

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

EFFECTOS DE LA SOBRECARGA HEMODINAMICA SOBRE LA PARED ARTERIAL DE LA BIFURCACION AORTICA DE RATAS WISTAR:

Desarrollo de un modelo de fatiga estructural aneurismática mediante hipertensión arterial y modificación del ángulo de bifurcación.

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
E S P E C I A L I S T A E N N E U R O C I R U G I A

P R E S E N T A:

DR. ROGELIO IVÁN ORTIZ VELÁZQUEZ



ASESOR DE TESIS:

DR. ROGELIO REVUELTA GUTIÉRREZ

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
DIRECCION DE ENSEÑANZA



MÉXICO, D.F.

ENERO 2006.


Dr. Sergio Gómez Llata Andrade
Profesor Titular del Curso


Dra. Teresa Corona
Directora de Enseñanza INNN



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.

TITULO:

EFFECTOS DE LA SOBRECARGA HEMODINAMICA SOBRE LA PARED ARTERIAL DE LA BIFURCACION AORTICA DE RATAS WISTAR: Desarrollo de un modelo de fatiga estructural aneurismática mediante hipertensión arterial y modificación del ángulo de bifurcación.

Autor:

Dr. Rogelio Iván Ortiz Velázquez
Residente de Neurocirugía, INNN "MVS"

Tutor:

Dr. Rogelio Revuelta Gutiérrez
Subdirección de Neurocirugía, INNN" MVS"

Dr. Sergio Gómez Llata Andrade
Profesor Titular del Curso

Dra. Teresa Corona
Directora de Enseñanza INNN

Procuro calcar la línea de mí sentimiento.... y no me asusto de que solo existan figuras extrañas y deformes , por que ese soy yo.....

ANTONIO MACHADO, carta a Juan Ramón Jiménez (1903).

a Rogelio Revuelta

Por que la
crítica no ha sido
más, que el
ejercicio del
criterio.....

INDICE

Introducción	1
Antecedentes	4
Teoría Biofísica	5
Desarrollo del modelo	8
Justificación	9
Pregunta de investigación	9
Objetivos	9
Hipótesis	10
Material y métodos	10
Variables	11
Técnica	12
Resultados	13
Discusión	14
Conclusiones	19
Apéndices	20

a) INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral (EVC), se caracteriza por el rápido desarrollo de signos clínicos, focales o globales, que traducen la pérdida transitoria o permanente, de alguna función cerebral. Sin otra causa aparente, que la de una alteración estructural o funcional del sistema vascular cerebral (1).

La EVC representa la tercera causa de muerte en los países desarrollados (2). Según el Data Bank Stroke (3,7) 71% de los casos corresponden a infartos cerebrales y 29% a eventos hemorrágicos. En este contexto, la hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAE) representa la causa responsable del 20% de todas las muertes por EVC (1-3).

La HSAE definida como la presencia de sangre en los espacios subaracnoideos, sin antecedentes de trauma craneo-encefálico (1,3), es una enfermedad única por diversas razones. Precipita el cuadro clínico más dramático en medicina, sus manifestaciones oscilan entre la cefalea moderada y la muerte súbita (5) y mediante complejos efectos fisiopatológicos perturba las funciones del sistema nervioso central, así como la totalidad del desempeño orgánico.

La presencia de lesiones vasculares, constituye de manera habitual, la causa primaria de HSAE (2). Dentro del conjunto de estas alteraciones, las lesiones aneurismáticas son responsables del 80% de los casos (3,5,9).

Los aneurismas constituyen dilataciones vasculares, usualmente arteriales y de morfología variable, que se unen a la pared mediante un cuello de tamaño variable (4). Muchos tipos de aneurismas afectan el sistema nervioso central. Sin embargo, el aneurisma sacular es el tipo más común (7).

La incidencia de hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA) esta directamente relacionada con la edad (3, 6,8). En población general oscila entre 1 a 50/100,000/hbs./año, incrementándose de manera progresiva con la edad (2,12-14). La edad promedio de presentación es de 50 años (3, 6,13).

La HSA es extremadamente infrecuente en la infancia. Menos del 10% de los casos ocurren antes de la tercera década de la vida (1, 3,5). Sin embargo, la HSA representa el 40% de los accidentes vasculares cerebrales en la población menor de 45 años (2-6). La tasa de mortalidad reportada es de 3.5/100,000 habitantes y genera egresos por 1.7 billones de dólares/año tan solo en los EE.UU. (4-8).

A diferencia de otras formas de EVC, la incidencia, prevalencia y mortalidad de la HSA, no se ha modificado a pesar del control de los factores de riesgo cerebro vascular (1,3-9,10).

Los aneurismas saculares pueden ocurrir en cualquier punto del árbol arterial cerebral y espinal, no obstante, el 85 a 90% de los casos se localizan en la porción anterior del polígono de Willis (1, 7,9).

Los aneurismas se presentan más frecuentemente en hombres hasta la quinta década de la vida, no obstante, de manera global existe un predominio en el sexo femenino (1,2,6,9). La arteria carótida interna supraclinoidea, es el sitio más frecuente de localización en mujeres, en tanto, el complejo de la arteria comunicante anterior, representa la localización habitual en hombres (10,12,13).

El conocimiento de la historia natural de la HSAE es incompleto; numerosas muertes ocurren dentro de las primeras horas o días posteriores a la ruptura (1,3,5,12,13). Las estimaciones más precisas, indican, que de cada cinco casos, una muerte se presenta en las primeras veinticuatro horas, dos muertes para el final de la primera semana, tres muertes dentro de los primeros seis meses y cuatro muertes hacia los veinte años (12,13). En estudios postmortem, la prevalencia de lesiones aneurismáticas oscila entre el 1 a 3% (1,3,9-27) y la ruptura aneurismática representa la causa de muerte en el 5% de las series forenses (4,10).

La etiología, los mecanismos de desarrollo y las causas de ruptura de los aneurismas saculares se han estudiado de manera extensa, sin embargo, no existe consenso en su patogénesis (1-17).

Para autores como Wakhloo y Miskolczi (47) desde el punto de vista de la teoría “congénita”, defectos morfológicos de las capas elástica y muscular son prerequisites esenciales en la formación de aneurismas cerebrales. Sin embargo, a pesar de numeros estudios al respecto, no se ha logrado comprobar la presencia de tales debilidades segmentarias del árbol vascular cerebral, sin la coexistencia de enfermedad sistémica de la colágena (15,17). Por otra parte, el carácter congénito de una lesión previa en la capa media, contrasta con el pico de presentación de la enfermedad, el cual se encuentra alrededor de la sexta década de la vida, comportándose epidemiológicamente como una enfermedad degenerativa. Por otra parte, un polígono de Willis en desequilibrio funcional, por cualquiera de sus variantes anatómicas, representa el único factor congénito invariable en el desarrollo del aneurisma sacular cerebral. Las alteraciones estructurales y funcionales del polígono de Willis asociadas al desarrollo de aneurismas incluyen: atresia, hipoplasia, fenestraciones, duplicaciones y anastomosis embrionarias entre otras (20-23).

Múltiples estudios sugieren que factores hemodinámicos se encuentran asociados al desarrollo de lesiones aneurismáticas (49-54). Ferguson (23) postula en su teoría “hemodinámica” que las lesiones aneurismáticas representan la degeneración focal y adquirida de la capa elástica de los ápices de las bifurcaciones, sin embargo, la causa precisa de esta degeneración, no se ha determinado.

Para esclarecer el desarrollo de la lesión aneurismática; los mecanismos de inicio, crecimiento y ruptura, deberán estudiarse de manera secuencial. Por lo que, un modelo experimental que reproduzca su desarrollo, se torna imprescindible.

b) ANTECEDENTES

Los aneurismas espontáneos son extremadamente raros en animales, pero es posible inducirlos experimentalmente. En 1839 Hunter intento de manera fallida producir aneurismas en la aorta de perros mediante el denudamiento arterial. Luigi Porta en 1845, es el primero en demostrar una dilatación aneurismática, distal a una aorta parcialmente ligada. En 1924 Halsted ocluyó de manera parcial la aorta abdominal de perros usando una banda metálica, y de manera inconsistente demostró dilataciones aneurismáticas distales a la banda.

Los intentos por desarrollar de manera experimental aneurismas, han incluido la inyección intramural de tóxicos, sellado de arteriotomias con cianoacrilato o injertos microquirúrgicos de venas o arterias entre otros (26-30).

Actualmente existen diversos métodos para la producción de aneurismas experimentales. Ammirati y cols (49) indujeron aneurismas de la bifurcación de la arteria carótida, mediante lesión de la pared vascular con láser de dióxido de carbón y parche de adventicia. Quigley y cols. provocaron aneurismas de la bifurcación de la aorta abdominal mediante arteriotomía con láser. Van Alpen y cols (82). lograron la formación de aneurismas de la bifurcación de la carótida común, mediante lesión intraluminal de la pared del vaso. Hashimoto y cols (40-45). estimularon la aparición de aneurismas saculares intracraneales dentro del polígono de Willis, mediante dieta suplementada con B-aminopropionitrilo, hipertensión y oclusión unilateral de la carótida común. Miskolczi y cols. (55) reportaron un modelo in Vitro de aneurismas fusiformes, mediante infusión intravascular de elastasa y flujo pulsátil.

De estos reportes se puede concluir que dos pasos son necesarios para la formación de aneurismas experimentales: el primero, involucra maniobras farmacológicas o técnicas quirúrgicas que promueven la fragilidad vascular o condicionan lesión directa; el segundo, inicia la formación y crecimiento de las lesiones aneurismáticas mediante incremento del estrés hemodinámico que actúa sobre estas paredes estructuralmente débiles. Sin embargo, estos modelos, impiden la identificación de los eventos responsables del inicio de la formación aneurismática, por lo que un modelo sin lesión vascular previa resulta indispensable.

c) TEORIA BIOFÍSICA

En la discusión de la patogénesis de la enfermedad aneurismática se han implicado factores hemodinámicos ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Existe evidencia que estrés por rozamiento, presión, tiempo de impacto y momentum del perfil de flujo, desempeñan un papel central en la patogénesis de la lesión aneurismática y su trombosis ⁽⁵⁰⁾, sin embargo, el papel que la sobrecarga hemodinámica tiene en la enfermedad no se ha evaluado de manera sistemática.

Desde el punto de vista biofísico la elasticidad es la relación entre la carga aplicada o fuerza y el estiramiento o deformación de la estructura. Para estructuras homogéneas, el estiramiento es directamente proporcional a la fuerza aplicada o estrés (ley de Hooke) ⁽³²⁾. Cuando la fuerza o estrés se incrementa, se alcanza el punto de fatiga y el material se desintegra.

En los vasos, la carga esta determinada por la tensión de la pared (tensión arterial) y el estiramiento es el correspondiente aumento del diámetro del vaso (distensión) ⁽³³⁾. El diagrama de elasticidad (fuerza vs. deformidad) de un vaso es no lineal, ya que la arteria se vuelve menos distensible para cada aumento de su radio ⁽³⁵⁻³⁶⁾. Mediante estudios de elasticidad ⁽³⁴⁾ se ha comprobado que los aneurismas son estructuras no distensibles con curvas de elasticidad similares a las de estructuras que solo poseen colágena. En este sentido, el desarrollo de un aneurisma en términos estructurales, representa un proceso de fatiga, caracterizado por la perdida de las funciones elásticas de la pared. En términos biológicos este proceso se caracteriza por la perdida de los elementos constituyentes normales de la pared y su sustitución por tejido cicatrizal inelástico (remodeling tisular).

Los aneurismas saculares se presentan en la carina distal de las bifurcaciones, donde la pared vascular se expone a la máxima tensión hemodinámica por rozamiento (shear stress) y la cantidad de estrés por rozamiento depende de la geometría de la bifurcación ⁽⁵¹⁾.

Teóricamente, la tensión de rozamiento se reduce al mínimo cuando la relación entre los radios del vaso portador y los ángulos de la bifurcación sigue principios de "minumun work". Es decir, los ángulos de las bifurcaciones arteriales se encuentran diseñados para reducir al mínimo el trabajo requerido para que la sangre fluya a través del cuerpo. La base teórica para este principio de "trabajo mínimo" fue descrita inicialmente por Murray ⁽⁵²⁾

En una situación simétrica en la cual ambas ramas tengan el mismo radio y formen el mismo ángulo con la arteria parental, el “ángulo óptimo” se puede expresar como:

$$\cos \theta = (r_{ba}/r_{pa})^4$$

donde:

$$\begin{aligned} r_{ba} &= \text{radio de las ramas} \\ r_{pa} &= \text{radio de la arteria parental} \end{aligned}$$

En una situación asimétrica, los ángulos óptimos de la bifurcación de las ramas se pueden calcular usando las siguientes ecuaciones.

$$\begin{aligned} \cos \theta_1 &= (r_0^4 + r_1^4 - r_2^4) (2r_0^2 r_1^2)^{-1} \\ \cos \theta_2 &= (r_0^4 + r_2^4 - r_1^4) (2r_0^2 r_2^2)^{-1} \end{aligned}$$

Teóricamente la desviación de este ángulo “óptimo” aumentará la energía que afecta la pared arterial a nivel de la bifurcación. Esto puede ejemplificarse fácilmente al considerar una angiografía cerebral normal, con una bifurcación en un ángulo casi perpendicular a la arteria padre (por ejemplo, las arterias lenticuloestriadas). En este caso, el coseno del ángulo de bifurcación (90°) se acerca al valor 0, indicando que para minimizar el trabajo las arterias con este ángulo deberán tener radios muy pequeños. En comparación, una bifurcación que se acerque a los 180° (la continuación de una arteria parental en línea recta), tiene un valor de coseno cercano a 1, por lo tanto la rama debe tener casi el mismo radio que la arteria padre.

Diversos reportes indican que existen modificaciones en el ángulo de bifurcación arterial en los segmentos portadores de lesiones aneurismáticas, sin embargo, el papel de estos hallazgos en la patogénesis de la lesión aneurismática nunca se ha evaluado^(1,-4,13,23). Por otra parte, estudios en modelos experimentales demuestran que el número de Reynolds, el cual predice la probabilidad de flujo turbulento, es menor para las bifurcaciones en comparación con los segmentos arteriales lineales, es menor para el flujo pulsátil en comparación con el flujo continuo y es menor a mayor ángulo de bifurcación. De esta manera para todo aumento del ángulo de bifurcación se espera un incremento asociado del estrés hemodinámico de la pared.

Ingebrigtsen y cols. ⁽⁵³⁾, estudiando la relación entre el estrés por rozamiento (shear stress) y la formación de aneurismas encontraron que desviaciones considerables del “ángulo óptimo de bifurcación” (“geometría de bifurcación desfavorable”) pueden ser suficientes para iniciar la formación de un aneurisma, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los “ángulos óptimos” y los “ángulos observados” en las bifurcaciones de pacientes con aneurismas. Su análisis estadístico demostró que solamente los “ángulos de

bifurcación” eran predictores independientes de la presencia de lesiones aneurismáticas.

