



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJORES DEL ESTADO

**VARIACIONES HISTO-ANATOMICAS DE VENA SAFENA INTERNA Y SU PERMEABILIDAD COMO
INJERTO VENOSO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUEMICA SOMETIDOS A
REVASCULARIZACION QUIRURGICA**

**TESIS DE ESPECIALIDAD QUE PRESENTA
DR MARGARITO MORALES CRUZ**

CIRUGIA CARDIOTORACICA

TUTOR

DR JOSE LUIS ACEVES CHIMAL

REGISTRO 325-2011

MEXICO D. F. 2013



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR ABEL ARCHUNDIA GARCIA
PROFESOR DEL CURSO CIRUGÍA CARDIOTORACICA

DR JOSE LUIS ACEVES CHIMAL
CIRUJANO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA CARDIOTORACICA
TUTOR

AGRADECIMIENTOS

A:

Dios. Por existir y darme la oportunidad de vivir, acompañarme en cada paso de mi vida, capacidad de amar, pensar, cosas por las que luche y otras que se me regalo en el trayecto de mi vida y que son parte de mi formación como persona y como profesionalista.

Mis padres: Celerina Cruz Salinas y Marcial Morales Cristobal. Por darme la vida, amor, comprensión, consejos, confianza, quienes me heredaron el tesoro más valioso que pueda dársele a un hijo y ser el pilar en cada una de mis logros. Por compartir mis horas grises, mis momentos felices, mis ambiciones, sueños e inquietudes.

Mis Hermanos. Lucia, Wilfrido, Javier, Emiliana, Andres, Salvador, Bulmaro, Edilberto, Armando. Por estar conmigo siempre, a mi hermana Adela por su apoyo incondicional en todos estos años, a mi hermano Justino. Por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo del triunfo en la vida.

Mis maestros: Por compartir generosamente su sabiduría, experiencias, paciencia y apoyo incondicional en el proceso de mi formación. Al Dr. Aceves por su tutoría en la elaboración de este proyecto de investigación.

Mis compañeros: Por su amistad y compañerismo, quienes participaron y colaboraron en la recolección de las muestras.

INDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACION.....	12
OBJETIVOS.....	13
DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES.....	14
MATERIAL Y METODO.....	15
ANALISIS ESTADISTICO.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	22

RESUMEN

Los factores de riesgo para enfermedad arterial como la DM, dislipidemia e Hipertensión arterial tienen efectos deletéreos en la estructura vascular, los cuales han sido ampliamente descritos en el sistema arterial, pero no en la vena safena utilizada como injerto para la revascularización coronaria quirúrgica.

Objetivo: Determinar las dimensiones y características histológicas de la vena safena de pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a revascularización quirúrgica a corazón abierto.

Material y método: Se obtuvo vena safena del miembro pélvico izquierdo mediante disección roma. 5 mm de vena proximal (Región inguinal) y 5 mm de vena distal (Región maleolar) se fijaron en formalina al 10% y posteriormente en bloque de parafina. Se realizaron cortes a 5 micras en forma transversal y se tiñeron con Hematoxilina Eosina, Tricromico de Masson. Se tomaron fotografías con microscopio de luz Karl Zeiss Primo Star y programa Zeiss Axiovisión 4.8 a 50x, se realizaron las siguientes mediciones: La circunferencia de la vena safena proximal y distal se dividió en 4 cuadrantes: Superior, inferior, lateral izquierdo y derecho. Se midió la longitud de las tres capas componentes de la vena safena y se obtuvo un promedio.

Resultados: Analizamos la vena safena proximal y distal de 25 pacientes con una edad de 63 ± 6 años, del sexo masculino 80% (n=19) y del femenino 20% (n=6). La mayoría de los pacientes presentaron al menos dos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular: DM 58% (n=14), HAS 62% (n=15) y DLP 65% (n=16). Todas las venas safenas mostraron alteraciones estructurales caracterizadas por hiperplasia de la íntima y presencia de tejido fibroso intercalado con células de músculo liso, con diferencias significativas entre la región proximal y distal de la vena safena.

Conclusiones

- La vena safena interna de pacientes con cardiopatía isquémica muestra hiperplasia crónica de la íntima antes a su implantación como injerto aorto-coronario.
- La hiperplasia de la íntima en la vena safena interna proximal es significativamente mayor que la distal.
- Las dimensiones externa e interna de la vena safena interna son diferentes en la región proximal y en la distal

ABSTRACT

Risk factors for arterial disease as DM, dyslipidemia and hypertension have deleterious effects on the vascular structure, which have been extensively described in the arterial system, but not in saphenous vein graft used for surgical coronary revascularization.

Objective

Determine the size and histological features of the saphenous vein of patients with ischemic heart disease undergoing open heart bypass surgery.

Material and Method

Saphenous vein was obtained left pelvic limb by blunt dissection. 5 mm of proximal vein (inguinal region) and 5 mm of distal vein (malleolar region) were fixed in 10% formalin, and then in paraffin block. Cuts were made to 5 microns in transversely and stained with hematoxylin eosin and Masson trichrome. Photographs were taken with microscope Zise Karl Zeiss Primo Star and AxioVision 4.8 program to 50x. The following measurements were performed: The circumference of the proximal and distal saphenous vein was divided into 4 quadrants: top, bottom, left and right side. The length was measured in the three layers of the saphenous vein and an average was obtained.

Results

We analyzed the proximal and distal saphenous vein of 25 patients with an age of 63 ± 6 years, 80% male (n = 19) and 20% female (n = 6). Most patients had at least two factors risk for cardiovascular disease: DM 58% (n = 14), HAS 62% (n = 15) and DLP 65% (n = 16). All saphenous veins showed structural changes characterized by intimal hyperplasia and fibrous tissue interspersed with smooth muscle cells, with significant differences between the proximal and distal region of the saphenous vein.

