



11276  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

16

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
"BERNARDO SEPÚLVEDA"

MODELO DE LESIÓN ARTERIAL EN RATA CON  
AGUJA PARA ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO  
DE LA REPARACIÓN CELULAR VASCULAR

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE LA ESPECIALIDAD DE:

ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

P R E S E N T A :

DR. CARLOS ALBERTO SERRANO GAVUZZO



MÉXICO, D.F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



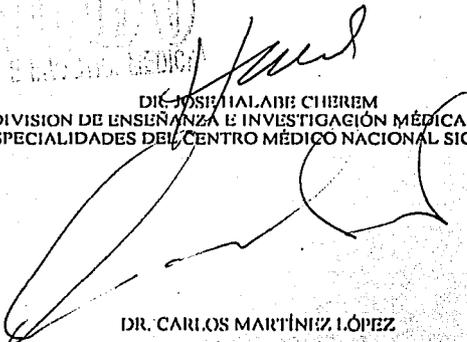
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

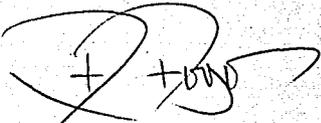
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

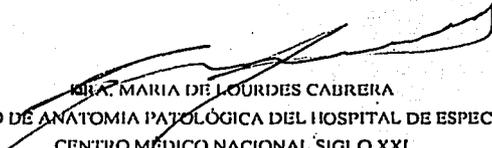
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
DIE JOSE HILABE CHEREM  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
DR. CARLOS MARTÍNEZ LÓPEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
DR. ENRIQUE FOYO NIEMBRO  
CIRUJANO GENERAL DEL SERVICIO DE CIRUGÍA EXPERIMENTAL Y BIOTERIO DEL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA  
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

  
DEPARTAMENTO DE  
DE ESTUDIOS  
FACULTAD DE  
U. N. A.

  
REGION  
GRADO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por regalarnos la vida, darnos la fé, enseñarnos el amor, y rodearnos de gente querida y valiosa.

A mis padres, que con su ejemplo y sacrificio me han acompañado a lo largo de toda mi vida y carrera médica enseñándome a ser un hombre íntegro, con valores y principios morales.

A mis hermanos que siempre han estado ahí, apoyándome y brindándome su cariño.

A los demás miembros de mi familia que con gran interés siempre siguieron de cerca el desarrollo de mi carrera.

A mis maestros del arte de la Angiología y Cirugía Vascular puesto que siempre tuvieron gran aprecio por mí, por mi formación y por que destacara.

A México por ser sin duda el país más bello y darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente. Espero que algún día te engrandezca patria.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. TITULO

Modelo de lesión arterial en rata por aguja para estudio del comportamiento de la reparación celular vascular.

## II. AUTORES

Dr. Carlos Alberto Serrano Gavuzzo

Angiología y Cirugía vascular, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Dr. Carlos Martínez López

Jefatura de Angiología y Cirugía Vascular H.E.C.M.N. Siglo XXI.

Dr. Enrique Foyo Niembro

Médico Cirujano General y Microcirugía, Cirugía Experimental y Bioterio C.M.N. Siglo XXI.

Dra. María Lourdes Cabrera

Jefatura de Anatomía Patológica H.E.C.M.N. Siglo XXI.

## III. SERVICIOS DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular

Servicio de Cirugía Experimental y Bioterio

Servicio de Anatomía Patológica

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### IV. ANTECEDENTES

La reestenosis arterial afecta por lo menos a un millón de pacientes alrededor del mundo anualmente, y parece ser resistente a la mayoría de los tratamientos y medicamentos, necesitando costosas y complicadas reintervenciones.

El tema de la reestenosis en una arteria previamente trabajada, posterior a un procedimiento en el que la pared arterial (sobre todo la íntima) se lesiona por algún motivo, probablemente sea en estos momentos el de mayor importancia en la Cirugía Vasculat, ya que es cierto que en el mundo siguen saliendo cada vez mejores injertos sintéticos, procedimientos endovasculares muy avanzadas, rayo laser, y un sinn de terapias, pero hasta que no se logre conocer la biología vascular normal y anormal por completo para evitar la oclusión arterial, la reestenosis de un vaso llevará al fracaso de una operación efectuada.

