vasculitis. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 3:S28-32.
6. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122-88.
7. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K. Color duplex ultrasound in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med*. 1997;337: 1336-42.
8. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1129-34.
9. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54S:141-7.
10. Perera AH, Youngstein T, Gibbs RGJ, Jackson JE, Wolfe JH, Mason JC. Optimizing the outcome of vascular intervention for Takayasu arteritis. *Br J Surg*. 2014;101:43-50.
11. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College Of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1088-93.
12. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun*. 2014;48-49:84-9.
13. Rodríguez-González M, Matamala-Morillo MA, Segado-Arenas A. Infliximab as rescue therapy in refractory Kawasaki disease. *Ann Pediatr Card*. 2014;7:74-5.
14. Alba MA, Flores-Suárez LF. Rituximab for the treatment of ANCA associated vasculitis. The future today? *Reumatol Clin*. 2011; 7 Suppl 3:S41-6.
15. Rua-Figueroa I, Larriona F, Erausquin-Arruabarrena C. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Reumatol Clin*. 2010;6:161-72.
16. Comarmond C, Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. Approaches to immunosuppression in Behcet's disease. *Immunotherapy*. 2013;5:743-54.
17. Shibuya M, Fujio K, Morita K, Harada H, Kanda H, Yamamoto K. Successful treatment with tocilizumab in a case of Cogan's syndrome complicated with aortitis. *Mod Rheumatol*. 2013;23: 577-81.
18. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR Recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;69:310-7.



MESA REDONDA: MISCELÁNEA

Terapia de disfunción sexual en pacientes vasculares

A. Revilla^a, A. Fernández-Urbón^b, E.M. San Norberto^a, M. Martín-Pedrosa^a,
J.H. Taylor^a y C. Vaquero^a

^aServicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^bServicio de Anestesiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Introducción

Se define impotencia como la incapacidad de conseguir y mantener una adecuada erección para realizar el coito satisfactoriamente¹.

Es un problema de salud que preocupa desde la Antigüedad. El Papiro Ebers (1550 a.C.) es el primer documento escrito que hace referencia a la disfunción eréctil masculina. Fue Leriche en 1948 el primero en relacionar impotencia y oclusión de aorta distal, pero no es hasta 1965 cuando Harris y Jepson² publican esta como complicación de la cirugía aórtica.

Millones de sujetos en el mundo padecen disfunción eréctil (DE) y aunque no modifica la esperanza de vida tiene una influencia muy negativa en el bienestar de los sujetos afectados³. Es un fenómeno bien conocido que la prevalencia de la DE aumenta con la edad.

Hay pocos datos epidemiológicos acerca de la DE en pacientes vasculares y los que existen son muy dispares. Según los datos preoperatorios, la DE en pacientes con aneurisma de aorta abdominal (AAA) oscila del 23 al 40%. En cambio, la DE ha sido bien estudiada en los pacientes cardiopatas, se ha descrito que aproximadamente el 40% de pacientes coronarios presenta DE, que aumenta hasta el 56% en los que además fuman⁴.

La DE se asocia frecuentemente a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad y sedentarismo; por ello, algu-

nos autores consideran la DE como un marcador de enfermedad cardiovascular independiente.

Mecanismos de disfunción eréctil

Existen diferentes aspectos que deben ser considerados dentro del mecanismo de la erección, como son la innervación y la irrigación de los órganos genitales. Entre los factores que pueden originar impotencia destacan la lesión de nervios parasimpáticos pélvicos, el empleo de fármacos neuroactivos (propranolol, bloqueadores alfa, acetilcolina, reserpina, α -metildopa, antidepresivos tricíclicos), la disminución de los valores de testosterona o la resistencia a esta, el déficit de riego sanguíneo al pene, sin olvidarse de la patología psíquica. Aunque la fisiopatología de la DE es muy compleja, tradicionalmente se ha clasificado la DE como psicogénica u orgánica y esta, a su vez, en hormonal, neurogénica y vascular.

La arteriosclerosis de las arterias iliaca interna, pudenda interna y peneana es la responsable de la DE en el 40% de los pacientes mayores de 40 años.

Históricamente se ha atribuido la DE tras la cirugía aórtica a 2 mecanismos, la lesión del sistema nervioso autónomo durante la disección de la cadena paraaórtica y la interrupción del flujo de las arterias hipogástricas.

No obstante, la permeabilidad de las arterias ilíacas internas no siempre es necesaria para mantener una función

sexual normal, la circulación colateral hacia el pene desde ramas de la arteria femoral puede suplir el aporte sanguíneo.

Disfunción eréctil tras cirugía vascular

Tras la cirugía aórtica puede haber un empeoramiento de la función eréctil, sin embargo se ha descrito que la revascularización iliaca e incluso la realización de *bypass* femoro-femoral pueden mejorar la DE. La incidencia de DE tras la cirugía aortoiliaca oscila del 21 al 88%. En estudios prospectivos, la incidencia es mucho más baja, con porcentajes que varían del 5 al 18%⁵.

Cabe destacar que es difícil medir o cuantificar la disminución de la función sexual, ya que hay pacientes que no muestran interés previo a la cirugía. Así queda recogido en el estudio de Pettersson et al⁶, donde solo el 50% de los pacientes de forma preoperatoria presenta interés por la actividad sexual. Los sujetos que preoperatoriamente tenían algún interés en la actividad sexual experimentaron una importante disminución en la calidad del sexo 1 año tras la intervención. Si se realiza el análisis de todos los pacientes, independientemente de su estado preoperatorio, no existen diferencias entre EVAR (*endovascular aneurysm repair*, cirugía endovascular) y OR (*open repair*, cirugía abierta). Cuando en el seguimiento se analiza únicamente a los que tenían interés en la actividad sexual previo a la cirugía se observa que hay un mínimo empeoramiento en la calidad de la erección y eyaculación en el grupo de EVAR⁷.

Prinssen et al⁸ comparan 77 pacientes intervenidos de AAA mediante EVAR frente a 76 intervenidos mediante OR, concluyendo que ambos tipos de cirugía afectan de forma importante a la función sexual. Tras EVAR, la recuperación es más rápida, pero a los 3 meses la disfunción sexual en ambos grupos es similar. Sin embargo, otros autores atribuyen menor empeoramiento de la disfunción sexual en los grupos de EVAR comparados con OR⁹.