Conclusions

- The saphenous vein from patients with chronic ischemic heart disease shows hyperplasia of the intima prior to its implementation as aorto-coronary graft.
- The intimal hyperplasia in the proximal saphenous vein is significantly larger than the distal.
- The external and internal dimensions of the saphenous vein are different in the region proximal and the distal

ANTECEDENTES

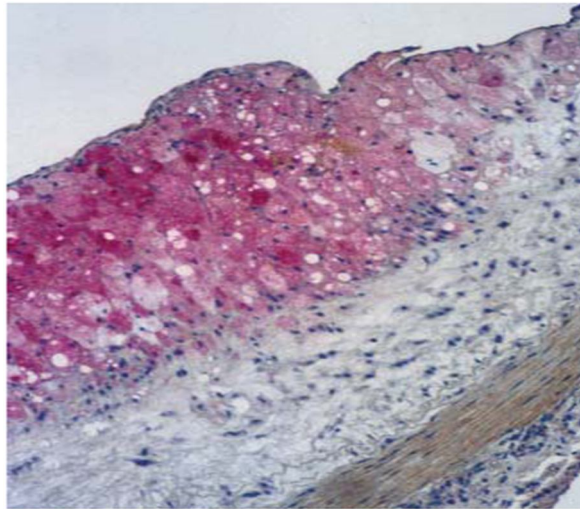
La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de mortalidad en nuestro país y en el mundo. La fisiopatología de esta enfermedad consiste esencialmente en la reducción del flujo sanguíneo coronario como consecuencia de la reducción del diámetro interno de las arterias coronarias por lesiones aterosclerosas y aterotrombóticas.¹

La revascularización quirúrgica del corazón inició a mediados del siglo pasado como un método para llevar flujo sanguíneo al tejido miocárdico isquémico, permaneciendo en la actualidad como estándar de oro en el manejo de pacientes con este tipo de cardiopatía. En los inicios de la cirugía de revascularización se implantó la vena safena en posición inversa entre la arteria aorta y la coronaria lesionada, conociéndose a este procedimiento como puente aorto-coronario o Bypass (En Inglés).^{1,2}

En la actualidad, prácticamente en todos los procedimientos de revascularización quirúrgica se utiliza injerto venoso confeccionado con la vena safena interna, informando diferentes estudios variaciones en la permeabilidad de este injerto (65% a 5 años y 40% a 10 años).³⁻⁷ Estas variaciones en la permeabilidad obedecen a un proceso de hiperplasia de la íntima secundaria a cambios de presión de flujo sanguíneo, así como a los efectos de la enfermedad aterosclerosa, aterotrombótica y trastornos metabólicos, los cuales tienen un impacto diferente en cada persona.¹

ATEROESCLEROSIS

El ateroma está compuesto por una mezcla de las llamadas células espumosas (cargadas de lípidos), lípidos extracelulares, células musculares lisas, fibroblastos, proteoglicanos, depósitos de calcio, colágeno y fibras elásticas. La estructura del ateroma ha sido estudiada en forma exhaustiva y teniendo en cuenta su evolución y progresión se han encontrado 8 estadios que describen su historia natural: lesión tipo I, (presente en la primera década, que ostenta células espumosas); lesión tipo II, (mayor cantidad de contenido lipídico presente en macrófagos y células musculares lisas); lesión tipo III, de la tercera década, (con presencia de lípidos extracelulares); lesión tipo IV, donde se aprecia un corazón lipídico; lesión tipo V, presente en la cuarta década, con evidencia de células musculares lisas y aumento en el colágeno; lesión tipo VI, con tendencia a la formación de hematoma y trombo, por fractura de la placa; lesión tipo VII, presente a partir de la quinta década con evidencia de mineralización; y lesión tipo VIII, caracterizada por predominio del colágeno y ausencia o presencia lipídica mínima.³



Infiltración de macrófagos y presencia de células espumosas

En el momento del nacimiento, la íntima de las arterias humanas escasamente consiste del recubrimiento endotelial con su basal, reposando directamente sobre la túnica elástica interna. A esta estructura rudimentaria, algunos investigadores le dan el nombre de íntima simple. Estos cojinetes de la íntima se han evidenciado aun en el periodo prenatal. En edad temprana, la íntima se va conformando por la presencia de las células musculares lisas, el colágeno, las fibras elásticas y los proteoglicanos. Arbitrariamente, se considera que la íntima comprende el endotelio con su basal, la población subendotelial que cohabita dentro de una Matriz Extracelular (MEC) especial y la túnica elástica interna, constituida por una cortina importante de fibras elásticas. El grosor de la íntima aumenta progresivamente con la edad en condiciones de normalidad. El espesor de la íntima aumenta anormalmente cuando la estructura sufre cualquier tipo de agresión. Entonces hablamos de la formación de una neointima, que implica patología.³

La célula muscular lisa en esta etapa de la embriogénesis, produce fibras elásticas que posteriormente se van a presentar en la MEC de la íntima y además sintetiza la túnica elástica interna y la MEC de la íntima. El tejido elástico en general se forma en un periodo de 9 meses: durante el último trimestre de vida intrauterina y durante los 6 meses siguientes al nacimiento. La túnica elástica interna se va conformando como una estructura sólida compuesta por gran cantidad de fibras elásticas que finalmente separan la íntima de la media, impidiendo cualquier tráfico celular.³

En el momento en que se inicia la formación de la túnica elástica interna, se interrumpe el tráfico celular. En la íntima permanecen cohabitando células indiferenciadas, predeterminadas y multipotentes, con características adquiridas de las células musculares lisas primitivas y de las células de linaje hematopoyético. Estas células indiferenciadas de la íntima permanecen como células *stem*, células comprometidas y predeterminadas, durante toda la vida del individuo en un estado de "adormecimiento", pero proliferan y se diferencian en células musculares lisas, fibroblastos y células macrófagas, frente a cualquier agresión iatrogénica, traumática, metabólica, inmunológica, viral o bacteriana. Aproximadamente a los 20 años de edad termina la

síntesis del esqueleto elástico de la íntima y por tanto, podemos decir que ha culminado su formación definitiva. Fisiológicamente los cambios del almacén elástico de la íntima son mínimos porque el tejido elástico del organismo es una de las estructuras más estables. Lo mismo ocurre en la piel y en el pulmón. El tejido elástico de la íntima tiene dos características fundamentales: 1. Frena el crecimiento desordenado del conectivo de la íntima y 2. Al desintegrarse por acción de las elastasas producidas por los fibroblastos, los macrófagos y las CEs, cuando se inicia la patología, los productos de desintegración de la elastina muestran comportamiento antigénico, lo cual ha llevado a plantear la hipótesis autoinmune del desarrollo de la aterosclerosis.³

Las venas del adulto normal muestran un desarrollo pobre de la íntima (íntima simple). Cuando una vena es transplantada a la circulación arterial, desarrolla una neoíntima con tendencia a la acumulación lipídica y desarrollo de la aterosclerosis. Si no hay formación de una neoíntima, el ateroma no se desarrolla. La formación de la neoíntima se puede observar espontánea, experimental o iatrogénicamente.³

Después de una agresión iatrogénica de cualquier vaso sanguíneo se observan 3 fases:

- Infiltración temprana por PMNs en la íntima
- Replicación de las células musculares lisas de la media
- Acumulación subendotelial gradual de las células musculares lisas con depósitos de fibras colágenas y de fibronectina en la neoíntima en formación.

Se plantea la posibilidad de que las células musculares lisas presentes en la neoíntima pueden provenir de células indiferenciadas, presentes en la íntima. Las células musculares lisas de la neoíntima presentan un arreglo longitudinal, paralelo al de las CEs, siguiendo la dirección del flujo sanguíneo. Las células musculares lisas exteriores de la media muestran una orientación circular. Se observa la presencia de fibronectina en áreas de crecimiento celular intenso y los estudios recientes de investigación indican, que esta macromolécula de la MEC es esencial para la migración celular, la adherencia y la proliferación. La presencia de fibronectina en la íntima ha sido identificada en condiciones de normalidad y durante la hiperplasia de la íntima, especialmente relacionada con la formación de placas fibrosas humanas, lo mismo que en lesiones ateroscleróticas inducidas experimentalmente.³

Cuando se realizan injertos de vena safena, en las primeras horas se aprecia un depósito de fibrina y plaquetas con adherencia de PMNs muy evidente. A las 24 horas la infiltración de PMNs es más pronunciada y llega a la capa circular de la media. A los 4-10 días la infiltración de neutrófilos desaparece. La capa circular exterior se aprecia considerablemente alterada: la mayoría de las células musculares lisas es necrótica. Se piensa que la infiltración de PMNs, está asociada con la descamación de las CEs y por ser de duración corta se considera como un epifenómeno, sin influencia sobre la modulación fenotípica de la célula muscular lisa de la íntima y de la media. La hiperplasia de la íntima en estos injertos venosos, está compuesta principalmente por células musculares lisas y fibras de colágenas. En la pared de la media también se aprecian células musculares lisas en apoptosis y depósitos de vWF. Con frecuencia se observa formación de trombos sobre la neoíntima de estos injertos de vena safena.³

La hiperplasia de la neoíntima en el conejo hipercolesterolémico, acusa principalmente acumulación de macrófagos subendotelialmente, que se transforman en las llamadas células espumosas. Sobre ellas y entre ellas se observa el depósito de vWF. Posteriormente, la colonia de células espumosas es infiltrada por células musculares lisas, que sintetizan fibras de colágeno, lo cual conduce a la transformación de la placa compuesta principalmente por células espumosas, a la placa fibrosa. Es muy posible que el vWF actúe como quimioatrayente para las células musculares lisas.³

Como se mencionó anteriormente, la vena normal del humano, no tiene una íntima bien caracterizada. Sin embargo, cuando se injerta en un circuito arterial, la vena desarrolla una hiperplasia de la íntima que puede obedecer a dos factores: el trauma iatrogénico ocasionado por su remoción del lecho nativo y cambios en la hemorreología. Las plaquetas adheridas a la íntima desprovista de endotelio, pueden ser fagocitadas por los macrófagos presentes en la íntima, iniciando la formación de las células espumosas y el proceso de formación de la placa ateromatosa en la vena trasplantada.³

Las Metaloproteinasas (MMPs) tienen la función de desintegrar los más de mil compuestos macromoleculares que integran la MEC (fibras elásticas, 21 variedades de colágenos, proteoglicanos y glicoproteínas) para permitir la proliferación celular, característica de la formación del ateroma. Las MMPs desintegran la MEC solamente hasta el punto crítico necesario que permita este fenómeno biológico.³

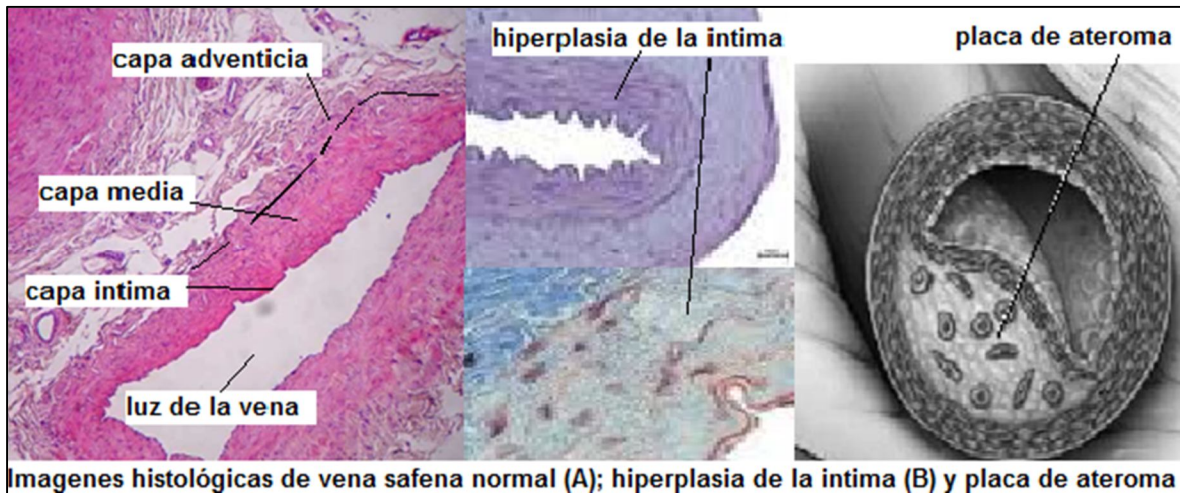
ANATOMIA DE LA VENA SAFENA

La Vena Safena (VS) es una vena superficial larga con rangos de 310 a 850 μm de diámetro externo, 180 a 650 μm de espesor parietal y 190 a 410 μm de diámetro interno. El espesor de la túnica media, formada principalmente por fibras de colágeno y fibras dispersas de músculo liso dispuestas en forma circular, es mayor que el de la íntima y el de la adventicia, lo que hace suponer que la estructura de la túnica media es responsable de que la pared de la VS posea poca distensibilidad en el rango de presiones arteriales. Un rasgo especial de la VS es el de tener fibras de músculo liso longitudinales en la parte interna de la túnica media y en su parte externa, estas últimas en ocasiones incluidas en la túnica adventicia, aunado a esto, también las fibras de colágeno, las de elastina del sub-endotelio y las de colágeno de la adventicia tienen una orientación preferencialmente longitudinal.^{4,5}

IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO SOBRE LA ANATOMIA VASCULAR

La enfermedad aterosclerosa, Diabetes mellitus, Dislipidemia, tabaquismo y síndromes metabólicos producen cambios importantes en la función celular y estructural de los vasos sanguíneos, aparentemente con mayor impacto en el sistema venoso periférico. La disfunción endotelial y afección del tono vascular da lugar a una serie de cambios morfológicos, especialmente en pacientes fumadores, quienes evidencian un deterioro de la relajación dependiente del endotelio, cuya causa principal es la disminución en la producción de óxido nítrico e interleucinas involucradas en la relajación vascular.⁶

Los cambios de presión a los que se somete el injerto venoso propicia el desarrollo de hiperplasia de la íntima y aterosclerosis acelerada en el mismo, las cuales se exacerbaban en pacientes con Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Dislipidemia y síndromes metabólicos. A pesar de los progresos en el control médico de los factores mencionados, la permeabilidad del injerto venoso no ha mejorado importantemente a mediano y largo plazo en los 10 últimos años.⁷⁻⁹



En experimentos in vitro, los segmentos de vena safena fueron estirados longitudinalmente y se demostró que la maniobra aumenta la expresión de metaloproteinasas (MMP), enzimas que degradan la matriz extracelular y de los receptores para estas enzimas, además de estimular la proliferación celular, especialmente en la adventicia.⁷ Los factores de crecimiento y las metaloproteinasas actúan en conjunto, favoreciendo la formación de la neo-íntima; por su parte las MMP degradan la sustancia extracelular en la cual están embebidas las células de músculo liso y las liberan del soporte que las mantiene en un estado de latencia, con baja velocidad de reproducción, facilitando así su migración y proliferación. La actividad aumentada de estas enzimas coincide con la proliferación de células de músculo liso y con la formación de neo-íntima en hemoductos aorto-coronarios confeccionados con VS.^{3,10}

Garratt y Canham informan que las características histológicas y fisiológicas de los injertos de vena safena de pacientes con síndromes metabólicos muestran las siguientes características histológicas:^{5,7}

- Células endoteliales más grandes, más finas, ancladas menos firmemente al endotelio vascular, con una túnica media más permeable.
- La membrana elástica media está escasamente definida, la media es delgada, las láminas elásticas están ausentes.
- Células musculares lisas de la media escasas, tiene una ordenación circular y longitudinal, ampliamente separadas por colágeno.

Prácticamente todos los pacientes con cardiopatía isquémica son poseedores de al menos dos factores de riesgo que propician condiciones que promueven cambios histológicos y anatómicos, especialmente aquellos pacientes con trastornos metabólicos descompensados en forma crónica.

Estos cambios estructurales pueden llegar a ser ostensiblemente importantes en la vascularidad venosa de pacientes con enfermedad cardíaca y metabólica, contribuyendo consecuentemente a la variabilidad en la permeabilidad de los injertos venosos a mediano y largo plazo.^{3,11}

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Para el procedimiento de revascularización quirúrgica se utiliza la vena safena interna en dirección inversa para llevar flujo directo de la aorta hacia la coronaria seleccionada, sometiendo al injerto venoso a presiones de flujo sanguíneo sistólico/diastólico/medio de 120/60/75 mmHg, los cuales son muy elevados al compararlos con las presiones de flujo venoso normales de 50/20/40 mmHg.^{3,6}

El diámetro de la vena safena interna generalmente es mayor en la región femoral (Proximal) que en la región tibial (Distal), pero algunos informes anatómicos indican que las capas musculares en esta vena tienen diferentes grosores, condición que puede hacer variar su respuesta contráctil cuando el injerto es sometido a presiones de flujo elevadas. Aunado a esto, algunos investigadores informan que las características histológicas de los injertos de vena safena de pacientes con síndromes metabólicos muestran alteraciones estructurales en la capa endotelial, muscularis lisa y constitución de colágeno.³

Para la implantación del injerto venoso en las coronarias enfermas, la selección de la región proximal (Femoral) o distal (Tibial) del injerto venoso es realizada a discreción del cirujano, sin considerar las características y dimensiones anatómicas de la vena safena extraída para la confección de los hemoductos aorto-coronarios. Esta circunstancia podría intervenir sobre la permeabilidad del injerto venoso a mediano y largo plazo, por lo que consideramos que la determinación de las diferencias en las dimensiones y diámetros de las estructuras de la vena safena de la región proximal (Femoral) y distal (Tibial) podría ayudar a la selección de la implantación del injerto venoso en el procedimiento de revascularización.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad aterosclerosa, la Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia, Tabaquismo y Síndromes Metabólicos producen cambios importantes en la función celular y anatómica de los vasos sanguíneos, aparentemente con mayor impacto en el sistema venoso.^{6,7} La disfunción endotelial y afección del tono vascular da lugar a una serie de cambios morfológicos, especialmente en los pacientes fumadores en quienes se evidencia un deterioro de la relajación dependiente del endotelio, cuya causa principal es la disminución en la producción de óxido nítrico e interleucinas involucradas en la relajación vascular.⁴ Garratt y Canham^{5, 7} informan que las características histológicas y fisiológicas de los injertos de vena safena de pacientes con síndromes metabólicos muestran alteraciones estructurales en la capa endotelial, muscularis lisa y constitución de colágeno.

Prácticamente todos los pacientes con cardiopatía isquémica son poseedores de al menos dos factores de riesgo que propician condiciones que pueden favorecer cambios histológicos y

anatómicos, especialmente aquellos pacientes con trastornos metabólicos descompensados en forma crónica. Estos cambios estructurales pueden llegar a ser ostensiblemente intensos en los injertos venosos de pacientes con enfermedad isquémica del corazón en forma crónica y descompensación metabólica persistente.^{3,10-12}

La vena safena confeccionada para llevar mayor flujo sanguíneo a las coronarias enfermas se ve sometida a cambios importantes de presión de flujo al ser colocados entre la aorta ascendente y coronaria seleccionada, condición que propicia hiperplasia de la íntima y diferentes grados de contractilidad reactiva de la capa muscular de la vena, sin embargo, a pesar de los progresos en tratamiento médico de la cardiopatía isquémica, DM, Dislipidemia e hipertensión arterial, la permeabilidad del injerto venoso no ha mejorado importantemente a mediano y largo plazo en los 10 últimos años.¹³⁻¹⁵

Para la implantación del injerto venoso en las coronarias enfermas, la selección de la región proximal (Femoral) o distal (Tibial) del injerto venoso es realizada a discreción del cirujano, sin considerar las características y dimensiones anatómicas de la vena safena extraída para la confección de los hemoductos aorto-coronarios. Esta circunstancia podría intervenir sobre la permeabilidad del injerto venoso, posiblemente por la reactividad variable de la íntima y por las diferencias en las dimensiones histológicas de las estructuras de la vena safena.

Se ha informado que el diámetro de la vena safena interna generalmente es mayor en la región femoral (Proximal) que en la región tibial (Distal), pero algunos informes anatómicos indican que las capas musculares en la vena interna tienen diferentes grosores, dependiendo del efecto de síndromes metabólicos y enfermedades sistémicas que muestran alteraciones estructurales en la capa endotelial, muscularis lisa y constitución de colágeno, las cuales varían en función del tiempo de evolución y control con tratamiento específico.¹⁶

Realizamos este estudio para conocer las características histológicas y anatómicas de la vena safena interna entre la región proximal y distal de pacientes con cardiopatía isquémica crónica para determinar si existen diferencias entre estas regiones, considerando que con la información obtenida se podría seleccionar con mayor objetividad la región de la vena safena (Proximal o distal) que más convenga implantar en cada coronaria, en relación al orden de prioridad de acuerdo a los estudios preoperatorios (Ecocardiografía, Medicina Nuclear y angiografía coronaria) realizados en los pacientes que se someterán a cirugía de revascularización coronaria.

OBJETIVO GENERAL.

En pacientes con cardiopatía isquémica crónica sometidos a revascularización quirúrgica se determinaron las características y dimensiones histo-anatómicas de la vena safena interna proximal y distal.

POBLACION

Muestras de Vena Safena Interna (VSI) de pacientes con cardiopatía isquémica crónica aceptados en sesión médico quirúrgica de los servicios de Cardiología y Cirugía Cardiovascular para revascularización quirúrgica como parte de su tratamiento anti-isquémico definitivo.

Definición de grupos.

Las muestras de Vena Safena Interna de cada paciente se dividió de acuerdo a la región del miembro pélvico en:

1. Región femoral (Proximal): Vena safena interna localizada en la región anatómica del cayado femoral.
2. Región Tibial (Distal): Vena safena interna localizada en la región anatómica del maléolo interno.

De pacientes sin cardiopatía isquémica sometidos a sustitución valvular aortica de origen congénito (Bi-válvula) se obtuvieron 5 venas safenas donadas por los pacientes.

- **Criterios de inclusión.**

- Pacientes adultos con cardiopatía isquémica crónica sometidos a revascularización quirúrgica.
- Pacientes que firmen carta de consentimiento informado.

- **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con enfermedad inmunológica.

- **Criterios de eliminación.**

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado o recuperar su muestra de vena safena.

DEFINICION DE VARIABLES.

- Vena safena interna: Vaso sanguíneo venoso localizado en la cara interna del miembro pélvico, desde el cayado femoral localizado en región inguinal hasta la región maleolar. Está constituida por tres capas las cuales se miden de la siguiente manera: (Continua expresada en μm)
 - Capa íntima o endotelial: Longitud en μm medido desde el borde de la luz de la vena safena hasta el límite con la capa media o muscular.
 - Capa media o muscular: Longitud en μm medido desde el borde de continuidad con la capa endotelial hasta el borde de continuidad con la capa externa.
 - Capa externa o adventicia: Longitud en μm medido desde el borde de continuidad con la capa media o muscular hasta el borde externo de la vena safena.

- Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento. (Continua expresada en años)
- Diabetes Mellitus: Desorden metabólico caracterizado por hiperglicemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas, proteínas que resultan de trastornos en la secreción y/o en la acción de la insulina. (nominal Presente/Ausente)
- Hipertensión Arterial Sistémica: Trastorno caracterizado por aumento persistente de la presión arterial sistólica y diastólica o ambas, arriba de ≥ 140 mm Hg sistólica y/o ≥ 90 mm Hg diastólica, la Asociación Americana de Cardiología y Colegio Americano de Cardiología la estadifican de la siguiente manera: (Categoría expresada en estratos)
 - * Estadio I Sistólica:140-159 mm Hg Diastólica : 90-99 mm Hg
 - * Estadio II Sistólica: 160 o más mm Hg Diastólica: 100 o más mm Hg
- * Dislipidemia: Alteración en el metabolismo de los lípidos, considerado como factor de riesgo cardiovascular niveles de HDL < 50 mg/dL en mujeres , HDL < 40 mg/dL en varones y LDL > 100 mg/dL.(Nominal Presente/Ausente)

MATERIAL Y METODO

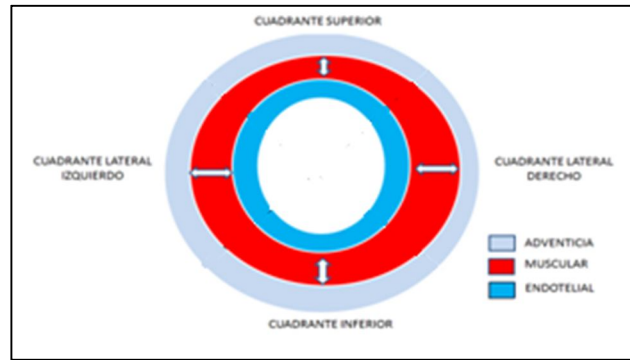
Realizamos un estudio trasversal, observacional, descriptivo, prolectivo, el cual fue autorizado por el comité de Investigación y de Ética. Todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección firmaron carta de consentimiento informado. La vena safena interna de cada paciente se obtuvo en miembro pélvico izquierdo mediante disección roma, previa incisión en piel con bisturí del No 4 en el pliegue inguinal y sobre el trayecto de la vena la Vena safena Interna en la región femoral (Safena proximal). En la región tibial (Safena distal) se realizó incisión con bisturí del No 4 a 5 mm de distancia de la cara interna del maléolo interno y posteriormente se diseco la vena safena mediante disección roma para obtener un segmento de 5 mm de vena.

Las muestras de vena safena (5 mm proximal y 5 mm distal) se colocaron en frasco estéril con solución fisiológica a 4° C durante el procedimiento quirúrgico y posteriormente se colocaron en formalina hasta su procesamiento histológico.

MEDICIONES HISTO- ANATOMICAS

La vena safena se incluyo en parafina y posteriormente se realizaron cortes cada 5 micras en dirección transversal. Se tiñeron con Hematoxilina Eosina, Tricromico de Masson y Colagenas. Con microscopio de luz Karl Zise Primo Star y programa Zeiss Axiovisión 4.8 a 50x, se realizaron las siguientes mediciones:

La circunferencia de la vena safena proximal y distal se dividió en 4 cuadrantes: Superior, inferior, lateral izquierdo y derecho. Se medio la longitud de las tres capas componentes de la vena safena y se obtuvo un promedio.(Ver esquema)



Los cortes histológicos fueron evaluados por un patólogo experto con microscopio de luz Karl Zeiss Primo Star a un aumento de 40x, describiendo las características estructurales de cada una de las capas de las venas proximales y distales.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS 19.0 para Windows. El análisis univariado mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Las diferencias entre las safena proximal y distal con suma de rangos de Wilcoxon y Chi cuadrada. Se consideró significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Analizamos la vena safena proximal y distal de 25 pacientes con una edad de 63 ± 6 años, del sexo masculino 19 (80%) y del femenino 6 (20%). La mayoría de los pacientes presentaron al menos dos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular con una duración al menos de 1 año de evolución. El consumo de cigarrillos se informó en un rango de entre 4 a 30 por semana. Tabla 1

Tabla 1 Factores de riesgo para enfermedad coronaria y tiempo del padecimiento

	n	%	Tiempo de evolución
			Años *
Diabetes Mellitus (años)	14	58	15 1-32
Hipertensión Arterial Sistémica (años)	15	62	9 1-22
Dislipidemia (años)	16	66	6 1-12
Tabaquismo (años)	12	50	5 2-10

*Mediana y rangos

La mayoría de los pacientes se encontraron en clase funcional II de acuerdo a la clasificación de la New York Heart Association con una duración entre 3 y 12 meses y con angina de pecho en clase II y III de acuerdo a la clasificación propuesta por la Canadian Cardiovascular Society entre 2-12 meses. Tabla 2

Tabla 2 Clase funcional de acuerdo a la New York Heart Association (NYHA) y de angina de pecho de acuerdo a la clasificación de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)

	n	%	Tiempo de evolución Meses*
Clase funcional NYHA			
II	14	58	9 6-12
III	9	37	4 3-5
IV	1	5	1
Angina de pecho CCS			
I	6	25	12 8-24
II	10	41	8 6-10
III	8	33	3 2-4

*Mediana y rangos

No se observaron diferencias significativas en el diámetro interno y de la capa endotelial de la región proximal (Cayado safeno) y distal (Maléolo interno) de la vena safena ($p = 0.35$ y 0.62 respectivamente), pero las diferencias en los diámetros promedio de la capa muscular e íntima fue significativamente mayor en la región proximal en relación a la región distal ($p = 0.04$ y 0.38 respectivamente). Tabla 3

Tabla 3 Diámetro interno de vena safena, de capas muscularis e íntima de región proximal (Cayado safeno) y distal (Maléolo interno)

	Diámetro interno (mm)	Endotelial (micras)	Muscularis (micras)*	Íntima (micras)*
Vena safena proximal	5-6	1-2	241 103-496	242 108-611
Vena safena distal	2-4	1-2	177 159-263	70 30-250
Control proximal y distal	2-4	1-2	180-650	30-60
p	0.35	0.62	0.04	0.03

*Mediana y rangos; Diferencias con ANOVA de un factor.

En todos los cortes histológicos teñidos con la tinción de Tricrómico de Masson se observó una relación de 1:2.5-3 de fibras musculares con fibras de colágena e incremento de la capa íntima. (Fig. 1)

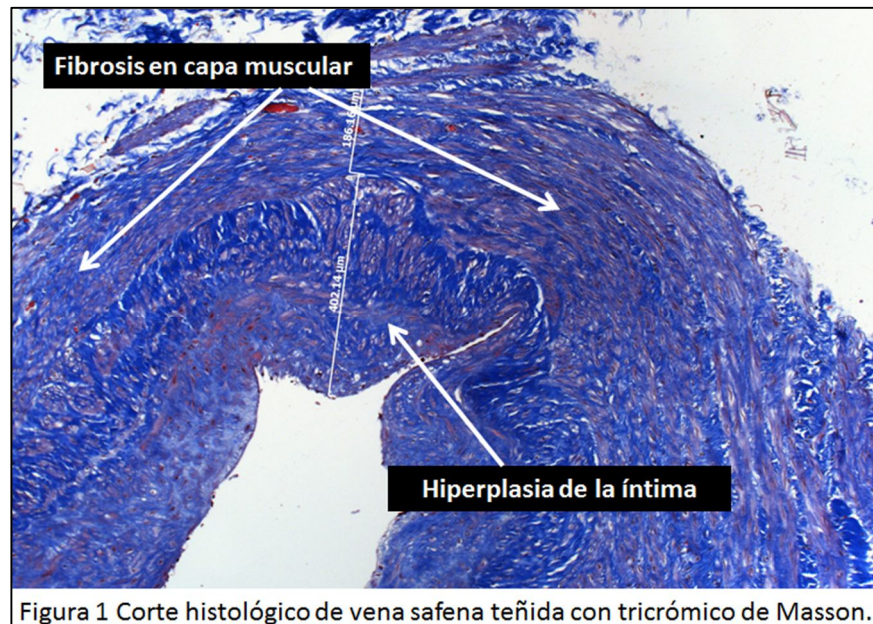


Figura 1 Corte histológico de vena safena teñida con tricrómico de Masson.

DISCUSION

En la actualidad, la revascularización coronaria es el tratamiento estándar de oro para la cardiopatía isquémica, con mayor efectividad de la modalidad quirúrgica a corazón abierto a mediano y largo plazo sobre la modalidad endovascular y la permeabilidad de los hemoductos aorto-coronarios implantados por vía quirúrgica, ha mostrado a través de los años, variaciones en su permeabilidad a mediano y largo plazo, con mayor permeabilidad de la Arteria Torácica Interna implantada sobre la coronaria Descendente Anterior, sobre la vena safena implantada en forma reversa sobre la coronaria derecha y ramas de la coronaria circunfleja.^{2-4,8,9}

Múltiples estudios han informado sobre el crecimiento anormal (Hiperplasia) de la capa íntima de la vena safena, asociando esta anomalía al enfrentamiento de este vaso sanguíneo a la presión sistémica de la aorta, la cual es muy elevada en relación a la presión de la circulación venosa que es significativamente menor, asumiendo en todos los estudios que la hiperplasia de la capa íntima de la vena reduce el flujo sanguíneo y favorece en consecuencia la trombosis del hemoducto. No obstante, la hiperplasia de la íntima vascular también es propiciada por el proceso de aterosclerosis, el cual ha sido ampliamente descrito desde etapas embrionarias hasta la vejez en el árbol arterial, pero prácticamente no se ha estudiado en las venas, considerándose a la íntima como una capa vascular sin cambios anatómicos relevantes, a menos que se sometan a agresiones iatrogénicas, procesos infecciosos o a los cambios de presión intravascular como sucede en cirugía de revascularización coronaria.⁵⁻¹⁶

Actualmente se reconocen diversos procesos inmunológicos involucrados en el fenómeno de aterosclerosis, destacando la infiltración de macrófagos e incremento de metaloproteinasas en las capas internas de los vasos sanguíneos por atrás de la capa endotelial, argumentando procesos autoinmunes que se exacerban con la edad, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial. Las venas no se encuentran exentas de estos procesos sistémicos del organismo y los hallazgos de

nuestro estudio muestran hiperplasia de la íntima y una infiltración fibrosa con incremento en la relación tejido fibroso: fibras muscularis 2:1 en la vena safena antes de su implantación como hemoducto aorto-coronario en los pacientes con cardiopatía isquémica, contrastando significativamente la región del cayado safeno (Proximal) y maleolar (Distal) con vena safena control de pacientes sin cardiopatía isquémica. (Tabla 3 Y Figura 1)

Estos hallazgos muestran que la vena safena se encuentra estructuralmente anormal desde el momento en que se implanta sobre las coronarias enfermas, lo cual, aunado a los cambios de presión intravascular a los que se someten después de la cirugía, se propicia condiciones que favorecen el proceso de hiperplasia de la íntima vascular y consecuentemente menor tiempo de permeabilidad del injerto, pudiendo obedecer los diferentes grados de afectación de la estructura anatómica de la vena en el momento de su implantación con las variaciones en los tiempos de permeabilidad. En este sentido, todos los pacientes incluidos en el estudio mostraron ser portadores de al menos 2 factores de riesgo conocidos para el desarrollo de enfermedad coronaria y aterosclerosis, los cuales además se observaron en valores anormales y presentes por lo menos de un año. (Tabla 1)

Medrano¹⁷ informa en un meta-análisis de 42 estudios realizados en Europa con 130 945 personas una prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, sobre peso y dislipidemia en una cuarta parte de la población estudiada, incrementándose importantemente a 2 terceras partes de la población mayor de 60 años de edad, con un desconocimiento de su estado de enfermedad entre el 50-60% de las personas. Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una edad promedio de 63 años y la mayoría con hiperplasia de la íntima, sugiriendo los hallazgos histológicos un impacto crónico de los factores de riesgo (DM, HAS, Tabaquismo y DLP) sobre la vena safena, posiblemente como consecuencia del desconocimiento de su enfermedad metabólica y coronaria, o bien a un mal apego al tratamiento médico. En este sentido, sería recomendable estructurar un diseño de estudio dirigido a determinar la relación del impacto histológico de los factores de riesgo sobre la vena safena con el tiempo de evolución y apego al tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia.

Se ha postulado en algunas investigaciones de epidemiología en salud sobre enfermedades crónicas degenerativas, que los pacientes de países latinoamericanos frecuentemente tienen irregular apego al tratamiento médico y se establece el diagnóstico de enfermedad en forma tardía, además que en personas con cardiopatía isquémica regularmente se someten a cirugía de revascularización coronaria cuando la enfermedad está muy avanzada.¹⁸⁻²² Nuestro estudio no fue diseñado para contestar el momento del diagnóstico ni el apego al tratamiento, pero las alteraciones estructurales en la íntima de la vena safena sugieren este fenómeno. Respecto a la oportunidad quirúrgica, la mayoría de los pacientes en clase funcional II de la NYHA se llevaron a cirugía en un plazo entre 9 y 12 meses, indicando que la referencia de estos pacientes a un tercer nivel de atención médica es tardía, posiblemente como consecuencia de una mejoría clínica secundaria al tratamiento médico, por una apreciación inapropiada de la magnitud del problema por parte del paciente o porque la mayoría de los pacientes presentaron angina de pecho en clase I y II como consecuencia de los trastornos neuro-sensitivos secundarios a la diabetes mellitus crónica. Los pacientes en clase funcional III de la NYHA se llevaron a cirugía entre 3-5 meses

después del diagnóstico y 1 paciente en clase funcional IV de la NYHA en 1 mes indicando que la magnitud del padecimiento del paciente no se estratificó apropiadamente, especialmente si consideramos que los pacientes en clase III de angina de pecho (CCS) se llevaron a cirugía entre 2 y 4 meses. (Tabla 2) Esto sugiere mejorar la estratificación cardiológica de los pacientes en las unidades de referencia de segundo nivel de atención médica para así proporcionar oportunamente atención médico-quirúrgica apropiada.

Por otro lado, la secuencia quirúrgica tradicional de la implantación de la vena safena en forma reversa implica la colocación de la vena distal sobre la coronaria derecha o su rama descendente posterior y subsecuentemente la vena proximal sobre ramas de la coronaria circunfleja que irrigan la cara lateral del ventrículo izquierdo, de tal manera, que la vena con menor calibre se coloca en el septum interventricular, quien requiere de mayor irrigación por su mayor participación en la eyección ventricular del contenido sanguíneo (30%) después de la cara anterior del ventrículo izquierdo (50%). Considerando nuestros hallazgos sería recomendable la implantación proximal de la vena safena en el sistema coronario derecho (Coronaria derecha o descendente posterior) y dejar la región distal para el sistema coronario de la arteria coronaria circunfleja, aunque también es necesario considerar un fenómeno difícil de explicar con nuestro diseño de estudio, el cual consiste en una afectación significativamente mayor en las capas muscularis e íntima de la vena safena proximal que en la distal.

En suma, nuestros hallazgos muestran alteraciones estructurales de la capa íntima de la vena safena existentes en forma crónica, antes de ser utilizada como hemoducto aorto-coronario, sugiriendo que la permeabilidad del injerto a mediano y largo plazo podría ser modificada por estas alteraciones, indicando que la enfermedad aterosclerosa no solo afecta a las arterias como tradicionalmente se ha descrito y estudiado en detalle, sino que también afecta al sistema venoso, por lo que se debe iniciar estudios anatómicos e histológicos que describan en mayor detalle los procesos fisiopatológicos de la aterosclerosis y el impacto que tienen los factores de riesgo para esta enfermedad para así establecer estrategias de manejo que modifiquen la historia natural de la enfermedad aterosclerosa, especialmente en el escenario de la cardiopatía isquémica en donde aún no se han descrito ni desarrollado injertos para la derivación de circulación sanguínea aorto-coronaria con permeabilidad a mediano y largo plazo superior a la vena safena.

CONCLUSIONES

- La vena safena interna de pacientes con cardiopatía isquémica muestra hiperplasia crónica de la íntima antes a su implantación como injerto aorto-coronario.
- La hiperplasia de la íntima en la vena safena interna proximal es significativamente mayor que la distal.
- Las dimensiones externa e interna de la vena safena interna son diferentes en la región proximal y en la distal

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Serruys P, Morice M-C, Kappetein P, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360 (10): 961-72.
2. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 178-85.
3. Barrios G, Leon J, Rodriguez F. La íntima. *RCC* 2002; 6(4):324-334
4. Geha AS, Krone RJ, McCormick JR, Baue AE. Selection of coronary bypass. Anatomic, physiological, and angiographic considerations of vein and mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 414-31.
5. Canham PB, Finlay HM, Boughner DR. Contrasting structure of the saphenous vein and internal mammary artery used as coronary bypass vessels. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 557-67.
6. Camacho Hernández R, Corona Muñiz I, Vázquez Martínez J, Martínez Rodríguez F, Escobedo de la Peña Jorge. Factores de riesgo para cardiopatía isquémica en México: un estudio de casos clínicos y testigos / Risk factors for coronary heart disease in Mexico: A case control study. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995; 65(4):315-22
7. Garratt KN, Edwards WD, Kaufmann UP, Vlietstra RE, Holmes DR. Differential histopathology of primary atherosclerotic and restenotic lesions in coronary arteries and saphenous vein bypass grafts: analysis of tissue obtained from 73 patients by directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 442-8.
8. Meng X, Mavromatis K, Galis ZS. Mechanical stretching of human saphenous vein grafts induces expression and activation of matrix-degrading enzymes associated with vascular tissue injury and repair. *Exp Mol Pathol* 1999; 66: 227-37.
9. Chen AH, Nakao T, Brodman RF, et al. Early postoperative angiographic assessment of radial artery grafts used for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1208-12.
10. Yabushita H, Douma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106:1640-5.
11. The Society of Thoracic Surgeons. «STS National Database». <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/>.
12. Cuenca, J., y C. Bonome. «Cirugía coronaria sin circulación extracorporeal y otras técnicas mínimamente invasivas». *Revista Española de Cardiología* 2005: 1335-1348.
13. LuWH, PalatnikK, FishbeinGA. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1044-50.
14. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. *J Heart Transplant* 1989;8:349-59.
15. De la Torre Hernández J M, Vázquez de Prada JA, Burgos V. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of cardiac allograft vasculopathy from 1 to 20 years after transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:156-62

16. Lin H, Wilson JE, Kendal TJ, et al. Comparable proximal and distal severity of intimal thickening and size of epicardial coronary arteries in transplant arteriopathy of human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:824-33.
17. Medrano M, Cerrato L, Boix R. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: meta-análisis de estudios trasversales. *Med Clin Barc* 2005; 124 (16): 606-12
18. Michael E. Farkouh, Michael Domanski, Lynn A. Sleeper, Flora S. Siami, George Dangas, Michael Mack, May Yang, David J. Cohen, Yves Rosenberg, Scott D. Solomon, et al. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2375-2384
19. Bello, Alexis; Meyer, Klaus; Reinaga, Víctor; La Rosa, Migdalia; Ortega, Jesús. El estabilizador "Octopus" en la revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea: experiencia inicial en Latinoamérica / The stabilizer "Octopus" in the myocardial revascularization without extracorporeal circulation: experience initial in Latinoamerica. *Rev Venez Cir* 1999; 52(3/4):69-74
20. Sociedad Peruana de Cardiología. Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad en revascularización miocárdica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Estudio de 168 casos. *Rev peru cardiol* 2004; 30 (1): 29-38.
21. Pineda Correa M, Matiz Camacho H, Roza Uribe R. Enfermedad coronaria, Tratamiento quirúrgico de la enfermedad coronaria. Bogotá: Kimpres; 2002. p 168-74.
22. Bahamondes J, Merino G, Silva von E A, Salaman J. Revascularización miocárdica de la arteria descendente anterior con arteria mamaria interna izquierda con circulación extracorpórea: seguimiento a 10 años. *Rev méd Chile* 2005; 133 (8):881-6.