La respuesta del organismo ante la lesión se ha estudiado durante años, y se seguirá estudiando, debido a que es una parte muy compleja de la medicina, e intervienen muchos factores para que ésta se dé. Específicamente la respuesta que tiene cada una de las capas de la pared vascular al ser lesionada dependerá por el tipo ser vivo, su genética, el tipo de lesión, si es arteria, vena o linfático, la edad, el sexo, el ambiente, la alimentación, enfermedades concomitantes y un sin número de factores relacionados que han hecho complejo el estudio de la respuesta reparadora e inflamatoria de la pared vascular. (2)

Los riesgos cardiovasculares de la arteriosclerosis ya conocidos como la edad, sexo, hipertensión, tabaquismo, diabetes, hiperlipidemia, predisposición familiar y otras provocan que la reparación vascular sea modificada ya que se tratará de una arteria enferma, la cual se somete a una lesión mecánica, como ocurre cuando se realiza cualquier procedimiento vascular (ej. arteriotomías, embolectomías, endarterectomías, arteriorrafias), por lo que estos casos presentan un reto para el cirujano que intenta que la permeabilidad y funcionalidad del vaso perdure. Para esto debemos conocer la biología normal y evolución natural como respuesta reparadora del vaso arterial, antes de estudiarlas en las enfermedades arterial.

La forma de atacar una enfermedad es primero el conocimiento de su fisiología, y luego el entendimiento de la fisiopatología, al tener esto, se comprende la enfermedad, y se podrán realizar investigaciones para encontrar la forma de prevenir, curar o controlar tal enfermedad.

Muchos modelos de "lesión arterial" se han venido utilizando para el estudio del comportamiento celular del endotelio (formación de Neointima). Así lo tenemos en organismos no humanos como perros, conejos y ratas por nombrar los mas frecuentes. Las formas de causar lesión son diversas y van desde las intravasculares, como serían el uso de catéteres con balón, gulas, alambres, soluciones hipotónicas, fotomecánicas, aire; perivasculares como el uso de corriente eléctrica, frío, calor. Lesión directa o mediante apertura y cierre de un vaso. De todas ellas las mas utilizadas es el catéter con balón en carótida de rata. Esta produce necrosis celular de la capa media, denudación del endotelio y producción de una monocapa delgada de plaquetas y

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

fibrina. La reparación de éstas lesiones se dá con 3 eventos ya conocidos pero no del todo entendidos. Proliferación de las células de la capa media, migración a la íntima y depósito de matriz extracelular. (10)

Los vasos sanguíneos, arterias, venas y linfáticos, no son solo tubos pasivos que llevan sangre a los órganos. De ahí su complejidad para su estudio, ya que presentan diferentes características entre ellos. Cambian las capas que la conforman, responden a la amplia diversidad de estímulos físicoquímicos, los calibres cambian según el lugar e importancia del vaso así como por cambios hemodinámicos, la complianza, inervación, presión, tensión y volumen son fenómenos a los que se adaptan las arterias. El comportamiento celular es diferente ya que los rigen diferentes sustancias de las llamadas vasoactivas, que según el vaso en cuestión tendrán efectos distintos.

Indudablemente que otro factor es el factor humano, que si la reparación vascular realizada no es óptima, o el trato a los tejidos no es el adecuado, el organismo responderá con una reparación diferente a la esperada.

Como recordatorio puntualizaremos que la arteria se compone por 3 capas: (2)

La íntima es la primera capa de adentro hacia fuera, la mas delgada que va desde la luz hasta la lámina elástica interna. Contiene al endotelio que es una monocapa de células continuas poligonales. Tiene unos pocos leucocitos, macrófagos, fibras de colágena y células de músculo liso. El endotelio es la parte mas importante de la íntima ya que es una capa semipermeable que regula ingresos y egresos a la pared arterial, interviene en el metabolismo de las lipoproteínas (origen de la aterosclerosis) y produce sustancias vasoactivas.