Aproximadamente el 30% de los pacientes tratados de AAA con EVAR tienen ilíacas comunes aneurismáticas o ectásicas que dificultan una buena zona distal de anclaje de los dispositivos endovasculares. A veces se hace necesario ocluir las arterias ilíacas internas pudiendo aparecer diversas complicaciones. La claudicación glútea puede ocurrir desde el 16 al 50% de los pacientes tratados con embolización unilateral y hasta el 80% en aquellos con embolización bilateral, la DE se presenta del 10 al 17%¹⁰, cifras que aumentan en la serie de Jiménez et al⁹, donde se describe un empeoramiento de la función eréctil en el 38% de los casos tras la embolización unilateral de la arteria ilíaca y en el 50% tras la embolización bilateral.

Por el contrario, la recanalización endovascular de la ilíaca común mejora la función sexual, más de la mitad de los pacientes en que se realiza una recanalización de la arteria ilíaca presenta mejora en los tests de evaluación de la DE¹¹.

Cuando se compara la técnica laparoscópica y la OR en el tratamiento de AAA se obtienen tasas de DE en el 22% en laparoscopia y en el 25% en OR ($p > 0,05$), siendo las tasas de mortalidad a los 5 años similares¹².

Otro estudio, que compara 50 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica con otros 50 tratados mediante EVAR, concluye que la mortalidad de ambos grupos fue similar al año, así como la calidad de la función sexual, detectándose

3 casos de eyaculación retrógrada en el grupo de la laparoscopia y ninguno en el grupo EVAR¹³.

La disfunción sexual masculina ha sido estudiada de forma exhaustiva, pero se conoce poco de la disfunción sexual femenina tras la cirugía en el sector aortoiliaco. La función sexual femenina se mantiene tras la cirugía, tanto si es de patología aneurismática como si es oclusiva. Se ha observado que la función sexual previa es peor en las mujeres con patología oclusiva, lo que sugiere que la isquemia crónica de los órganos pélvicos hace empeorar la función sexual¹⁴.

No hay estudios que comparen la modificación de la función sexual femenina tras EVAR u OR de AAA.

Diagnóstico

Para poder realizar un correcto tratamiento de la DE hay que tener un buen diagnóstico. Por lo que se hace fundamental una buena anamnesis médica, sexual y psicosocial, así como una exploración física y un examen de laboratorio.

A veces es necesario completar el estudio con otras pruebas más complejas como la monitorización de la erección nocturna, el test de inyección intracavernosa (PGE1), el Doppler peneano e incluso la realización de arteriografía para visualizar las arterias pudenda interna, epigástrica inferior o la peneana para la planificación de la revascularización¹⁵.

Para la realización de los estudios epidemiológicos de DE hay varios tests validados, el más usado mundialmente es el IIEF-5, que consta de 5 preguntas y clasifica la DE en leve, moderada y severa.

Tratamientos de la disfunción eréctil

A través de la historia de la humanidad, la DE ha sido un problema de salud continuamente presente y se han ido buscando soluciones que han resultado infructuosas, hasta que en 1998 aparece el sildenafil (más conocido como Viagra®) revolucionando el tratamiento.

El sildenafil es el mayor representante de los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, que en sus inicios se desarrolló como un fármaco antianginoso y antihipertensivo. El sildenafil es efectivo en el 70% de los sujetos con impotencia de diversa etiología, siendo del 90% en la impotencia psicogénica. El sildenafil es el primero de los inhibidores selectivos de la 5-fosfodiesterasa, siendo los otros dos el vardenafil (Levitra®) y el tadalafil (Cialis®), que difieren en el inicio y duración de los efectos¹⁶.

Hay que tener precaución en la administración de estos fármacos en los pacientes vasculares, ya que el sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos y nitritos, estando contraindicada su administración en los pacientes tratados con nitroglicerina y en los que hayan padecido un infarto de miocardio o un ictus, arritmias graves en los últimos 6 meses, hipotensión ($< 90/50$ mmHg), hipertensión ($> 170/100$ mmHg), insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria con angina inestable¹⁷.

Otro tratamiento médico son las inyecciones intracavernosas de papaverina, fentolamina, prostanglandinas (PGE1) o la combinación de ellas. Es una forma de tratamiento con una eficacia altísima, superior al 90%. La inyección se rea-

liza con una aguja muy fina (de insulina) y aunque parezca lo contrario, no es dolorosa. Estos fármacos son inhibidores inespecíficos de la fosfodiesterasa y provocan la relajación del músculo liso cavernoso. En pacientes con DE severa que no responden a los tratamientos orales, la inyección es un tratamiento muy eficaz y con pocas complicaciones, aunque requiere un aprendizaje y una supervisión médica especializada. Cuando la DE es vasculogénica está indicado la combinación de los 3 fármacos.

Las prostanglandinas también se pueden administrar vía intrauretral, el fármaco pasa directamente desde el compartimiento cavernoso al esponjoso mediante las comunicaciones vasculares. Se ha observado una alta tasa de abandono del uso de esta vía.

Respecto al tratamiento quirúrgico se han desarrollado diversas técnicas para los casos en los que se demuestra que la DE es secundaria a la patología orgánica.

A principios del siglo xx se desarrollaron las cirugías denominadas de recuperación hormonal, como son el trasplante testicular y la ligadura del conducto deferente¹⁸, ambas técnicas fracasaron. La decepción cosechada con estos procedimientos, así como la ausencia de alternativas eficaces, propiciaron que la DE, en la década de los años 30, comenzara a verse como un problema principalmente psicológico. Aunque no por ello se abandonó el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, como la ligadura de la vena dorsal del pene. Esta técnica tiene una alta tasa de fracaso, al aparecer una red colateral profusa tras la ligadura del tronco principal quedando solo indicada en pacientes jóvenes con DE venogénica primaria.

Con el desarrollo de la cirugía vascular el tratamiento de la DE se orientó a aumentar el aporte sanguíneo peneano mediante diferentes técnicas de revascularización¹⁹; actualmente las más utilizadas son:

- Técnica de Michal II. Anastomosis de la arteria epigástrica inferior a la zona proximal de la arteria dorsal del pene.
- Técnica Virag/Furlow-Knoll (arterialización de vena). Anastomosis de arteria epigástrica inferior a la vena dorsal profunda del pene con ligadura proximal y/o distal de la vena.
- Hauri. Anastomosis de la arteria epigástrica inferior a la vena dorsal profunda y a la arteria (*shunt* arteriovenoso).

La arteriosclerosis de las arterias de pequeño calibre (epigástrica) puede condicionar un bajo flujo, que conlleva la trombosis de la anastomosis y, por lo tanto, al fracaso de la técnica.