Kasuya y cols. ⁽³⁶⁾ utilizando angiotomografía 3D en el estudio de los segmentos comunicantes de la arteria cerebral anterior, encontraron que los aneurismas de esta localización se asocian a ángulos crecientes entre los segmentos A1 y A2. Observando también, ángulos significativamente mayores en las bifurcaciones con aneurismas comparados con los ángulos contralaterales sin lesión aneurismáticas.

Estos estudios permiten predecir que la geometría de la bifurcación participa en la distribución de las fuerzas hemodinámicas en las bifurcaciones arteriales.

En concordancia con Cebal y cols. ⁽⁵⁴⁾ las características hemodinámicas de las lesiones aneurismáticas pueden ser agrupadas según los siguientes criterios:

1.- Complejidad del patrón del flujo:

- a) vector estable del inflowjet con un solo vórtice asociado
- b) vector estable del inflowjet con vórtices múltiples
- c) vector inestable que cambia la zona del inflowjet con un solo vórtice
- d) vector inestable que cambia la zona del inflowjet con vórtices múltiples.

2. -Región de choque: la región del cuello, cuerpo o fondo, donde el flujo choca contra la pared aneurismática

3.- Tamaño de la región de choque del flujo: clasificado como pequeño o grande con respecto al área de impacto.

4.- Tensión o estrés por rozamiento de la pared

Cebal y cols. ⁽⁵⁴⁾ mediante reconstrucciones de angiografía 3D y dinámica de fluidos computacionales encontraron que el factor más importante en la determinación del patrón de flujo intra-aneurismático es la geometría del aneurisma y del vaso portador, en donde, cambios relativamente pequeños en la geometría de los modelos anatómicos pueden tener efectos altamente significativos en las características del flujo.

Por otra parte estudios experimentales ⁽³⁴⁾ demuestran que las distintas capas del flujo axial y periaxial impactan directamente el ápex de las bifurcaciones precisamente en el sitio en el que se forman aneurismas. Es posible entonces que las fuerzas hemodinámicas que resultan del choque de la porción central del flujo contra el ápex de la bifurcación constituyan uno de los factores responsables de la degeneración de la capa elástica interna de la pared arterial y el inicio de la formación aneurismática.

De acuerdo con Kamiya ⁽⁴⁹⁾ todo aumento del flujo sanguíneo induce dilatación vascular, y es el flujo sanguíneo o estrés dependiente del flujo, el que regula el crecimiento del calibre del vaso. Este efecto en el control del diámetro del vaso debe distinguirse del estrés tangencial secundario a presión transmural el cual induce cambios en el grosor de la pared ⁽³³⁾.

Investigaciones en aterosclerosis ⁽⁴⁹⁾ sugieren que el estrés dependiente del flujo o presión de corte, induce la pérdida de la elástica interna y su sustitución por tejido fibroso, características que son comunes entre la placa de ateroma y la pared aneurismática. Lesiones que por otra parte suelen coexistir en el mismo segmento arterial.

Por lo anteriormente expuesto, es posible establecer que el desarrollo de un aneurisma represente la degeneración local y adquirida de las propiedades elásticas de la pared arterial a nivel de los ápices de las bifurcaciones vasculares y esta degeneración resulte de la acción de fuerzas hemodinámicas. Es por ello que resulta indispensable evaluar experimentalmente el estrés hemodinámico y sus efectos sobre el ápex de las bifurcaciones.

Desarrollo del modelo

La bifurcación aortica representa la mayor y desde el punto de vista microquirúrgico, la mas accesible de las bifurcaciones vasculares del modelo murino. Para evaluar los efectos que el estrés hemodinámico ejerce sobre la pared arterial de la bifurcación aortica, seleccionamos el modelo de hipertensión arterial renogénica descrito por Golblatt ⁽³⁶⁾. Este modelo se caracteriza por el desarrollo de grandes presiones transmuralas (estrés tangencial) y la inducción de un estado hiperdinámico, en donde el incremento de la frecuencia cardiaca y del gasto, equivalen a un aumento asociado de la tasa de flujo sobre todo el sistema vascular y de la frecuencia de choque de la columna de flujo sobre el ápex de las bifurcaciones (estrés dependiente del flujo o shear stress).

Por otra parte al incrementar la presión de pulso, la pared vascular es sometida a un incremento de la magnitud de distensión entre las etapas diastólica y sistólica del ciclo de flujo pulsátil (estrés pulsátil).

Postulamos que es posible en presencia de condiciones de inusuales de carga hemodinámica tales como hipertensión (estrés tangencial), gasto elevado (estrés dependiente del flujo o estrés por rozamiento), ampliación de la presión de pulso (estrés pulsátil) y ampliación del ángulo de bifurcación arterial, evaluar la participación del estrés hemodinámico en la degeneración aneurismática de los ápices de las bifurcaciones arteriales, en ausencia de cualquier tipo de lesión previa de la pared arterial.

JUSTIFICACIÓN

La hemorragia subaracnoidea aneurismática es una enfermedad relativamente común. Desafortunadamente esta conlleva un pronóstico pobre; con una mortalidad previa a la hospitalización del 20%. 50% de los pacientes hospitalizados fallecen o presentan incapacidad severa, lo que permite establecer que solo el 25% de los pacientes se recuperan de manera adecuada. El estudio de la hemorragia subaracnoidea aneurismática encuentra su principal dificultad en la ausencia de un modelo animal experimental que permita identificar los mecanismos de origen, crecimiento y ruptura de la lesión.

El estudio de este proceso patológico en modelos animales permitirá la caracterización de los mecanismos de desarrollo, el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos y el diseño de procedimientos preventivos y terapéuticos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN/PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La degeneración aneurismática de los ápices de las bifurcaciones arteriales en ratas Wistar hipertensas es un proceso de fatiga estructural, local y adquirido secundario a estrés hemodinámico dependiente del ángulo de bifurcación ...?

OBJETIVOS GENERALES

Reproducción de un modelo experimental de sobrecarga hemodinámica a través de hipertensión arterial y cambios en el ángulo de bifurcación aórtica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la relación entre hipertensión arterial y el exceso de sobrecarga hemodinámica secundaria al cambio del ángulo de bifurcación aórtica en el proceso de fatiga estructural de la pared arterial de la bifurcación aórtica:

1(a).- Mediante nefrectomía izquierda y coagulación de la arteria renal posterior derecha, generar hipertensión arterial sistémica en ratas Wistar

1(b).- Mediante técnica microquirúrgica liberar y modificar la angulación de la bifurcación aórtica.

2 (a).- Mediante laparotomía exploradora determinar los cambios morfológicos de la bifurcación aórtica a 6 meses de seguimiento.

2 (b).- Mediante sobredosis de halotano sacrificar los especímenes resecando la bifurcación aórtica para su estudio histopatológico.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La degeneración aneurismática de los ápices de las bifurcaciones arteriales en ratas wistar hipertensas es un proceso de fatiga estructural, local y adquirido dependiente del estrés hemodinámico generado por la magnitud del ángulo de bifurcación.

- A) NULA: *La degeneración aneurismática de los ápices de las bifurcaciones arteriales NO es un proceso de fatiga estructural, local y adquirido secundario a estrés hemodinámico*
- B) ALTERNA: *La degeneración aneurismática de los ápices de las bifurcaciones arteriales es un proceso de fatiga estructural, local y adquirido secundario a estrés hemodinámico*

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO

Estudio experimental-aleatorizado controlado.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionarán y asignaran a un grupo control y tres grupos experimentales mediante muestreo probabilístico simple, 60 ratas Wistar del bioterio del INNN.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Inclusión

Macho

>200 grs. y <250grs. de peso al momento del estudio

Criadas bajo técnica de laboratorio estándar

Sin daño orgánico o funcional evidente

b) Exclusión

Desarrollo de complicaciones posquirúrgicas tempranas o tardías

c) Eliminación

Desarrollo de enfermedad distinta a Hipertensión arterial sistémica

VARIABLES

1.-Independientes

Hipertensión arterial: Presión intraluminal mayor o igual a 85 mmHg

Angulo de bifurcación: Amplitud de disociación de la ramificación aortica

Cualitativas Categóricas

Método: Manometría directa mediante canulación de la arteria caudal

.-Angulo de Bifurcación

Natural

Amplitud >30°

Método: Transportación

2.-De respuesta

Formación de Aneurismas

Definición: Dilatación vascular; usualmente arterial, que forma una protrusión ovoide unida a la pared mediante un cuello de base amplia.

Criterios operacionales:

.-Macroscópicos: Ensanchamiento sacular del ápex de la bifurcación aortica.

.-Histopatológicos: Degeneración y sustitución de los elementos estructurales de la pared aortica por tejido fibroso.

Grupos:

Grupo 1

Presión arterial Normal-Angulo de bifurcación natural

Grupo 2

Presión arterial Normal-Angulo de bifurcación modificado

Grupo 3

Presión arterial elevada-Angulo de bifurcación normal

Grupo 4

Presión arterial elevada-Angulo de bifurcación modificado

Análisis Estadístico

ANOVA
Chi X²
Tasas de incidencia
Proporción de tasas entre los grupos

Gráficos

Barras asociadas
Box plot

Instituciones participantes

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS", Mexico DF

Instituto de ciencias neurologicas "ICNE" SP Brasil

Técnica:

Bajo anestesia general inhalatoria, mediante técnica microquirúrgica y a través de laparotomía media (fig.1) se realizó nefrectomía izquierda y mediante coagulación de la arteria renal posterior derecha hemi-nefrectomía funcional, en cada uno de los especímenes asignados a los grupos 3 y 4 (fig. 2 y 3). A través del mismo abordaje quirúrgico en el grupo 2 y en el mismo procedimiento quirúrgico antes descrito en el grupo 4, se procedió a modificar el ángulo de bifurcación aórtica mediante tunelización de la arteria iliaca primitiva en el músculo iliolumbar (fig. 4 y 5). Los especímenes se alimentaron con dieta de laboratorio estándar y solución salina al 0.9%. Seis meses después, los especímenes del grupo control y de los grupos experimentales se sometieron a un nuevo procedimiento de laparotomía exploradora, documentándose los cambios morfológicos ocurridos en la bifurcación aórtica. Después de su sacrificio, se reseco el segmento aórtico que incluye la porción proximal a la bifurcación y ambas arterias iliacas primitivas para su estudio histopatológico posterior. La tensión arterial y frecuencia cardiaca se determinaron en el periodo preoperatorio y previo al sacrificio mediante manométrica directa.

RESULTADOS:

Un espécimen del grupo control (peritonitis generalizada) y un espécimen del grupo experimental asignado a nefrectomía (neumonía bilateral) fueron excluidos o eliminados del análisis. Las características hemodinámicas del grupo control fueron contrastadas contra cada uno de los grupos experimentales y analizadas mediante análisis de varianza. Los especímenes asignados a el grupo de nefrectomía y nefrectomía más modificación del ángulo de bifurcación desarrollaron un patrón hemodinámico caracterizado por hipertensión arterial, incremento en la frecuencia cardiaca y de la presión de pulso. Las diferencias en los parámetros hemodinámicos entre los grupos, alcanzaron significancia estadística (tablas 1-3, gráficas1-3)

Las características histopatológicas del ápex de la bifurcación aórtica del grupo control fueron contrastadas contra cada uno de los grupos experimentales y analizadas mediante tablas de contingencia y prueba de Chi (tablas 4-8, gráficos 4-8). Nueve especímenes (60%) del grupo de nefrectomía más modificación del ángulo de bifurcación, desarrollaron dilataciones arteriales de tipo aneurismático en la bifurcación aórtica (fig.6). A nivel histopatológico las lesiones aneurismáticas demostraron desorganización del endotelio, pérdida progresiva de la lámina elástica interna y capa media, con sustitución por tejido fibroso en un patrón morfológico idéntico al reportado en lesiones aneurismáticas espontáneas en humanos (fig.7-11).

DISCUSIÓN:

La evidencia apoya el concepto de que la patogénesis de la lesión aneurismática tiene un origen multifactorial (1-15), sin embargo, es evidente que la dinámica del flujo de la sangre desempeña un papel aún no determinado en la génesis, el crecimiento, y la ruptura posible de las lesiones aneurismáticas cerebrales. A pesar de la relativa, alta incidencia de aneurismas intracraneales, y las catastróficas consecuencias de su ruptura, es relativamente poco lo que se conoce con respecto a su patogenia y patología molecular. Esta ausencia de información imposibilita la identificación de individuos en riesgo y el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos. Nuestro limitado conocimiento deriva de la casi completa inexistencia de material histopatológico para su análisis. Existen diversos modelos de aneurismas experimentales descritos, sin embargo, estos modelos no reflejan las características hemodinámicas e histopatológicas de los aneurismas intracraneales en seres humanos (57).

En el estudio histopatológico de aneurismas intracraneales de Nakatomi (58) cuatro características histológicas definen la lesión aneurismática en seres humanos: (1) fragmentación de la lamina elástica interna con hiperplasia de la intima; (2) neo-angiogénesis de la intima engrosada; (3) hemorragia intramural y trombosis intraluminal y (4) neoformación vascular dentro del trombo. En donde la fragmentación de la lámina elástica interna, hiperperplasia de la intima, y degeneración de la túnica media son características universales, en tanto, la neo-angiogénesis solo acompaña a los casos en donde se observa hemorragia intramural. Cuando se observa hemorragia intramural esta consiste de hemorragia reciente alrededor de los vasos de neoformación de la intima-media. Todas las características anteriormente descritas se observaron en las lesiones aneurismáticas que se obtuvieron en nuestro estudio (fig.12).

Tal como se demuestra en los hallazgos obtenidos en los grupos experimentales de nefrectomía simple y el grupo de cambio de ángulo de bifurcación (fig. 13 y 14) la fragmentación de la lámina elástica interna y la hiperplasia de la capa intima son probablemente los procesos más tempranos del desarrollo de la lesión aneurismática. Estas características histológicas son encontradas también en las lesiones ateroscleróticas, y ambos procesos; la placa de ateroma y la lesión aneurismática suelen coexistir en seres humanos. Es un hecho notable que las lesiones aneurismáticas de este estudio se acompañaran de placas de calcificación de las capas íntima y media en un patrón morfológico similar al descrito para la placa de ateroma (fig. 15). Por otra parte, en nuestro estudio la presencia de lesiones ateroscleróticas y lesiones aneurismáticas tienen como único antecedente común la sobrecarga hemodinámica.

En estudios pioneros sobre aneurismas experimentales Hashimoto y cols. (37-39,45) definieron dos formas de incrementar el estrés hemodinámico. La primera mediante el aumento de la presión transmural, la segunda mediante el incremento del flujo. Tal como describe Suzuki y cols. (42) en nuestro modelo incrementamos

la sobrecarga mediante un mecanismo de Goldblatt. En este modelo de hipertensión, que es vasogénica debido a isquemia renal y volumétrica por sobrecarga de sodio, el estrés hemodinámico de la pared arterial incrementa de manera directa con el desarrollo de elevadas presiones transmural, sin embargo, la sobrecarga hemodinámica se refuerza aún más, a través del incremento de la frecuencia cardíaca y la presión de pulso. De manera similar, al modificar el ángulo de bifurcación se ejerce un exceso de sobrecarga hemodinámica ya que, en concordancia con el número de Reynolds, un ángulo de bifurcación amplio, incrementa las probabilidades de flujo turbulento y shear stress (8,38).