El Endotelio vascular funciona como una membrana semipermeable, una superficie antitrombótica, regula el tono vascular. Respuesta ante la angiotensina II (vasoconstrictor) y a las prostaglandinas (vasodilatadoras), así como al factor relajador derivado del endotelio (antiagregante plaquetario natural). (6) Estas sustancias mantienen a las células del músculo liso (CML) de la capa media en su forma contráctil, y no en su forma fenotípicamente secretora con poco contenido de ésteres de colesterol. Ante cualquier tipo de lesión el endotelio responde, la superficie se vuelve trombótica, fácilmente agregante y adhesiva a moléculas y células del tipo monocitos, leucocitos o plaquetas. De hecho estos factores liberan citoquinas, factores de crecimiento y leucotrienos, sustancias que promueven la proliferación y migración de las células de músculo liso hacia la íntima. (3)

Esta proliferación y migración hacia la íntima es el principal problema que tiene el cirujano vascular. En el caso de la aterosclerosis después de cualquier tipo de lesión, la proliferación y migración de CML, junto con factores humorales, citoquinas y factores de crecimiento siempre sucede para dar paso a la formación de aterosclerosis, proceso que algunos dirían que es natural del envejecimiento, pero sin embargo sigue por la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

mayoría de la gente considerándose como una enfermedad. En el caso de lesión mecánica, no interviene la aterosclerosis, pero sí la respuesta reparadora vascular, sustituyendo el agujero con células de músculo liso.

La capa Media se extiende desde la lámina elástica interna hasta la adventicia. Las células de músculo liso son las que predominan en esta capa. Están en grupos rodeados por una lámina basal formando fascículos que a su vez los rodean y orientan fibras elásticas. Esto conforma un fascículo musculoesquelético.

La colágena tipo III será la que está más en contacto como soporte de las fibras de músculo liso, mientras que la colágena tipo I son las que alrededor de las fibras elásticas juntas proporcionarán la elasticidad durante la propagación del pulso en el ciclo cardíaco. El grosor de la capa media está en relación a las fibras musculoesqueléticas, al radio y a la tensión mural tangencial. De acuerdo a la ley de Laplace la tensión de la pared arterial es proporcional al radio y la presión.

La Adventicia tercera capa de adentro hacia fuera se compone de tejido conectivo que contiene la Vasa Vasorum compuesta tanto por pequeños vasos arteriales como venoso que se encargan de la nutrición de la pared vascular, y que además contiene fibras nerviosas responsables de los estímulos de vasoconstricción y vasodilatación. En las arterias con aterosclerosis, en forma general hay un engrosamiento de la íntima, una atrofia de la capa muscular media y otro engrosamiento de la adventicia para contrarrestar este adelgazamiento y proveer una fuerza tensil a la onda de pulso.

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es posible predecir la evolución reparadora de la pared arterial ante una lesión mecánica?

Cada vez que se lesiona una arteria ocurre un proceso inflamatorio y reparador natural. Éstos procesos son muy variables, pero pueden provocar reestenosis, trombosis o embolismos, complicaciones que aún no se han podido ni prever ni resolver, y solo se ha logrado modificar esta respuesta en forma muy limitada, lo que hace éste tema de un gran interés científico.

## VI. HIPÓTESIS

Al conocer con mayor exactitud el proceso de reparación celular en la arteria ante la lesión, se lograrán evitar reestenosis, trombosis y embolismos de los vasos trabajados, se podrán estudiar factores endógenos y exógenos que intervienen en éste proceso y mejoraremos nuestras técnicas quirúrgicas en el manejo los vasos.

En el proyecto de investigación se utilizaron arterias carótidas de ratas macho Sprague-Dawley vivas, considerada como una especie con respuestas celulares similares (o reproducibles) a la del humano, en quienes se les produjo una lesión directa con una aguja atravesando la arteria de lado a lado y posteriormente haciendo hemostasia por unos minutos evitando la exanguinación y la trombosis del vaso.