No hay que olvidarse de que los riesgos potenciales de estas cirugías no son desdeñables, describiéndose como tales la hiperemia del glande, la necrosis de cuerpos esponjosos y la hiperestesia glandular. Dada la imprevisibilidad de resultados a largo plazo, las indicaciones siguen siendo cuestionables en la mayor parte de los casos.

Otra de las técnicas que ha revolucionado el tratamiento de la DE ha sido el implante de prótesis peneanas. El primer intento de devolver la rigidez al pene usando algún tipo de material autólogo se debe a Nicolai Bogoras¹⁸, quien en 1936 se decidió a usar cartilago costal, al cabo del tiempo este se reabsorbió. Ante este fracaso se comenzó a experimentar con materiales sintéticos, entonces surgió el problema de que el pene se mantenía en un estado de erección

constante y aumentaba la posibilidad de perforación. Brantley F. Scott²⁰ lo solucionó cuando desarrolló la prótesis inflable de 3 componentes, 2 cilindros de silicona que se inflan por medio de una bomba subcutánea situada en el escroto y que, mediante un mecanismo valvular, es capaz de deflacionar los cilindros devolviendo el líquido de su interior hacia un reservorio colocado yuxtavesical.

Este desarrollo tecnológico ha constituido el patrón de referencia en la terapia de la DE y han ido surgiendo mejoras técnicas en el procedimiento del implante así como en la protección de las prótesis mediante su recubrimiento anti-biótico, con el fin de evitar posibles infecciones.

Conclusión

La DE sigue constituyendo un tema incómodo para el cirujano vascular, por ello se le resta importancia. Para la mejora de nuestro ejercicio profesional deberíamos informar al paciente de las consecuencias de nuestros tratamientos sobre la calidad de la vida sexual y saber aportar soluciones a los que las solicitan.

Bibliografía

1. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999; 11:319-26.
2. Harris JD, Jepson RP. Aorto-iliac stenosis: A comparison of two procedures. *Aust NZ J Surg.* 1965;3:211-4.
3. Wagner G, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives. *Int J Impot Res.* 2000;12 Suppl 4:S144-6.
4. Heckman W, Oldenburg A, Falkensammer BHJ, Hakaim AG, Falkensammer CE, Broderick GA, et al. Prevalence of erectile dysfunction in vascular surgery patients. *Vasc Med.* 2007;12:17.
5. Karkos CD, Wood A, Bruce IA. Erectile dysfunction after open versus angioplasty aortoiliac procedures: a questionnaire survey. *Vasc Endovascular Surg.* 2004;38:157-65.
6. Pettersson M, Mattsson E, Bergbom I. Prospective follow-up of sexual function after elective repair of abdominal aortic aneurysms using open and endovascular techniques. *J Vasc Surg.* 2009;50:492-9.
7. San Norberto-García EM, Revilla-Calavia A, Gutiérrez-Alonso V, Martín-Pedrosa M, Cenizo-Revuelta N, Vaquero-Puerta C. Disfunción sexual tras la reparación endovascular del aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. *Angiología.* 2009;61:295-304.
8. Prinssen M, Buskens E, Nolthenius RP, Van Sterkenburg SM, Teijink JA, Blankensteijn JD. Sexual dysfunction after conventional and endovascular AAA repair: results of the DREAM trial. *Endovasc Ther.* 2004;11:613-20.
9. Jiménez JC, Smith MM, Wilson SE. Sexual dysfunction in men after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Vascular.* 2004;12:186-91.
10. Javairiah F, Correa MP, Mendes BC, Oderich G. Pelvic revascularization during endovascular aortic aneurysm repair. Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 2012;24:55-62.
11. Gur S, Ozkan U, Onder H, Tekbas G, Oguzkurt L. The effect of endovascular revascularization of common iliac artery occlusions on erectile function. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:84-9.

12. Cochennec F, Javerliat I, Di Centa I, Goëau-Brissonnière O, Coggia M. A comparison of total laparoscopic and open repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2012;55:1549-53.
13. Veroux P, D'Arrigo G, Veroux M, Giaquinta A, Lomeo A. Sexual dysfunction after elective endovascular or hand-assisted laparoscopic abdominal aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40:71-5.
14. Hultgren R, Sjogren B, Soderberg M, et al. Sexual function in women suffering from aortoiliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17:306-12.
15. Foresta C, Argiolas A, Bassi PF, Bettocchi C, Fabbri A, Gentile V, et al. Approccio clinico e diagnostico alla disfunzione erettile. *Ann Ital Med Int.* 2003;18:204-18.
16. Martín-Morales A, Gutiérrez Hernández PR, Meijide Rico F, Arrondo Arrondo JL, Turbí Disla C. Effectiveness and treatment satisfaction in patients with erectile dysfunction in Spain: EDOS study. *Actas Urol Esp.* 2010;34:356-64.
17. Taylor JM, DeSouza R, Wang R. Common approach to managing lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2008;10:45-53.
18. Jara J, Lledó E. Aproximación histórica al tratamiento quirúrgico de la disfunción eréctil. *Actas Urol Esp.* 2013;37:445-50.
19. Sohn M, Hatzinger M, Goldstein I, Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med.* 2013;10:172-9.
20. Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence: use of implantable inflatable prosthesis. *Urology.* 1973;2:80-2.



MESA REDONDA: MISCELÁNEA

Factores de crecimiento en el tratamiento de patologías vasculares

A. Giménez Gaibar

Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, España

La enfermedad arterial periférica se ha convertido en un problema de salud pública. Su prevalencia es de un 3 a un 10% en la población general, incrementándose hasta un 29% en determinadas poblaciones de riesgo, pudiendo aumentar en los próximos años en los países occidentales por el incremento de los factores de riesgo como la diabetes o la obesidad, conllevando un elevado riesgo de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio e ictus) y muerte¹.

La isquemia crítica, definida como dolor en reposo o lesiones isquémicas, tiene una relativa baja incidencia, de 0,05 a 0,1% por año, y significa una alta sobrecarga médica y económica en los países desarrollados, asociada a un importante deterioro funcional y empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes², así como a un pobre pronóstico de supervivencia a los 5 años, de un 50% o menos.

En la actualidad, y tras el rápido desarrollo de los procedimientos endovasculares y la cirugía abierta, el patrón oro del tratamiento de la isquemia crítica de las extremidades es la revascularización arterial, que intentará mejorar el flujo sanguíneo de la extremidad afecta. Marston et al³ publicaron, en 2006, un estudio en el que analizaban 169 extremidades no revascularizables, evidenciando que un índice tobillo/brazo < 0,5 era un factor pronóstico de amputación, asociándose a un 34% de amputaciones mayores a los 12 meses, detectando, en el total del estudio, una curación de heridas de tan solo un 52% a los 12 meses.