Para Ferguson ⁽³⁴⁾ las fuerzas hemodinámicas que resultan del choque de la porción central del flujo contra el ápex de la bifurcación participan en la degeneración de la capa elástica interna y el inicio de la lesión aneurismática. Es probable que el incremento local de la tensión por rozamiento en la interfase sangre-endotelio del ápex de la bifurcación de los especímenes sometidos a sobrecarga hemodinámica dañe las uniones celulares iniciando la fractura o la solución de continuidad del ápex de la bifurcación, exponiendo la membrana basal e iniciando un proceso inflamatorio local que termina por sustituir la elástica interna por tejido fibroso (fig. 13) y da origen a la lesión aneurismática.

Kamiya y col. ⁽⁴⁹⁾ en estudios de fístulas arteriovenosas demostraron que el incremento de la presión de corte causado por elevaciones en la velocidad de flujo promueve la permeabilidad de proteínas a través del endotelio de la pared arterial. Aumentos moderados de este tipo de estrés inducen hiperplasia de la intima tal como se corrobora en las lesiones del grupo experimental sometido a nefrectomía (fig.16), en tanto que la carga extensa provoca erosión del endotelio y el inicio de la lesión aterosclerótica, como las encontradas en nuestro estudio. Probablemente un exceso inusual de carga hemodinámica sea necesaria para el inicio de la lesión aneurismática, ya que este tipo de lesiones solo se presentaron en el grupo experimental en donde el estrés hemodinámico se reforzó mediante cambio en el ángulo de bifurcación.

Los vasos sanguíneos se exponen a diversas fuerzas inducidas por el flujo pulsátil de la sangre, tales como, presión hidrostática, presión dinámica transmural y tensión de rozamiento (shear stress) inducida por la interfase líquido-sólido. El estrés por rozamiento constituye una fuerza hemodinámica única debido a su alto impacto biológico sobre la pared vascular. El estrés por rozamiento influencia funciones endoteliales en tanto que, la presión intravascular ejerce un impacto mecánico.

La tensión o estrés por rozamiento de la pared es una fuerza dinámica inducida por la fricción de un líquido viscoso que se mueve a través de una superficie de material sólido. Su fuerte influencia biológica en la función vascular depende de su capacidad de regular diversas funciones endoteliales.

El estrés por rozamiento parece estar relacionado de cerca con el desarrollo de varias enfermedades vasculares. Altos niveles de shear stress se han relacionado con la formación de aneurismas cerebrales (48-53). Inversamente, niveles bajos u oscilantes de estrés por rozamiento son factores de riesgo en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en arterias sanas (49).

La célula endotelial es altamente sensible a fluctuaciones del estrés por rozamiento. La tensión por rozamiento induce la formación de óxido nítrico, y todo incremento del shear stress causado por velocidades crecientes del flujo, estimula la vasodilatación en un intento por declinar la velocidad del flujo a rangos normales. Ésta parece ser la manera primaria mediante la cual la vasculatura adapta su diámetro de manera apropiada y de acuerdo con los cambios transitorios del volumen de flujo de la sangre. Sin embargo, la distribución de la tensión por rozamiento en el árbol arterial no es uniforme y trabajos experimentales (49-52) han demostrado que los aneurismas cerebrales se forman en la pared arterial con shear stress localmente incrementado.

Tateshima y cols. (55) mediante estudios in Vitro de velocidad de rozamiento estudiaron la participación que el shear stress tiene en el crecimiento y ruptura de lesiones aneurismáticas. En este estudio encontraron que el estrés por rozamiento de la pared aneurismática cambia durante el ciclo cardíaco en concordancia con las modificaciones del patrón de flujo en la arteria portadora, y que la dirección de la tensión sigue el mismo vector que el flujo intra-aneurismático.

Kataoka y cols. en estudios de microscopia electrónica de aneurismas cerebrales, obtenidos mediante cirugía demostraron que la superficie interna de un aneurisma no roto se encuentra cubierto con las células endoteliales normales. Existe por lo tanto, la posibilidad de que estas células endoteliales reaccionan a la tensión de rozamiento de la pared del aneurisma generando óxido nítrico de la misma manera que éstas reaccionan en una arteria normal, produciendo dilatación localizada y progresión del crecimiento del saco aneurismático.

Por otra parte, el óxido nítrico no solamente es un potente vasodilatador, asimismo, se ha implicado como un participante potencial en la degeneración vascular de la pared. Estudios experimentales indican que el óxido nítrico inducido por estrés de rozamiento disminuye la proliferación y la migración de las células musculares lisas. Es por tanto, posible que el shear stress anormalmente incrementado de manera local, puede acelerar la degeneración de la pared arterial elevando el riesgo de ruptura. Estos hallazgos, en concordancia con nuestros resultados, nos permiten establecer que es posible la inducción del proceso de "remodeling" en arterias previamente sanas, mediante incrementos sustanciales

del shear stress, en donde el incremento del estrés hemodinámico desempeña un papel esencial en la modificación de la estructura histológica de la pared arterial.

Los escasos estudios moleculares que han investigado el desarrollo de aneurismas cerebrales han enfocado a un número restringido de marcadores que han sido estudiados de manera aislada. Muchos genes cuya expresión se encuentra elevada en el tejido aneurismático, se encuentran relacionados con los fenómenos de cicatrización y “remodeling” de la matriz extracelular.

Existe un considerable número de genes cuya expresión diferencial sugiere que los aneurismas intracraneales se encuentran sometidos a una alta tasa de remodeling tisular. El gen de la fibronectina, colágeno tipo III alfa-1, colágeno I alfa-1 y 2, colágeno tipo VI alfa -1 y 2, colágeno IV alfa -1 y elastina son algunos ejemplos de esta sobre-expresión. Por otra parte, numerosos factores que se encuentran involucrados en el recambio de la matriz extracelular, la adhesión y migración celular se encuentran sobre-expresados en el tejido aneurismático, estos genes incluyen a los genes que codifican para el inhibidor de la metaloproteínasa 3, factor del crecimiento del tejido conectivo, lectina que une B-galactosidasa, vinculina, tetraspanina, factor específico osteoblástico y cetepsinas B y D, sin embargo por mucho, el transcrito más abundante en el tejido aneurismático es la fibronectina.

La fibronectina es una glicoproteína dimérica encontrada en la matriz extracelular de una gran variedad de tejidos, y se encuentra involucrada en diversos procesos celulares tales como, la adhesión celular, la migración celular y la reparación. Los altos niveles de expresión de fibronectina en los aneurismas cerebrales son consistentes con numerosos estudios que indican que una desregulación de la fibronectina es resultado de la lesión vascular e hipertensión arterial ⁽⁵⁶⁾. Algunos estudios experimentales en modelos aneurismáticos murinos demuestran que la desorganización de la fibronectina es una característica esencial del tejido aneurismático. Existen también, diferencias dramáticas en los niveles y variedad de expresión de genes de la colágena en el tejido aneurismático. Estas observaciones parecen indicar que un alto nivel de “remodeling” toma lugar en el proceso aneurismático. Consistentemente con esta última idea, un número extenso de otros blancos que se encuentran involucrados en el metabolismo de las fibras colágenas se encuentran sobre-expresados en los aneurismas intracraneales. Estos incluyen Big-h3, un péptido de reconocimiento de superficie celular que es inducible por el factor transformador del crecimiento de tipo B (TGF-B) y contiene sitios de unión a integrinas. Otros marcadores específicos del tejido aneurismático altamente expresados incluyen a la osteonectina; una glicoproteína de adhesión expresada en el endotelio vascular, células musculares lisas y fibroblastos. La osteonectina es conocida por su capacidad de inhibir la adhesión celular endotelial y la proliferación. La osteonectina y su ARNm se encuentran elevados en modelos de daño vascular y se ha sugerido que el “remodeling” de la matriz extracelular depende de la interacción específica de la osteonectina y la colágena tipo I. La proteína denominada hevína la cual se encuentra expresada en células endoteliales y tiene propiedades antiadhesivas, se encuentra altamente relacionada con la osteonectina, y como esta, se encuentra sobre-expresada en los aneurismas intracraneales. Otro notable ARNm específico del tejido aneurismático es el *cdc-rel2a/PNUTL2*, el cual forma parte de la familia de las

proteínas que ligan GTP, denominadas Septinas; las cuales se encuentran relacionadas con la citocinesis, vinculina y las proteínas de adhesión a las plaquetas.

Catepsina B es una proteasa lisosomal involucrada en el catabolismo celular y el proceso de metástasis del cáncer, además de la inflamación crónica de las vías aéreas y las articulaciones; recientemente la catepsina B, se ha implicado en la patogénesis de los aneurismas abdominales.

El hecho de que exista una considerable reacción inmune /inflamatoria en el tejido aneurismático es también un hecho significativo tal como lo demuestran nuestros hallazgos en todos los grupos experimentales.

Los aneurismas intracraneales son sitio de una fuerte respuesta inmune/inflamatoria. Esta se puede corroborar por los altos niveles de de ARNm que codifican para antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad I y II, que incluyen HLA-B44, HLA-C, HLA-B, B-microglobulina, HLA-DP4, HLA-Dw12 y HLA-DR. Los altos niveles de expresión de estos ARNm demuestran una respuesta inmune/inflamatoria que se asocia con la infiltración de células mononucleares y es consistente con la idea de que los aneurismas intracraneales se encuentran sometidos a un proceso de “remodeling” tisular.

Si este remodeling es resultado directo del crecimiento de la lesión aneurismática y su reparación o por el contrario, es secundario a una respuesta inflamatoria primaria, aun no se ha determinado. Como en los estudios de Fukui y cols. ⁽⁵⁸⁾ los aneurismas que se desarrollaron en nuestro modelo presentaron paredes engrosadas con hemorragia antigua y reciente. El endotelio en la interfase arteria-aneurisma se encuentra desorganizado, existe interrupción de la intima y existe deposito subendotelial de material eosinofílico de carácter fibrinoide e infiltración inflamatoria de la pared (fig. 17).

Nuestro resultados permiten postular como Nakatomi un probable mecanismo de inicio y progresión de la lesión aneurismática: (1) El cambio morfológico más temprano consistiría en la fragmentación de la lamina elástica interna, inmediatamente seguida por hiperplasia de toda la capa intima como una probable reacción al daño endotelial. (2) cuando el engrosamiento de la capa intima alcanza cierto nivel umbral, la neovascularización ocurre como parte y en concordancia con la respuesta inflamatoria local de la pared. (3) Los nuevos vasos dentro de la intima causan sangrado intramural perpetuando la reacción inflamatoria, con la cual se remodela la pared arterial y se asegura el crecimiento del saco. Estos pasos representarían las etapas secuenciales de un proceso inflamatorio local que se inicia en respuesta a estrés hemodinámico y el cual conduce al “remodeling” patológico de la pared arterial. Es por lo tanto, posible suponer que la formación aneurismática representa la etapa tardía de un proceso inflamatorio de la pared arterial que conduce a la fatiga local de los diferentes elementos estructurales de dicha pared.

CONCLUSIONES:

Los resultados de nuestro estudio indican que es posible desarrollar un modelo de fatiga estructural de tipo aneurismático de las bifurcaciones vasculares que no requiere lesión directa de la pared. La reproducción de este modelo permitirá en estudios posteriores la posible caracterización biofísica de los mecanismos de desarrollo, crecimiento y ruptura de lesiones aneurismáticas, el estudio histológico de lesiones con similitud a las reportadas en seres humanos y el entrenamiento microquirúrgico.

APENDICES

TABLA1

ANALISIS DE VARIANZA DE LA PRESIÓN ARTERIAL ENTRE LOS GRUPOS

Prueba de homogeneidad de varianzas

diferencia

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
4.432	3	55	.007

Estadísticos de contraste^b

	diferencia
U de Mann-Whitney	.000
W de Wilcoxon	120.000
Z	-4.671
Sig. asintót. (bilateral)	.000
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.000 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: grupo

TABLA 2

ANALISIS DE VARIANZA DE LA FRECUENCIA CARDIACA ENTRE LOS GRUPOS

Prueba de homogeneidad de varianzas

diferenciafrec

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
1.534	3	56	.216

ANOVA

diferenciafrec

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	213729.400	3	71243.133	200.007	.000
Intra-grupos	19947.333	56	356.202		
Total	233676.733	59			

TABLA 3

ANALISIS DE VARIANZA DE LA PRESIÓN DE PULSO ENTRE LOS GRUPOS

Prueba de homogeneidad de varianzas

diferenciapulso

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
.837	3	56	.479

ANOVA

diferenciapulso

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	19266.983	3	6422.328	139.964	.000
Intra-grupos	2569.600	56	45.886		
Total	21836.583	59			

TABLA 4
Tabla de contingencia endotelio * grupo

		Recuento				Total
		control	nefrectomía	grupo modificación del ángulo	nefrectomía + modificación del ángulo	
endotelio	0	14	5	10	0	29
	1	0	9	5	15	29
Total		14	14	15	15	58

SL= Sin lesión histológica
L= Lesión histológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	31.810(a)	3	.000
Razón de verosimilitud	43.060	3	.000
Asociación lineal por lineal	20.637	1	.000
N de casos válidos	58		

a 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada

TABLA 5
Tabla de contingencia Intima * grupo

Recuento

		grupo				Total
		control	nefrectomía	modificación del ángulo	nefrectomía + modificación del ángulo	
Intima	SL	14	5	10	0	29
	L	0	9	5	15	29
	Total	14	14	15	15	58

SL= Sin lesión histológica
L= Lesión histológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	31.810(a)	3	.000
Razón de verosimilitud	43.060	3	.000
Asociación lineal por lineal	20.637	1	.000
N de casos válidos	58		

a 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7.00.

TABLA 6
Tabla de contingencia Media * grupo

Recuento

		grupo			Total	
		control	nefrectomía	modificación del ángulo		nefrectomía + modificación del ángulo
Media	0	14	5	15	1	35
	1	0	9	0	14	23
Total		14	14	15	15	58

SL= Sin lesión histológica
L= Lesión histológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	40.668(a)	3	.000
Razón de verosimilitud	52.307	3	.000
Asociación lineal por lineal	13.988	1	.000
N de casos válidos	58		

a 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.55.

TABLA 7
Tabla de contingencia Adventicia * grupo

Recuento

		grupo				Total
		control	nefrectomía	modificación del ángulo	nefrectomía + modificación del ángulo	
Adventicia	0	14	14	10	1	39
	1	0	0	5	14	19
Total		14	14	15	15	58

SL= Sin lesión histológica
L= Lesión histológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38.630(a)	3	.000
Razón de verosimilitud	46.922	3	.000
Asociación lineal por lineal	32.147	1	.000
N de casos válidos	58		

a 4 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.59.

TABLA 8
Tabla de contingencia Aneurismas * grupo

Recuento

		grupo			Total	
		control	nefrectomía	modificación del ángulo		nefrectomía + modificación del ángulo
Aneurismas	0	14	14	15	6	49
	1	0	0	0	9	9
Total		14	14	15	15	58

SL= Sin lesión histológica
L= Lesión histológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	30.539(a)	3	.000
Razón de verosimilitud	29.873	3	.000
Asociación lineal por lineal	18.006	1	.000
N de casos válidos	58		

a. 4 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.17.