## VII. OBJETIVOS

- Estudiar el comportamiento que tiene la arteria carótida ante la lesión mecánica provocada.
- La reparación de todas las capas de la arteria por lo regular siempre se da, sin embargo dependiendo el tiempo que haya transcurrido después de la lesión, ésta reparación es variable, por lo que se pretende conocer los diferentes cambios en la arteria durante este proceso.
- Demarcar este proceso de reparación celular vascular en el tiempo.
- Al conocer el proceso de reparación celular vascular se nos permitirá predecir los tiempos de posibles complicaciones como son las trombosis in situ, embolismos y reestenosis.
- Realizar este proyecto como pionero de otros próximos en el que se estudien variables en el proceso de reparación celular vascular, como sería el uso de inhibidores de metaloproteinasas, nutrición, mediadores celulares, humores o inhibidores de la hiperplasia intimal.
- Sabemos que hay factores humores que modifican esta respuesta, sin embargo el objetivo de éste trabajo no es medir estos factores.

## VIII. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

### Animales, sitio y diseño

Se utilizaron 16 ratas Sprague-Dawley machos con peso que oscila entre 290 y 360 gr. Se obtuvieron del Biotorio del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México.

La técnica realizada en cada animal fue la siguiente:

Con Técnica de sujeción habitual se proporciona anestesia general a cada uno de los animales con Xilazina (Rompon) 10mg/kg I.M., y Ketamina (Ketaclor) 80-90mg/kg I.M.. Se espera al efecto anestésico que ocurre en un espacio de 2-5 minutos. (6)

Todos los procedimientos los realizó el mismo investigador con la misma técnica quirúrgica tanto de acupuntura como en la extracción de las muestras.

Se realiza el rasurado del cuello y aplicación en la zona de un antiséptico como el benzal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se sujetan en tablas de disección en decúbito dorsal.

Se coloca al animal en la mesa de disección y se coloca microscopio a una altura adecuada con un aumento de 16x.

Con técnica estéril se realiza lavado de manos, bata y guantes estériles, colocamos campos quirúrgicos, instrumental para microcirugía.

- Técnica para realizar la lesión arterial, y cuidado de la rata.

Incisión longitudinal de apéndice xifoides en sentido cefálico 4 cm. se disecciona por planos, por línea media, separamos glándulas salivales, músculos profundos del cuello, músculos que corresponderían a los infrahioides en el hombre, y que rodean a la tráquea. Se separan del músculo esternocleidomastoideo para descubrir la arteria carótida común, la cual se disecciona hasta su bifurcación en interna y externa, aproximadamente 1 cm en total, se refieren con dos sedas. Inicia el tiempo de isquemia al traccionar las referencias para producir con una aguja 5 perforaciones en su cara anterior y posterior a la arteria carótida común, atravesándola de lado a lado. Soltamos tracción y se hace hemostasia durante unos minutos con gasa. Al parar el sangrado, se debe verificar que la arteria no se haya trombosado y esté pulsando. Se cierra con seda o mersilene de 3-0 la piel.

Se pasa a recuperación al animal con fototerapia y luego a su caja. La alimentación antes y después no cambia, se utiliza pellets (Labdiet) y líquido a libre demanda, vigilando en su postoperatorio que no muestre datos de trombosis carotídea con repercusión cerebral como sería la hemiplejía por infarto cerebral, ni muerte.

- Recolección de los tejidos y procesamiento

Se realizó un calendario para sacrificar los animales y obtener las muestras de las carótidas trabajadas. Se tomaron muestra de la arteria trabajada y la contralateral como control en el mismo procedimiento.

Desde el minuto cero, hasta 8 semanas después del procedimiento, según explicación anteriormente descrita. La técnica de sacrificio de los animales que consiste en sedación del animal, posteriormente una incisión media toracoabdominal, se canula la aorta abdominal con un punzocath 17 para iniciar lavado con solución salina al 9% (alrededor de 300ml), para lavar el organismo de la rata, y se corta la vena cava superior para exanguinación. Posteriormente se cambia la solución salina por formol al 10% (alrededor de 100ml), hasta la fijación de los tejidos, despolarización de la placa neuromuscular, y se procede a la toma de las muestras de las arterias previamente trabajadas (acupuntura en arterias carótidas). Se resecan en su totalidad, la carótidas común de las ratas.

La técnica de fijación fue en formol al 10% en un mínimo de 15 días y después preservación en solución bufferada.