Las terapias para los pacientes con isquemia crítica, sin opciones revascularizadoras, se limitan al manejo de las comorbilidades asociadas, control del dolor, cuidado intensivo de las heridas y una eventual amputación de la extremidad. Dadas las limitaciones de las actuales terapias y la alta tasa de mortalidad, la calidad de vida de esta población se ha comparado con los pacientes afectados de cáncer terminal.

Los éxitos de las terapias con células madre en el tratamiento de las enfermedades hematológicas, junto con el desarrollo en el conocimiento de la fisiología de la remodelación, han centrado el interés en la medicina regenerativa y la restauración de los órganos dañados. La clásica teoría de la vasculogénesis postula que el árbol vascular del adulto se forma durante el desarrollo fetal, y la reparación vascular en el adulto ocurre mediante la división mitótica y migración de células endoteliales maduras preexistentes en los vasos sanguíneos. Sin embargo, nuevas aportaciones sugieren que la vasculogénesis posnatal (también llamada neoangiogénesis) se produce por células circulantes progenitoras, capaces de diferenciarse en células endoteliales maduras de los vasos sanguíneos⁴. En esta línea, algunos tratamientos biológicos han utilizado varios factores de crecimiento angiogénico o células madre autólogas, en un intento de mejorar la perfusión en áreas isquémicas a través del desarrollo de nuevos vasos desde vasos sanguíneos preexistentes.

La inducción de neovascularización para mejorar la perfusión en las obstrucciones arteriales se denomina terapéutica angiogénica. Sin embargo, la neovascularización es el resultado de diversos procesos que incluyen angiogénesis, arteriogénesis y, posiblemente, vasculogénesis. Así, la angiogénesis se refiere a la aparición de nuevos capilares desde las vénulas poscapilares, principalmente derivada de la hipoxia de los tejidos a nivel local; la arteriogénesis se correspondería con la remodelación y dilatación de las arteriolas preexistentes e incluso la formación de nuevas arterias; mientras que la vasculogénesis indicaría la formación de plexos capilares desde islas sanguíneas derivadas de células madre llamadas angioblastos.

Los ensayos clínicos en estas terapias se han centrado en la neovascularización de la extremidad utilizando factores angiogénicos HGF, FGF y VEGF. Estudios previos utilizaron

plásmidos o adenovirus como vehículos para proveer estos factores por un período limitado.

Jeffery Isner et al⁵ publicaron el primer caso de un paciente tratado con VEGF-165, plásmido transcáteter, que presentaba una lesión isquémica en el primer dedo y en el que había fallado la revascularización previa, sugiriendo una mejora de la curación de las heridas de los pacientes tratados con inyección intramuscular (i.m.) de VEGF.

La mayoría de los estudios publicados, principalmente en fase I, eran pequeños, sin grupo control ni doble ciego, establecidos para probar el concepto o establecer seguridad.

En clínica, la inyección i.m. del plásmido FGF ha sido la más extensamente estudiada. El ensayo Talisman Trial, en fase II, aleatorizado, con grupo placebo de control, utilizando el plásmido FGF-1, mostró una reducción del riesgo de amputación mayor en los pacientes que recibieron la terapia en 4 inyecciones por un período de 6 semanas⁶. Estos esperanzadores resultados conllevaron la realización de un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, con una muestra de 490 pacientes, a los que se administraba XRP0038/NV1FGF frente a placebo por vía i.m. durante 4 semanas. Este ensayo en fase III, Tamaris trial⁷, no evidenció ningún efecto en el objetivo primario de reducción de amputaciones mayores con respecto al placebo, ni en el resto de objetivos secundarios.

Tres ensayos han estudiado la eficacia del HGF, en todos se ha mostrado un incremento en la perfusión de la extremidad medida por la presión transcutánea de oxígeno y el índice tobillo/brazo, así como mejoras en la curación de las heridas comparadas con placebo; sin embargo, ninguno de estos estudios han mostrado una mejora en el resultado de supervivencia libre de amputación; a pesar de ello son ensayos pequeños y no suficientemente potentes para evidenciar esta diferencia.

La terapia con células madre, de origen placentario autólogo o alogénico, es otra terapia utilizada recientemente para el tratamiento de la isquemia crítica. Desde el inicial aislamiento de las células progenitoras endoteliales de la sangre periférica humana por Asahara et al⁸, multitud de investigadores han mostrado que estas células progenitoras pueden diferenciarse y convertirse en células maduras, contribuyendo a la angiogénesis y la arteriogénesis. En los humanos, estas células estarían involucradas en la reendotelización que sigue a la lesión arterial. Asimismo se ha evidenciado que estas células progenitoras circulantes se encuentran disminuidas en número y funcionalidad con la edad y la diabetes. A pesar de ello, los potenciales mecanismos de eficacia de esta terapia en humanos son desconocidos.

Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos publicados con células madre de médula ósea, como el RESTORE-CLI⁹, han mostrado que la inyección i.m. autóloga de estas células es segura y disminuye la aparición de episodios clínicos asociados con la progresión de la enfermedad, comparado con placebo, en pacientes con isquemia crítica y sin opciones de revascularización.

Es necesaria una importante investigación clínica para contestar multitud de cuestiones de la terapia con células madre, como la óptima población de células que se debe administrar, la óptima ruta de administración, la dosis óptima y los criterios de selección de pacientes.

El desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas para pacientes con síndromes arteriales oclusivos es uno de los retos de la medicina actual. En terapéutica biológica, los ensayos clínicos han utilizado 3 estrategias diferentes: inyección de proteínas, terapia génica y terapia con células madre. Los estudios con proteínas y genes, como tratamiento angiogénico, se han asociado con resultados favorables en seguridad, pero de escasa eficacia. Las terapias con células madre pueden sobrellevar algunas de las limitaciones desencadenadas por la existencia de un único factor de crecimiento para la neovascularización, dado que estas células tienen la capacidad potencial de diferenciarse en células vasculares o musculares. De hecho, la actual bibliografía soportaría que la administración i.m. de células de médula ósea es relativamente segura y posiblemente efectiva en pacientes con isquemia crítica sin posibilidad revascularizadora¹⁰.