GRAFICO 1

DIFERENCIA DE PRESIÓN ARTERIAL ENTRE LOS GRUPOS

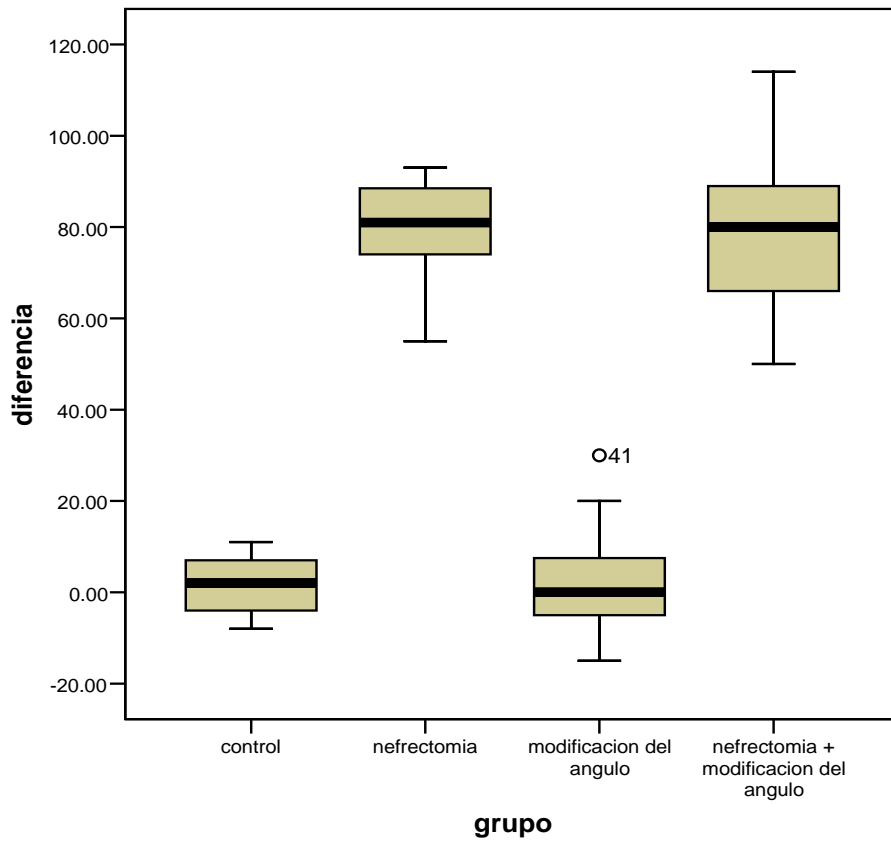


GRAFICO 2

DIFERENCIA DE FRECUENCIA CARDIACA ENTRE LOS GRUPOS

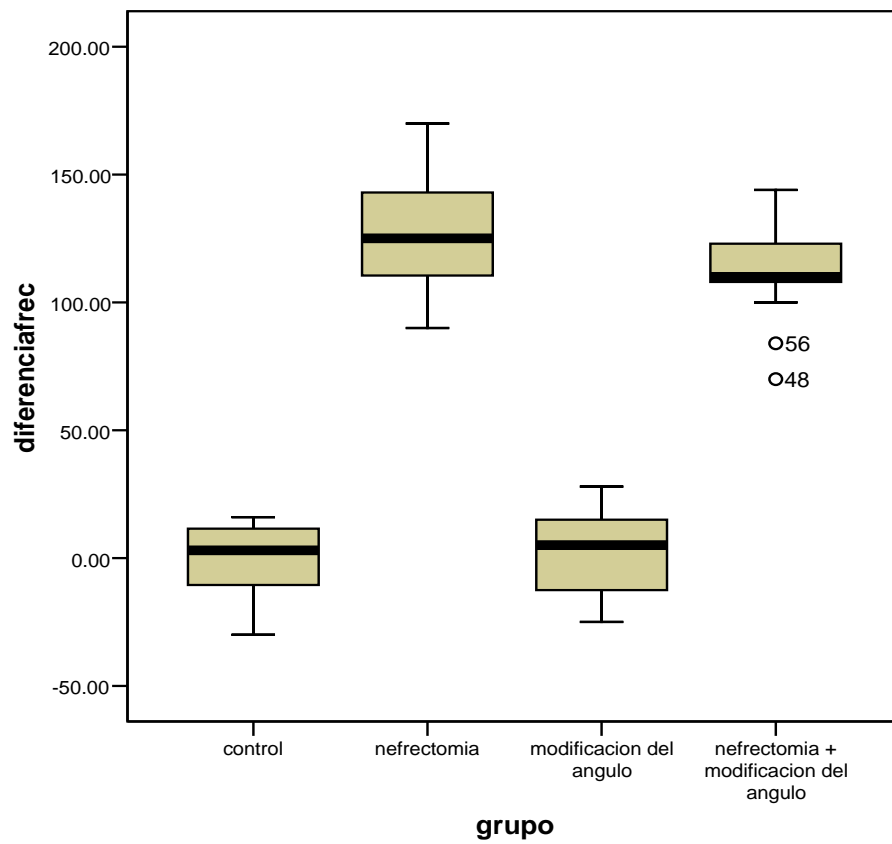


GRAFICO 3 DIFERENCIA DE PRESIÓN DE PULSO ENTRE LOS GRUPOS

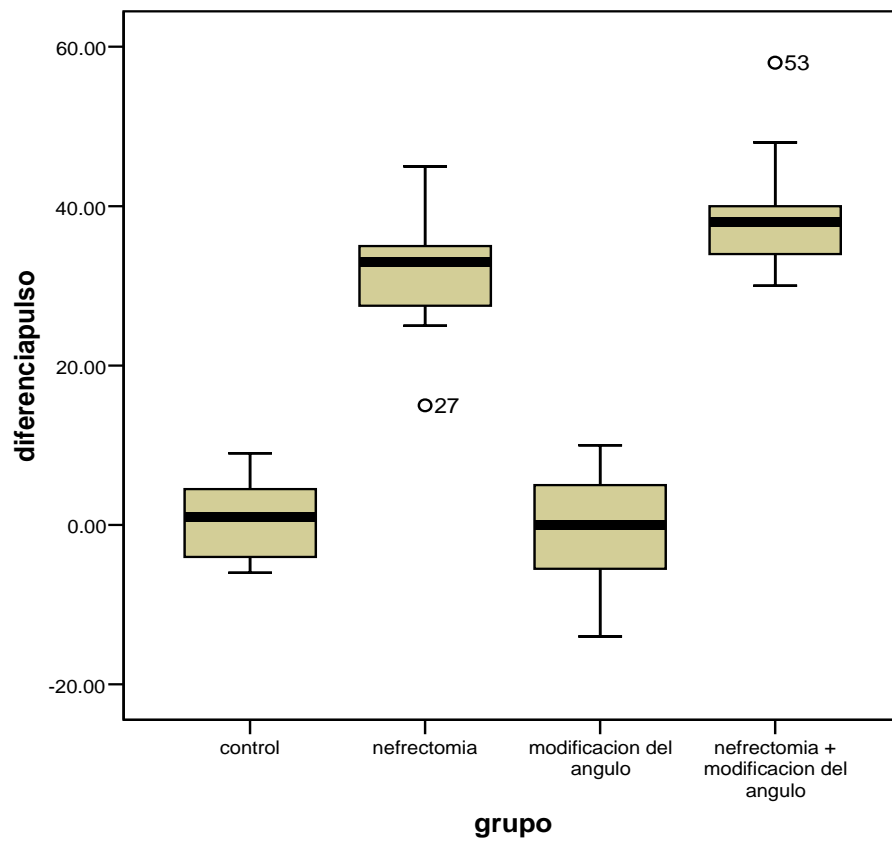
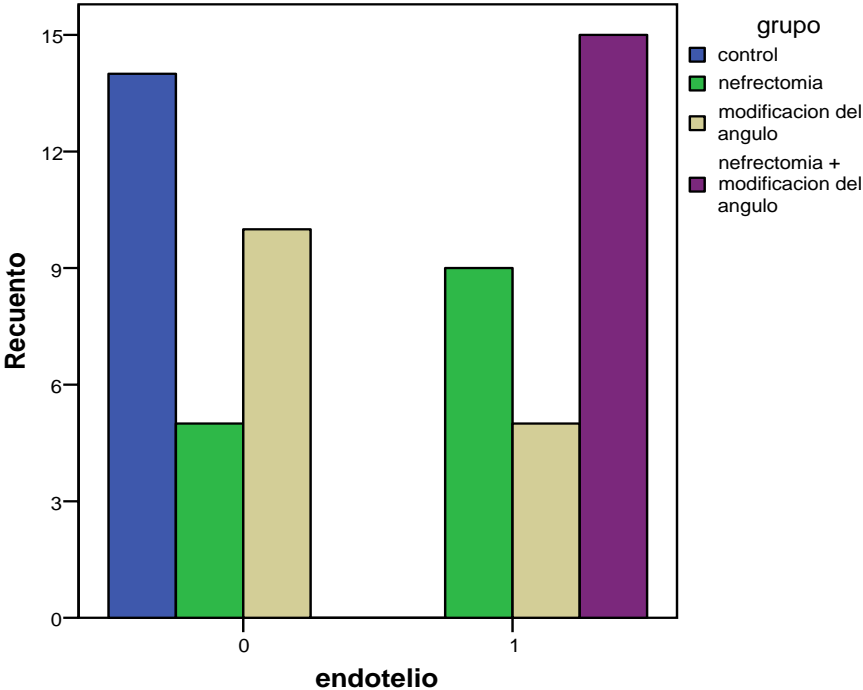