Se llevaron al servicio de anatomía patológica donde se realizaron cortes transversales de las muestras de arterias carótidas de rata de la raza Sprague-Dawley

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

3 tinciones diferentes para el estudio de las muestras: Hematoxilina-Eosina, especiales para fibras elásticas y de Masson. Las lecturas de las muestras a diferentes aumentos 4x, 10x, 25x y 40x, siempre por el mismo patólogo.

Visualización de las 3 capas de las arterias, y mediciones en busca de alteraciones reparadoras de alguna de las diferentes capas.

**Criterios de inclusión:**

Aquellos especímenes (ratas) a los que se les realizó el procedimiento vascular y llegaron vivos hasta el momento que se había planeado el sacrificio para obtención de la muestra, y que las muestras no tenían el vaso trombosado.

**Criterios de no inclusión:**

Ratas hembra, con pesos diferentes, o previamente operadas por algún otro motivo de estudio.

**Criterios de exclusión:**

Aquellos especímenes que murieron antes de lo planeado o que al tomar las muestras de arterias el vaso estaba trombosado.

Se formaron dos grupos de estudio después de tomar las muestras. El grupo I que llevará las arterias carótidas trabajadas (aquellas a las que se les produjo daño arterial mediante acupuntura), y el grupo II o Control que llevará de las arterias carótidas contralaterales que no recibirán daño arterial.

**IX. CONSIDERACIONES ETICAS**

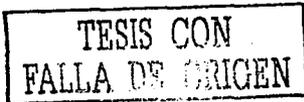
La investigación se realizará en ratas de la raza Sprague-Dawley de laboratorio, las cuales están aprobadas para la realización de investigaciones en el área médica y veterinaria.

**X. RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

**Recursos humanos:**

-Participación en el área de Bioterio:

Dos enfermeras para preparación de el área quirúrgica.



Un técnico de laboratorio que prepara la rata para el procedimiento quirúrgico y posteriormente vigilancia en su postoperatorio, para la perfusión y fijación en formol de las muestras.

Un Microcirujano quien instruyó la técnica quirúrgica, y participa en el proyecto de principio a fin.

-Participación en el área de Anatomía Patológica:

La Jefatura del servicio que autoriza el procesamiento de las muestras y a la lectura de los resultados en el microscopio.

-Participación del área de Angiología y Cirugía Vascular:

Por el apoyo y autorización para la realización del proyecto, por parte de la Jefatura del servicio.

Recursos materiales:

Se utilizarán material de laboratorio como: 16 Ratas de la raza Sprague-Dawley, sala quirúrgica, microscopio de luz, instrumental para microcirugía, suturas, fármacos para anestesia y fijación de tejidos, con los que cuenta el bioterio

Tinciones y procesamiento de las muestras en el área de anatomía patológica.

No hubo financiamiento de ninguna clase.

## XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Selección de un lote de ratas de la raza Sprague-Dawley del Bioterio del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Equipamiento de un quirófano y material para microcirugía, con microscopía de luz, en la misma área del Bioterio.

Realización del procedimiento de acupuntura en las arterias de rata, como antes descrita.

Vigilancia del postoperatorio hasta el sacrificio del animal.

Sacrificio y toma de muestras.

Mantenimiento en formol y posteriormente en una solución bufferada de las muestras.

Cortes y tinciones especiales.

Lectura de las muestras ya teñidas en microscopía de luz.

Evaluación de resultados y análisis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se obtuvieron las muestras de las 16 ratas, tanto de la carótida trabajada como de su control contralateral.

Modelo de lesión arterial con una técnica sencilla de atravesar la arteria de lado a lado, con una aguja (acupuntura), con control proximal y distal del vaso y posteriormente hemostasia con gasa y tejidos adyacentes para evitar la exanguinación, y vigilancia para evitar además la trombosis del vaso dañado. Un proceso que frecuentemente sucede en las lesiones arteriales por punciones cuando se realizan estudios arteriográficos, haciendo que funcione el sistema natural de reparación aguda de los vasos sanguíneos, como la vasoconstricción, hemostasia primaria con la agregación plaquetaria, el sistema de coagulación por ambas vías intrínseca y extrínseca hasta la formación de fibrina.