En otro orden, la terapia celular puede mejorar la función cardíaca mediante miogénesis y neovascularización en pacientes tras infarto agudo de miocardio o con disfunción ventricular. Asimismo, el rol de la terapia con células madre en la enfermedad cerebrovascular está bajo investigación, si bien hay escasos datos de estudios en humanos. Sin embargo, la administración de células endoteliales progenitoras ha mostrado una mejoría clínica de los resultados tras un accidente isquémico cerebral en modelos animales, mientras que valores circulantes bajos de estas células son fuertemente predictivos de empeoramiento neurológico severo y resultados clínicos adversos (90 días) tras un ictus isquémico en humanos¹¹.

Finalmente, la aplicación de factores locales en las úlceras de los pies diabéticos, que tratan de promover la curación alterando la biología celular, han fallado en demostrar una consistente eficacia y hay insuficiente evidencia para justificar la utilización de estos agentes en la práctica rutinaria¹².

Bibliografía

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
2. Nehler MR, McDermott MM, Treat-Jacobson D, Chetter I, Regensteiner JG. Functional outcomes and quality of life in peripheral arterial disease: current status. *Vasc Med.* 2003;8: 115-26.
3. Marston WA, Davies SW, Armstrong B, Farber MA, Mendes RC, et al. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. *J Vasc Surg.* 2006;44:108-14.
4. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275:964-7.
5. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet.* 1996;348:370-4.
6. Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improved amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther.* 2008;16:972-8.
7. Hiatt W. Results of NV1FGF gene therapy on amputation-free survival in critical limb ischemia – phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. 2010 American Heart Association Scientific Sessions. Chicago (IL), 2010.

8. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999;85:221-8.
9. Powell R. Interim analysis results from the RESTORECLI, a randomized, double-blind multi-center phase II trial comparing expanded autologous bone marrow derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. Society for Vascular Surgery Annual Meeting. June, 2010.
10. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease. Meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis*. 2010;209:10-7.
11. Devanesan AJ, Laughlan KA, Girn HRS, Homer-Vanniasinkam S. Endothelial progenitor cells as a therapeutic option in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:475-81.
12. Brownrigg JRW, Apelqvist J, Bakker K, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45:673-81.



MESA REDONDA: MISCELÁNEA

Tratamiento de la isquemia arterial periférica con células madre

L. Riera del Moral^a, M. García Arranz^b y A. Fernández Heredero^a

^aAngiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bLaboratorio de Terapia Celular, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Existe un grupo no despreciable de pacientes con isquemia arterial periférica a los que no se les puede ofrecer o en los que han fracasado los tratamientos convencionales con las técnicas de revascularización quirúrgica o endovascular. En la actualidad se explora la posibilidad de una revascularización indirecta mediante el estímulo de la vasculogénesis y la neoangiogénesis con células progenitoras indiferenciadas. Hay multitud de series cortas de casos y experiencias aisladas que apoyan el beneficio de esta actitud terapéutica así como su seguridad, pero la mayoría de ellas carecen de controles. Es pronto pues para otorgar científicamente un beneficio clínico a las células madre en este contexto. Se impone la necesidad de estudios multicéntricos en fase III, y queda pendiente averiguar cuál es la dosis adecuada, el mejor medio de implante o la mejor estirpe celular para estos casos.

Introducción

La isquemia crítica es el grado más severo de la enfermedad arterial periférica (PAD) y aunque su tratamiento es la revascularización quirúrgica o endovascular, estas opciones no son factibles en todos los pacientes y la amputación mayor sigue siendo frecuente.

La revascularización biológica de la isquemia de miembros inferiores es un concepto basado en la teórica capacidad del organismo para la neoangiogénesis y vasculogénesis. Se cree que es posible incentivar esta formación de vasos colaterales que pudieran compensar las oclusiones crónicas de las arterias principales de la extremidad. La evidencia preliminar ha establecido la seguridad del tratamiento celular en la PAD severa, ahora la viabilidad y la eficacia se valoran

en algunos estudios para consolidar o no la escasa evidencia disponible^{1,2}. Debemos hablar de una línea de investigación más que podría ofrecer en el futuro un tratamiento sencillo, barato y de bajo riesgo para el paciente, aunque con el inconveniente de no ofrecer una revascularización inmediata, como consiguen las técnicas quirúrgicas o endovasculares³.

El objetivo principal de la terapia celular es favorecer y potenciar los mecanismos fisiológicos que participan en la neovascularización. Por otro lado, el conocimiento profundo de estos mecanismos podría ser útil también si quisiéramos inhibirlos, como podría suceder en el tratamiento del cáncer.

Las células madre son células indiferenciadas que poseen la capacidad de dividirse y de hacerlo de forma asimétrica, de forma que una descendiente de aquella se puede diferenciar a otra célula distinta. Las células madre más indiferenciadas se encuentran en el embrión y a partir de ellas se irán diferenciando y desarrollando los diferentes órganos, pero se pueden encontrar en el organismo adulto. Su misión parece ser la de mantener la población celular a lo largo de la vida y reparar los daños que se puedan producir in situ o a distancia del tejido donde residen. También sabemos que estas células, al menos in vitro, son capaces de secretar diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y otros factores que promueven la angiogénesis.

La angiogénesis comienza con la migración desde los propios vasos enfermos de células endoteliales y musculares lisas hacia la adventicia. Los pericitos las rodean y bloquean una posible filtración transmural. Todo esto está orquestado por diversas citocinas liberadas in situ. La vasculogénesis, en cambio, es la aparición de nuevos vasos de

novo, gracias a la migración de precursores endoteliales circulantes. Se cree que las células madre son capaces de activar estas 2 vías, por un lado secretando las citocinas y factores de crecimiento angiogénico y, por otro, mediante su diferenciación hacia células endoteliales, no solo en el embrión sino también en el adulto. La arteriogenesis es el desarrollo de circulación colateral preexistente, no solo por vasodilatación sino por crecimiento de estas colaterales. Esta tercera vía parece la más importante en la compensación de oclusiones crónicas de las arterias principales.

Los mecanismos de neovascularización, igual que los de cicatrización, suceden con mayor dificultad con el aumento de la edad y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Es de sobra conocida la mayor capacidad de compensación de la isquemia de los niños comparada con los adultos. La arteriosclerosis reduce la capacidad del aparato circulatorio para crear colateralidad en las oclusiones arteriales⁴. Parece que la concentración de células progenitoras circulantes o la presencia de estas en médula ósea se relaciona mejor con la aparición de episodios cardiovasculares que los marcadores de Framingham⁵. Curiosamente, en el ámbito experimental la capacidad de angiogenesis no se muestra disminuida cuando se trasplantan células progenitoras jóvenes en organismos ancianos.

