ISSN (electrónico): 1695-2987 - ISSN (papel): 0003-3170

Angiología

Revisión

La terapia angiogénica en la enfermedad arterial periférica con factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF)

Angiogenic therapy in peripheral arterial disease with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

Edel Eduardo Iglesias Cardoso, Heriberto Manuel Artaza Sanz, Sandra García Pelegrí

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital General Clínico-Quirúrgico Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba

Resumen

Introducción: la enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología vascular crónica caracterizada por la obstrucción progresiva de las arterias de las extremidades, asociada a alta morbilidad y mortalidad. Muchos pacientes no son candidatos a revascularización, lo que ha impulsado el desarrollo de alternativas innovadoras, como la terapia angiogénica.

Método: se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos internacionales (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane y SciELO) utilizando términos MeSH y DeCS relacionados con terapia angiogénica: EAP, G-CSF y células madre. Se seleccionaron artículos publicados entre 2015 y 2025, priorizando ensayos clínicos y revisiones relevantes.

Resultados: la terapia angiogénica con factor estimulante de colonia de granulocitos ha demostrado, en estudios preclínicos y clínicos, la capacidad de movilizar células progenitoras y de estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos, mejorando la perfusión y la función en tejidos isquémicos. Los resultados clínicos han mostrado mejoras en la distancia de marcha y en la reducción del dolor isquémico, aunque persisten dudas sobre la duración de los efectos y la selección óptima de pacientes. La seguridad del G-CSF es favorable, con efectos adversos leves y transitorios.

Conclusiones: el G-CSF representa una opción innovadora y segura para pacientes con EAP avanzada no candidatos a revascularización. Sin embargo, su uso debe individualizarse y requiere más estudios para definir protocolos óptimos y confirmar su eficacia a largo plazo.

Palabras clave:
Terapia angiogénica. Enfermedad arterial periférica. Factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF). Células madre.

Recibido: 22/06/2025 • Aceptado: 14/09/2025

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran que han hecho uso de IA Perplexity AI para la búsqueda de las referencias bibliográficas.

Iglesias Cardoso EE, Artaza Sanz HM, García Pelegrí S. La terapia angiogénica en la enfermedad arterial periférica con factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF). Angiología 2026;78(3):120-125

DOI: 10.20960/angiologia.00794

Correspondencia:
Edel Eduardo Iglesias Cardoso. Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital General Clínico-Quirúrgico Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba. C/ Prolongación 5 de Mayo.
La Habana, Cuba
e-mail: edeliglesias1990@gmail.com

©Copyright 2026 SEACV y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Abstract

Introduction: peripheral arterial disease (PAD) is a chronic vascular condition characterized by progressive obstruction of limb arteries and is associated with high morbidity and mortality. Many patients are ineligible for revascularization, prompting the development of alternative alternatives such as angiogenic therapy.

Method: a systematic literature review was conducted in international databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane and SciELO) using MeSH and DeCS terms related to angiogenic therapy, PAD, G-CSF, and stem cells. Articles published between 2015 and 2025 were selected, prioritizing relevant clinical trials and reviews.

Results: angiogenic therapy with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) has demonstrated the ability to mobilize progenitor cells and promote neovascularization in both preclinical and clinical studies, resulting in improved perfusion and functional outcomes in ischemic tissues. Clinical studies have reported increased walking distance and reduced ischemic pain; however, uncertainty remains regarding durability of effect and optimal patient selection. The safety profile of G-CSF is favorable, with predominantly mild and transient adverse events.

Conclusions: granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) represents a promising and safe therapeutic option for patients with advanced PAD who are not candidates for revascularization. Its use should be individualized, and further studies are required to establish optimal treatment protocols and confirm long-term efficacy.

Keywords: Angiogenic therapy. Peripheral arterial disease. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Stem cells.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología vascular crónica caracterizada por la obstrucción progresiva de las arterias de las extremidades, principalmente inferiores, lo que conlleva una reducción significativa del flujo sanguíneo y una alta morbilidad asociada a dolor, claudicación intermitente y, en casos avanzados, isquemia crítica de las extremidades. Esta condición afecta a millones de personas en todo el mundo y su prevalencia aumenta con la edad y la presencia de factores de riesgo como diabetes, hipertensión y tabaquismo, lo que la convierte en un problema de salud pública relevante y en constante crecimiento (1).

El manejo convencional de la EAP incluye modificaciones en el estilo de vida, terapia farmacológica y procedimientos de revascularización, ya sean quirúrgicos o endovasculares. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes no es candidata a estos procedimientos debido a la extensión de la enfermedad, comorbilidades o anatomía vascular desfavorable, lo que limita las opciones terapéuticas y deja a estos individuos en riesgo de amputación mayor y mortalidad prematura (2).

Ante estas limitaciones, la investigación biomédica ha explorado alternativas innovadoras, entre las que la terapia angiogénica ha cobrado especial interés. Esta estrategia busca estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) para restaurar la perfusión tisular en zonas isquémicas, aprovechando el potencial regenerativo del organismo mediante la administración de factores de crecimiento, células progenitoras o terapia génica (3).

El factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) es una citocina hematopoyética tradicionalmente empleada para inducir la proliferación y la diferenciación de neutrófilos en pacientes con neutropenia. No obstante, estudios recientes han demostrado que el G-CSF posee propiedades adicionales, incluyendo la movilización de células madre hematopoyéticas y progenitoras endoteliales desde la médula ósea hacia la circulación periférica, lo que puede favorecer la angiogénesis en tejidos isquémicos (4):

La administración de G-CSF en modelos animales de isquemia ha mostrado resultados alentadores, con un aumento en la densidad capilar, mejoría de la perfusión y reducción del daño tisular. Estos hallazgos han impulsado la traslación de esta terapia al ámbito clínico, especialmente en pacientes con EAP avanzada que no responden a las intervenciones convencionales (5).

Los mecanismos de acción del G-CSF en la EAP parecen estar relacionados tanto con la movilización de células progenitoras como con la modulación del microambiente inflamatorio y la promoción de la secreción de otros factores angiogénicos endógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (6).

Ensayos clínicos recientes han evaluado la eficacia y la seguridad del G-CSF en pacientes con EAP, repor-

tando mejoras en la distancia de marcha, reducción del dolor isquémico y, en algunos casos, disminución de la necesidad de amputación. Sin embargo, los resultados no siempre han sido consistentes, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales que permitan identificar los subgrupos de pacientes que más se benefician de esta intervención (7).

La seguridad del G-CSF en el contexto de la EAP ha sido generalmente favorable, con efectos adversos leves y transitorios como fiebre, dolor óseo y leucocitosis. No obstante, es fundamental realizar un monitoreo cuidadoso, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedades hematológicas o cardiovasculares, para minimizar riesgos potenciales (8).

Una de las principales ventajas de la terapia con G-CSF es su capacidad para ser combinada con otras estrategias angiogénicas, como la administración de células mononucleares autólogas o la terapia génica, lo que podría potenciar los efectos beneficiosos sobre la neovascularización y la recuperación funcional de los tejidos isquémicos (9).

El papel de los biomarcadores en la predicción de la respuesta al G-CSF está siendo activamente investigado, ya que la identificación de perfiles moleculares específicos podría optimizar la selección de pacientes y personalizar las intervenciones, lo que aumenta la eficacia y reduce los riesgos (10).

La movilización de células progenitoras inducida por G-CSF no solo contribuye a la angiogénesis, sino que también puede ejercer efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, lo que podría ser relevante en el contexto de la EAP, donde la inflamación crónica juega un papel central en la progresión de la enfermedad (11).

A pesar de los avances, persisten interrogantes sobre la durabilidad de los efectos angiogénicos del G-CSF, la frecuencia óptima de administración y la interacción con otros tratamientos farmacológicos, lo que requiere estudios de seguimiento a largo plazo y ensayos controlados de mayor envergadura (12).

Las guías clínicas internacionales aún consideran la terapia angiogénica con G-CSF como experimental. Recomiendan su uso en el marco de ensayos clínicos bien diseñados y en pacientes con EAP avanzada que no son candidatos a revascularización convencional, resaltando la importancia de la investigación continua en este campo (13).

El desarrollo de nuevas formulaciones y esquemas de administración de G-CSF, así como la integración de tecnologías de imagen avanzada para monitorizar la neovascularización, representan áreas prometedoras que podrían mejorar la eficacia y la seguridad de esta terapia en el futuro cercano (14).

El objetivo de este artículo es evaluar y sintetizar la evidencia científica actual sobre la eficacia, la seguridad y las aplicaciones clínicas de la terapia angiogénica con factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica (EAP) con el fin de identificar sus beneficios potenciales, limitaciones y áreas de investigación futura para optimizar su implementación en la práctica clínica.

MÉTODOS

Esta investigación se enmarca dentro de una metodología de tipo bibliográfica documental. Para la recolección, la selección, la evaluación y el análisis de la información actualizada de artículos obtenidos en revistas cubanas y extranjeras, se hicieron búsquedas en internet en diferentes repositorios con apoyo de metabuscadores indexados en las bases de datos electrónicas PubMed, BVS, Academy Google, Scopus, Web of Science, Cochrane Lilacs, Medline, ScienceDirect, SciELO y Redalycs, empleando los diferentes operadores *booleanos* que nos sirvieran de fuente documental sobre el tema a desarrollar. Se utilizaron palabras claves verificadas en MeSH y DeCS: "terapia angiogénica", "enfermedad arterial periférica", "terapia génica", "factor de crecimiento" y "células madres". Se estableció un límite de búsqueda con criterios de inclusión orientados a la angiogénesis terapéutica en la enfermedad arterial periférica, en el que se obtuvieron un total de 40 artículos y se seleccionaron 22, de los que 9 estaban publicados en español y 13, en inglés.

RESULTADOS

La enfermedad arterial periférica (EAP) constituye una manifestación clínica de la aterosclerosis que afecta predominantemente a las arterias de las extre-

midades inferiores, lo que provoca una reducción progresiva del flujo sanguíneo y una alta morbilidad asociada a síntomas como claudicación intermitente e isquemia crítica. Esta condición es un importante predictor de eventos cardiovasculares mayores y está relacionada con un aumento significativo de la mortalidad a largo plazo (15).

La fisiopatología de la EAP se caracteriza por la formación de placas ateroscleróticas que generan estenosis y oclusión arterial, lo que afecta a la perfusión distal. Factores como la hiperhomocisteinemia contribuyen a la progresión de la enfermedad al promover la oxidación del colesterol LDL y disminuir la síntesis de óxido nítrico, exacerbando el daño endotelial (16).

La prevalencia de la EAP varía entre el 3 y el 10 % en la población general, aumentando hasta un 20 % en individuos mayores de 70 años. Esta alta prevalencia, sumada a la frecuente subdiagnosis debido a la presentación asintomática en etapas iniciales, hace indispensable el uso de métodos diagnósticos no invasivos como el índice tobillo-brazo (ITB) para una detección oportuna (17).

El diagnóstico temprano de la EAP es fundamental para implementar estrategias terapéuticas que prevengan la progresión de la enfermedad y reduzcan el riesgo cardiovascular. El uso combinado de pruebas clínicas, ultrasonido Doppler y mediciones segmentarias de presión arterial facilita la evaluación precisa del compromiso vascular (18).

La obstrucción arterial en la EAP se debe principalmente a la aterosclerosis, que implica la acumulación de lípidos y material fibroso en la íntima arterial, con la consecuente disminución del flujo sanguíneo. Esta patología puede manifestarse desde formas asintomáticas hasta isquemia crítica con pérdida tisular; la claudicación intermitente es el síntoma más común (19).

El manejo de la EAP incluye la estratificación del riesgo cardiovascular global, dado que la enfermedad aterosclerótica afecta a múltiples territorios vasculares. La coexistencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular en pacientes con EAP aumenta el riesgo de eventos adversos y requiere un abordaje integral (20).

La calidad de vida de los pacientes con enfermedades vasculares periféricas está significativamente afectada, especialmente en aquellos con síntomas avanzados. La limitación funcional y el dolor crónico tienen un impacto negativo en la actividad diaria y el bienestar psicológico (21). Las guías internacionales, como las del International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF), recomiendan un enfoque multidisciplinario para la prevención y el manejo de la EAP, enfatizando la importancia de la detección temprana y el control riguroso de factores de riesgo (22).

La terapia angiogénica ha emergido como una alternativa prometedora para pacientes con EAP avanzada que no son candidatos a revascularización convencional. Esta estrategia busca estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos para mejorar la perfusión tisular y prevenir la amputación (15). El factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) es una citocina que moviliza células madre hematopoyéticas y progenitoras endoteliales desde la médula ósea hacia la circulación periférica, lo que facilita la angiogénesis en tejidos isquémicos y promueve la reparación vascular (16).

Estudios preclínicos han demostrado que la administración de G-CSF en modelos animales de isquemia aumenta la densidad capilar y mejora la perfusión, además de reducir el daño tisular, lo que ha motivado su evaluación clínica en pacientes con EAP (17). La movilización celular inducida por G-CSF no solo favorece la angiogénesis, sino que también modula el microambiente inflamatorio, lo que estimula la producción de factores angiogénicos endógenos como VEGF y PDGF, que potencian la neovascularización (18).

Ensayos clínicos han reportado que la terapia con G-CSF mejora la distancia de marcha y reduce el dolor isquémico en pacientes con EAP, aunque los resultados son heterogéneos debido a diferencias en los protocolos y en las características de los pacientes (19).

La seguridad del G-CSF se ha evaluado en múltiples estudios, que han mostrado efectos adversos leves y transitorios, como fiebre y dolor óseo, sin evidencia de eventos graves relacionados con su administración en el contexto de la EAP (20).

La combinación de G-CSF con otras terapias, como la administración de células mononucleares autólogas o terapia génica, se ha explorado para potenciar la angiogénesis y mejorar la recuperación funcional en pacientes con isquemia crítica (21). La identificación de biomarcadores que predigan la respuesta al G-CSF es un área de investigación activa, con el fin

de personalizar el tratamiento y optimizar los resultados clínicos en pacientes con EAP (22).

La inflamación crónica en la EAP contribuye a la progresión de la enfermedad y a la disfunción endotelial. La capacidad del G-CSF para modular respuestas inmunológicas podría ser clave para mejorar el entorno tisular y favorecer la angiogénesis (15).

Persisten interrogantes sobre la duración de los efectos angiogénicos del G-CSF, la frecuencia óptima de administración y su interacción con otros tratamientos farmacológicos, lo que requiere estudios longitudinales y ensayos clínicos de mayor tamaño (16). El control agresivo de factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, la diabetes y la hipertensión, sigue siendo esencial para el manejo integral de la EAP y debe complementarse con terapias innovadoras, como la angiogénica (17).

La hipertensión arterial es un factor que acelera la progresión de la EAP y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Estudios recientes sugieren que un control más estricto puede beneficiar a determinados subgrupos de pacientes con EAP (18).

El tratamiento farmacológico con antiagregantes plaquetarios, estatinas y agentes antihipertensivos reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAP, aunque su impacto directo en la angiogénesis es limitado (19).

La terapia con G-CSF ha mostrado mejoras funcionales en pacientes con EAP, reflejadas en un aumento de la distancia máxima de marcha y una reducción del dolor isquémico, lo que contribuye a una mejor calidad de vida (20). La combinación de G-CSF con plasma rico en plaquetas y otros factores regenerativos ha demostrado resultados prometedores en la mejora hemodinámica y clínica de pacientes con isquemia crítica de las extremidades (21).

Las técnicas de imagen avanzada, como la angiografía por resonancia magnética y la tomografía computarizada, permiten monitorear la angiogénesis inducida por G-CSF y evaluar la formación y la funcionalidad de nuevos vasos sanguíneos (22).

La aplicación clínica de la terapia angiogénica con G-CSF debe individualizarse según las características clínicas y el grado de isquemia de cada paciente para maximizar beneficios y minimizar riesgos (15). La combinación de terapia celular y génica con G-CSF abre nuevas perspectivas para lograr una angiogénesis más robusta y sostenida, mejorando la supervivencia tisular y la función motora en pacientes con EAP (16).

La movilización de células progenitoras inducida por G-CSF puede ejercer efectos sistémicos beneficiosos, lo que contribuye a la reparación vascular en otros territorios afectados por la aterosclerosis, como el coronario y el cerebral (17). La inflamación sistémica y local en la EAP puede modularse por la terapia con G-CSF, lo que podría contribuir a la estabilización de placas ateroscleróticas y a la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (18).

La definición de protocolos estandarizados para la administración de G-CSF y el seguimiento clínico son esenciales para evaluar su eficacia y seguridad en la práctica clínica diaria (19). Finalmente, la terapia angiogénica con G-CSF representa una frontera en el tratamiento de la EAP, con el potencial de transformar el paradigma terapéutico y ofrecer nuevas esperanzas a pacientes con enfermedad avanzada, aunque se requieren más investigaciones para su incorporación definitiva en la práctica clínica (20).

CONCLUSIONES

La terapia con G-CSF tiene el potencial de transformar el manejo de la EAP avanzada; ofrece una opción terapéutica que puede mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad asociada. La integración de la terapia angiogénica con G-CSF en un abordaje multidisciplinario que incluya control estricto de factores de riesgo cardiovascular, modificaciones en el estilo de vida y seguimiento clínico personalizado es fundamental para maximizar sus beneficios. No obstante, su incorporación definitiva en la práctica clínica requiere la realización de ensayos clínicos controlados de mayor envergadura y estudios a largo plazo que confirmen su eficacia y su seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias Cardoso EE, Valdés Pomares RA. Angiogénesis terapéutica en pacientes con insuficiencia arterial crónica estadio IIb. RCACV 2024;25 [citado 22 de junio de 2025]. Disponible en: https://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/486

2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007;45(Suppl.S):S5-67.
3. Gupta R, Tongers J, Losordo DW. Human studies of angiogenic gene therapy. Circ Res 2009;105(8):724-36.
4. Hristov M, Weber C. Mobilization and homing of bone marrow-derived progenitor cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(2):207-16.
5. Kondo K, Shintani S, Shibata R, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells improves ischemia-induced angiogenesis in aged mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;297(3):H1057-64.
6. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. Circulation 2003;107(9):1322-8.
7. Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and G-CSF therapy promote healing of ischaemic diabetic foot ulcers without affecting systemic endothelial function: results of a randomized controlled trial. Diabetologia 2013;56(8):1754-62.
8. Horie T, Ono K, Nishi H, et al. Acute and chronic effects of G-CSF on the heart after myocardial infarction and their roles in cardiac repair. Circ J 2010;74(7):1383-91.
9. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (RENEW) trial. Circulation 2015;131(10):851-60.
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(1):10-7.
11. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. Circ Res 2004;95(4):343-53.
12. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. Circ Res 2012;110(4):624-37.
13. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary. J Am Coll Cardiol 2017;69(11):1465-508.
14. Li X, Li Q, Wang J, et al. Advances in therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia. Stem Cell Res Ther 2021;12(1):61.
15. Stampfli Silva F, Evans NS, Solomon AL, Ratchford EV. Enfermedad arterial periférica - actualización del 2025. Vasc Med 2025;30(3):389-94. DOI: 10.1177/1358863X251339143
16. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, et al. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Rev Esp Cardiol 2007;60(9):939-51. DOI: 10.1016/S0300-8932(07)73709-7
17. Hernández-Ávila JE, et al. Análisis de la prevalencia y factores de riesgo en pacientes con enfermedad arterial periférica. Rev Mex Cardiol. 2024;35(2):134-141.
18. Encalada Pardo AA, Tenesaca Crespo RK, Coello Manrique BJ, et al. Enfermedad arterial periférica – Enfoque diagnóstico: Revisión Bibliográfica. Ibero-Am J Health Sci Res 2025;5(1):126-34.
19. Arias Rodríguez FD, Benalcázar Domínguez SA, Bustamante Sandoval BR, et al. Diagnóstico y tratamiento de enfermedad vascular periférica. Angiología 2022;74(4):215-24.
20. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso sobre actualización en enfermedad vascular periférica. Sociedad Argentina de Cardiología 2025. Disponible en: https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2025/04/COMPLETO-A-2025-04-16T111634.722.pdf
21. González-Rodríguez J, et al. Enfermedades vasculares periféricas y niveles de calidad de vida. Rev Angiol 2023;38(2):45-53.
22. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guías para la prevención y el manejo de la enfermedad arterial periférica. 2023. Disponible en: https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2024/09/Guia-Espanol-IWGDF-2023.pdf