La lectura de las muestras se realizó en forma ordenada según los tubos marcados del #1 al #16 (hora 0 a 8 semanas), para observar la evolución de la reparación del vaso.

Señalaremos que la luz del vaso siempre se encontró libre de trombo, el trombo que se observó durante el tiempo era aun alguna de las 3 capas del vaso, y los cambios observados y descritos siempre fueron en el vaso.

El tipo de diseño del proyecto es un estudio experimental, ya que como dice la definición, es un estudio de cohorte en el que el investigador manipula la variable predictora (la intervención) y observa el efecto sobre un desenlace. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, ya que las ratas incluidas en el trabajo fueron tomadas en forma aleatoria del bioterio.

En la hora 0 solo se observa la lesión del vaso atravesado, sin ningún cambio celular.

A las 24 hrs se observan daño en la pared, necrosis cercana a ésta, trombo reciente dentro y fuera del vaso, hemorragia en la adventicia. Con la tinción especial para fibras elásticas se observan interrumpidas en su arquitectura normal, en e lugar donde se atravesó con la aguja.

A las 48hr se observan la aparición de células inflamatorias como leucocitos, macrófagos, linfocitos en todas las capas del vaso. Se observan algunas células de músculo liso en la íntima.

A las 72hr continua el proceso inflamatorio y se alcanza a observar fibrina y el trombo.

A la semana se observaron fibroblastos comenzando la reparación del vaso, movilizandoo matriz extracelular, como colágeno, células de músculo liso, todavía se ve fibrina y trombo.

A las 2 semanas hay un engrosamiento de la íntima, pérdida de la alineación de las fibras elásticas de soporte en la capa media, trombo en capa adventicial.

A las 3 y 4 semanas hay un engrosamiento del endotelio, la arquitectura de las fibras elásticas está perdida en el sitio donde fue traspasada, no se ha recuperado y no lo hará en el futuro.

A las 5 y 6 semanas hay engrosamiento del endotelio, de la íntima, de la capa media, desorganización de las células de músculo liso que llegaron desde unas semanas atrás y que tratan de cubrir el agujero.

A las 7 y 8 semanas hay un pequeño trombo antiguo en la adventicia, el endotelio discretamente engrosado, en el espesor de la pared del vaso hay un tejido desorganizado ocupando el agujero que se había producido por el paso de la aguja, con células de músculo liso, colágeno y matriz extracelular. No hay datos de infección, y el proceso de inflamación ya terminó.

## CONCLUSIONES

Muchas respuestas se están buscando en cuanto a la biología vascular, estudios avanzados a nivel molecular y genético se están realizando en el mundo con el fin de encontrar los mecanismos provocadores, favorecedores y estabilizadores del crecimiento del endotelio e íntima ante la lesión, y éstos se están realizando en modelos animales como la rata. (7)

Después de completar la endarterectomía, el cierre y reestablecer el flujo, la superficie recién denudada de la arteria, es cubierta por una capa de plaquetas, fibrina y glóbulos rojos y blancos atrapados. Estos factores rápidamente proveen de una superficie trombogénica que aún no es comprendida. Las plaquetas, células endoteliales y células de músculo liso en el sitio dañado producen factores de crecimiento, citoquinas y otras moléculas como PDGF, bFGF, IL-1, IGF, FNTK, TGF $\beta$ , angiotensina II, radicales libres de oxígeno y trombina, que todo ello ha demostrado estimular la proliferación de células de músculo liso vascular, migración y formación de matriz extracelular. (5)

La contribución del endotelio en la proliferación de la íntima depende en el tipo de conducto arterial. En las arterias el crecimiento de la íntima se detiene cuando se reestableció el endotelio, mientras que en los injertos sintéticos, el endotelio estabiliza el crecimiento de la íntima. Por lo tanto si se entiende la biología del endotelio evitaremos la proliferación celular, acumulación de matriz extracelular y la hiperplasia íntima y consiguientemente el estrechamiento de la luz de los vasos. (4,13)

La hiperplasia íntima es debida a múltiples factores, pero indudablemente siempre está presente una lesión endotelial. Está compuesta por un 20% de células de músculo liso vascular que migraron desde la capa media, proliferaron aquí y depositaron matriz extracelular que llega a abarcar el 60-80% del área íntima. También hay otros componentes como macrófagos y linfocitos. (11) Clowes demostró que las células de músculo liso comienzan su proliferación de las 24-72 hrs. posteriores al daño endotelial, tienen su pico en la semana 4 y regresan a la normalidad en la semana 8. (5,13) En éste estudio se encontró este mismo comportamiento por microscopía, la migración de estos componentes a la capa íntima de la pared arterial y su engrosamiento desde antes de la segunda semana.