Hay varias estrategias de tratamiento que se investigan en la terapia regenerativa de la PAD (tabla 1).

Inyección de factores

Es la estrategia a priori más sencilla. La inyección de factores individuales parece estimular un complejo entramado de señales que no conocemos en profundidad, pero en el que a buen seguro participan combinaciones de proteínas. Por ejemplo, el VGDF estimula la proliferación endotelial, pero esta es muy frágil. Combinando VGDF con PGDF también migran pericitos a la pared vascular neoformada. Un metaanálisis español ha demostrado la eficacia de la angiogenesis terapéutica en la isquemia crítica. Había un discreto, pero significativo, mayor riesgo de efectos adversos (edema, proteinuria, hipotensión) en los pacientes tratados, pero sin diferencias en cuanto a malignidad o mortalidad⁶.

Tabla 1 Estrategias utilizadas en el tratamiento con medicina regenerativa de la isquemia arterial periférica

- Inyección directa de factores de crecimiento y proangiogénicos en el tejido isquémico
- Inyección directa de células madre en el músculo isquémico
 - Células procedentes de la médula ósea
 - Células procedentes de la sangre periférica
 - Células procedentes de la grasa
- Inyección intraarterial de células madre
 - Potenciar la producción medular de células progenitoras con factores de crecimiento de colonias granulocitarias (G-CSF)

Inyección intramuscular de células madre

Es la vía más frecuentemente utilizada. El objetivo de esta estrategia es aportar las señales proteicas necesarias para potenciar la neoangiogenesis en paralelo al vaso dañado. En la mayoría de los pacientes tratados hasta la fecha se han utilizado células madre mesenquimales o mononucleares procedentes de la médula ósea. Bajo anestesia general se realizan numerosas punciones en la cresta ilíaca, de las que se extraen aproximadamente 500 ml de este tejido, que se procesa en el laboratorio para separar los diversos componentes celulares y obtener, de una manera más o menos pura, en un corto período (horas), varios millones de células CD 34+, marcador de células progenitoras endoteliales. La inyección intramuscular se realiza en 25-50 inyecciones a lo largo de los 4 compartimientos musculares de la pierna en alícuotas de en torno a 1 ml. Este procedimiento se realiza bajo analgesia y sedación y los pacientes refieren mejor control del dolor en torno a 1 semana después⁷.

Algunos grupos trabajamos en la obtención de las células madre de la fracción vasculoestromal del tejido adiposo, donde también se encuentran células mesenquimales indiferenciadas en altas concentraciones. Se obtienen mediante procesamiento de la grasa que se extrae con una liposucción, no es necesario hacer ninguna estimulación medular ni asociar otros tratamientos de preparación.

Las células progenitoras endoteliales se incorporan a las zonas del tejido donde se produce la neoangiogenesis, pero en mucha menor medida de lo deseado. De hecho, la mayoría de las células no sobreviven más de algunas horas después de su implante y no está nada claro que algunas colonias de ellas sobrevivan mucho más. Es posible que su efecto beneficioso se deba únicamente a la liberación de citocinas y factores de crecimiento acumulados en su interior al destruirse. Sin embargo se hipotetiza que las células progenitoras endoteliales en altas dosis in situ pueden incorporarse de forma activa a la producción de circulación colateral, como sucede en situaciones fisiológicas⁸. Las concentraciones locales de factores angiogénicos (beta-FGF, VEGF, angiopoyetina-1, interleucina 10, factor de necrosis tumoral 10), de hecho se elevan en los tejidos implantados. No se ha descrito la diferenciación a otras células del mismo linaje, como osteoblastos o fibroblastos, en esta situación.

Inyección intraarterial de células madre

La teórica ventaja de esta vía es el reparto más uniforme de las células inyectadas en todo el tejido isquémico, pero la principal desventaja es el paso de una proporción de ellas a la circulación sistémica y, por ende, a otros órganos de forma descontrolada, lo que hace que disminuya el número de células que actúan sobre la región isquémica. No obstante, algunos autores apuntan a que no hay diferencia en cuanto a seguridad ni a efecto entre las 2 vías, intraarterial o intramuscular^{9,10}.

Estimulación de la producción celular de la médula ósea

También se puede estimular la médula ósea con factores de crecimiento de colonias granulocitarias (G-CSF), para reducir

Tabla 2 Principales estudios en marcha o recién terminados en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica con células madre

Autor	Sit.	Año	Célula	Vía	Isquemia	Origen	N	País
Brofman	Reclutamiento	2013	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	60	Brasil/Cuba
Gorabi	Fin	2010	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO+MO ^b	20	Irán
Belch	Reclutamiento	2014	BM-MNC	i.m.	Claudica/crítica		9	UK
Tyumina	Reclutamiento completado	2008	BM-MNC	i.m.	Claudica	MO	42	Rusia
Riera	Reclutamiento	2013	ADSC	i.m.	Crítica	Grasa	10	España
Gorabi	Reclutamiento completado	2010	BM-MNC	i.m.	Claudica	MO	20	Irán
Ruiz Salmerón	Fin	2009	BM-MNC	i.a.	Crítica	MO	20	España
				Alta mortalidad (I crítica)				
Ageless	Reclutamiento	2014	ADSC	i.m.	Claudica/crítica	Grasa	200	EE.UU.
Mutirangura	Fin	2007	BM-MNC	i.m.	Crítica	Sangre	6	Tailandia
Lasala	Fin	2010	BM-MNC	i.m.	Claudica/crítica	MO	35	EE.UU.
Bing	Fin	2010	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	40	China
Tschoepe	Fin	2012	BM-MNC	i.a./i.m.	Crítica	MO	30	Alemania
Burt	Reclutamiento	2014	Cordón umbilical	i.m.	Crítica	Cordón umbilical	25	EE.UU.
Perin	Fin	2009	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	20	EE.UU.
Lasala	Reclutamiento completado	2010	BM-MNC	i.m.	Claudica/crítica	MO	10	EE.UU.
Moll	Reclutamiento completado	2014	BM-MNC	i.a.	Claudica/crítica	MO	160	Países Bajos
Asahara	Reclutamiento completado	2009	BM-MNC	i.m.	Claudica/crítica	Sangre	15	Japón
Iafrati	Reclutamiento	2014	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	210	EE.UU.
Bura-Riviere	Reclutamiento	2013	ADSC	i.m.	Claudica/crítica	Grasa	15	Francia
Herrera	Reclutamiento	2013	BM-MNC	i.a.	Claudica/crítica	MO	88	España
Arasan	Fin	2012	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	60	India
Odero	Fin	2012	BM-MNC	i.m.	Crítica	Sangre	8	Italia
Overholser	Reclutamiento	2014	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	152	EE.UU.
Prochazka	Fin	2010	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	96	Chequia
Moye	Reclutamiento	2014	BM-MNC	i.m.	Claudica	MO	80	EE.UU.
Amann	Reclutamiento	2014	BM-MNC	i.m.	Crítica	MO	90	Alemania

ADSC: células madre adipocitarias (liposucción); BM-MNC: células madre de médula ósea (aspirado medular); i.a.: intraarterial; i.m.: intramuscular; MO: médula ósea.