GRAFICO 4 LESION DEL ENDOTELIO ENTRE LOS GRUPOS

Gráfico de barras

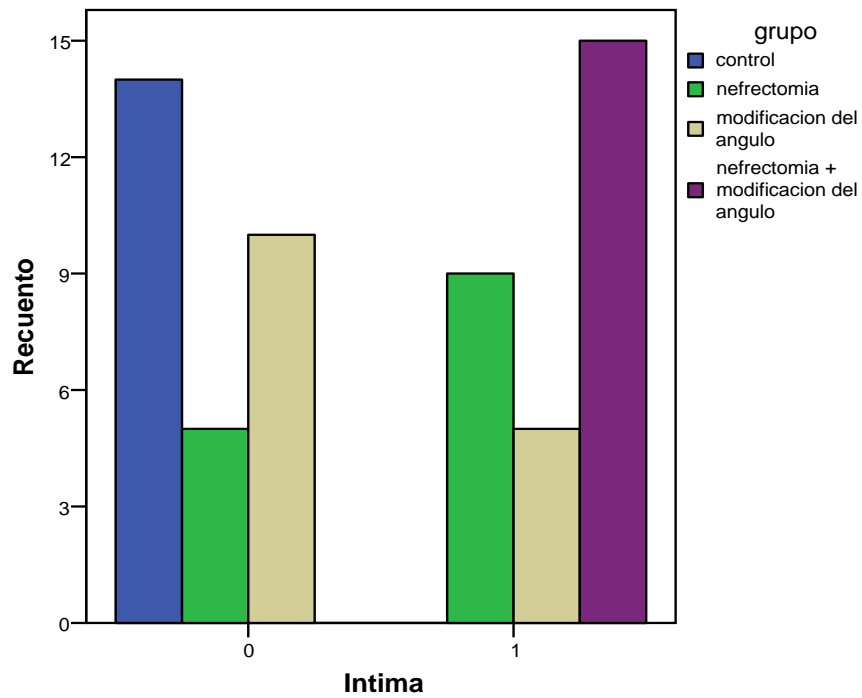


0 = Sin lesiones histológicas
1= Lesiones histológicas

GRAFICO 5

LESION DE LA CAPA ÍNTIMA ENTRE LOS GRUPOS

Gráfico de barras

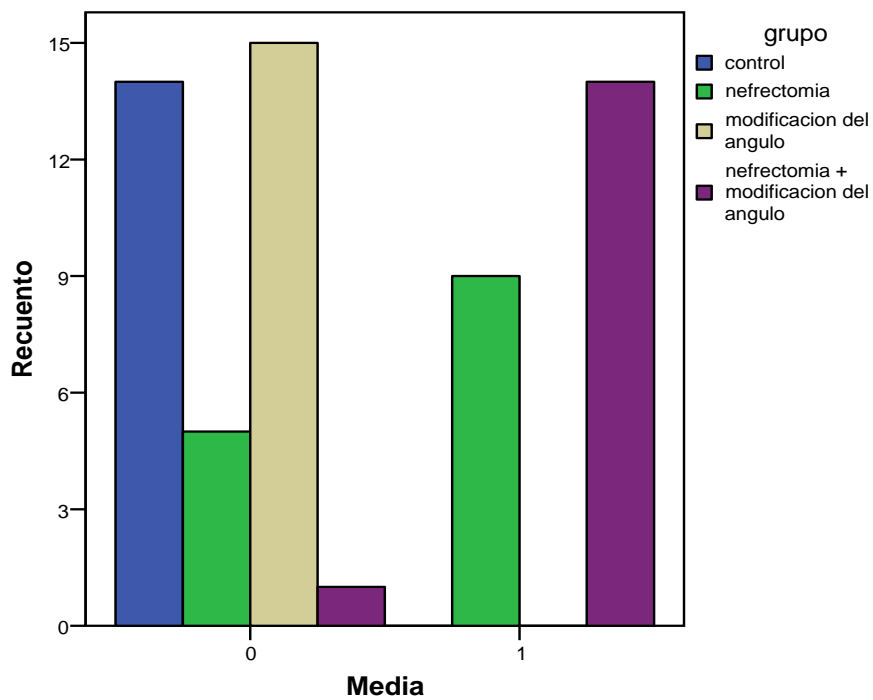


0 = Sin lesiones histológicas
1= Lesiones histológicas

GRAFICO 6

LESION DE LA CAPA MEDIA ENTRE LOS GRUPOS

Gráfico de barras

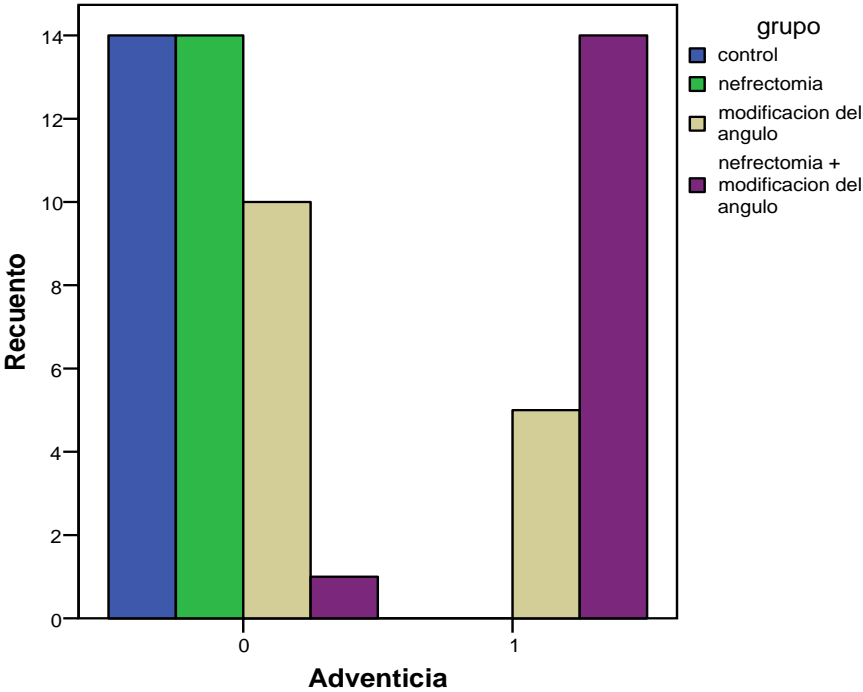


0 = Sin lesiones histológicas
1= Lesiones histológicas

GRAFICO 7

LESION DE LA ADVENTICIA ENTRE LOS GRUPOS

Gráfico de barras

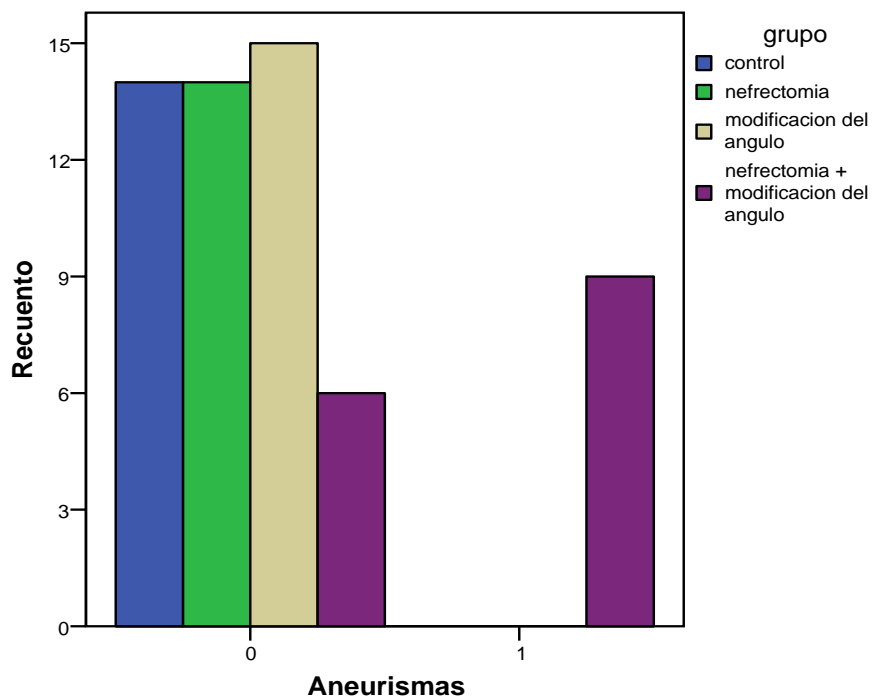


0 = Sin lesiones histológicas
1= Lesiones histológicas

GRAFICOS 8

ANEURISMAS ENTRE LOS GRUPOS

Gráfico de barras



0 = Sin lesiones histológicas
1= Lesiones histológicas

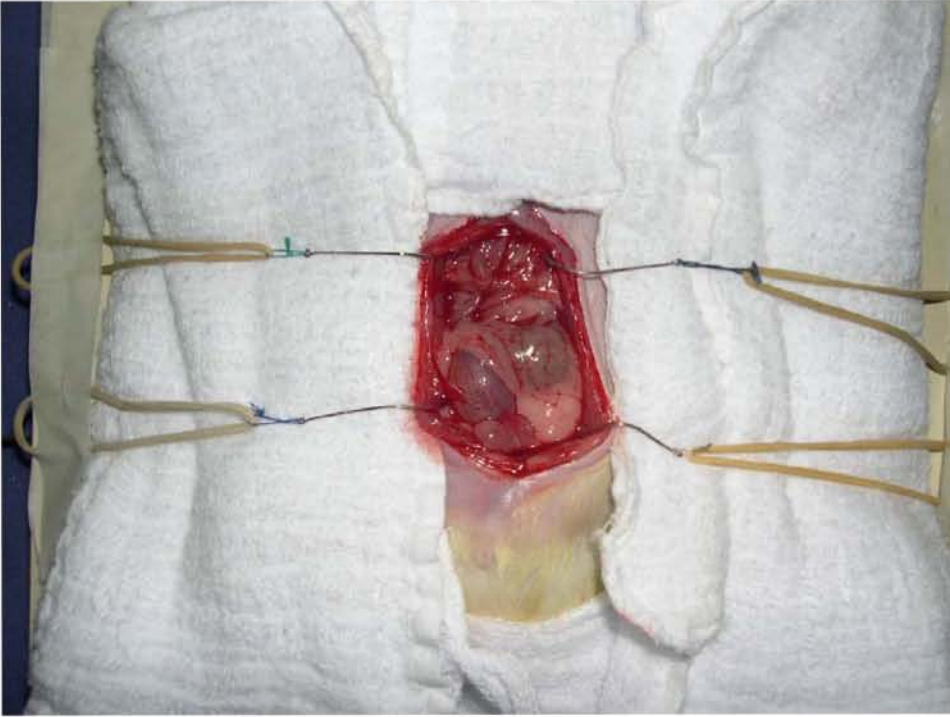


Figura 1.- Laparotomía de línea media

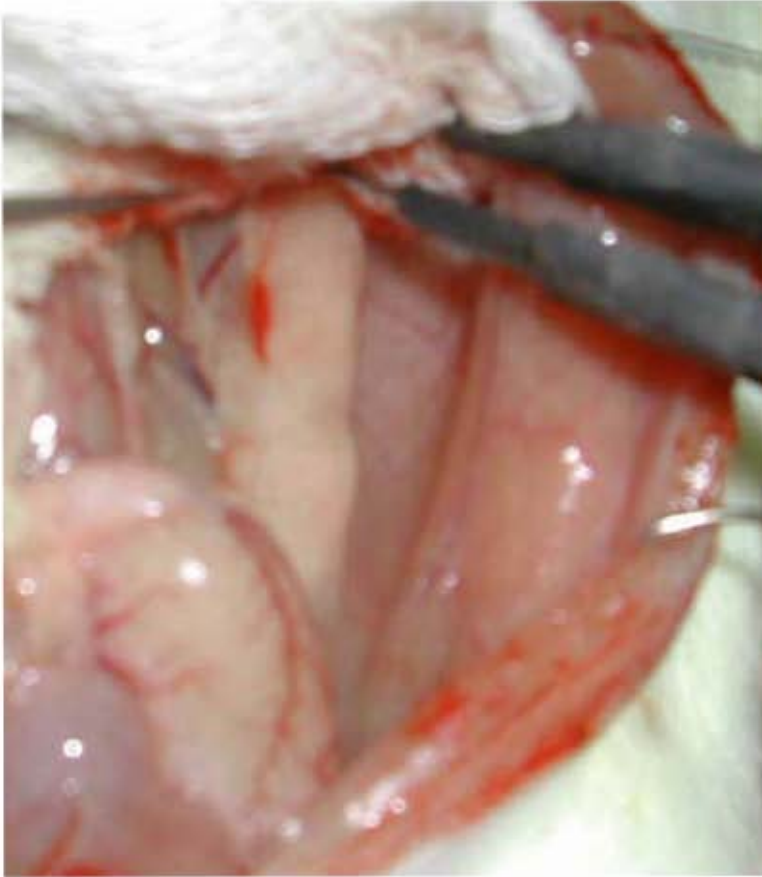


Figura 2. - Fosa renal izquierda posterior a nefrectomía



Figura 3.- Hemi-nefrectomía funcional derecha (el polo inferior presenta datos de isquemia).

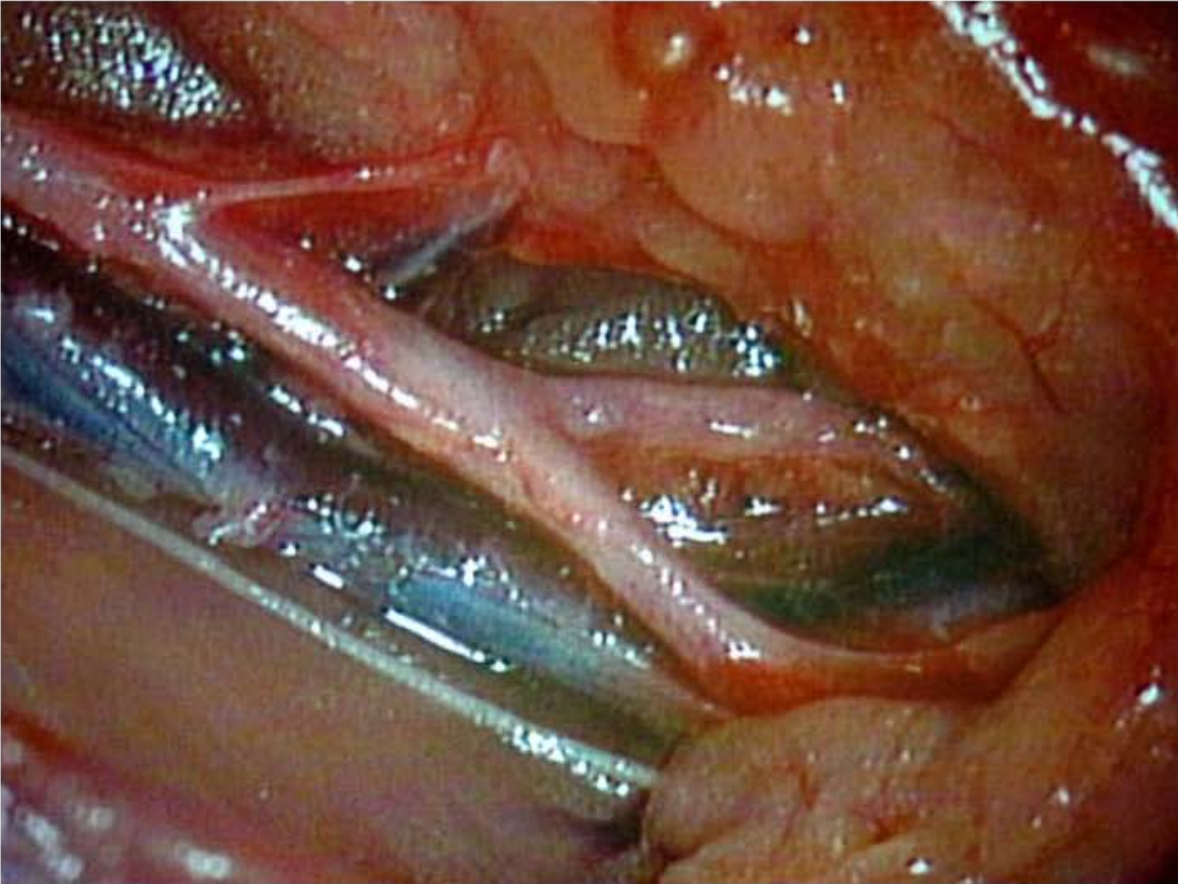


Figura 4.- Apex normal de la bifurcación aórtica.

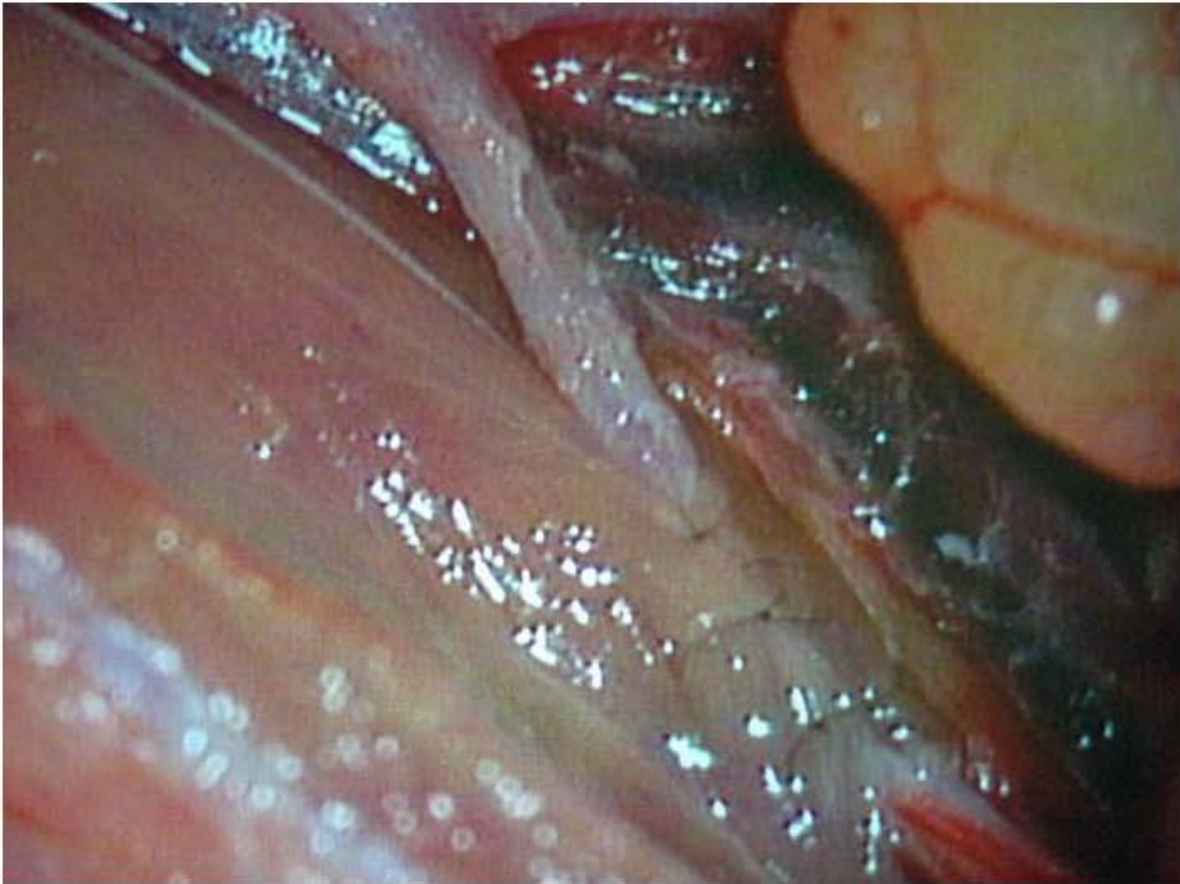


Figura 5.- Arteria iliaca tunelizada en el músculo iliolumbar.