Claro está que el solo daño endotelial o íntima no es un factor aislado, existen otros en el humano implicados en la recurrencia de las estenosis como la edad, género, diabetes, hipertensión, hábito tabáquico, hipercolesterolemia, enfermedad arterial residual, y defectos de la técnica quirúrgica, lógicamente los asociados al desarrollo de la aterosclerosis. (5)

Hasta los inhibidores de metaloproteinasas se ha encontrado que después de una lesión endotelial, administrándolos se logra una reducción en el número de células de músculo liso que migran a la íntima. La gelatinasa está envuelta en la activación de CML y formación de neointima. Esto se ha visto aparecer del 4to.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

al 14vo. día después de una lesión. También se está estudiando el efecto protector de los estrógenos (17 $\beta$ -estradiol E $_2$ ), que históricamente se pensaba que tenía que ver en el metabolismo de los lípidos, pero en últimos estudios se ha visto que tiene un efecto a nivel del sistema vascular, como inhibiendo la formación de neointima, y restablece la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio. Por lo tanto así como este descubrimiento hay muchos en estudio para lograr modificar la respuesta reparadora del organismo. (3,9,12)

Nuestros resultados concuerdan con los publicados en la literatura mundial, con los tiempos de aparición de los diferentes componentes en la reparación celular vascular. Conociendo los periodos de aparición de células de tipo inflamatorio, proliferativo y reparador, será posible crear nuevas hipótesis y proyectos para ir modificando a estas estirpes celulares en las diferentes etapas del proceso de reparación, con el fin de conocer mas a fondo la biología celular en la pared vascular.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## XII. ANEXOS

Tabla I.

Relación de los procedimientos de lesión arterial (acupuntura) de la arteria carótida de rata.

Se sacrificaron los animales y se tomaron de muestra las arterias carótidas con diferentes intervalos de tiempo desde realizado el procedimiento hasta su sacrificio, desde la hora Cero hasta 8 semanas después, junto con sus controles.

Número de rata	Tiempo del sacrificio y fijación en formol
1	hora Cero
2	24 hrs
3	24 hrs
4	48 hrs
5	48 hrs
6	72 hrs
7	96 hrs
8	1 semana
9	2 semanas
10	4 semanas
11	5 semanas
12	5 semanas
13	7 semanas
14	7 semanas
15	8 semanas
16	8 semanas

### Microfotografías

Figura 1. Pared arterial y luz de carótida común de rata. Tinción de Masson, se observan intacias 3 capas, endotelio (intima), la capa media con sus fibras elásticas y musculares alineadas (rosa), y la adventicia en color azul. 10x.

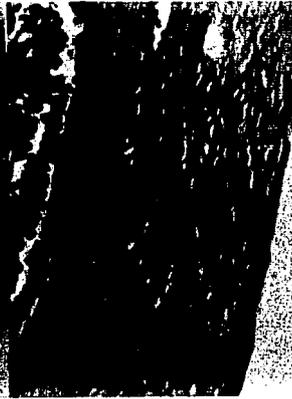
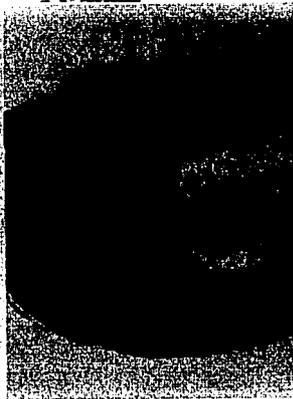
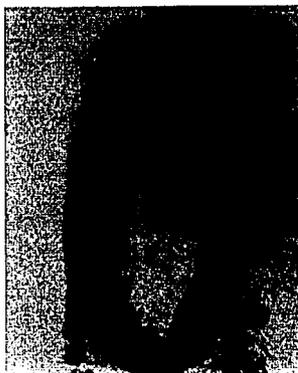
Figura 2. Se observa el daño mecánico causado por la aguja rompiendo las fibras elásticas, descontinuo el endotelio. Tinción de Masson. 25x

Figura 3. Engrosamiento de la intima, con tinción especial para fibras elásticas, las cuales están rotas. 25x (2 semanas).