^aEn millones de células

^bMédula ósea estimulada durante 5 días con factores de crecimiento de colonias granulocitarias (G-CSF).

Fase	Dosis ^a	Expandidas	Seguimiento	Objetivo	Resultados	Observaciones
I-II	No definida	No	6 meses	Seguridad	No	No grupo control
I-II	No def.	No	6 meses	Seguridad	80% Salvamento extr. No diferencias entre MO estimulada y sin estimular	
I	20-80	Sí	1 año	Seguridad	No	Isquemia mal definida Financiación privada
III	No definida	No	1 año	Eficacia	No	Isquemia crítica no revascularizable Doble extracción de MO Mal definida la isquemia No grupo control
II	1 × kg	Sí	1 año	Seguridad	No	
I-II	No definida	No	6 meses	Seguridad	No	Diseño isq crítica pero incluyen claudicantes Financiación privada Beneficio mal definido Completado ARA Una pierna con la otra Financiación privada No se cultivan pero dan una cifra de células muy alta Cuatro brazos de tratamiento. No grupo control
I-II	80	No	3 meses	Eficacia	Mejoría en arterio a los 3 meses e ITB	
I-II	No definida	No	6 meses	Eficacia	No	80% obtienen beneficio Mejoría de la perfusión con Tc 99
I-II	1,5	Sí	6 meses	Seguridad	Favorables a <i>stem cell</i> pero el grupo control también cicatriza sin problemas Resultados difíciles de interpretar	
II	No definida	No	6 meses	Eficacia		
III	100-1.000	No	6 meses	Eficacia	Mejoran 0,1-0,2 puntos el ITB Publican 26 Pacientes No 10. Mejora el ITB y la distancia de claudicación	No grupo control No definen el grado de isquemia. No grupo control Juventas trial. Con grupo control
I	No definida	No	2 años	Seguridad	No	
I-II	No definida	No	3 meses	Seguridad	No	Isquemia crítica no revascularizable Isquemia mal definida Isquemia crítica no revascularizable Multicéntrico. Buen diseño
I-II	No definida	No	4 meses	Seguridad		
III	No definida	No	6 meses	Eficacia	No	Isquemia crítica no revascularizable Isquemia mal definida Isquemia crítica no revascularizable Multicéntrico. Buen diseño
I-II	No definida	No	6 meses	Seguridad		
III	No definida	No	1 Año	Eficacia	No	Isquemia crítica no revascularizable Isquemia mal definida Isquemia crítica no revascularizable Multicéntrico. Buen diseño
I-II	100	Sí	6 meses	Seguridad		
II	100, 500-1.000	No	6 Meses	Seguridad	Amputación del 21% casos y 44% controles	Menos amputaciones de lo esperado en los controles
I-II	No definida	No	2 meses	Seguridad		
I-II	No definida	No	1 Año	Seguridad	No	Isquemia crítica no revascularizable Isquemia mal definida Isquemia crítica no revascularizable Multicéntrico. Buen diseño
III	No definida	No	1 año	Eficacia		
III	No definida	No	6 meses	Eficacia	No	Isquemia crítica no revascularizable Isquemia mal definida Isquemia crítica no revascularizable Multicéntrico. Buen diseño
II	No definida	No	1 año	Seguridad		
III	No definida	No	2 años	Eficacia	No	Isquemia crítica no revascularizable

hasta en 10 veces el volumen de médula ósea necesario para obtener la misma cantidad de progenitores celulares, con lo que el procedimiento puede hacerse también con anestesia local y sin ser necesario asociar transfusiones de sangre.

G-CSF es un factor estimulante de colonias de linaje específico producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. G-CSF está indicado en el rescate de la médula ósea después de la quimioterapia. Tras la administración del G-CSF, la cantidad circulante de células progenitoras se incrementa dramáticamente, lo cual podría ser beneficioso en los pacientes que necesitan estas células en el entorno de una extremidad isquémica, pero los resultados obtenidos son muy variables¹¹.

Otro punto relevante en este tratamiento es que las células madre carecen de antígenos de histocompatibilidad, con lo que se podrían usar de forma alogénica. Se podrían crear bancos de células multipotenciales que nos permitieran tratar a los pacientes con una dosis exacta y no dependiente de una extracción y procesamiento previos, en un tiempo rápido y con un origen controlado de voluntarios sanos.

Muchas series cortas de casos aislados han descrito el salvamento de extremidad y la mejora objetiva de perfusión de un miembro isquémico (oximetrías, estudios hemodinámicos, angiografía, etc.)¹². Todo ello ha hecho que en la actualidad se estén desarrollando estudios en fase II y III para determinar no solo la seguridad sino también la eficacia de esta modalidad de tratamiento, ya que la mayoría de los artículos publicados hasta la fecha carecen de grupo control (tabla 2). Todos los trabajos hechos hasta la fecha tienen una gran heterogeneidad entre las variables estudiadas y hay muchas diferencias en la definición de isquemia en cada uno, con lo que es complicado obtener conclusiones de una muestra tan heterogénea. En un metaanálisis reciente se subrayaba la diferencia entre los resultados cuando estos se comparaban con los controles, indicando que quizá el efecto placebo sea especialmente significativo en estos casos¹³.

Se ha observado que los pacientes con tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger) pueden tener una respuesta particularmente buena a la inyección de progenitores celulares en la extremidad isquémica. El beneficio, en parte, está claramente mediado por el cese del hábito tabáquico, pero también se ha comprobado la existencia de cambios en los valores séricos de factores relacionados con la angiogénesis (sVCAM-1, proteína C reactiva, adrenomedulina, VEGF, óxido nítrico). Quizá la edad de estos pacientes, que suelen ser más jóvenes, y la ausencia en general de otros factores de riesgo como la diabetes puedan estar detrás de esta mejor respuesta¹⁴.

Tampoco está clara la estirpe o combinación de estirpes celulares idóneas para favorecer la neoangiogénesis en los pacientes afectados de isquemia en las extremidades^{15,16}. Las células progenitoras obtenidas de sangre periférica previa estimulación medular son las más fáciles de obtener y han demostrado resultados similares en series preliminares. Una célula, en especial la CD31+, parece tener los mayores efectos proangiogénicos¹⁷. No obstante, la mayoría de los ensayos actuales se realizan bien con células mononucleares o con células mesenquimales.

Hay un espacio, también en esta terapia, para el uso de fármacos, por ejemplo se ha visto que los inhibidores de la angiotensina II favorecen el desarrollo de las células progenitoras endoteliales¹⁸.

En 2011, la Cochrane realizó una revisión sistemática de los trabajos hechos hasta la fecha y solo 2 ensayos respondían a un criterio de selección homogéneo. Los resultados de estos eran dispares, con lo que no fue posible obtener ninguna conclusión positiva¹⁹. En la actualidad es abrumadora la cantidad de casos aislados, series cortas de casos y ensayos clínicos en fase II sobre el uso de células madre en la PAD. Todos ellos, de manera casi unánime, establecen la seguridad de las diferentes estrategias de tratamiento, así como de las diferentes estirpes celulares y dosis empleadas²⁰. La mayoría carece de controles y posiblemente exista un enorme sesgo de publicación en los resultados, por lo que se hace muy necesario, a día de hoy, pasar al diseño y realización de estudios multicéntricos en fase III que establezcan la eficacia real de las diferentes células madre en la isquemia crítica²¹.

La comprensión de las señales que comunican las células progenitoras, así como lo que les sucede con la edad y la exposición a factores de riesgo aterosclerótico, nos dará una idea de las posibilidades de la medicina regenerativa en la patología vascular. Hoy en día, las técnicas experimentales pueden responder preguntas acerca de la expresión de citocinas, apoptosis y regulación de genes, pero no pueden explicar cómo a partir de solo 2 células se forma el cuerpo entero, lo cual eleva a infinito la potencialidad de la medicina regenerativa, especialmente con el desarrollo de las IP (células adultas reprogramadas). La angiogénesis terapéutica debe ser alcanzable, pero todavía es un reto para la investigación.

Conclusiones

La evidencia preliminar, a pesar de presentarse en pequeñas series muy variables, ha establecido la seguridad del tratamiento celular en la PAD severa; ahora bien, la eficacia, la estirpe celular, la dosis óptima y la vía de administración siguen siendo un reto para la comunidad científica actual.

Por lo anteriormente expuesto consideramos fundamentales 2 estrategias a corto plazo: por un lado, la vuelta a los laboratorios de investigación para conocer los mecanismos moleculares y genéticos implicados y, por otro, el desarrollo de ensayos clínicos fase III con las diferentes estirpes celulares, bien regulados y con el objetivo claro de analizar la eficacia de los tratamientos celulares en la PAD.

Bibliografía

1. Lara-Hernández R, Lozano-Vilardell P, Blanes P, Torreguitart-Mirada N, Galmés A, Besalduch J. Safety and efficacy of therapeutic angiogenesis as a novel treatment in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:287-94.
2. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuda Y, Ito M, et al; TACT Follow-up Study Investigators. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J*. 2008;156:1010-8.
3. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis*. 2010;209:10-7.

4. Heeschen C, Lehmann R, Honold J. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation*. 2004;109:1615-22.
5. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348:593-600.
6. De Haro J, Acin F, López-Quintana A, Flórez A, Martínez-Aguilar E, Varela C. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease. *Heart Vessels*. 2009;24:321-8.
7. Sprengers RW, Lips DJ, Moll FL, et al. Progenitor cell therapy in patients with critical limb ischemia without surgical options. *Ann Surg*. 2008;247:411-20.
8. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*. 1999;85:221-8.
9. Van Tongeren RB, Hamming JF, Fibbe WE, et al. Intramuscular or combined intramuscular/intra-arterial administration of bone marrow mononuclear cells: a clinical trial in patients with advanced limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49:51-8.
10. Walter DH, Krankenberg H, Balzer J, Kalka C, Baumgartner I, Schluter M, et al. Intraarterial administration of bone marrow mononuclear cells in patients with critical limb ischemia: a randomized-start, placebo-controlled pilot trial (PROVASA). *Circ Cardiovas Interv*. 2011;4:26-37.
11. Van Royen N, Schirmer SH, Atasever B, et al. START Trial: a pilot study on STimulation of ARTeriogenesis using subcutaneous application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as a new treatment for peripheral vascular disease. *Circulation*. 2005;112:1040-6.
12. Powell RJ, Comerota AJ, Berceli SA, Guzman R, Henry TD, Tzeng E, et al. Interim analysis results from the RESTORE-CLI, a randomized, double-blind multicenter phase II trial comparing expanded autologous bone marrow-derived tissue repair cells and placebo in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011;54:1032-41.
13. Teraa M, Sprengers RW, Van der Graaf Y, Peters CE, Moll FL, Verhaar MC. Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*. 2013;258:922-9.
14. Motukuru V, Suresh KR, Vivekanand V, Raj S, Girija KR. Therapeutic angiogenesis in Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) patients with critical limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells. *J Vasc Surg*. 2008;48 Suppl:53S-60S; discussion 60S.
15. Lasala GP, Silva JA, Gardner PA, et al. Combination stem cell therapy for the treatment of severe limb ischemia: safety and efficacy analysis. *Angiology*. 2010;61:551-6.
16. Hernández P, Cortina L, Artaza H, Pol N, Lam RM, Dorticós E, et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: a comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. *Atherosclerosis*. 2007;194:e52-6.
17. Kim SW, Kim H, Cho HJ, Lee JU, Levit R, Yoon YS. Human peripheral blood-derived CD31+ cells have robust angiogenic and vasculogenic properties and are effective for treating ischemic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:593-607.
18. Kobayashi N, Fukushima H, Takeshima H, Koguchi W, Mamada Y, Hirata H, et al. Effect of eplerenone on endothelial progenitor cells and oxidative stress in ischemic hindlimb. *Am J Hypertens*. 2010;23:1007-13.
19. Moazzami K, Majdzadeh R, Nedjat S. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008347.
20. Jonsson TB, Larzon T, Arfvidsson B, Tidefelt U, Axelsson CG, Jurstrand M, et al. Adverse events during treatment of critical limb ischemia with autologous peripheral blood mononuclear cell implant. *Int Angiol*. 2012;31:77-84.
21. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, Dalsing MC, Klein J, Wilson MG, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011;53:1565-74.