- Resultados:



Figura 6.- Microfotografía transoperatoria (x40) de una lesión aneurismática de la bifurcación aórtica

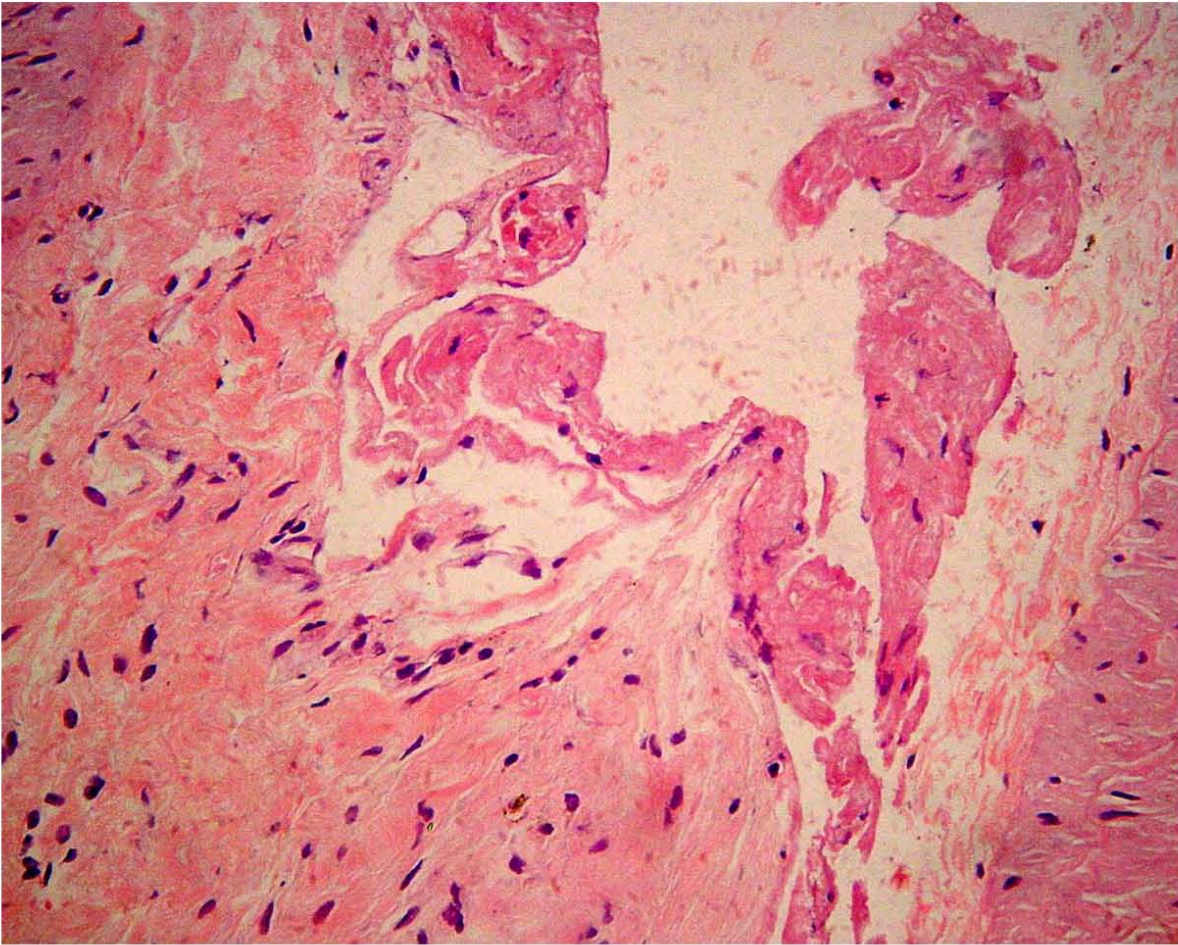


Figura 7.- Microfotografía (H&E x100) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra desorganización y solución de continuidad del endotelio con trombo organizado

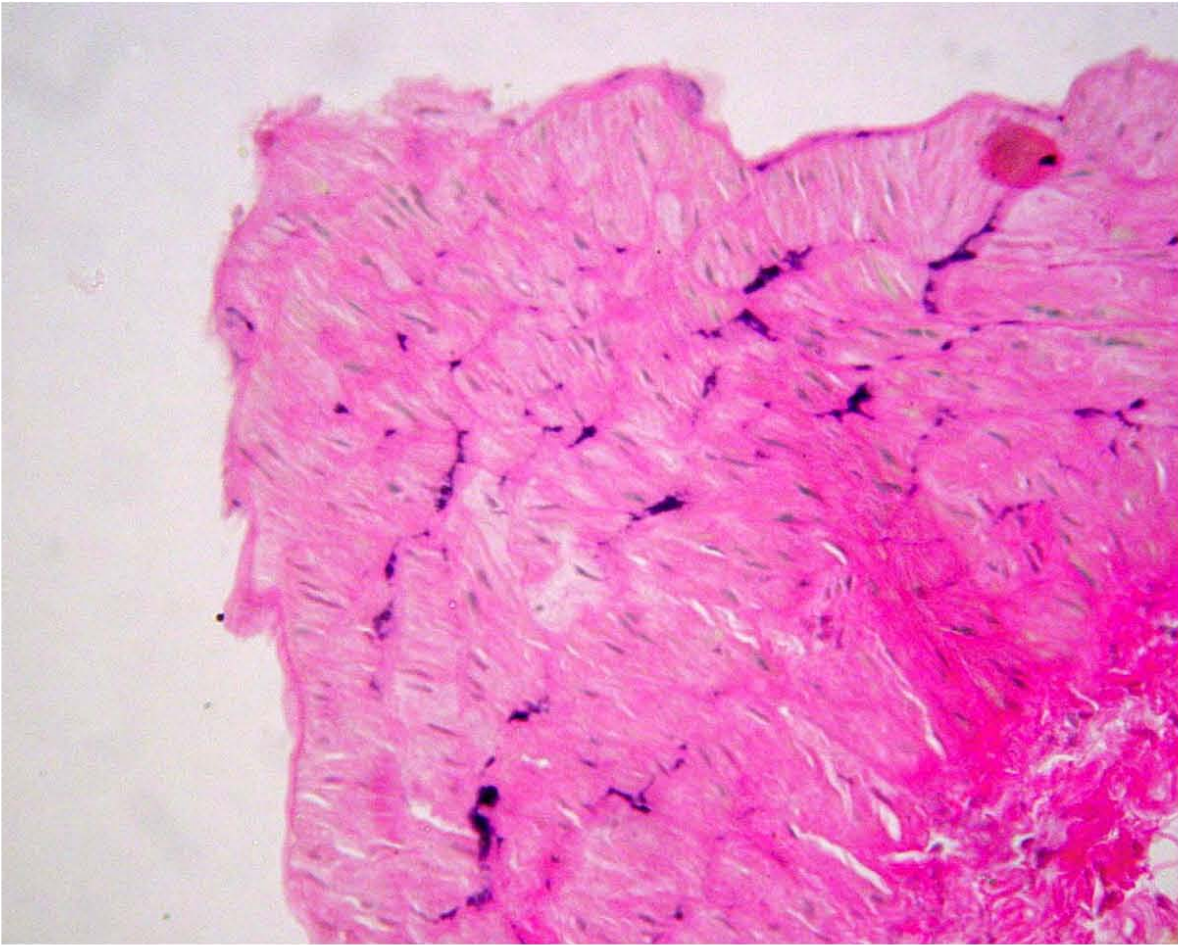


Figura 8.- Microfotografía (Verhoeff x100) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra desorganización y pérdida de la capa de fibras elásticas

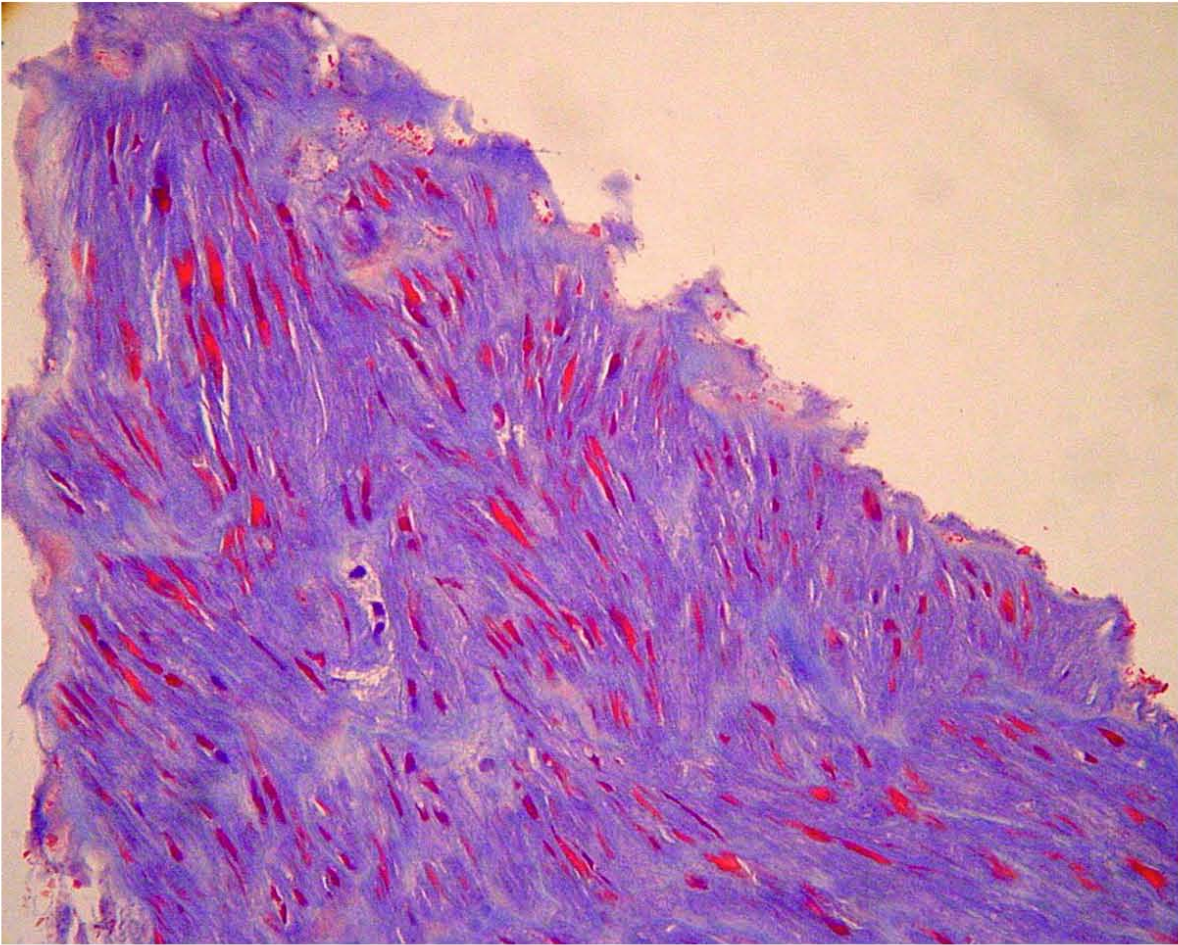


Figura 9.- Microfotografía (Tricromico de Masson x100) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra desorganización, pérdida celular y hialinización de la capa media.

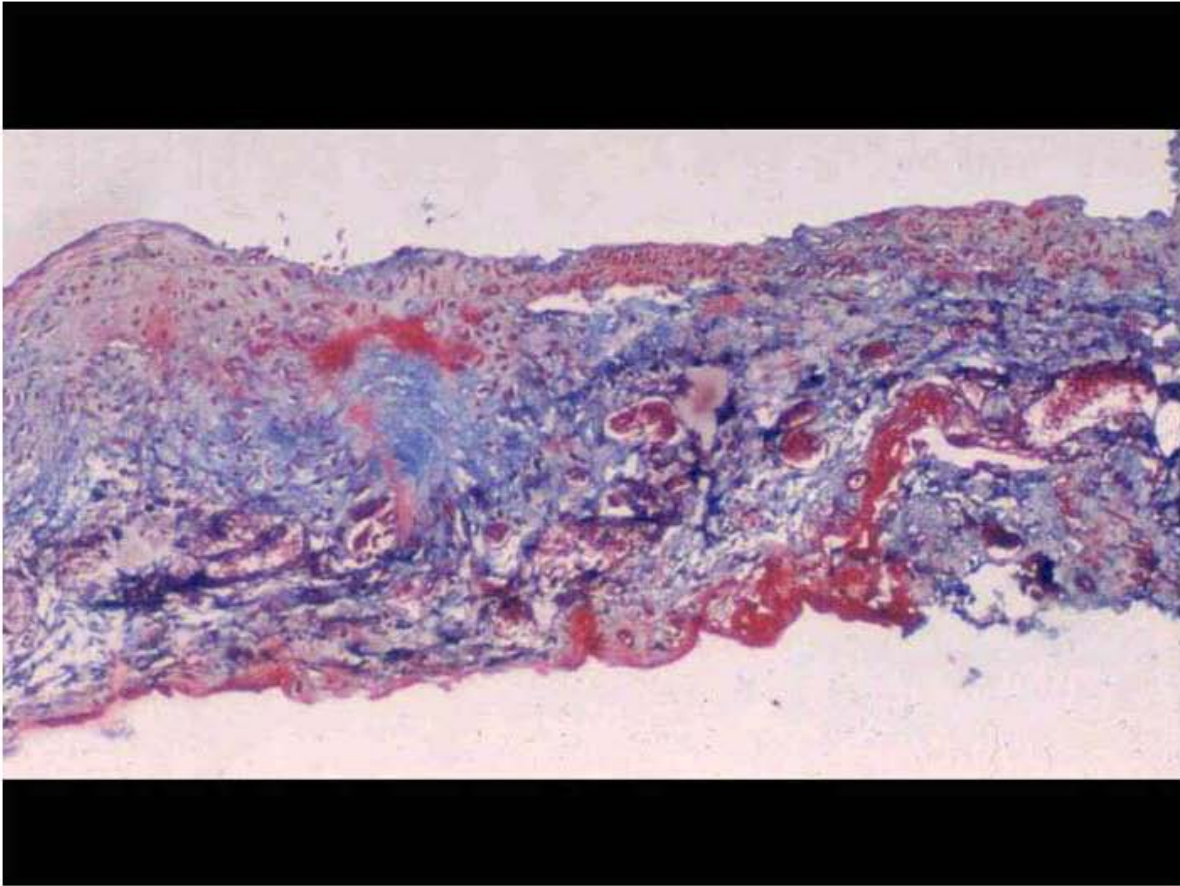


Figura 10.- Microfotografía (Tricrómico de Masson x100) de la pared de una lesión aneurismática del ápex de la bifurcación aórtica que muestra pérdida de la histoarquitectura, fibrosis y neovascularización



Figura 11.- Fotografía de la aorta infrarenal, apex aórtico, arterias ilíacas y arteria caudal, que muestra una lesión aneurismática.

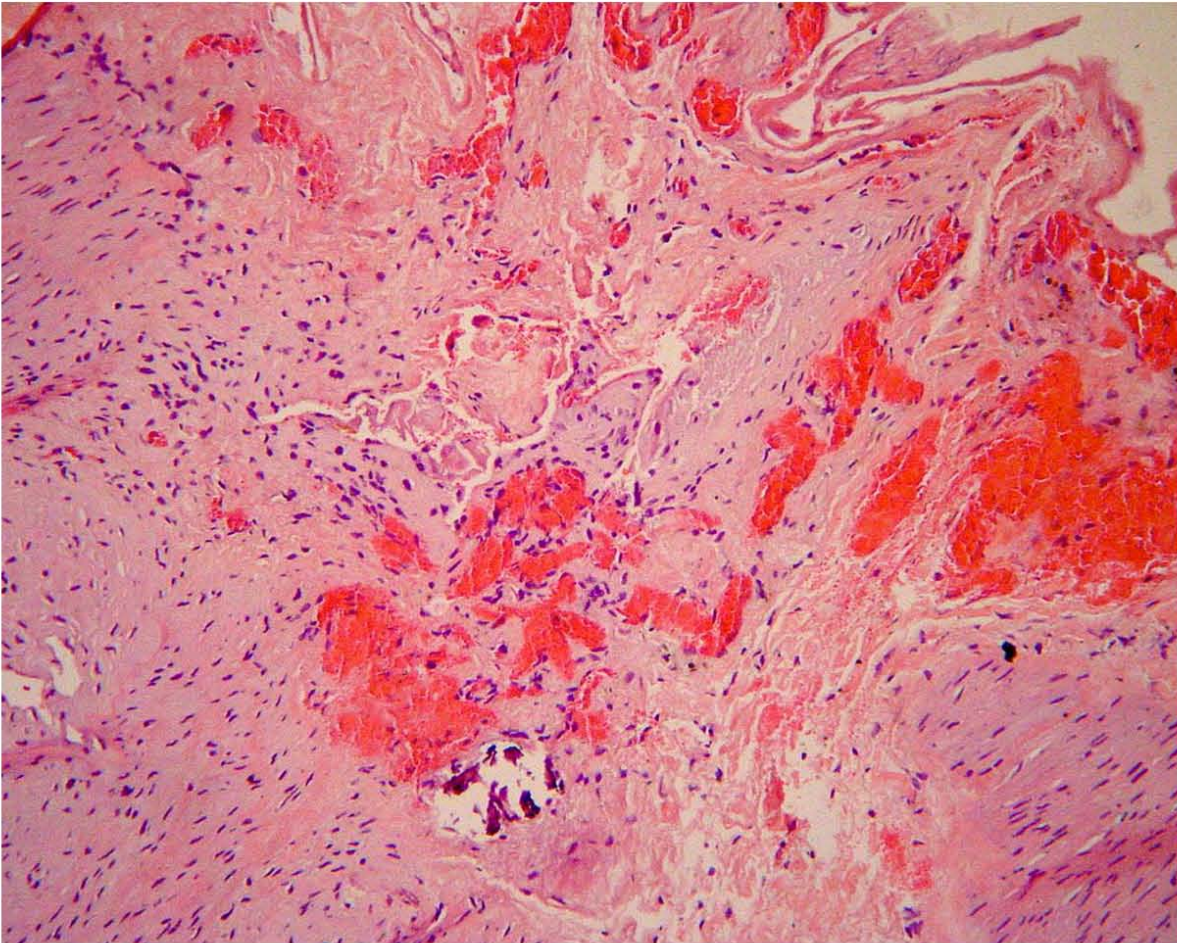


Figura 12.- Microfotografía (H&E x100) de la pared de una lesión aneurismática de la bifurcación aórtica que muestra, pérdida de la histoarquitectura, hiperplasia de la íntima, neovascularización con hemorragia y calcificaciones de la capa media.

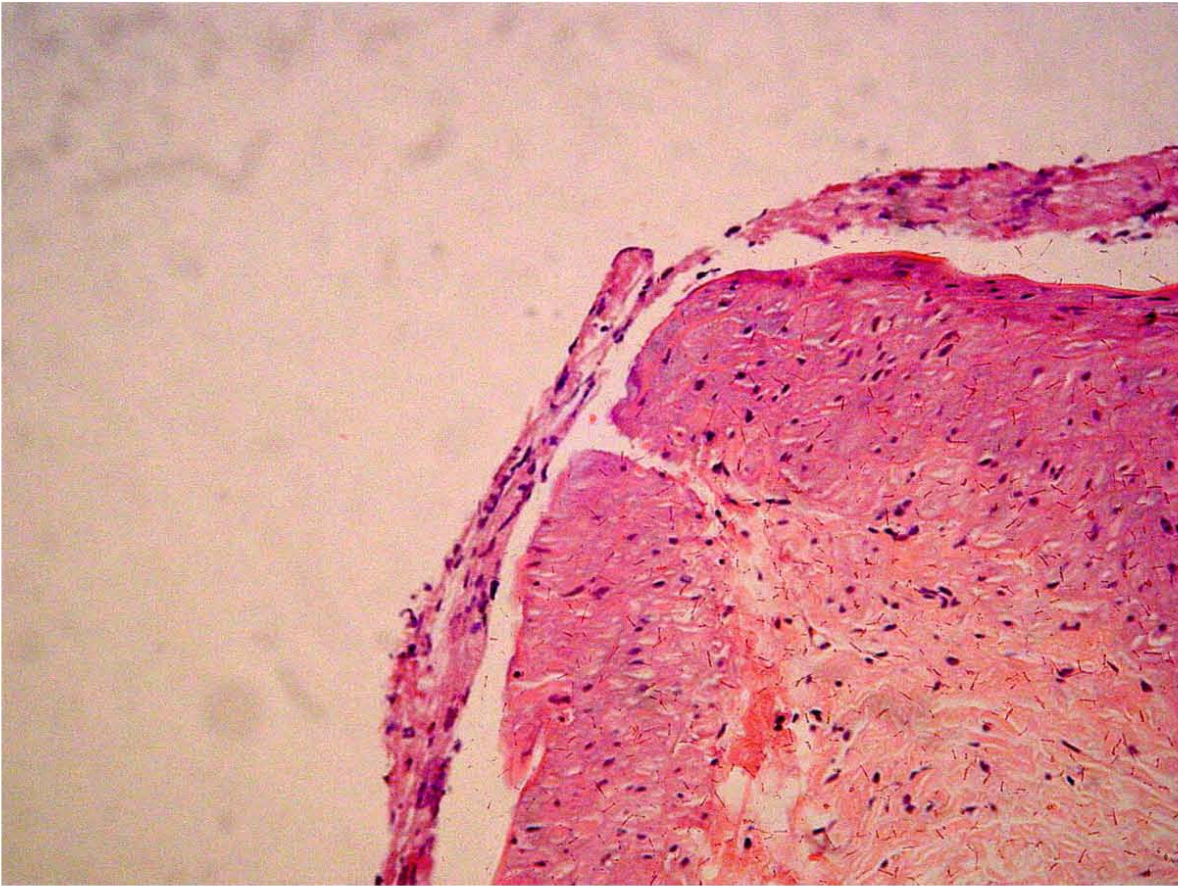


Figura 13.- Microfotografía (H&E x100) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra solución de continuidad del endotelio, trombo organizado y fibrosis de la capa media y adventicia.

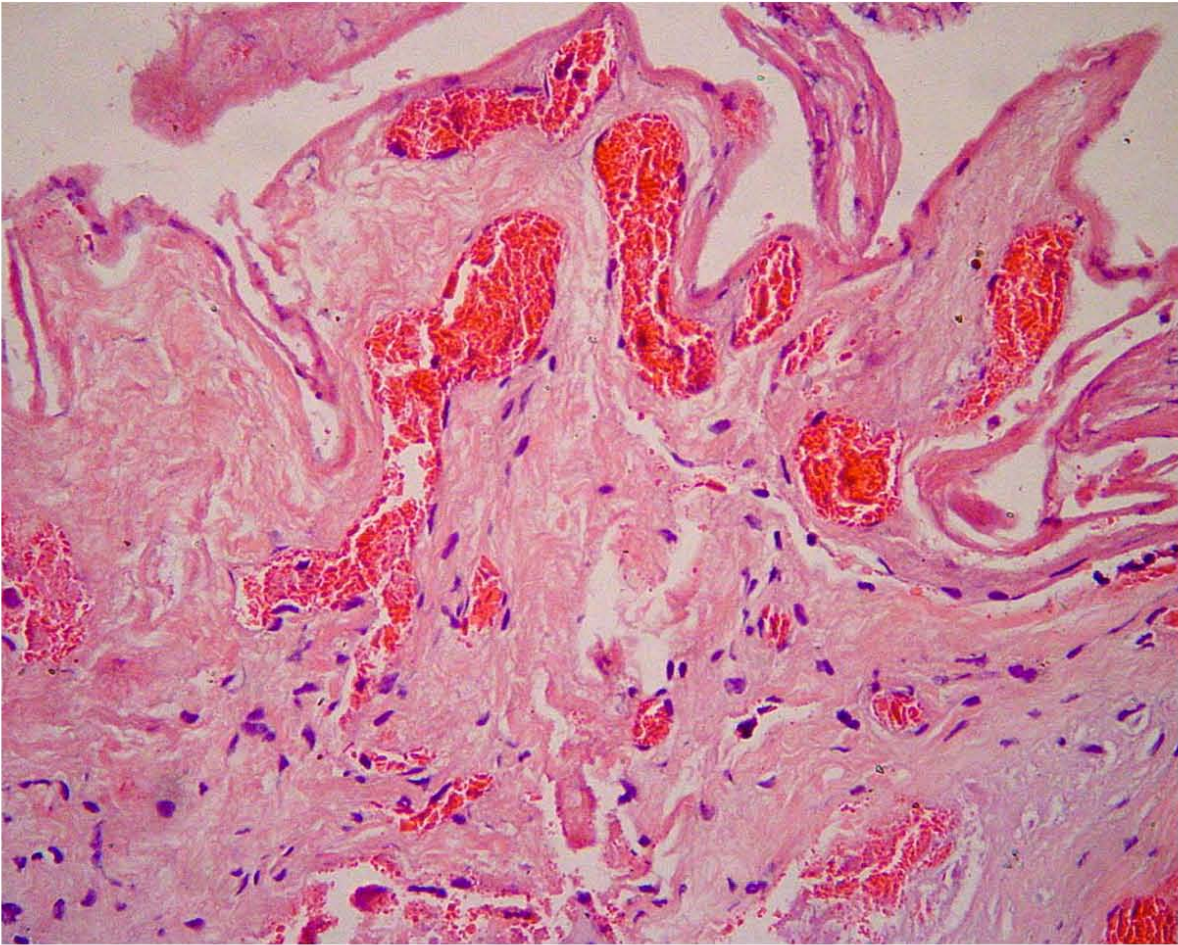


Figura 14.- Microfotografía (H&E x100) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra hiperplasia de la intima, neovascularización y fibrohiyalinosis de la capa media.

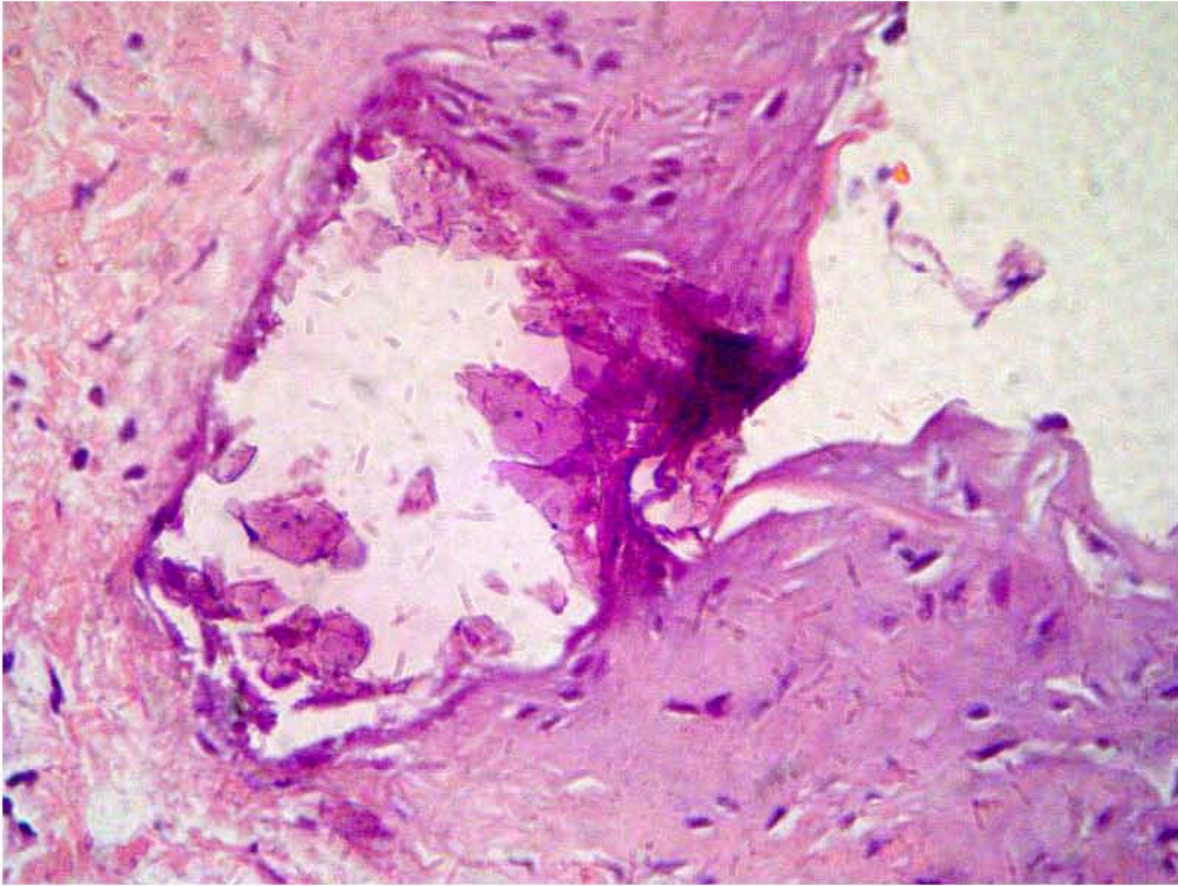


Figura 15.- Microfotografía (H&E x200) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra inclusión en la capa intima y media de una placa cálcica.

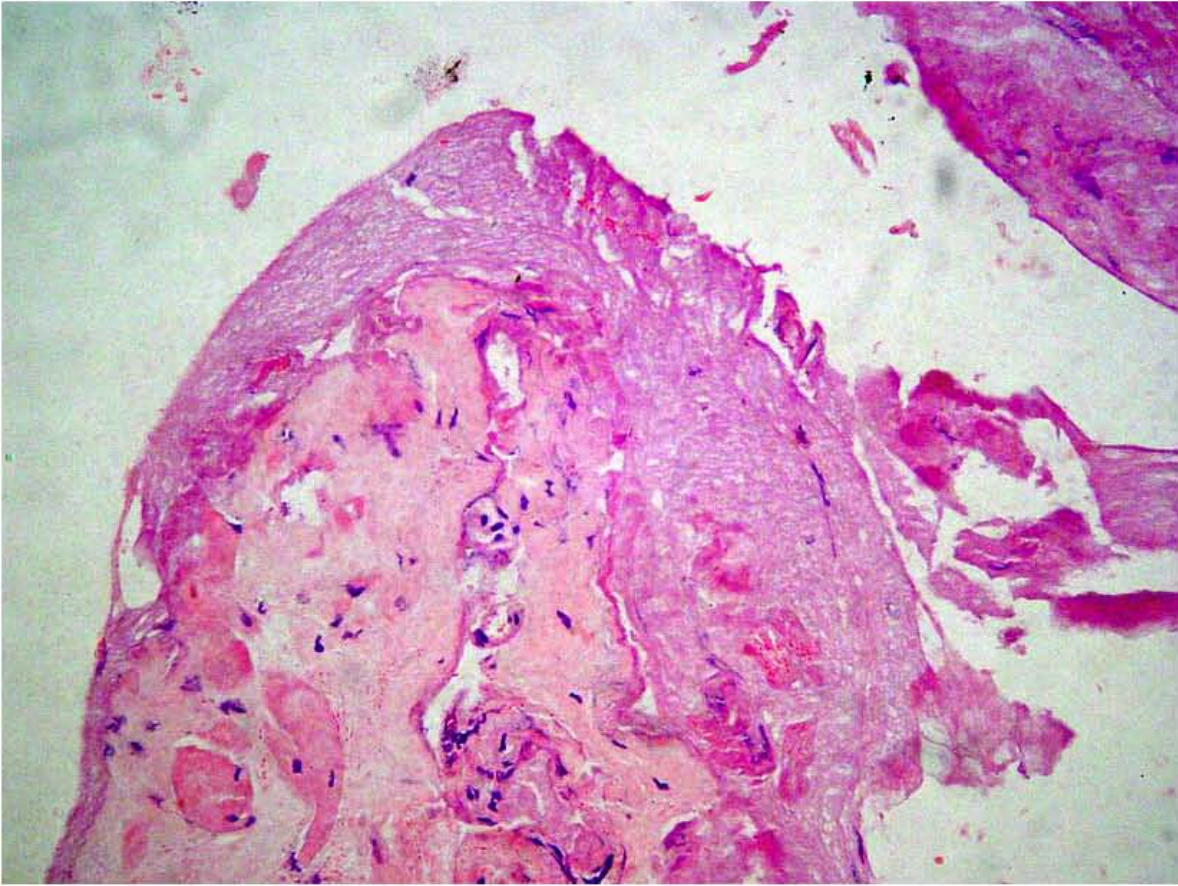


Figura 16.- Microfotografía (H&E x200) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra pérdida de la histoarquitectura con extensa sustitución fibrosa de los elementos normales de la pared arterial.

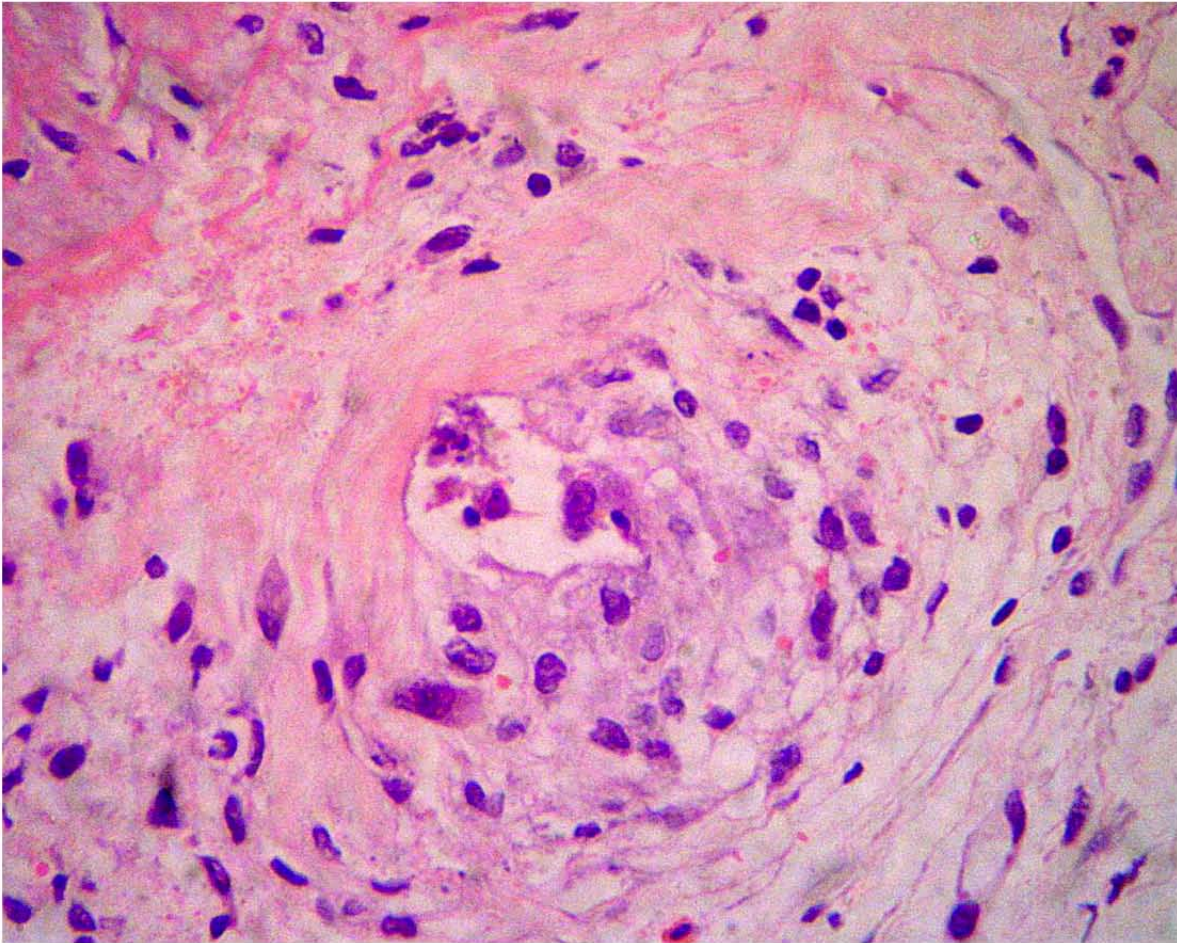


Figura 17.- Microfotografía (H&E x400) del ápex de la bifurcación aórtica que muestra infiltrado inflamatorio mononuclear.

Bibliografia:

- 1.-Bonita R,Thomson S. Subarachnoid hemorrhage: epidemiology, diagnosis, management, and outcome. *Stroke* 1985; 16:591-594
- 2.-Locksley HB, Sahs AI, Sandler R. Report of the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg* 1996;25:219-249
- 3.-Sacco RI, Wolf PA, Bharucha Ne,et al. Subartachnoid and intracerebral hemorrhage : natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham study. *Neurology* 1984 ;34 :847-854
- 4.-Nagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1990;34:361-365
- 5.-Linn FH, Wijdicks EF, Van der Graf Y,et al. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 1994;344:590-593
- 6.-Taylor CL, Yuan Z, Selman WR,et al. Cerebral arterial aneurysms formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg* 1995;83:812-818
- 7.-Walker AE, Robin M, Weinfeld FD: The national survey of stroke. clinical findings. *Stroke* 1981;(suppl) 1:13-44
- 8.-Wiebers DO, Whisnant JP, O'Fallon WM. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1981;304:696-698
- 9.-Linn FH II,Rinkel Gj, Algra A,et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage. role of region, year, and rate of computed tomography: a metanalysis. *Stroke* 1996;27:625-6299.
- 10.-McCormick WF,Acosta-Rua Gj. The size of intracranial saccular aneurysms: an autopsy study. *J Neurosurg* 1970;33:422-427
- 11.-Ter Berg HW, Dippel DW,Limburg M,et al. Familial intracranial aneurysms. *Stroke* 1992 ;23 :1024-1030
- 12.-Simpson RK, Contant Cf, Fisher DK,et al. Epidemiological characteristics of subarachnoid hemorrhage in an urban population. *J.Clin Epidemiol* 1991;44:641-648
- 13.-Kassel Nf, Torner JC. Aneurysmal Bleeding: A Preliminary Report From the Cooperative Aneurysms Study. *Neurosurgery*.1983;4:418-426
- 14.-Asari S, Ohmoto T. Natural history and risk factors of unruptured intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:205-214
- 15.-Chapman Ab, Rubenstein D, Hughes R,et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992;327:916-920
- 16.-George B, Mourier KL, Gelber F,et al. Vascular abnormalities in the neck associated with intracranial aneurysms. *Neurosurg* 1989;24:499-508
- 17.-Harreman F, Nathal E, Yasui N,et al. Intracranial aneurysms in Moya-Moya disease. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:329-336
- 18.-Doberstein C, Martin NA. Cerebral blood flow in the neurosurgery. in Youmas JR(ed):*Neurological Surgery*, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia.1996 pp 519-569
- 19.-Nornes H. Cerebral arterial flow dynamics during aneurysmal hemorrhage. *Acta Neurochir* 1978;41:39-48
- 20.-Kassell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurg* 1983;12:291-297
- 21.-Yasargil MG. *Microneurosurgery*, Vol 2. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984
- 22.-Stehbens WE. Etiology of the intracranial berry aneurysms. *J.Neurosurg* 1989;70:823-831
- 23.-Ferguson G.The pathogenesis on intracranial saccular aneurysms. *Anesthesiol Clin* 1982;20:19-24
- 24.-Kim C, Kikuchi H, Hashimoto N, et al. Angiographic study of induced cerebral aneurysms in primates. *Neurosurg* 1990;27:715-720
- 25.- Rhoton AL. Aneurysms. *Neurosurg* 2002 51(Suppl 1):121-158
- 27.-Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *A J Physiol (Heart Circ Physiol 8)*239:H14-H21 1980
- 28.-Scanarini M, Mingrino S, Giordano R, Baroni A. Histological and ultrastructural study of intracranial saccular aneurysmal wall. *Acta Neurochir(Wien)* 1978;43:171–182.
- 29.-Katacka K, Taneda M, Asai T, Kinoshita A, Ito M, Kuroda R. Structural fragility and inflammatory response of ruptured cerebral aneurysms: a comparative study between ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* 1999;30:1396–1401.

- 30.-Ostergaard JR, Reske-Nielsen E, Buhl J. Deficiency of reticular fibers in cerebral arteries: on the etiology of saccular aneurysms in childhood. *Br J Neurosurg* 1989;3:113–115.
- 31.-Hashimoto N, Handa H, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* 1978;10:3-8
- 32.-Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 6ta Ed. México. Interamericana. 1986. pp247-322
- 33.-Ganong WF. Fisiología Médica. 13va Ed. México. Manual Moderno. 1992. pp469-568
- 34.-Ferguson G. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 37:666-677 1972
- 35.-González-Darder JM, Feliu R, Pesudo JV, Borrás JM, Gómez R, Díaz C, Lazaro S. Tratamiento quirúrgico de los aneurismas de la arteria comunicante anterior basado en el estudio de angio-TAC con reconstrucción tridimensional y sin angiografía preoperatorio. *Neurocirugía* 2002; 13:446-454.
- 36.-Kasuya H, Shimuzu T, Nakaya K, Sasahara A, Hori T: Angles between A1 and A2 segments of the anterior cerebral artery visualized by three-dimensional computed tomographic angiography and association of anterior communicating artery aneurysms. *Neurosurgery* 1999;45:89-94
- 37.-Hashimoto N, Handa H, Hazama F.: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part III. *Surg Neurol* 1979;11:299-304
- 38.-Hashimoto N, Handa H, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part IV Cerebral Angiography. *Surg Neurol* 1979;12:419-422
- 39.-Hashimoto N, Handa H, Hazama F.: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part V relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. *Surg Neurol* 1980;13:41-45
- 40.-Nishikawa M, Yonekawa Y, Matsuda I. Experimental aneurysms. *Surg Neurol* 1976;5:15-18
- 41.-Nishikawa M, Smith R, Yonekawa Y. Experimental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1977;7:241-244
- 42.-Suzuki S, Robertson J, White R, Stadlan E, Popoff N. Experimental intracranial aneurysms in rats. a gross and microscopic study. *J Neurosurg* 1980;52:494-500.
- 43.-White J., Sayre G., Whisnant J. Experimental destruction of the media for the production of intracranial arterial aneurysms.
- 44.-Ammirati M, Cozzens J, Eller T, Ciric I, Tarkington J, Rabin E. Technique of experimental aneurysm formation in the rat common carotid artery using the milliwatt carbon dioxide Laser and adventitia patch model. *Neurosurg* 1986;19:732-734
- 45.-Hashimoto N, Kim C, Kikuchi H, Kojima M, Kang Y, Hazama F. Experimental induction of cerebral aneurysms in monkeys. *J Neurosurg* 1987;67:903–905.
- 46.-Nagata I, Handa H, Hashimoto N, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats, part VI: hypertension. *Surg Neurol* 1980;14:477–479.
- 47.-Miskolczi L, Guterman LR, Flaherty JD, Hopkins LN. Saccular aneurysm induction by elastase digestion of the arterial wall: a new animal model. *Neurosurgery* 1998;43:595–601
- 48.-Morimoto M, Miyamoto S, Mizoguchi A, Kume N, Kita T, Hashimoto N. Mouse model of cerebral aneurysm. experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes. *Stroke* 2002;33:1911-1915
- 49.- Kamiya A, Togaza T. Adaptive regulation of Wall Shear Stress to flow Change in the Canine Carotid Artery. *Am J Physiol.* 1980;239(8):14-21
- 50.-
- 51.- Roach MR, Scott S, Ferguson GG: The hemodynamic importance of the geometry of bifurcations in the circle of Willis (glass model studies). *Stroke* 3:255–267, 1972
- 52.- Murray CD: The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries. *J Gen Physiol* 9: 835–841, 1926
53. Ingebrigtsen T, Morgan M, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H. Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101:108–113, 2004
- 54.- Cebal J, Castro M, Appanaboyina S, Putman C, Millan D, Frangi A. Efficient Pipeline for Image-Based Patient-Specific Analysis of Cerebral Aneurysm Hemodynamics: Technique and Sensitivity. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 2005; 24(4):457-467.

- 55.- Tateshima S, Murayama Y, Villablanca J, Morino T, Nombra N, Tanishita K, Viñuela F. In Vitro Measurement of Fluid-Induced Wall Shear Stress in Unruptured Cerebral Aneurysms Harboring Blebs. *Stroke*. 2003;34:187-192.
- 56.- Peters D, Kassam A, Feingold E, Heidrich-O'Hare E, Yonas H, Ferrell R, Brufsky A. Molecular Anatomy of an Intracranial Aneurysm Coordinated Expression of Genes Involved in Wound Healing and Tissue Remodeling. *Stroke*. 2001;32:1036-1042
- 57.- Hoh B, Rabinov J, Pryor J, Ogilvy C. A modified technique for using elastase to create saccular aneurysms in animals that histologically and hemodynamically resemble aneurysms in human. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146: 705–711
- 58.- Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, Shiokawa Y, Nagata K, Kamiyama H, Ueki K, Kirino T. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms. Insight on the mechanism of growth. *Stroke* 2003;31:896-900.
- 58.- Fukui, Negoro Makoto, Keino Hiroomi, Yoshida Jun.: *Experimental Creation of Fusiform Carotid Artery Aneurysms Using Vein Grafts in Rats Experimental Study. Neurosurg.*1998; 43(6):1419-26