Figura 4. Reparación crónica, interrupción de las fibras elásticas, gran desorganización de células de músculo liso, y depósito de matriz extracelular presentes en las 3 capas de la arteria. Masson 25x. (4 semanas).

Figura 5. Se reestableció la arquitectura, aunque con matriz extracelular, colágena y células de músculo liso desorganizados, la adventicia engrosada, ya no hay agujero, pero se observa que las fibras elásticas nunca vuelven a estar alineadas. Tinción esp. Fibras elásticas 25x. (8 semanas).

Figura 6. Se observa la monocapa del endotelio, la intima engrosada, la alineación de las fibras elásticas (4) y adventicia con eritrocitos. Masson 40x. (2 semanas).



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**PROYECTO:**

Modelo de lesión arterial en rata por acupuntura para el estudio del comportamiento de la reparación celular vascular.

No. de rata \_\_\_\_\_ raza \_\_\_\_\_ peso \_\_\_\_\_ gramos

Fecha \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Fecha para sacrificio \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Procedimiento de acupuntura:**

Descripción de la técnica quirúrgica

---

---

---

---

---

**Postoperatorio: (vigilancia inmediata y tardía)**

---

---

---

---

**Procedimiento de sacrificio: (fijación, toma de muestras y transporte a A.P.)**

---

---

---

---

**Procesamiento de muestras**

Tinciones especiales Si \_\_\_ No \_\_\_ ¿cual? \_\_\_\_\_

**Lectura de las muestras:**

Observaciones

---

---

---

---

---

Firma del investigador a cargo del proyecto \_\_\_\_\_

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Bakir S., Mori T., et. al. Estrogen-Induced Vasoprotection Is Estrogen Receptor Dependent. Evidence from the balloon-injured rat carotid artery model. *Circulation* 2000; 101:2342-44.
- 2- Rutherford R. *Vascular Surgery*. Sección IV, 5ta edición, pp. 313-333
- 3- Brouchet L., Krust A., et. al. Estradiol accelerates reendothelialization in Mouse Carotid artery through estrogen receptor-alfa but Not estrogen receptor-beta. *Circulation* 2001;103:423-28.
- 4- Archie J. Wall thickness after carotid endarterectomy in the patients with paired vein and dacron patch reconstruction. *J Vasc Surg* 1997;25:554-60.
- 5- Hunter G. The Clinical and pathologic spectrum of recurrent Carotid stenosis. *Am J Surg* 1997;174:583-8.
- 6- Wong J, Rauhóff C, et. al. Angiotensin-Converting Enzyme inhibition abolishes medial smooth muscles PDGF-AB Biosynthesis and attenuates cell proliferation in injured carotid arteries. *Circulation* 1997;96:1631-40.
- 7- Lindner V, Fingerle J. Mouse Model of Arterial Injury. *Circ Res* 1993;73:792-6.
- 8- Bassiouny H, et.al. Juxtalumenal location of plaque necrosis and neoformation in symptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 1997;26:585-94.
- 9- Bendeck MP, Zempo N et. al. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *Circ Res* 1994 Sep;75(3):539-45.
- 10- Carmeliet P, Moons L, et. al. Vascular wound healing and neointima formation induced by perivascular electric injury in mice. *Am J Pathol* 1997;150:761-76.
- 11- Lemson M, Tordoir JH, et. al. Intimal hyperplasia in vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000 Apr;19:336-50.
- 12- White R., Shelton J., et. al. Estrogen Restores Endothelial cell function in an Experimental model of Vascular injury. *Circulation* 1997;96:1624-30.
- 13- Allaire E, Clowes AW, et. al. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997 feb;63(2):582-91.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN