



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**“ANÁLISIS PRELIMINAR DE LA CONTRIBUCIÓN DEL TRPV1 EN LA
FORMACIÓN DE ANEURISMAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFAN
Y SU RELACIÓN CON EL ÓXIDO NITRICO Y LA INFLAMACIÓN”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA**

PRESENTADA POR:

DR. ANDRÉS IZAI MARTÍNEZ GUZMÁN

TUTORES

DR. ISRAEL PÉREZ TORRES

INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS “D” SNI- II
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ

INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS “D” SNI-II
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

Ciudad Universitaria, CD. MX, Agosto 2018



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.

A Nancy, Rominna y Maximiliano.

A mis padres y hermanos



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

Dr. Israel Pérez Torres, Investigador en ciencias médicas, Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dra. María Elena Soto López, Investigadora en ciencias médicas, Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"


Dr. Edgar Samuel Ramírez Marroquín, Jefe del Servicio de Cirugía Cardiotórácica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

CERTIFICAN:

Que el Dr. Andrés Izaí Martínez Guzmán, Médico Cirujano, ha realizado bajo su dirección y supervisión la Tesis titulada **"ANÁLISIS PRELIMINAR DE LA CONTRIBUCION DEL TRVP1 EN LA FORMACION DE ANEURISMAS DE PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN Y SU RELACION CON EL OXIDO NITRICO Y LA INFLAMACION"** y que dicho trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica necesarias para ser presentado como Tesis.

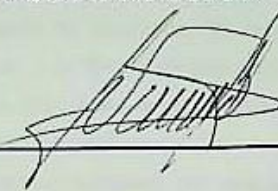
Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en la Ciudad de México a 08 de Agosto del 2018.


DR ISRAEL PÉREZ TORRES

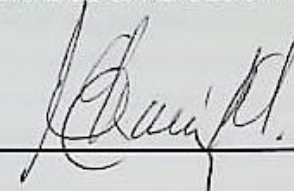

DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ


DR. EDGAR SAMUEL RAMIREZ MARROQUIN

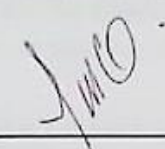
DR. JUAN VERDEJO PARIS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DR. EDGAR SAMUEL RAMIREZ MARROQUIN
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA CARDIACA ADULTOS
ESPECIALIZACION EN CIRUGIA CARDIOTORACICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DRA. C. M. MARIA ELENA SOTO LOPEZ
ASESOR METODOLOGICO Y ESTADISTICO DE TESIS
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MEDICAS D
SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES SNI-II
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DR. C. M. ISRAEL PEREZ TORRES
BIOLOGO MOLECULAR
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS D
SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES SNI-II
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



DEDICATORIAS.

Tras muchos años de esfuerzo y superar algunos imprevistos, mi preparación para llegar a ser cirujano cardiotorácico, finalmente ha concluido. No hubiera sido posible sin el apoyo de muchas personas que han contribuido a mi formación, por ello, no puedo comenzar sin expresar mi más sincero agradecimiento a todas ellas. Aunque son muchos los merecedores de estas palabras iniciales de gratitud, me gustaría destacar a los siguientes:

A Nancy mi esposa, por su eterna paciencia, por pensar siempre en mis necesidades antes que en las suyas y por los muchos días que mi preparación nos ha “robado”. Por su apoyo incondicional, su cariño constante, sus incansables palabras de ánimo, y por haber estado y estar siempre a mi lado. Nunca podré agradecerle lo suficiente, porque sin ella todo esto sería imposible, porque sé que está tras las paredes del hospital. Gracias por apoyarme en todas mis decisiones.

A mis hijos Nancy Rominna y Andrés Maximiliano, porque esta etapa también representa menos minutos de juego con ustedes. Por sus risas, y por tanto afecto y cariño compartido. Por hacerme ver que existe un mundo maravilloso. Y porque son desde su llegada mi motivo y razón para mejorar cada día.

Mi mayor agradecimiento se lo debo a mis padres, Gerardo y Edelmira, a quienes considero partícipes de toda mi formación, por anteponer nuestra preparación (mía y de mis hermanos) a todo lo demás. Por los “viajes” y “comodidades” a los que han renunciado para ofrecernos las mejores oportunidades. Porque me han acompañado siempre y me han enseñado el valor del esfuerzo y del trabajo bien hecho. Por enseñarme tanto día a día, y transmitirme los valores más importantes de esta profesión. En definitiva, porque mis éxitos son sus éxitos. Gracias por todo. Gracias por tanto.

A mis hermanos Gerardo, Osvaldo y a la Beba por su apoyo, y su comprensión. Por su disponibilidad, e inestimable ayuda. Por su cariño y por haber sido y ser siempre un guía para mí.

A los Doctores Israel Pérez Torres y María Elena Soto López, tutores de esta tesis, personas admirables quienes han tenido en este proyecto tanto interés como yo mismo y sobre todo, por su interés en compartir sus conocimientos. Por su constancia, paciencia, profesionalidad, y rigurosidad.

A mis adjuntos durante mi formación como residente en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología, Dr. Samuel Ramirez, Dr. Felipe Santibáñez, Dr. Valentín Herrera, Dr. Mauricio Soule, Dr Humberto Martínez, Dr. Jorge Catrip, Dr. Mario Gómez, Dr. Iván Hernandez, Dr. Alejandro Juárez, Dr. Fernando Lopez Soriano (D.E. P.), y a todo el personal que integra este servicio, por sus enseñanzas diarias.

**“ANALISIS PRELIMINAR DE LA CONTRIBUCION
DEL TRVP1 EN LA FORMACION DE ANEURISMAS
DE PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN Y
SU RELACION CON EL OXIDO NITRICO Y LA
INFLAMACION”**

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

AA	Ácido araquidónico
AG	Ácidos grasos
AGS	Ácidos grasos saturados
AO	Ácido Oleico
ARA II	Antagonistas del receptor de la angiotensina II (Siglas en inglés)
AVA	Area valvular aórtica
BH4	Tetrahidrobiopterina
CEC	Circulación extracorpórea.
COX	Ciclooxigenasa
EACTS	Asociación Europea de Cirujanos Cardio-torácicos (Siglas en inglés)
eNOS	Oxido Nítrico Sintetasa endotelial
ERO	Especies reactivas de oxígeno
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (Siglas en inglés)
FBN-1	Proteína fibrilina-1
GC	Guanilato Ciclasa
GMP	Monofosfato de guanina
GTP	Nucleótido trifosfato de guanina
HTA	Hipertensión arterial
IECAS	Inhibidores del enzima convertidora de angiotensina
IFN- γ	Interferón gamma
IL	Interleucina
iNOS	Oxido Nitrico Sintetasa inducible

LDL	Lipoproteína de baja densidad (Siglas en inglés)
LPO	lipoperoxidación
MMP	Metaloproteasas
MUFA	AG monoinsaturado (Siglas en inglés)
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
ON	Oxido Nítrico
OR	Odds ratio
oxLDL	Lipoproteína de baja densidad oxidada
RM	Resonancia magnética
ROS	Especies de oxígeno reactivo
PUFA	AG poliinsaturado (Siglas en inglés)
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SLD	Síndrome de Loeys-Dietz
SM	Síndrome de Marfan.
SON	Sintasa de óxido nítrico
SONe	Sintasa de óxido nítrico endotelial
TGBFR	Factor de crecimiento transformador beta
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TRP	Potencial Receptor Transitorio
TRPV1	Potencial Receptor Transitorio Vaniloide Tipo 1
TXA2	Tromboxano A2
VCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular-1
VSMC	Células de músculo liso vascular

INDICE

1. RESUMEN	10
2. MARCO TEORICO	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
4. JUSATIFICACION	25
5. PREGUENTA DE INVESTIGACION	26
6. OBJETIVOS	26
7. HIPOTESIS	26
8. METODOLOGIA	27
8.1. Características del estudio	27
8.2. Diseño general del estudio	27
8.3. Población de estudio	27
8.4. Criterios de inclusión	27
8.5. Criterios de exclusión	28
8.6. Criterios de eliminación	28
8.7. Universo de Estudio	29
8.8. Recolección de datos	29
9. ANALISIS ESTADISTICO	52
10. VARIABLES	53
11. RESULTADOS	54
12. DISCUSION	66
13. CONCLUSIONES	69
14. REFERENCIAS	70
15. ANEXOS	77

1. RESUMEN

Introducción.

El síndrome de Marfan (SM), es un padecimiento con trastorno del tejido conectivo, con afección del gen que codifica a la proteína fibrilina-1 (FBN-1), lo cual se asocia con deformidad y disfunción de las fibras elásticas que conlleva a daño en la estructura aortica. Diversos mecanismos participan en el daño aórtico. Recientemente receptores de membrana de canal iónico como el Potencial receptor Transitorio Vaniloide Tipo 1 (TRPV1) han sido propuestos con gran significancia en la participan de la función vascular arteriolar. En la actualidad se desconoce la participación de estos receptores en el proceso de dilatación aortica en pacientes con SM. A la fecha se ha demostrado en el daño aórtico de estos pacientes, que existe interacción de un proceso inflamatorio, a través de la participación de la vía del ácido araquidónico, con interleucinas, ácidos grasos y disfunción del estrés oxidante.

Objetivo.

Determinar moléculas de adhesión celular y vascular (ICAM, VCAM) $TNF\alpha$ óxido nítrico inducible y del receptor TRVP1 en el tejido aórtico de pacientes con SM.

Metodología.

Estudio observacional prospectivo y preliminar de una cohorte de pacientes con Síndrome de Marfan, de cualquier edad y género los cuales cumplieron criterios de Ghent y que fueron llevados a cirugía cardiorácica. Se excluyeron sujetos con comorbilidades asociadas, tabaquismo y otros padecimientos similares al síndrome de Marfan. El tejido fue obtenido en solución salina y guardado en nitrógeno y posteriormente almacenado a $-70^{\circ}C$. La recuperación antigénica fue con buffer de citratos, se incubó con los anticuerpos

primarios monoclonales. Los cortes histológicos fueron analizados mediante un microscopio de luz marca Olympus BX51 equipada con una cámara digital CoolSNAP-Pro de 9 megapíxeles y se realizó la densitofotometría de las imágenes con el software SigmaScan Pro 5.5. Se obtuvo consentimiento informado y los resultados fueron analizados con software SPSS versión 19 y Zigma Plot.

Resultados. Se analizaron un total de 13 pacientes, 7 pacientes con SM y 6 controles. El área de inmuno marcaje para ICAM mostro una tendencia a incrementarse en SM sin diferencia estadística. Se demostró en SM vs control: incremento de iNOS ($p=0.05$), disminución de eNOS ($p=0.04$) y no hubo diferencias en la densitofotometría marcada contra TNF α aunque se observo una tendencia a incrementarse en los pacientes con SM. El área de inmuno marcaje contra TRVP1 presentó incremento con diferencia significativa entre los pacientes con SM vs control ($p=0.03$). VCAM y PCR no presentaron diferencia significativa entre los sujetos control y los pacientes con SM y PCR solo muestra una tendencia al incremento en SM. Se encontró además que la concentración de HDL esta disminuida en el plasma de pacientes con SM vs control ($p=0.02$)

Conclusión. En la formación del aneurisma aórtico de pacientes con síndrome de Marfan, hay mecanismos múltiples que participan. Hay sobre expresión del TRVP1 lo cual está asociado a incremento de la iNOS y disminución de eNOS, disminución significativa de HDL y tendencia al incremento de moléculas de adhesión celular y vascular.

2.- MARCO TEORICO:

El síndrome de Marfan (SM), es un padecimiento con trastorno del tejido conectivo, de causa genética con carácter autosómico dominante, en donde se ha demostrado que hay afección del gen que codifica a la proteína fibrilina-1 (FBN-1), lo cual se asocia con deformidad y disfunción de las fibras elásticas, que finalmente dan como resultado afección de la estructura, micro disección y degeneración de la capa media a nivel de la aorta.⁽¹⁾ La incidencia es de 2 a 3 por cada 10,000 individuos y en un 25% de los pacientes presentan una mutación de novo.⁽²⁾ en una minoría se han reconocido que presentan mutaciones en el receptor tipo 1 y 2 de factor de crecimiento transformador beta (TGFR), lo cual también tienen condición autosómica dominante con gran penetración variable.⁽³⁾ El SM es una enfermedad genética pleiotrópica que afecta principalmente al sistema cardiovascular con involucro al mismo tiempo en otros órganos como el ocular, el musculo esquelético con gran variabilidad y complejidad clínica. El daño en fibras elásticas conlleva a variaciones estructurales en el vaso arterial en donde hay heterogeneidad inherente a su contenido, grosor y composición celular, donde se ha encontrado que hay disfunción endotelial y evolución progresiva del daño debida a la participación de varios mecanismos, dentro de los cuales la inflamación y estrés oxidante juegan un papel importante en esa transformación anatómica y funcional.⁽⁴⁾

En el SM la enfermedad de la aorta ascendente es la más común, se manifiesta por dilatación aneurismática, insuficiencia de la válvula aórtica y disección aórtica, lo cual se ha asociado con la principal causa de morbilidad y mortalidad. La dilatación de la aorta se encuentra en aproximadamente 50% de los pacientes pediátricos y entre 60% y 80% de los adultos, y en estos se asocia con insuficiencia de la válvula aórtica. Los factores que están implicados en la hemodinamia vascular y que conllevan a progresión en la dilatación y/o disección aórtica han sido estudiados en modelos animales de ratones homocigotos con la mutación mgR (los cuales producen solo un cuarto de niveles de

FBN1 que los ratones normales), y esto ha mostrado que exhiben alteraciones mecánicas en dirección axial (aumento en el estrés parietal) de las carótidas, lo cual es secundario a cambios estructurales vasculares para compensar la elasticidad perdida y así mantener la homeostasis hemodinámica intravascular.⁽⁵⁾ Sin embargo, este mecanismo compensatorio es temporal, ya que a medida que progresa la patología también lo hace la dilatación aórtica. En los estudios en humanos se han utilizado índices de elasticidad y sincronía de las paredes de las carótidas con el ciclo cardiaco y en pacientes con SM se ha visto que presentan mayor dilatación en arterias carótidas, retraso en la expansión y de sincronía durante la sístole versus sujetos sanos, para lo cual se ha propuesto que el exceso en la señalización de factor transformador beta puede condicionar como resultado final, disrupción de las fibras elásticas, sin embargo, estos cambios son deletéreos y a largo plazo.

Otros mecanismos implicados en el daño aórtico son la acumulación de estrés oxidante y disfunción endotelial, dentro del cual es conocido que en condiciones normales el endotelio mantiene el balance entre la vasodilatación y la vasoconstricción, inhibición y estimulación en la proliferación y migración de las células de músculo liso, trombo génesis y la fibrinólisis. Por lo tanto si hay desbalance ocurre disfunción endotelial en donde un signo temprano de aterosclerosis es la disminución en la producción o disminución en la actividad de óxido nítrico (ON),⁽⁶⁾ el cual se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por la sintasa de óxido nítrico (SON, que puede ser endotelial, inducible o neuronal), esta última está localizada en caveolas (invaginaciones en la membrana celular). La proteína caveolina-1 se une a la calmodulina para inhibir la actividad de la SONE; la unión de Ca^{2+} a la calmodulina (esta unión es indispensable para permitir la transferencia de electrones de las flavinas al grupo hem) desplaza la caveolina-1, activando la SONE y posterior producción de ON y un metabolito llamado L-citrulina (el cual también funciona como sustrato para la formación de L-arginina). Los cofactores tetrahidrobiopterina (BH4) y

nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), también están involucrados en la producción de ON. Posteriormente el ON se difunde a las células de músculo liso y causa activación de la guanilato ciclasa, incrementando el guanosín monofosfato cíclico, lo que genera relajación de dichas células.^(6,7) Por otro lado la concentración intracelular del ON es el resultado de la suma del gas producido en la célula y el que se produce por otras células vecinas difundido de forma paracrina. El ON una vez dentro de la célula, tiene varios blancos moleculares: El primero y más importante es la porción de hem de la guanilato ciclasa soluble o inactiva, que es transformada para adoptar la forma activada que hidroliza el GTP para formar GMPc. Este nucleótido cíclico activa varias cinasas donadoras de fósforo, que modulan la acción de varias proteínas citosólicas y canales transmembrana, cuando el sustrato de la síntesis de ON, la L-arginina, es insuficiente, la transferencia de electrones se desvía al O_2 y se forman aniones superóxidos (O_2^-) y H_2O_2 que son especies de oxígeno libre, altamente reactivas (ROS) y lesivas para la membrana celular. La sintasa de ON endotelial (SONe, codificada por el gen SON3) a diferencia de otras sintasas, se expresa de forma constitutiva, es decir, sin que las células que la producen tengan que ser activadas por citocinas. Por ello la SONe es la sintasa que realiza las funciones normales de endotelio. El estrés parietal generado por el flujo intravascular aumenta la expresión de SONe, así como también la acetilcolina, serotonina, trombina y bradisinina. Sin embargo la SONe puede ser modificada por factores extra constitutivos, tales como: el estiramiento, la compresión pulsátil, el rozamiento del endotelio y otras deformaciones que puede sufrir el endotelio vascular, aunque también se han descrito modificaciones en la formación de la SONe debidas a algunas citocinas. El concepto de que el flujo regula el tono vascular fue descrito en 1933 por Schretzenmayer, a diferencia de los aspectos puramente bioquímicos o moleculares las relaciones entre la mecánica de fluidos y la biología vascular entrelazan conceptos hemodinámicos y metabólicos que requieren para el abordaje de estudio un equipo multidisciplinario.

Existen respuestas iónicas y los cambios del flujo que producen aumento de la expresión de la SONE y de ON, como un mecanismo vascular auto regulador. Los mecanismos precisos de percepción vascular y de tracción hemodinámica bioquímica no han sido totalmente descubiertos. Sin embargo, el reconocimiento de la existencia de canales iónicos activados por estiramiento y los estimulados por rozamiento, han dado más solidez a la hipótesis de que las fuerzas mecánicas producen señales iónicas y eléctricas intracelulares mediante la activación de sensores situados en la membrana y en el citoesqueleto de las células del endotelio. El endotelio se expone a dos fuerzas hemodinámicas importantes la presión transmural y el flujo sanguíneo, las cuales generan dos fenómenos tensores: el estrés perpendicular biaxial y la fuerza de rozamiento. En el último caso, cuando existe una buena velocidad de flujo, las células se orientan en el sentido de la dirección de la corriente y adoptan una forma elipsoidal disminuyendo la fuerza de rozamiento. Esto genera cambios en la pared vascular, misma que es necesaria para que el endotelio contribuya a la adecuación entre estructura y función. Parece que es necesaria una cierta fuerza de rozamiento, no solo para que las células tengan orientación y forma adecuada, sino también para que el endotelio exprese sustancias vasodilatadoras, moléculas de adhesión antiaterogénicas y factores antiproliferativos y antitrombóticos. No se ha establecido totalmente el vínculo exacto entre las fuerzas tensora y la expresión de moléculas por el núcleo de las células endoteliales. Se han supuesto varios segundos mensajeros, que son excitados después de que una señal biomecánica en el exterior de la célula da lugar a un fenómeno de transcripción y a la síntesis de las moléculas proteínicas. Junto a la ya comentada función vasodilatadora, la SONE, ejerce acciones biológicas destinadas a evitar la adhesión de los receptores de superficie plaquetario como las integrinas de la pared vascular y la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial. Asimismo, (este ON disminuye el efecto de la activación endotelial, así como la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1).

La acción del ON también inhibe la movilización y reproducción de los miocitos y las células menos diferenciadas, conocidas como células miointimas con fenotipo secretor. Esta acción se traduce como disminución de la proliferación cicatrizal secundaria a diferentes clases de lesiones endoteliales, desde la causada por la dislipidemia hasta la que se observa después del inflado intraluminal de balón, en condiciones experimentales y en condiciones clínicas, por ejemplo, después de la angioplastia transluminal coronaria. Varios estudios en pacientes con aterosclerosis han demostrado que el deterioro en la función endotelial se produce no solo en los vasos coronarios, sino que también ocurre en la circulación periférica, lo que sugiere que la disfunción endotelial es un proceso generalizado sistémico. Existe gran evidencia que hay degradación acelerada del ON por ROS que incluyen al anión superóxido, el cual favorece que haya reducción en la proporción de biodisponibilidad de ON asimismo en este proceso, participan LDL oxidadas y cuando hay disminución de los mecanismos antioxidantes. El O_2^- puede directamente inactivar ON por reactivarse muy rápidamente para formar peroxinitritos ($NO_3^- NO_2^-$).^(8,9) En modelos experimentales de enfermedad vascular, la producción de O_2^- está involucrada en la reducida bioactividad de ON y con la presencia de disfunción endotelial. En los vasos sanguíneos humanos la producción incrementada de superóxido ha sido relacionada con deterioro del vaso relajación mediada por ON.⁽¹⁰⁾ Por otro lado es bien conocido que diversos tipos de mutaciones en el gen de la fibrilina-1 tienen gran impacto a nivel sistémico y esto también está implicado en el equilibrio endotelial ya que la fibrilina-1 ayuda a transferir la carga hemodinámica y a orientar las fibras en dirección del estrés parietal, lo que sugiere que la microfibrilla actúa de manera protectora para prevenir que la elastina se sobredistienda,⁽⁵⁾ lo cual impacta sobre la elasticidad de las arterias, y se ve reflejado en la vasodilatación mediada por flujo cuyos mecanismos no han sido del todo resueltos. Sin embargo, se ha propuesto que mediante la activación de canales de potasio en las células endoteliales genera hiperpolarización lo que incrementa

la entrada de calcio Ca^+ a las células. Esto activa la SONE y de manera subsecuente la generación de ON.¹¹ Chung y colaboradores en otro estudio determinaron que en ratones con SM la fosforilación de la serina de SONE en la pared de la aorta torácica, se encuentra disminuida y conlleva a disfunción endotelial y concluyeron que estaba dado por la disminución en la producción de ON y por regulación a la baja de la vía Akt/SONe,^(12,13) por lo que la vasodilatación en el síndrome de Marfan no solo se ve afectada por la disminución en la producción de ON. También Chung determinó que las vías de la cicloxigenasa en los ratones con síndrome de Marfan están comprometidas. Diminución en la producción de tromboxano alfa 2 por una pobre expresión de cicloxigenasa tipo 1 y un aumento en la expresión de cicloxigenasa 2 lo que llevo a un aumento en la producción de prostaglandina I2; lo anterior se vio relacionado a disminución a la contracción de la aorta torácica de estos ratones. Este desequilibrio en la producción de vasodilatador y vasoconstrictor, compromete la estructura y función de la aorta torácica.

El estrés oxidante está definitivamente implicado en la disfunción endotelial, ya que las especies reactivas de oxígeno impiden la señalización del Ca^+ lo cual lleva a una reducción en la vasoconstricción.⁽¹⁴⁾ También en este padecimiento ha sido demostrado que la capacidad antioxidante esta disminuida y la lipoperoxidación (LPO) incrementada. Soto y colaboradores en el tejido aórtico de una cohorte de pacientes con síndrome de Marfan que fueron llevados a cirugía cardior torácica, encontraron actividad elevada de SON y niveles aumentado de SONi, niveles más bajos de SON endotelial fosforilada. En este estudio el incremento de SONi fue asociado a niveles elevados de ácido oleico, lo que sugiere fuerte correlación etiológica sobre los niveles elevados de SONi; además que la producción de ON en pacientes con síndrome de Marfan proviene de esta enzima SON inducible. Además, los metabolitos de ON (citrulina y $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) se encontraron elevados. Por lo anterior se demostró que el exceso en la producción de ON vía SONi aumenta el

daño celular oxidativo vía peroxinitritos, lo que convierte a esta vía inflamatoria una de las principales en la formación de aneurismas en esta patología.⁽¹⁵⁾

En la formación de aneurismas con o sin disección hay también niveles alterados de interleucinas, lo que refleja otro mecanismo involucrado dentro de la etiología, además de los factores genéticos. La interleucina 6 (IL 6) promueve el crecimiento y activación de monocitos, por diferentes vías de activación (JAK, STAT3, etc.), además es parte importante en la formación de aneurismas inducidos por angiotensina II. Con base a lo anterior, Ju encontró que en ratones con deficiencia de IL 6 preservaron de manera parcial la estructura de la matriz extracelular reduciendo la expresión de metaloproteinasa 9, por lo que se retrasó la progresión en la dilatación de la aorta ascendente. Los autores sugieren que la IL 6 está involucrada en el remodelamiento patológico de la pared aortica,⁽¹⁶⁾ y se han visto niveles elevados de IL 6 en la adventicia del sitio de disección de aneurismas humanos.⁽¹⁷⁾ La IL 4 en endotelio vascular, está relacionada con regulación a la alta de la expresión de IL 6 y la generación de ROS2.⁽¹⁸⁾ Por lo anterior la IL 6 es considerada como una de las mediadoras más importantes en la fisiopatología inflamatoria de la enfermedad aortica.

Otra de las interleucinas pro inflamatorias importantes implicadas en la formación de aneurismas es la IL 1 β . Jonhston y colaboradores encontraron que en modelos de ratón los que no expresaron esta interleucina, tenían disminución en la progresión del aneurisma, disminución de citosinas inflamatorias y la expresión de metaloproteinasa 9. Concluyeron que esta interleucina es un objetivo potencial para el tratamiento de los aneurismas de la aorta torácica,⁽¹⁹⁾ además de que existe una regulación al alta de citosinas inflamatorias, TNF α e IFN γ , hay una regulación a la baja de citosinas antiinflamatorias en la enfermedad aortica. Kadoglou y colaboradores investigaron la asociación entre los niveles de IL 10, IL 6, osteopontina y osteoprotegerina, en pacientes

con aneurismas de la aorta abdominal. Encontraron que los niveles de IL 10 son significativamente disminuidos en comparación con el grupo control.⁽²⁰⁾

En Cuanto a la formación de aneurismas en pacientes con SM, se sabe que el gen de FBN-1 está relacionado con una glicoproteína estructural para las microfibrillas extracelulares que se asocian con el funcionamiento e integridad de las fibras elásticas. Mutaciones en este gen conlleven a anomalías en la formación y la integridad de las fibras elásticas en el SM y esto causa debilidad de la pared aórtica y da como resultado la dilatación y ruptura accidental del vaso y por ende llevar a disfunción endotelial.⁽²¹⁾ También ocurren cambios irreversibles en la elasticidad que alteran el estiramiento y pueden ser indicativos de la ruptura de los enlaces físicos entre las células musculares lisas y las fibras elásticas.⁽²¹⁾

Por otro lado en estudios recientes de nuestro equipo de trabajo se encontró que la concentración de ácido Oleico (AO) se encuentra incrementado en sujetos con SM,⁽¹⁵⁾ y este hallazgo es interesante debido a que en estudios in vitro y en vivo se ha demostrado que el AO puede modular una cantidad de funciones tales como la liberación de citosinas, apoptosis, necrosis y estrés oxidante,⁽²²⁾ además de que juega un papel importante en la patogénesis de disfunción endotelial y aterosclerosis.⁽²³⁾ La alta proporción de AO es atribuida generalmente al resultado de la actividad de la desaturasa de Δ -9. La desaturación de los ácidos grasos (AG) es un importante factor en la regulación de proteínas integrales de la membrana y puede jugar un papel importante en estos padecimientos.⁽²⁴⁾ Ya que las desaturasas son enzimas clave en la biosíntesis del AG monoinsaturado (MUFA) (siglas en inglés) y del AG poliinsaturado (PUFA) (siglas en inglés) porque contribuyen al control de los trastornos de estructura de AG dependientes de la membrana.⁽²⁵⁾ Además, AG desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria en las células endoteliales. Son componentes fundamentales de los fosfolípidos que forman la bicapa lipídica de la membrana celular. Tienen una función

reguladora importante, como precursores de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos que participan en la regulación y el control de muchos procesos vitales, incluida la respuesta inflamatoria.⁽²⁶⁾

También se ha descrito que en SM hay un desequilibrio en la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂) y prostaciclina, metabolitos del ácido araquidónico (AA) producidos a través de las vías de las ciclooxigenasas (COX-1 y 2). Este desequilibrio podría comprometer la función vasomotora de la aorta torácica; sin embargo, su mecanismo no ha sido claramente establecido.⁽¹³⁾ Las anomalías en el metabolismo de los AG son importantes en la patogénesis de la disfunción de la membrana de la célula endotelial y pueden asociarse con alteraciones en la reactividad vascular.⁽²⁷⁾ Los AG pueden además estimular la producción de óxido nítrico (ON) mediante la activación de NF-κB, y el aumento y de la actividad de iNOS.⁽²⁸⁾ Lo cual puede causar disminución de la expresión de eNOS fosforilada, y todo esto está asociado a la formación de aneurismas. Por lo tanto las alteraciones en los MUFA y ácidos grasos saturados (AGS) pueden reflejarse en los cambios en la composición de la membrana celular endotelial,⁽²⁹⁾ lo cual puede ser uno de los diversos mecanismos implicados en las alteraciones del aneurisma aórtico. Estos cambios pueden interferir con el acceso a los receptores y pueden modificar el transporte de membrana y las actividades enzimáticas.⁽³⁰⁾ Nuestros resultados muestran un aumento en AGS y MUFA en pacientes con SM, y también una alta concentración de AG que puede causar toxicidad como se ha informado en varios tipos de células.⁽³¹⁾ Los cambios en la composición de AG de varios tejidos se pueden atribuir a: a) el tipo de dieta ingerida, b) alteraciones en el metabolismo de AG incluyendo su oxidación, c) incorporación en los fosfolípidos de la membrana o d) a las actividades desaturadas.⁽³²⁾

Actualmente se ha demostrado evidencia de que hay elevación en citosinas inflamatorias y disminución de citosinas antiinflamatorias en la enfermedad aortica, y esto está asociado a disfunción endotelial. Sin embargo es claro que en el daño aórtico la

participación de diversos mecanismos en el daño aórtico, son múltiples y pueden tener una secuencia en el daño por tal motivo es interesante mencionar que de acuerdo a los diversos mecanismos descritos previamente en donde pueden alterarse receptores de membrana recientemente se ha encontrado evidencia de que un receptor conocido como Potencial Receptor Transitorio (TRP) de canales iónicos tiene un papel importante en la biología vascular. En particular, en células de músculo liso vascular (VSMC). Hay avances en ese contexto y recientemente se ha caracterizado la función y expresión arteriolar del Potencial receptor Transitorio Vaniloide Tipo 1 (TRPV1) en modelo de rata representa otro TRP de canal ionico no selectivo con gran significancia en la función vascular, y sugieren que TRPV1 se encuentra en estado sensibilizado en algunas arterias del músculo esquelético (como los aislados del músculo gracilis) y en las arterias coronarias,⁽³³⁾ pero está inhibida en otros vasos sanguíneos. También se sabe que la estimulación TRPV1 tiene efectos divergentes in vivo: puede evocar vasodilatación neurogénica (por ejemplo, en la piel) o constricciones vasculares (por ejemplo, en el músculo esquelético).⁽³⁴⁾ Estos efectos divergentes sugieren que la regulación sistémica de TRPV1 puede ser una herramienta efectiva para regular la distribución de sangre entre Tejidos. Se ha encontrado que en las arterias con inervación neuronal sensorial, pero sin expresión vascular de TRPV1 (como vasos sanguíneos) en la piel; responden a la estimulación de TRPV1 por dilatación. Por el contrario, las arterias con alta expresión de músculo liso TRPV1 y sin inervación neuronal sensorial aparente (como la arteria gracilis) se espera que respondan a la misma activación de TRPV1 por constricción y en este hallazgo se ha concluido que la expresión de TRPV1 en las arterias parece no ser necesariamente funcionalmente activo. Ya que aunque TRPV1 se expresa en las arterias grandes, la actividad de este receptor parece estar suprimido. El Potencial receptor transitorio de la subfamilia vaniloide 1 (TRPV1), no selectivo de canal de iones, se activa con capsaicina, y tiene un efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares y

cerebrovasculares^(35,36,37,38,39,40) TRPV1 se expresa en células musculares lisas vasculares (VSMC) y se ha encontrado que reduce la acumulación de lípidos en células cultivadas a través de aumentar el flujo de salida de colesterol y reducir la absorción de lípidos.⁽³⁶⁾ Recientemente, se informó que la activación de TRPV1 por capsaicina induce a autofagia en hepatocitos y timocitos de ratón.^(35,41) Sin embargo en estudios enfocados para investigar el potencial papel de la autofagia en la formación de células de espumas de células del musculo liso VSMC, y el potencial efecto de TRPV1 en la autofagia de VSMCs tratadas o retadas con lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL), Dan una evidencia de que la autofagia impidió la formación de células espumosas (VSMC) lo cual fue inducido por LDLox; la activación de TRPV1 por capsaicina rescató la autofagia alterada por LDLox a través de la activación de la vía de señalización AMPK, que finalmente inhibió la formación de células de espumas. Por lo tanto esta investigación demostró un nuevo papel patológico de la autofagia en la formación de células espumosas de VSMC y destaca al TRPV1 como un objetivo terapéutico prometedor en la aterosclerosis.⁽⁴²⁾ Cabe destacar que una nueva evidencia en relación al TRPV1, demostró que su activación se asocia con el resultado que puede haber en alguien que sufre de sepsis pues se demostró que la activación de TRPV1 en el sitio de la infección está directamente relacionado con una serie de eventos en la respuesta inmune e inflamatoria, central y con funciones de los macrófagos tales como apoptosis, especies reactivas de oxígeno (ERO) y producción de ON, así con la liberación de citoquinas controladoras y quimiocinas de células inflamatorias. La suma del efecto de la delección de TRPV1 incrementa el deterioro de fagocitosis y por lo tanto afecta la depuración o eliminación bacteriana durante la septicemia. Este estudio demuestra la importancia del receptor TRPV1 y resalta la necesidad de aprender más acerca de los mecanismos en humanos para intentar combatir las infecciones locales antes de que se diseminen en un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.⁽⁴³⁾

Haciendo un resumen de los múltiples mecanismos que participan en el daño aórtico y donde previamente se ha demostrado que en el tejido aórtico de pacientes con SM hay alteraciones en los MUFA y ácidos grasos saturados (AGS) esto puede estar reflejado en cambios en la composición de la membrana celular endotelial y estar implicado en las alteraciones del aneurisma aórtico. Estos cambios pueden interferir con el acceso a los receptores y pueden modificar el transporte de membrana y las actividades enzimáticas por lo que analizar la contribución del receptor TRVP1 y su asociación con moléculas inflamatorias y estrés oxidante, es un estudio de investigación que tiene bases para sustentarse dentro del análisis integral del daño aórtico en estos pacientes.

3. Planteamiento del problema

El síndrome de Marfan presenta morbilidad cardiovascular incrementada atribuida a la participación de genes implicados en la vía de señalización de Ca^{2+} tales como los genes de FBN1, SMADS, TGBFR 1 y 2 los cuales han sido implicados en la participación de dilatación, disección y/o ruptura de la pared aortica la cual es la complicación más temida en este padecimiento.

Recientemente en modelos animales y en muy pocos estudios en humanos, han sido identificados factores de riesgo tales como la baja capacidad antioxidante, participación del ácido oleico en la formación de aneurismas y una relación con disfunción endotelial con relación a la presencia de dilatación aórtica.

Debido a que los mecanismos en la formación de aneurismas son múltiples, y guardan una secuencia en el daño, las estrategias para la determinación de procesos inflamatorios que participan en el daño aórtico y el análisis de la posible contribución del receptor TRVP1, es determinante ya que puede demostrarse de manera paulatina la participación de cada uno de ellos y se puede generar finalmente la mejor estrategia en función a terapéutica.

El síndrome de Marfan sigue siendo problema de salud pública ya que las complicaciones cardiovasculares que presentan estos pacientes en la etapa productiva de la vida afecta además del ámbito social, el laboral y conlleva a gran descontrol y deterioro de la economía familiar e institucional.

Las diversas estrategias en investigación implican: análisis de mecanismos que participan en el daño, la evaluación y análisis de la interrelación entre ellos y la generación de nuevas teorías, para comprender mejores sitios de oportunidad terapéutica donde sea posible proponer terapéuticas que puedan prevenir los desenlaces catastróficos que se presentan en estos pacientes.

4. Justificación

Es conocido que los ácidos grasos, forman parte de estructuras más complejas como los fosfolípidos y glucolípidos por lo que intervienen en mecanismos importantes en la permeabilidad celular y es conocido que por su carácter anfipático facilitan la unión de proteínas en la bicapa lipídica de la membrana celular, por lo que es posible que sean usados como combustible metabólico de reserva y pueden actuar como mensajeros intracelulares, por lo tanto pueden estar asociados a otros mecanismos participantes en la formación de aneurismas en las enfermedades del tejido conectivo.

El reciente conocimiento del papel que juega el receptor TRVP1 en la función celular (por ejemplo cuando un macrófago es retado por LDL oxidadas así como por el papel que desempeña en la inflamación) resulta de gran interés para buscar y analizar la participación que este receptor tiene en el tejido aórtico de pacientes con síndrome de Marfan, en donde la etiología exacta del daño es parcialmente conocida pero en donde recientemente se ha encontrado participación de los ácidos grasos saturados, de la vía del ácido araquidónico y del estrés oxidante por lo tanto es factible que puedan intervenir múltiples mecanismos incluyendo a los receptores de membrana y que son mecanismos que parecen mostrar alternancia con aquellos que se desencadenan por las condiciones genéticas de estos pacientes.

Es posible que mecanismos tempranos puedan estar implicados en el desarrollo y progresión de la dilatación aórtica y tratar de identificarlos implica la generación y aclaramiento de algunas teorías pudiendo hacerlas más estables para proponer terapias modificadoras de la enfermedad dilatante.

5.-Pregunta de investigación.

¿El estudio de ICAM VCA; TNF α eNOS iNOS y del receptor TRVP1 en el tejido aórtico de los pacientes con SM nos permitirá obtener información del papel que juegan en el mecanismo de daño arterial y si están relacionadas con la dilatación y disección aórticas?

6. Objetivo primario

Determinar en el tejido aórtico de pacientes con SM la medición de ICAM VCAM eNOS iNOS TNF α y del TRVP1

6.1. Objetivos particulares

- Determinar los niveles de colesterol, triglicéridos HDL y LDL VSG pCR
- TNF α , ICAM, VCAM, eNOS, iNOS y TRVP1
- Evaluar la relación de VSG, PCR, fibrinógeno,
- Evaluar la correlación con la presencia de dilatación o no aórtica y diámetro aórtico

7. Hipótesis

- Los niveles séricos de TNF α , ICAM, VCAM, eNOS, iNOS y TRVP1 se encontrarán alterados y guardan relación con la dilatación aórtica, aneurismas y/o disección aórtica en pacientes con SM.

8. Metodología.

8.1 Características del estudio.

Estudio observacional, comparativo, prospectivo y cohorte.

8.2. Diseño General del estudio

Se analizaron muestras de tejido aórtico de pacientes con SM del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez captados en la clínica de Aorta que cumplieron con los criterios de inclusión.

8.3 Población de estudio.

Previa firma de Consentimiento informado (anexo 1). Se revisaron los estudios de gabinete de pacientes con SM, en el expediente clínico, los cuales fueron solicitados durante su internamiento para detectar alteraciones cardiovasculares, y se registraron para un posterior análisis. También se les determinó lipoproteínas (HDL, LDL) y triglicéridos, así como glucosa sérica.

8.4 Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes con síndrome de Marfan que cumplieron con criterios de Ghent

- 1.- Con diagnóstico establecido y evaluado por Reumatóloga.
- 2.- Edad mayor a 18 años cualquier sexo.
- 3.- Pacientes con síndrome de Marfan que se les realizó algún tipo de cirugía cardiovascular.

8.5 Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes con síndrome de Marfan que presenten alguno de los siguientes criterios:

- 1.- Sujetos menores de 18 años de edad.
- 2.- Que no suspendieron estatinas, AINES, calcio antagonista, nitratos orales o beta bloqueadores 7 días previos a la toma de muestras o valoración por ultrasonido.
- 3.- Sujetos que no aceptaron firmar el consentimiento informado.
- 4.- Con enfermedad neoplásica e infección asociada
- 5.- Antecedentes de tabaquismo en los últimos 4 años.
- 6.- Pacientes con variantes fenotípicas de síndrome de Marfan o relacionados a aneurismas torácicos: síndrome de Loeys-Dietz (todas sus variantes), síndrome de Ehler-Danlos, síndrome de Turner, síndrome de Beals, síndrome de Noonan, síndrome de Alagille, síndrome de Shiprintzen-Goldberg, síndrome de Weill-Marchesani, síndrome de MASS, válvula aórtica bicúspide, enfermedad poli quística renal autosómica dominante.
- 10.- Mujeres embarazadas, en menopausia y en su periodo menstrual.

8.6 Criterios de eliminación:

Se eliminaron pacientes con síndrome de Marfan o sujetos sanos, con los siguientes criterios:

- 1.- Los que decidieron salir del protocolo en cualquiera de sus fases.
- 2.- Los que no cumplieron con las condiciones especificadas y necesarias para la realización del estudio por muestra insuficiente o no poder tener los estudios completos considerados en este protocolo.

8.7 Universo de estudio.

Pacientes con síndrome de Marfan que fueron considerados para cirugía de aorta en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Los tejidos fueron tomados durante la cirugía de estos pacientes, previo consentimiento informado del paciente y se almacenaron en -70°C , en congelador destinado para este protocolo.

8.8 Recolección de Datos

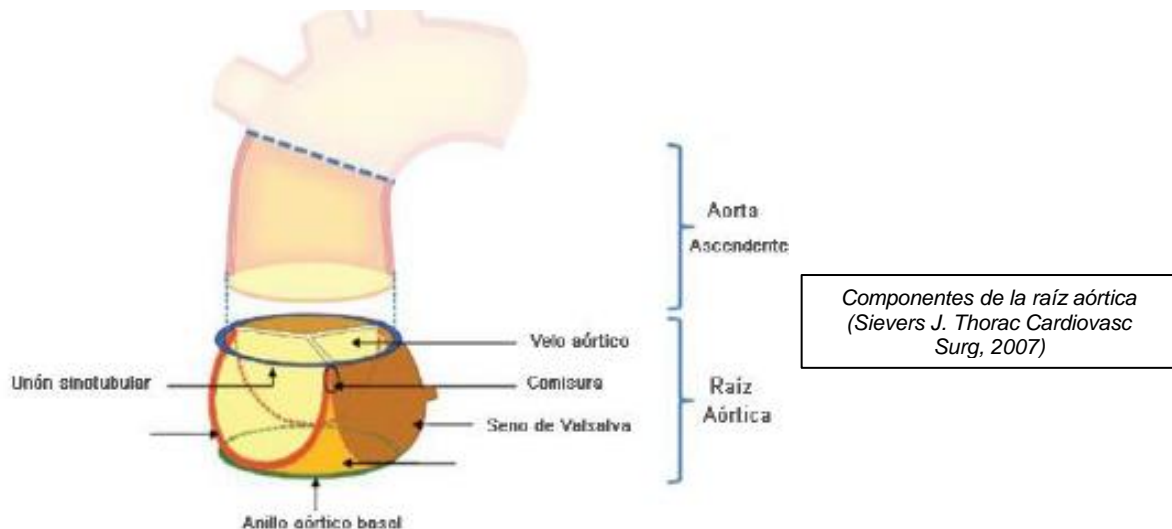
8.8.1 Histología del tejido aórtico torácico

Un segmento del aneurisma torácico aórtico se lavó en cloruro de sodio 0.9% (NaCl) por 60 segundos, se decantó la solución y se agregó amortiguador de fosfatos con formalina al 10% por 24 horas, después el tejido se procesó de acuerdo a la técnica histológica convencional descrita brevemente a continuación: cortes de $5\mu\text{m}$ se montaron en laminillas tratadas con polilysina, la recuperación antigénica fue con buffer de citratos, se incubó con los anticuerpos primarios monoclonales (Marca Santa-Cruz). según es caso para VCAM, ICAM, iNOS, eNOS, TRVP1 y $\text{TNF}\alpha$, por 2hrs y el secundario con polímero/HRP MACH2 (Biocare) por 30 minutos se reveló con DAB (Diaminobenzidina), se contrastaron con hematoxilina y se montaron para su observación y análisis. Los cortes histológicos fueron analizados mediante un microscopio de luz marca Olympus BX51 equipada con una cámara digital CoolSNAP-Pro de 9 megapíxeles y se realizó la densitometría de las imágenes con el software SigmaScan Pro 5.5.

8.8.2 Técnicas quirúrgicas empleadas.

Para la obtención del tejido del segmento aórtico a analizar, los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente con diferentes indicaciones. La dilatación vascular

secundaria a los aneurismas de la aorta torácica ascendente puede llegar a implicar diferentes porciones anatómicas, pudiendo afectar de manera conjunta o aislada el anillo aórtico, las valvas propias de la válvula, los senos de Valsalva, el origen de las arterias coronarias, la unión sinotubular, la aorta ascendente, el cayado aórtico e incluso la aorta descendente.

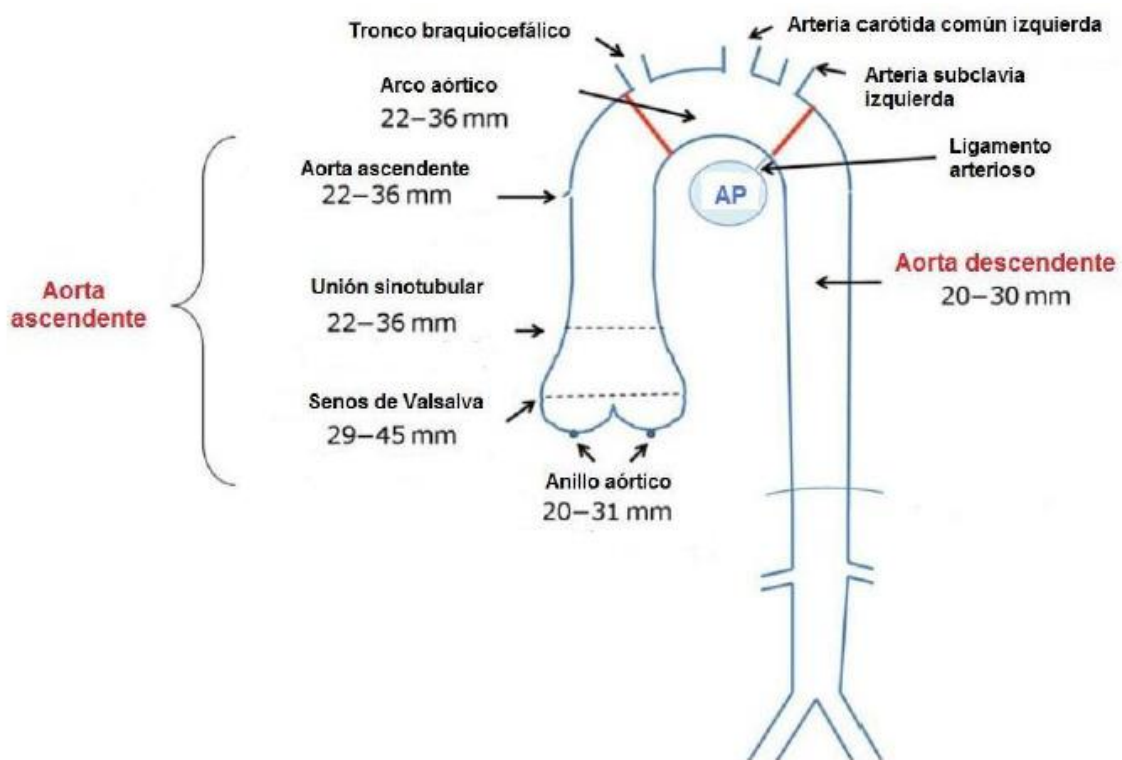


La valoración preoperatoria de los aneurismas de la aorta deben evaluar de manera minuciosa todos estos segmentos anatómicos para elegir el procedimiento quirúrgico apropiado, además de basar la decisión de tratar un aneurisma según su riesgo de ruptura y en la esperanza de vida del paciente.⁽⁴⁴⁾ La dilatación de la raíz aórtica en el SM puede ocasionar complicaciones como la disección y/o insuficiencia aórtica y es causa habitual de muerte prematura. Ya se ha demostrado en diversos estudios que el reemplazo profiláctico (antes de la aparición de las complicaciones) del sitio aórtico afectado se acompaña de una mejoría en la expectativa de vida. Para ello, es fundamental la valoración periódica de la función valvular y de los diámetros aórticos.⁽⁴⁵⁾ Hasta el desarrollo de injertos vasculares, válvulas protésicas y la perfección de técnicas de circulación extracorpórea, el tratamiento quirúrgico para afecciones de la aorta estaba limitado a la plicatura o aneurismorrafia. Fue hasta la fabricación de injertos hechos de

fibras sintéticas desarrollada a finales de 1950 y principios de 1960 que se hizo posible el reemplazo del segmento vascular afectado.⁽⁴⁶⁾ A partir de entonces se fueron desarrollando técnicas quirúrgicas para sustituir el segmento afectado. En 1956, Cooley y DeBakey describieron una técnica para el reemplazo de la aorta ascendente por encima del origen de las arterias coronarias (supracoronario) con un injerto sintético. En 1960, Mueller y colaboradores combinaron el reemplazo supracoronario con la bicuspidización de una válvula aórtica incompetente. En 1963, Starr y colaboradores publicaron el reemplazo supracoronario y el reemplazo de la válvula. En 1964, Wheat y colaboradores describieron una técnica radical de resección de la pared aórtica, confeccionando pequeños botones de tejido adyacente al ostium coronario, el reemplazo de la aorta con un injerto, y reemplazo protésico de la válvula aórtica. En 1968, Bentall y de Bono describieron una técnica para reemplazar la aorta ascendente y válvula aórtica con un injerto conteniendo una prótesis valvular con reimplantación lateroterminal del ostium de las arterias coronarias al injerto. Para aneurismas con válvulas nativas normofuncionantes y con el afán de preservarlas, Yacoub y colaboradores describieron la «remodelación»; y David y colaboradores, el «reimplante» en un tubo de dacrón. La aplicación de estas dos últimas técnicas se ha restringido a casos en que las valvas aórticas son estructuralmente normales.^(47,48,49)

La elección del procedimiento quirúrgico es una decisión multifactorial y es necesario tratar de ofrecer al paciente, según sus características, la solución más idónea. Las características epidemiológicas de esta población (en su mayoría jóvenes), añade complejidad a esta decisión no solo en cuanto a determinar el momento de la cirugía, sino también en la elección de la técnica. El cirujano debe de tomar en cuenta las condiciones anatómicas (grado de afectación valvular, la existencia o no de dilatación aórtica, afección de los senos de Valsalva) la edad del sujeto y la experiencia del centro. La reparación, aunque constituyen una alternativa atractiva en población joven, su principal limitación es

la durabilidad a largo plazo y debido a su complejidad técnica, están disponibles solo en algunos centros.⁽⁵⁰⁾ En presencia de una válvula aórtica normofuncionante, el principal determinante de la indicación quirúrgica es el diámetro aórtico. Los pacientes con SM constituye un subgrupo en el que se ha establecido un umbral inferior para la cirugía aórtica electiva a los considerados en la población general. Los pacientes con dilatación aórtica y síntomas sugestivos de un aneurisma en expansión, tienen indicación de cirugía urgente cualquiera que sea el diámetro aórtico, y se debe ser más exigentes cuando el sustrato patológico es SM, en el que la indicación quirúrgica vendría dada cuando diámetro sea mayor a 4,2 cm (clase I, nivel C).⁽⁵¹⁾



Dimensiones normales de la raíz aórtica, aorta ascendente, cayado y aorta descendente. (Evangelista A. Eur J Echocardiography, 2010).

En general el tratamiento quirúrgico del aneurisma aórtico de acuerdo a su afección con las estructuras adyacentes se puede determinar de la siguiente manera:

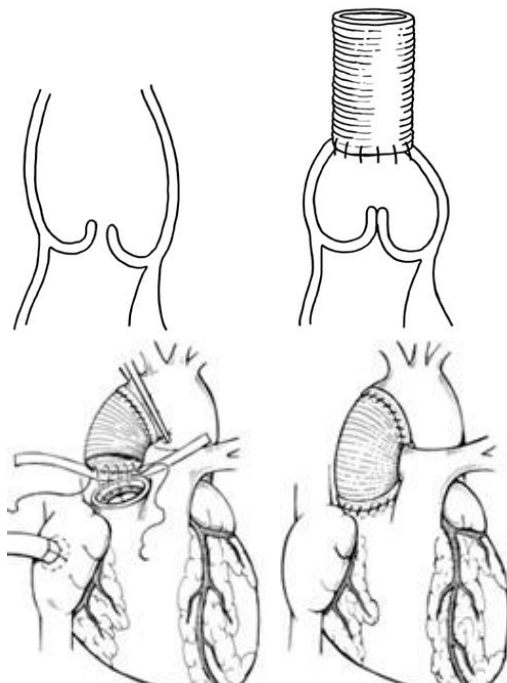
VALVULA	ANILLO	UNION SINOTUBULAR	PROCEDIMIENTO
Afectada (edad avanzada)	Normal	Normal	Sustitución supracoronariana + cambio valvular
Afectada (paciente joven)	Normal	Afectada	Bentall-De Bono o Ross
Normal	Normal	Afectada	Remodelación (Yacoub/David)
Normal	Afectado	Afectada	Bentall - De Bono o Remodelacion + plastia de anillo.
Endocarditis	Normal	Normal o afectada	Bentall-De Bono

Aquellos casos con dilatación de raíz de aorta, pero que mantienen una unión sinotubular y anillo normales, en los que existe además una válvula patológica que hay que sustituir, el procedimiento aconsejable si el paciente es de edad avanzada, es la sustitución supracoronariana (con injerto de dacrón) más la sustitución valvular. Si el paciente no es de edad avanzada, nos inclinamos por Bentall-De Bono o por la técnica de Ross si se trata de un paciente menor de 20-25 años, para evitar anticoagulación. Sin afección de la función valvular las técnicas de remodelamiento o reimplantación (Yacoub y David) dan la ventaja de preservar la propia válvula. Incluso en pacientes con síndrome de Marfan, en los que para algunos autores su empleo puede ser controvertido, se han aportado muy buenos resultados en algunas series. ⁽⁵¹⁾

Las cirugías se llevan a cabo mediante esternotomía media utilizando circulación extracorpórea (CEC) con oxigenadores e hipotermia moderada. La protección miocárdica se realiza con cardioplejía sanguínea o cristaloides según el centro, y como la mayoría de los pacientes cursa con cierto grado de insuficiencia aórtica, se prefiere realizar la cardioprotección de manera directa a través de las ostias coronarias con ayuda de una Cánula de

Spencer una vez realizado el pinzamiento aórtico y la aortotomía. Se puede utilizar hipotermia profunda solo en el caso de requerimiento de paro circulatorio para el reemplazo del arco aórtico. Los sitios de canulación dependen del compromiso de la aorta ascendente, en nuestro centro, se ha preferido en los últimos años canular arteria y vena femoral como medida de seguridad obteniendo buenos resultados. A continuación se describen de manera breve los procedimientos realizados a nuestros pacientes para la obtención de la muestra en nuestro centro.

A.- Resección de Aorta Ascendente



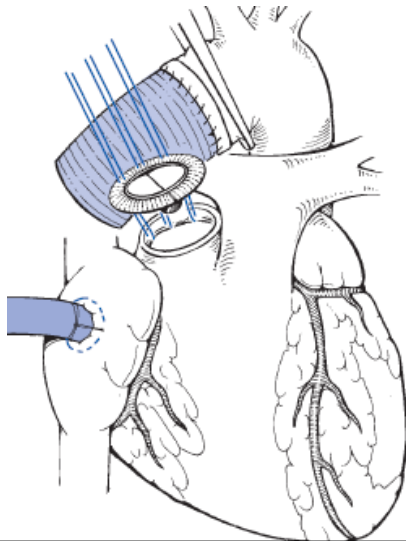
Tomado de: Tirone E. David, M.D. Aortic Valve Sparing Operations: A Review Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2012;45:205-212

En pacientes con dilatación aneurismática por encima del plano de los ostium de las coronarias, en quienes no existe afección de su válvula, está indicado el reemplazo de la aorta ascendente con ajuste del diámetro a nivel de la unión sinotubular para corregir la insuficiencia aórtica con excelentes resultados a largo plazo. En ocasiones cuando la dilatación de la unión sinotubular impide que las valvas coaptan centralmente, la sustitución de la aorta ascendente por un injerto de diámetro apropiado suturada a la raíz aórtica a nivel de la unión sinotubular restablece la capacidad valvular. Se

realiza pinzamiento aórtico por encima de la dilatación, cerca del origen del nacimiento del tronco arterial braquiocefálico, se administra cardioprotección, se reseca la porción aneurismática de la aorta y se confeccionan dos anastomosis con surgete de prolene 3/0, una proximal al pinzamiento y la otra a nivel de la unión sinotubular. Este procedimiento

por lo tanto, está limitado a los casos en que existe únicamente dilatación de la unión sinotubular, pero no puede ser dirigida a casos con dilatación de los senos aórticos o con dilatación anular aórtica, ya que no permite estabilizar la base de la raíz aórtica.

B.- Resección independiente aorta ascendente y válvula aórtica (técnica de Wheat):

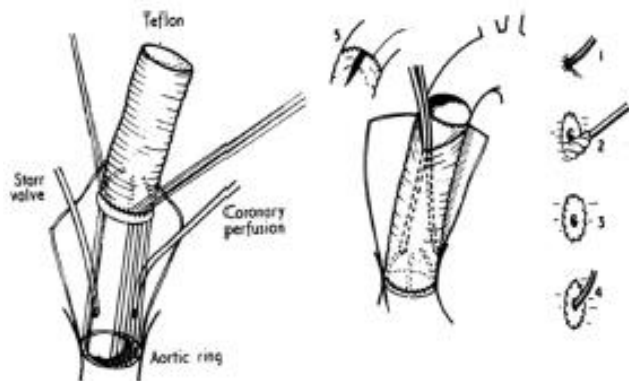


Brinster DR, Rizzo RJ, Bolman RM. Ascending aortic aneurysms. In: Cohn LH, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York, NY: McGraw Hill; 2007:1223–1249.

Indicada para pacientes con afección valvular aórtica, con aneurisma aórtico ascendente, y con la unión sinotubular conservada. Después de la rección del aneurisma se reseca la válvula afectada procediendo a su sustitución con prótesis mecánica o biológica. Posteriormente se hace la implantación de la prótesis vascular supracoronaria. Se realiza recambio valvular aórtico aislado con sustitución de aorta ascendente

supracoronaria utilizando un injerto de Dacron. Es un procedimiento que no requiere desbridamiento amplio de la raíz aórtica. En los pacientes con SM no es recomendable la realización de un recambio valvular aórtico con sustitución de aorta ascendente supra- valvular, por la tendencia a la dilatación del segmento aórtico conservado. Un alto riesgo de disección aórtica o ruptura, y una alta tasa de reintervención, fueron reportados con esta opción quirúrgica al conservar tejido aórtico nativo y por tanto enfermedad a nivel de la raíz aórtica.⁽⁵²⁾

C.- Técnica de Bentall-De Bono:



Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax 1968;23(4):338-9.

La técnica original describe la incisión longitudinal de la pared del aneurisma en su cara anterior, aplicando solución cardiopléjica directamente en los ostia coronarios y se realiza exéresis de la válvula aórtica. Se selecciona una

prótesis vascular y una prótesis valvular del diámetro necesario, debiendo ser la última 1-2

mm menor que la primera, se procede a fijar la válvula en el extremo del tubo de dacrón y posteriormente se fija la prótesis valvular al anillo aórtico. Se aproximan las paredes del aneurisma al tubo de dacrón para determinar el sitio de implantación de los ostia coronarios, que no deben quedar muy cerca de la prótesis valvular, y a ese nivel se abre un orificio en cada lado del tubo de diámetro suficiente para facilitar la anastomosis, se debe comenzar por la parte inferior tomando profundamente la pared aórtica y un segmento suficiente del borde del orificio en el dacrón, para evitar la dehiscencia. Una vez terminado el implante del ostium al tubo se refuerza la sutura con algunos puntos apoyados en teflón, que toman la pared aórtica por fuera y la fijan al dacrón. Se mide el tubo de dacrón para llegar al extremo distal de la aorta, se secciona en ángulo de 45 grados con el extremo más largo hacia delante y se comienza la anastomosis con prolene 3-0 de forma que el tubo quede dentro del aneurisma abierto, reforzando esta sutura con tiras de teflón si es necesario. Se retira el pinzamiento aórtico y se reinicia el latido cardiaco. Debido a las dificultades técnicas creadas por las anastomosis de los ostia coronarios al conducto valvulado, teniendo en cuenta las alteraciones creadas por las deformidades del aneurisma, han surgido variantes a la técnica. Como la **Técnica de anastomosis coronaria en botón**: aquí, en lugar de aproximar la pared con los ostia al

conducto, se secciona la pared aórtica en forma circular alrededor del ostium de cada coronaria, con suficiente margen de seguridad y mayor movilidad. Se anastomosan a los orificios de la prótesis vascular disminuyendo sustancialmente la posibilidad de dehiscencia y sangramiento.⁽⁵³⁾

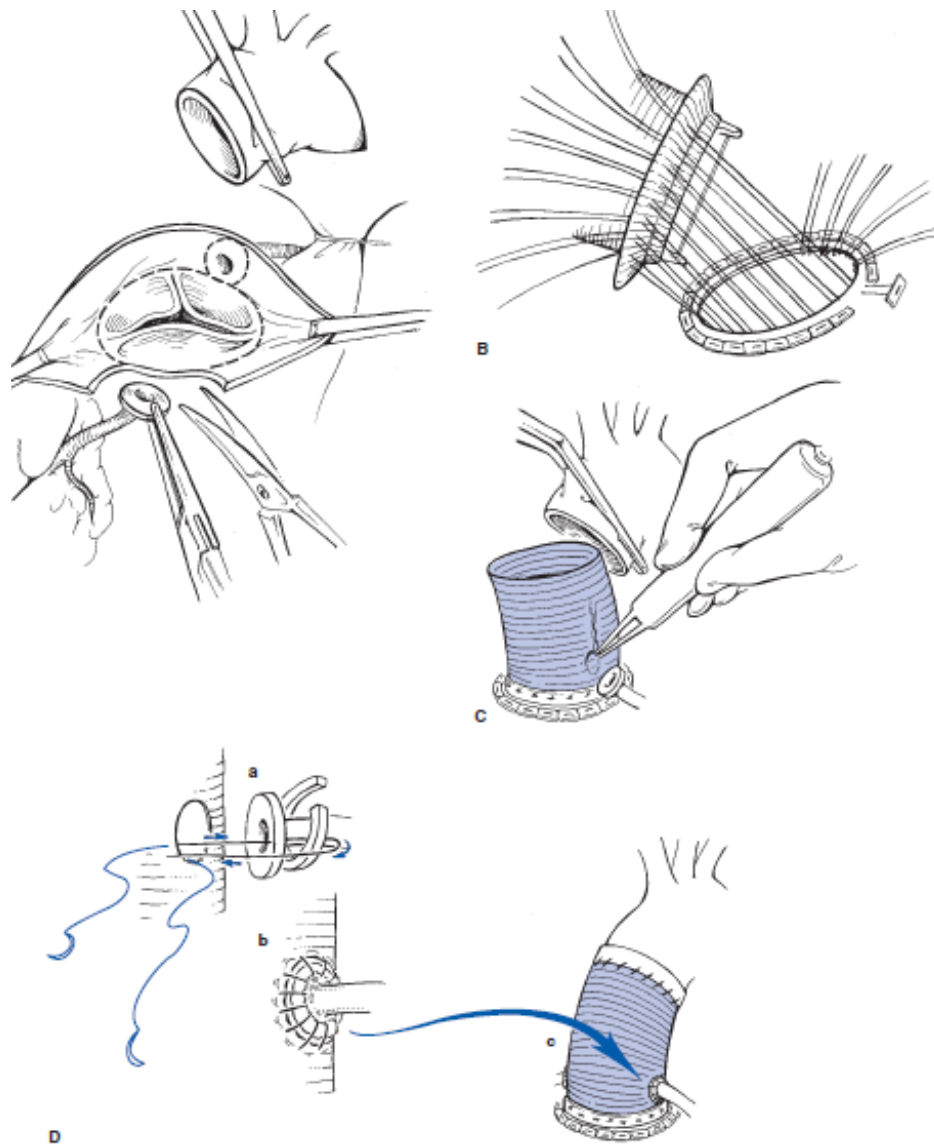
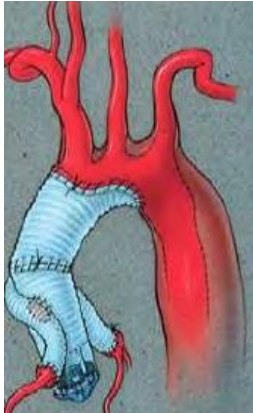


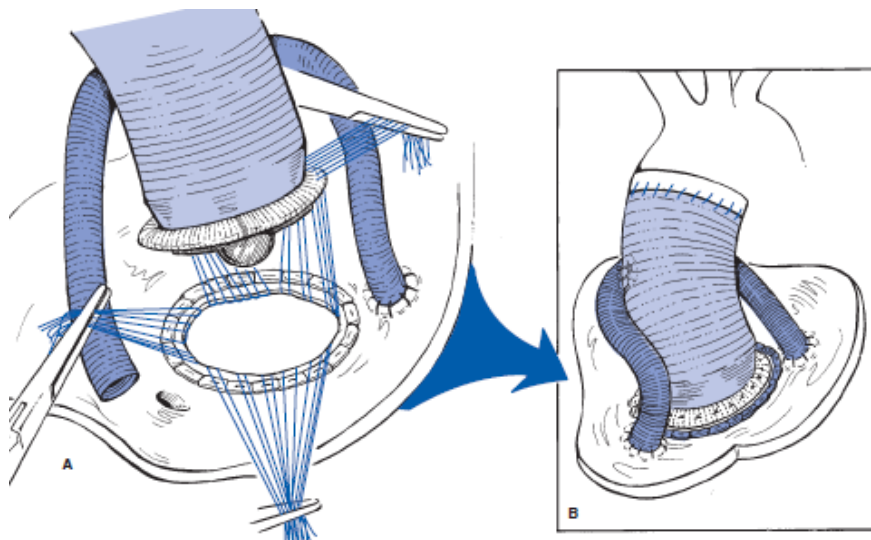
Ilustración de la inserción de un tubo con la prótesis valvular previamente confeccionada con reimplante de arteria coronaria. Se forma un botón de espesor completo de la pared aórtica adyacente a cada ostium coronario. Luego se escinde la válvula aórtica y los senos paranasales. Se colocan suturas de 2-0 de poliéster en posición supraanular. El cauterio se usa para crear un orificio en el injerto en la posición adecuada para el reimplante coronario. La anastomosis coronaria izquierda se realiza primero con surgete continuo 4-0 o 5-0 sutura de polipropileno, posteriormente se confecciona anastomosis coronaria derecha de manera similar. (Downing SW, Kouchokos NT: Aneurisma aórtico ascendente, en Edmunds LH Jr (ed): Cirugía cardíaca en adultos. New York, McGraw-Hill, 1997; p 1163.)

D.- Técnica de Cabrol



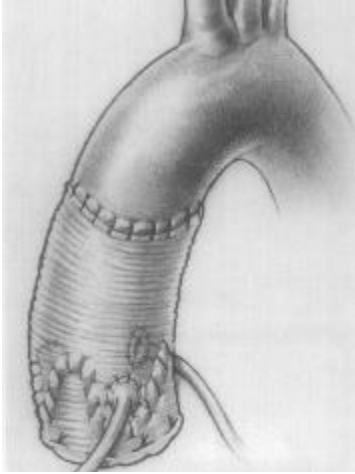
Descrita por Cabrol y colaboradores en 1981, facilita la anastomosis de los ostia al conducto cuando éstos están situados muy bajos, cerca de la prótesis valvular, o muy desplazados por la dilatación del aneurisma. La técnica original se describe como después del implante del injerto valvulado se toma un injerto vascular de dacrón de 8 mm suturando cada extremo alrededor de los ostia izquierdo y derecho,

quedando unidos entre sí, y posteriormente se realiza una anastomosis latero-lateral entre ambas prótesis tubulares. En la técnica clásica de Cabrol para reimplante coronario, se anastomosa un injerto de tubo de Dacron de 8 a 10 mm de extremo a extremo al tejido aórtico que rodea el ostium coronario izquierdo y derecho. Se realiza una abertura en una posición apropiada en el injerto aórtico y se confecciona una anastomosis con los tubos previamente anastomosados. La técnica de Cabrol modificada implica la formación de botones coronarios individuales que permiten el injerto de Dacron de pequeño calibre a cada una de los ostia coronarios.⁽⁵⁴⁾



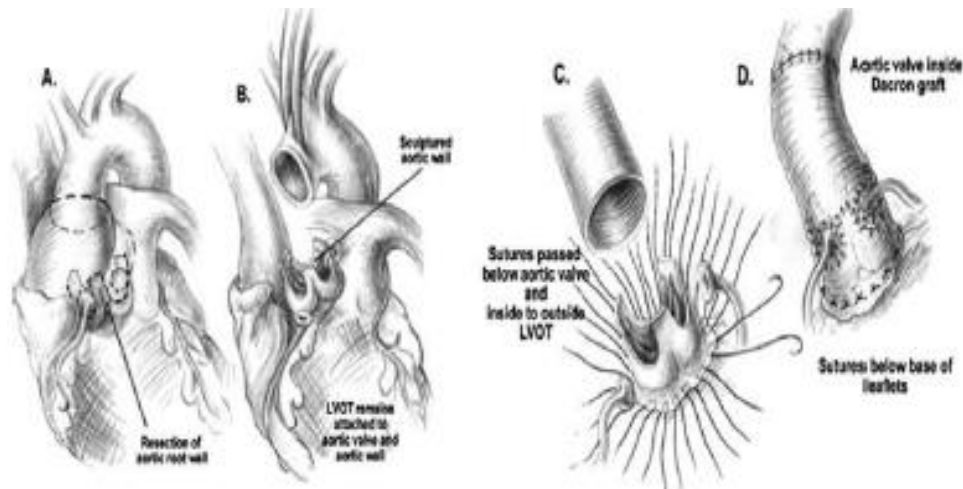
Brinster DR, Rizzo RJ, Bolman RM. Ascending aortic aneurysms. In: Cohn LH, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York, NY: McGraw Hill; 2007:1223–1249.

E.- Técnica de David:



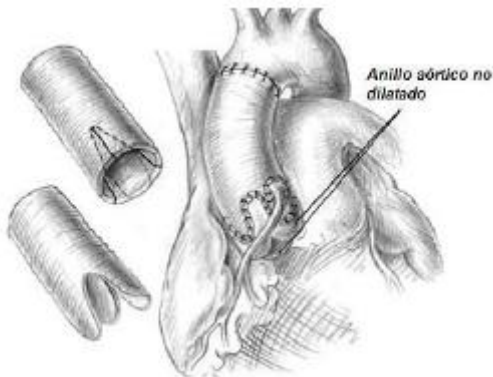
Técnica de reimplantación de la raíz, descrita por el Dr. Tirone David. Consiste en la sutura proximal de la prótesis sobre la parte externa del anillo aórtico con el empleo de 6 a 12 puntos en U desde la parte interna del anillo, reimplantando el remanente de la válvula dentro de la prótesis mediante una sutura interna. Esta técnica ha ido evolucionando primero con la fijación externa del anillo aórtico, evitando así recurrencias de la insuficiencia aórtica por la redilatación del mismo. Y

posteriormente en un intento de recrear la morfología sinusal de los senos de Valsalva, han aparecido posteriores modificaciones técnicas hasta la última, denominada David-V. Se aplica en algunos pacientes con dilatación anular portadores de aneurismas de aorta ascendente e insuficiencia aórtica significativa que presentan valvas aórticas de características normales y existe la posibilidad de su conservación, de tal manera que se realiza la resección de los tres senos aórticos y se reimplanta la válvula aórtica nativa en el interior de un tubo de dacrón, fijando éste al anillo aórtico, que ejerce un efecto de anuloplastia y reduce su tamaño significativamente. Posteriormente se hará la implantación de las coronarias al dacrón como está establecido en la técnica de Bentall. En 1992, David y Feindel, publican una serie de 10 pacientes tratados por insuficiencia valvular aórtica y aneurisma de aorta ascendente, con la técnica de preservación valvular que se convierte en la técnica original, tomando el nombre de **David I**. Este procedimiento como se describió anteriormente consistía en la sustitución de raíz y aorta ascendente, con reimplantación de la válvula aórtica al suspender las comisuras en injerto tubular de Dacron recto. En los pacientes afectados de SM, la resección de la mayor cantidad de pared aórtica afecta, reducía la incidencia de redisección aórtica, formación de pseudoaneurismas y necesidad de reoperación.⁽⁵⁵⁾



Técnica de reimplante valvular aórtico o Técnica de David I. (David TE. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992).

En 1995, surge el **David II (Ver más adelante Yacoub)**, descrita por David, Feindel y Boss, presentada como una técnica de remodelado aórtico, que debía aplicarse en pacientes sin dilatación del anillo aórtico, con dilatación de los senos aórticos o que



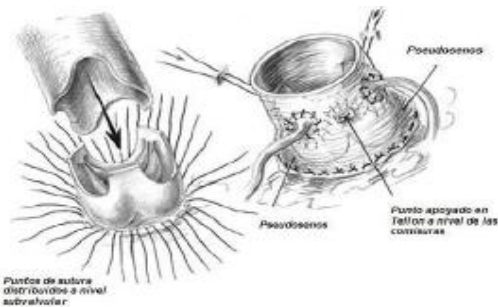
Técnica de David II o técnica del remodelado aórtico. Dirigido a pacientes que no presentan dilatación del anillo aórtico. (David TE. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995).

precisaban corrección de la unión sinotubular. Esta técnica consistía en el reemplazo de los tres senos de Valsalva por un injerto recto previamente confeccionado con posterior reimplante del origen de las arterias coronarias al mismo.

El inconveniente principal del David II, es que se utiliza un injerto recto, y no se

reconstruyen los senos de Valsalva cuyo papel en la dinámica valvular sería de especial relevancia en la posterior viabilidad de la válvula aórtica, ya que al no reconstruir los senos de Valsalva, los velos resuspendidos podrían entrar en contacto con la pared del injerto de Dacron en su movimiento de apertura, lo que con el paso del tiempo y el contacto repetitivo, podría ser causa del deterioro. Además esta técnica, no estabiliza el anillo aórtico. Por este motivo, los intentos de conseguir una técnica ideal no cesaron,

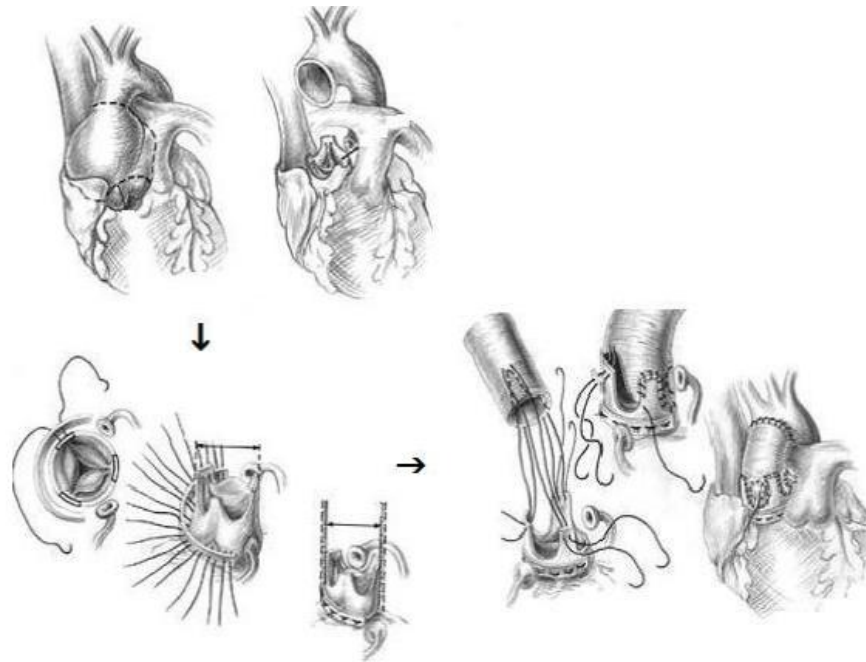
persiguiendo recrear una nueva raíz aórtica que fuera lo más parecido a la raíz y válvula aórtica nativas, diseñando unos neo-senos de Valsalva y que pudiera garantizar de esta manera, la durabilidad a largo plazo de la válvula aórtica nativa.⁽⁵⁶⁾ Cochran y sus colaboradores, en 1995, describen una variante de la técnica David I, denominándola la “**Técnica de Seattle**”, cuya principal característica consistía en la reconstrucción de unos nuevos senos aórticos. Con esta técnica, los tres senos de Valsalva son reemplazados,



Técnica de Seattle: técnica de reimplante de raíz aórtica con reconstrucción y creación de los neo senos aórticos. (Cochran RP. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995).

tres indentaciones, con una profundidad máxima de 5-7 mm aproximadamente, permitiendo la creación de los nuevos pseudo-senos. Posteriormente el injerto era fijado a través de las suturas que resuspenden la válvula y velos aórticos, de igual forma a la sutura propuesta en la

Técnica de David I. Esto produciría un abultamiento del injerto a nivel de la pared aórtica que correspondería con los nuevos senos aórticos. Esta técnica estabiliza el anillo aórtico a nivel de la base de la raíz aórtica y crea pseudo-senos de Valsalva, con lo que se evita el contacto de los velos valvulares aórticos en su movimiento de apertura con el injerto de Dacron. En 1996, se describe también por David, esta nueva variación en su técnica original, el **David III**, dirigida en este caso a pacientes con dilatación anular. En esta técnica, se reseca igualmente la porción de raíz aórtica y aorta ascendente patológica, y se realiza una sección a nivel de la unión sinotubular. Los tres senos de Valsalva son reemplazados con el injerto de Dacron y precisa igualmente reimplante de los botones coronarios. El diámetro del injerto tubular, es una estimación de la medida externa del anillo aórtico. La variación consiste en el refuerzo del anillo aórtico con una banda de Teflon, lo que contribuía a estabilizar la base de la raíz aórtica.

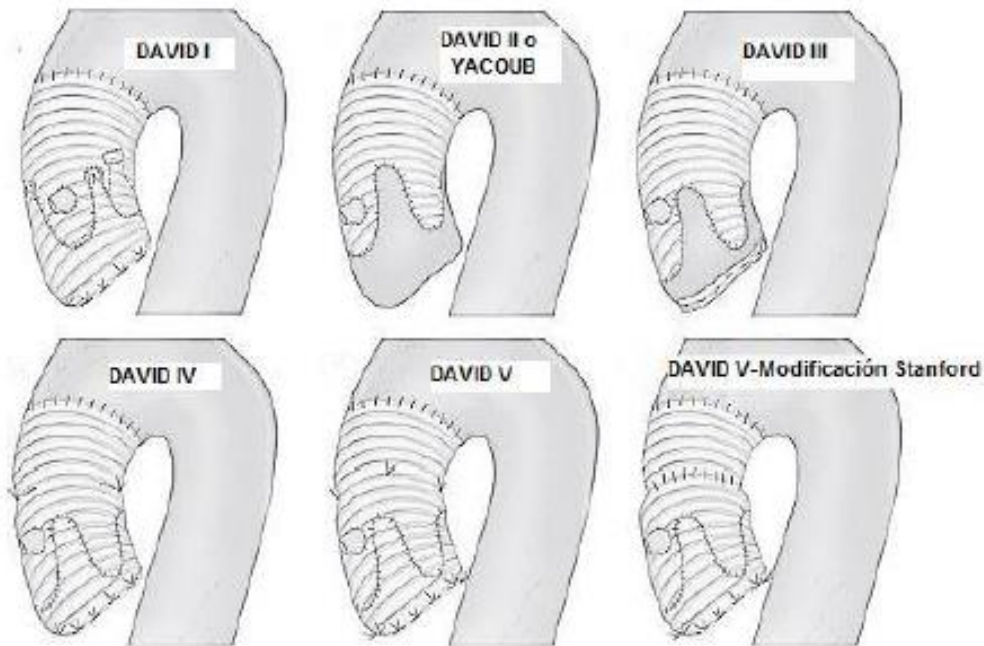


Técnica de David III (remodelado de raíz aórtica con estabilización del anillo aórtico)

Diez años más tarde a la descripción de la técnica original de David, en el año 2003 Miller propone una variación en la técnica de reimplante valvular aórtico, considerada la Técnica de David IV. Consiste en la selección del injerto tubular de Dacron con una estimación 4 mm superior al diámetro calculado, con el fin de realizar una plicatura circunferencial del mismo a la altura de la nueva unión sinotubular. De forma consecutiva, surge la técnica de David V o Técnica Miller, consistente en el reimplante valvular aórtico, también con reconstrucción de la unión sinotubular asociada, utilizando un injerto sobreestimado de 8 mm, que tras su plicatura, consigue unos senos aórticos más voluminosos que la técnica previa de David IV. En el 2002, el grupo de Stanford con Craig Miller, desarrolla una modificación en la técnica de David, denominada "Técnica de David V- Modificación de Stanford", en la cual se incluía la utilización de dos tubos de diferentes diámetros, uno de mayor diámetro dirigido a sustituir la raíz aórtica o extremo proximal de la aorta (en el cual se realizaba la resuspensión valvular), y otro de menor

calibre, anastomosado en el extremo distal, destinado a la sustitución del resto de aorta ascendente hasta el cayado o hemiarco.⁽⁵⁷⁾

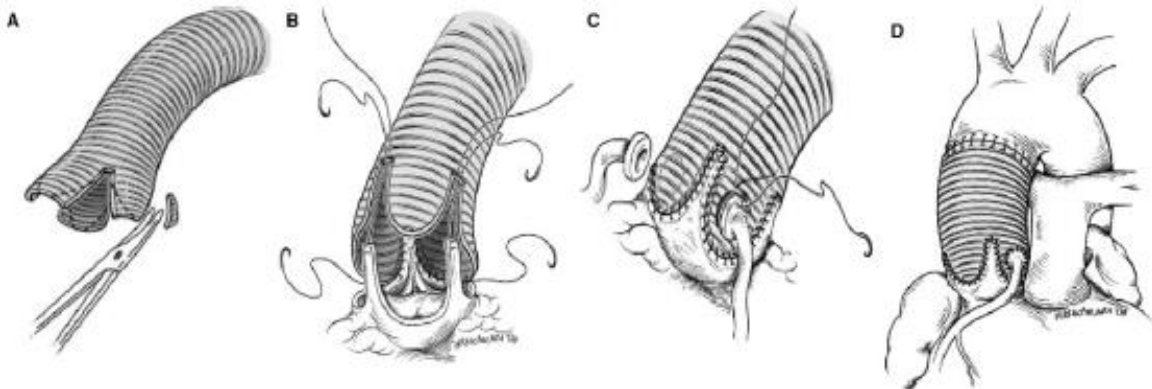
La Técnica de David V-Modificación de Stanford, además de sus ventajas desde el punto de vista de dinámica y funcionalidad valvular, permite recortar el injerto proximal por encima de las comisuras valvulares, lo que facilita la sutura de la válvula aórtica dentro del tubo (resuspensión) en comparación con la técnica de David I, en que la sutura debía realizarse desde el interior del único injerto utilizado y por tanto, un injerto de mayor longitud que dificultaba en gran medida su manejo. Permite también una estabilización más firme del anillo aórtico (plicaturas del injerto a nivel proximal), lo que asegura un mejor anclaje del anillo aórtico al injerto.⁽⁵⁷⁾



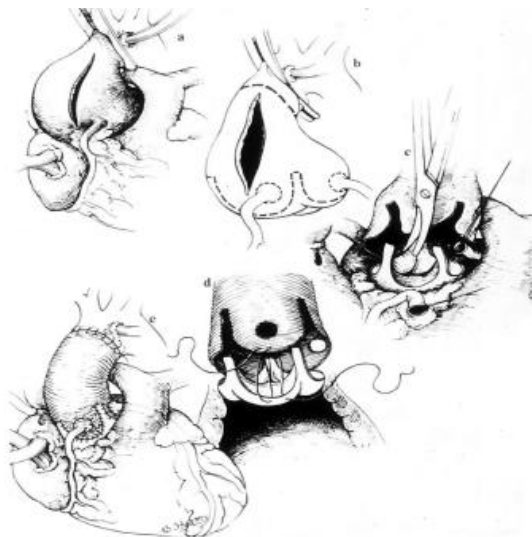
EVOLUCIÓN DE LA TÉCNICA DE REIMPLANTE o TÉCNICA DE DAVID

F.- TECNICA DE YACOUB

Descrita por el Dr. Magdi Yacoub en 1993 (un año posterior a la descripción del David I) publica una serie de 10 pacientes, tratados con la técnica del “remodelado” de raíz aórtica, que reemplaza de los tres senos de Valsalva, utilizando un con tres lengüetas en su extremo proximal, y el posterior reimplante de los botones coronarios. Consiste en la sustitución de la porción de los senos de Valsalva suturando la prótesis al remanente de aorta de 3-5 mm, siguiendo la línea de las comisuras, lo que confiere a la prótesis la morfología fisiológica de los senos de Valsalva.



Tomado de Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. *Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root.* J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115:1080-90



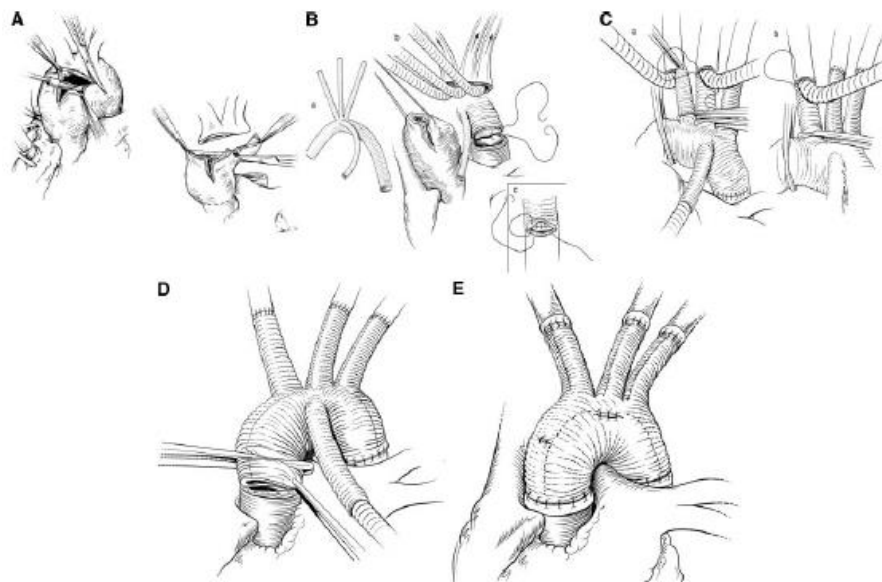
El segmento de raíz nativa enferma se reseca, respetando las comisuras con las valvas aórticas adjuntas. A diferencia de la técnica de reimplante, esta técnica de remodelación reconstruye la aorta mediante el uso de un injerto con 3 proyecciones "en forma de lengua" que reemplazarán los senos aórticos resecados. El injerto se sutura luego al tejido del seno aórtico remanente del paciente adyacente al anillo aórtico. Los orígenes de las arterias coronarias

se unen al injerto. En contraste con la técnica de reimplante, el anillo aórtico nativo no reside dentro del injerto aórtico. La técnica del remodelado de raíz aórtico se convertiría en un método más sencillo que aseguraba la resuspensión valvular, con una altura de las comisuras valvulares incrementada al tallar el injerto en su borde proximal. Sin embargo, este procedimiento, más sencillo técnicamente que la reimplantación valvular aórtica, no proporcionaba estabilización del anillo aórtico, ni estrechamiento de la unión sinotubular, lo que se convertiría en el principal talón de Aquiles de esta técnica a lo largo de su evolución y años de puesta en práctica. ⁽⁵⁸⁾

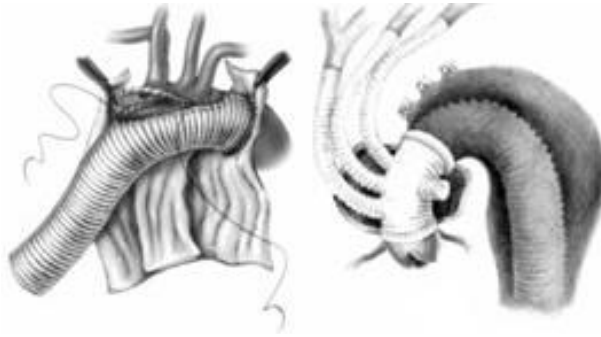
G.- RESECCIÓN DE ANEURISMAS QUE AFECTAN AL ARCO AÓRTICO

Uno de los segmentos de la aorta torácica que actualmente representa un gran reto para su tratamiento es el arco aórtico; el desafío de este segmento anatómico es preservar la adecuada perfusión cerebral, con el paso de los años se han creado diferentes técnicas de canulación para lograrlo. La canulación femoral con perfusión retrógrada es una buena técnica, pero tiene el inconveniente de aumentar el riesgo de disección retrógrada, además de que se necesita paro circulatorio e hipotermia profunda con posibles complicaciones neurológicas. La canulación axilar izquierda ha tenido buenos resultados teniendo la ventaja de poder hacer perfusión cerebral anterógrada con flujos bajos, lo cual permite aumentar el tiempo de paro circulatorio, para poder trabajar a nivel del arco con un mejor índice de protección cerebral. La anastomosis de los troncos supraaórticos se puede hacer en forma de plato, o en su defecto con anastomosis específicas de cada uno de los troncos. Una vez resuelto el problema de los troncos supraaórticos, se comenzó a tratar de resolver el problema del manejo de la aorta torácica descendente, no fue sino que a mediados de los 80 cuando se comenzó a utilizar la técnica denominada Trompa de Elefante, la cual permite hacer la cirugía del arco aórtico y/o de la aorta ascendente, protegiendo un segmento de por lo menos 5 a 10 cm de la aorta torácica descendente. En

90% de los casos se usa una esternotomía extendida. Esta incisión da acceso a la aorta ascendente, el arco y la aorta torácica descendente proximal hasta 5 cm más allá del origen de la arteria subclavia izquierda. La esternotomía media convencional se extiende a lo largo del borde del músculo esternocleidomastoideo en el lado izquierdo del cuello. Se realiza resección por completo de la porción aneurismática de la aorta y se realiza una anastomosis de espesor completo a la aorta normal restante. Se recomienda el refuerzo de la anastomosis con teflón en la parte exterior de la pared aórtica. La mayoría de las anastomosis se realizan con polipropileno 3-0. La reconstrucción del arco aórtico requiere diferentes enfoques, técnicas y estrategias quirúrgicas, dependiendo de la patología del arco y la participación de la aorta proximal y distal al arco. Por lo tanto, están descritas diferentes enfoques para la reconstrucción del arco.



Reconstrucción del Arco aórtico. A, Se realiza una incisión en el arco de la aorta, se reseca el aneurisma y se dejan intactos los vasos supra-aórticos. B, Un injerto aórtico con múltiples ramas laterales previamente fabricado se utiliza para reemplazo aórtico. Con el fin de minimizar el paro circulatorio cerebral y la lesión isquémica, se insertan cánulas de perfusión en los 3 grandes vasos y se inicia la perfusión sanguínea anterógrada. La anastomosis distal se construye en la aorta descendente proximal. C, El flujo se restablece a la parte inferior del cuerpo a través de la cuarta rama lateral pre-fabricada en el injerto aórtico. Se realiza la construcción de cada vaso supra-aórtico con las 3 ramas laterales prefabricadas restantes. Después de completar cada derivación, las respectivas cánulas de perfusión se eliminan y se restablece el flujo a través del bypass a través del injerto. D, luego se construye la anastomosis aórtica proximal de la raíz aórtica nativa o la aorta ascendente al injerto aórtico. E, la rama lateral prefabricada remanente que se usó para restaurar la perfusión del cuerpo se grapa luego dejando el reemplazo total del arco. (Tomado de Spielvogel D, Mathur MN, Griep RB, Aneurysms of the Aortic Arch, In: Cohn LH (ed) Cardiac Surgery in the Adult, 3rd edn. McGraw-Hill, New York, pp 1277–1298).



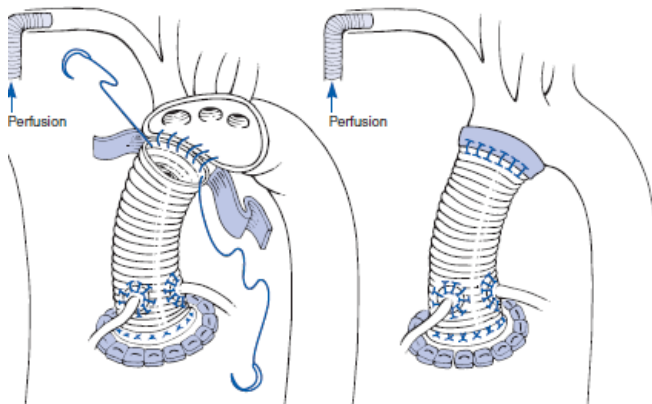
En estas figuras se puede apreciar cómo se pueden hacer las anastomosis de los troncos supra-aórticos.

A. La anastomosis de todos los troncos se puede realizar en un solo plato. **B.** Se pueden realizar en anastomosis por separado. (Tomado de Martínez H, Los aneurismas de la aorta torácica y su enfoque terapéutico, Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 124-133.)



Ilustración de cómo se coloca la trompa de elefante a nivel del inicio de la aorta torácica descendente. (Tomado de Martínez H, Los aneurismas de la aorta torácica y su enfoque terapéutico, Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 124-133).

G-1 Procedimiento de Bentall y reemplazo de Hemi-arco

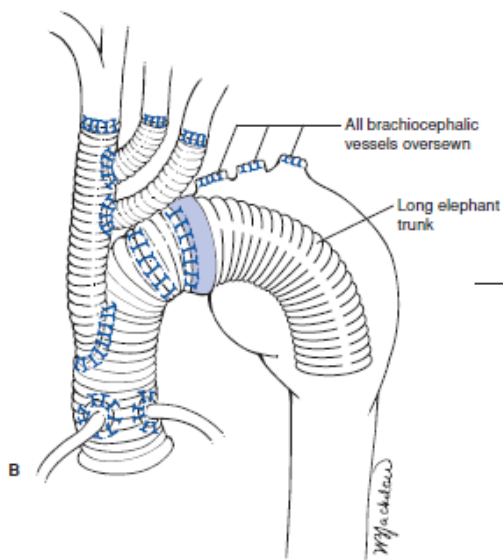


Brinster DR, Rizzo RJ, Bolman RM. Ascending aortic aneurysms. In: Cohn LH, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York, NY: McGraw Hill; 2007:1223–1249.

Para el paciente con síndrome de Marfan y un aneurisma de la raíz aórtica asociado con insuficiencia aórtica severa y una aorta ascendente dilatada y afección de arco proximal. Se realiza una esternotomía media. La derivación cardiopulmonar se inicia a través de la arteria axilar derecha y una cánula de la aurícula derecha doble canastilla. Se inicia el enfriamiento, y cuando el corazón fibrila, se coloca vent a través de las venas pulmonares superiores derechas. La aorta ascendente se pinza transversalmente y se abre. La

cardioplegia se infunde en ambos orificios coronarios. Se realiza el procedimiento Bentall. La aorta ascendente distal y el arco proximal se movilizan y extirpan, dejando un manguito aórtico biselado que se extiende desde la base de la arteria innominada de la derecha hasta 1 cm proximal al ligamento arterioso. El injerto compuesto de Dacron se bisela y se anastomosa a la aorta con una sutura continua de polipropileno 3-0. Se coloca la cabeza en una posición Trendelenburg, y la perfusión a través de la cánula de la arteria axilar se reestablece a perfusión habitual para eliminar todo el aire de la aorta. Una vez que se ha evacuado todo el aire, se asciende la temperatura.

G-2 Reemplazo total del arco



Brinster DR, Rizzo RJ, Bolman RM. Ascending aortic aneurysms. In: Cohn LH, ed. Cardiac Surgery in the Adult. New York, NY: McGraw Hill; 2007:1223-1249.

Esta técnica se ha descrito sobre todo cuando ya existe complicaciones tipo disección aórtica, en el cual están implicados las paredes de la aorta a diferentes niveles. Se prefiere la arteria axilar derecha como método de canulación. Se realiza una esternotomía media. La canulación se lleva a cabo a través de la arteria axilar derecha y la aurícula derecha. Se inicia el bypass cardiopulmonar con enfriamiento. Cuando el corazón se

fibrila, se coloca vent a través de la vena pulmonar superior derecha. La aorta se pinza transversalmente y la aorta proximal se abre. Se infunde Cardioplegia en los ostium.

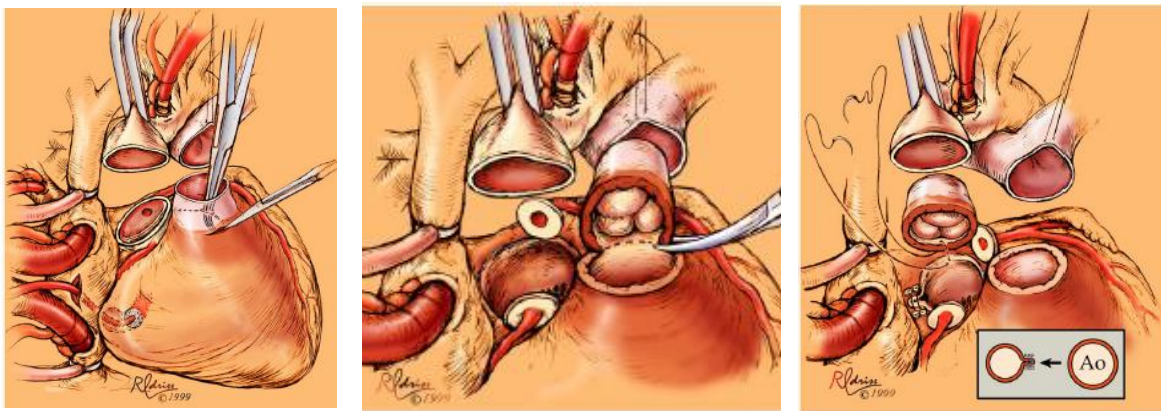
La raíz se reconstruye con técnica habitual de Bentall y De Bono. Para las anastomosis de la aorta descendente se selecciona un injerto de dacron de adecuado diámetro, se confecciona en la aorta nativa una tira de teflón en el exterior y una tira pericárdica en el interior de la capa aórtica. Se unen al injerto seleccionado mediante anastomosis con polipropileno 3-0 para invaginar el injerto dentro del sándwich aórtico. Y posteriormente se confecciona el injerto para el reimplante de los troncos supraorticicos como se describió con anterioridad.⁽⁵⁹⁾

H.- La técnica de Ross o autoinjerto pulmonar.

El procedimiento fue descrito por Donald Ross en 1967, está indicado principalmente en pacientes menores de 20 años con afección valvular aortica. Describe el reemplazo valvular aórtico con un injerto autólogo de la arteria pulmonar. Lo anterior con el afán de permitir al injerto aórtico la oportunidad de continuar aumentando de tamaño conforme se desarrolle el crecimiento del paciente, además de que permite a los pacientes estar libres de terapia anticoagulante. Las desventajas incluyen la sustitución de una válvula previamente “sana” (la pulmonar), y que al tratarse de un homoinjerto existe la posibilidad de una nueva dilatación de la neoaorta ocasionando una nueva disfunción valvular. Sin embargo la experiencia a largo plazo en este tipo de procedimientos ha sido favorable.⁽⁶⁰⁾

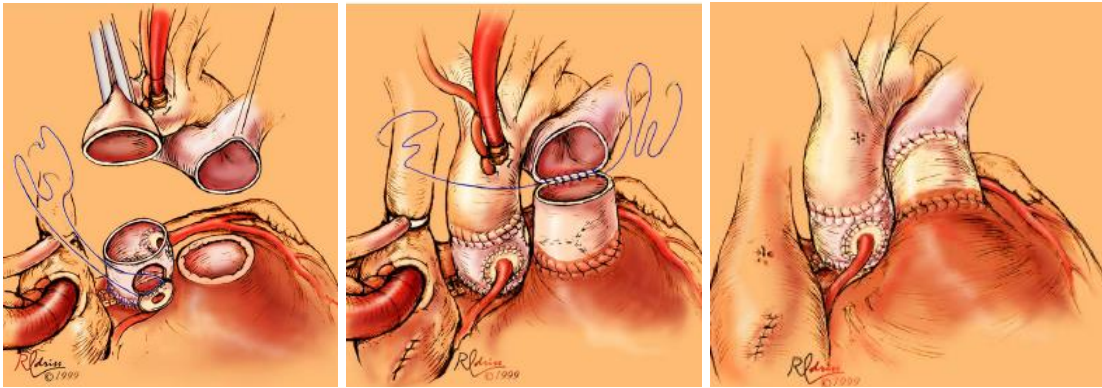
Se realiza canulación aortica y dos cavas, de manera habitual, se coloca vent de cavidades izquierdas a nivel de la vena pulmonar superior derecha, pinzamiento aórtico y se administra cardioplejia anterógrada y retrograda, se incide la aorta de manera transversal, y se confecciona el injerto pulmonar como se observa en las figuras. Se reseca la válvula aortica y se confeccionan botones con porciones de pared aortica alrededor de las ostia coronarias. Se incide igualmente de manera transversa la porción distal del

injerto pulmonar, obteniéndose el injerto libre, se realizan mediciones entre el anillo aórtico y el injerto pulmonar, tratando de equiparar los diámetros, si es necesario ampliar el anillo aórtico se realiza en estos momentos. El remanente de anillo aórtico se utiliza para la confección de la anastomosis de la neo aorta. Se debe de tener precaución en no seccionar o lastimar la arteria Descendente anterior o sus primeras ramas debido a que transcurren entre los grandes vasos, para ello se puede utilizar un dilatador de coronarias, que nos permita observar su trayecto.⁽⁶¹⁾



Tomado de Mavroudis C, Jacobs JP The Ross, Konno, and Ross–Konno operations for congenital left ventricular outflow tract abnormalities. *Cardiology in the Young* (2014), 24, 1121–1133

Se observa en la tercer figura los primeros pasos en la confección de las anastomosis del injerto pulmonar, se prefiere surgete de prolene 3-0, iniciando siempre de la parte posterior para permitir una adecuada visualización de cada punto. En la misma figura se observa también la anuloplastía realizada al plano valvular aórtico para permitir emparejar los diámetros aórtico y pulmonar, lo que también confiere mayor seguridad en la prevención de dilatación anular aortica. Se alinean los senos de valsalva con los botones de las arterias coronarias, y se incide el injerto pulmonar sobre su pared para anastomosar las coronarias.



Tomado de Mavroudis C, Jacobs JP The Ross, Konno, and Ross–Konno operations for congenital left ventricular outflow tract abnormalities. *Cardiology in the Young* (2014), 24, 1121–1133

Se observa la confección de las anastomosis de la neo-aorta y de la implantación de las arterias coronarias. Se recomienda no despinzar hasta terminar la anastomosis de la pulmonar para evitar lesionar el trayecto de la Descendente anterior. Se saca el aire de cavidades izquierda y se despinza, en la última figura se observa el Procedimiento de Ross ya terminado. Algunos autores recomiendan el uso de teflón para reforzar las anastomosis. Aunque se considera generalmente como una cirugía de alta complejidad, los resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad demuestran todo lo contrario. Al no existir material protésico, se evitan los riesgos asociados a la anticoagulación crónica y la válvula pulmonar en posición aórtica ha mostrado una durabilidad y un perfil hemodinámico excelente en la mayoría de las series. Cuando existe obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, se hace el procedimiento de Ross – Konno, en el cual se hace la ampliación subvalvular del septum interventricular con un parche o con una extensión de la pared del tracto de salida del ventrículo.⁽⁶²⁾

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico utilizado en este estudio fue el siguiente: En las variables numéricas con distribución normal se realizó con medidas de tendencia central con medias y desviación estándar, y las variables dicotómicas con porcentajes y números absolutos. La prueba estadística a considerar en comparación de medias fue U de Mann Whitney y en variables comparativas dicotómicas Prueba exacta de Fisher. El software SPSS versión 19.

Para las gráficas se utilizó el programa Sigma Plot (Sigma Plot 12.3, Jandel Corporation, 1986-2012). Los datos se presentan como la media \pm error estándar. La significancia estadística se determinó por la prueba U de Mann Whitney. Una $p \leq 0.05$ se consideró como significativa.

10. VARIABLES

Un total de 13 pacientes 7 pacientes con síndrome de Marfan y 6 controles.

Se consideró un muestreo no probabilístico consecutivo por método de conveniencia.

Variables

Nombre	Tipo	Escala o significado.
Sujeto	Dicotómica	1=Marfan 0=Control
Genero	Dicotómica	0=Mujer 1=Hombre
Ectasia	Dicotómica	Ectasia dural Si=1 No=0
Haller	Numérica	Índice Mm
Antecedentes Familiares	Dicotómica	Antecedentes familiares de Marfan Si=1 No=0
Subluxación del Cristalino	Dicotómica	Subluxación de cristalino Si=1 No=0
Puntuación Sistémica	Numérica	Involucro sistémico No
IMC	Numérica	m/Kg
LDL	Numérica	mg/dl
HDL	Numérica	mg/dl
Coltotal	Numérica	mg/dl
Triglicéridos	Numérica	mg/dl
TNF	Numérica	pg/ml
IL 1	Numérica	pg/ml
IL 4	Numérica	pg/ml
IL 6	Numérica	pg/ml
IL 8	Numérica	pg/ml
IL 10	Numérica	pg/ml
VCAM	Numérica	pg/ml
ICAM	Numérica	ng/ml
NO3/NO2	Numérica	nM/mg
TRVP1	Numérica	mg/dl
EUROSCORE		
PINZAMIENTO		
SANGRADO		
CEC		
TIPO DE CIRUGIA		

11. RESULTADOS

Un total de 13 pacientes 7 pacientes con síndrome de Marfan y 6 controles con edad media de 40 ± 10 , las características generales de los pacientes de acuerdo a los criterios de Ghent se muestran en tabla 1. Las características demográficas de los pacientes se muestran en tabla 2.

Tabla 1.- Frecuencia y características de los criterios de Ghent en pacientes con síndrome de Marfan.

Paciente	Edad	Genero	Lugar de origen	AHF (1)	Ocular (1)	Puntaje Score sistémico <7/20 (1)	Dilatación/disección (1)	DAo Seno de valsalva	Total de criterios
1	29	2	Yucatán	+	LC	9 (+)	Dilatación (+)	5.8 cm	4
2	38	2	Edomex	-	-	9(+)	Disección y dilatación (+)	34mm	2
3	42	2	Hidalgo	+	Cataratas	5(-)	Disección(+)	63mm	2
4	41	2	CDMX	+	Iridonesis +LC	9(+)	Dilatación(+)	44mm	4
5	35	1	CDMX	-	-	7(+)	Disección(+)	48mm	2
6	37	2	San Luis Potosí	-	LC	6(-)	Disección(+)		2

Tabla 2.- Características demográficas.

	Totales	Marfan	Control	P
Edad	40±16	37(29-47)	43(4-75)	NS
Talla	1.64(1-1.95)	1.73(1.58-1.95)	1.58(1-1.70)	0.006
Peso	67±23	66(51-90)	67(10-115)	NS
IMC	22.57(43.28-17.22)	21(18-24)	27(17-43)	NS
Pinzamiento	135(37-192)	134(37-192)	136(85-161)	NS
CEC	700(35-2750)	162(113-287)	163(101-256)	NS
Sangrado	162(101-287)	775(700-2750)	450(35-1250)	NS
Colesterol total	141±57	105(51-210)	144(77-221)	NS
HDL	36±13	28(5-26.86)	46(28-53)	0.010
LDL	94±43	94(39-141)	95(19-150)	NS
Triglicéridos	121(78-227)	86(78-227)	114(79-220)	NS
VSG	3±0.42	3(1-3.60)	0(0-0)	NS
PCR	92(3.59-351)	70(7-350)	88(4-176)	NS
Diabetes	1(6.7)	0	1	NS
Hipertensión	3(20)	0	3	NS
Tabaquismo	5(33.3)	3	2	NS
Alcoholismo	2(13.3)	1	1	NS
Dislipidemia	2(13.3)	1	1	NS
CDMX	4(26.7)	2(28.6)	2(25)	NS
Hidalgo	21(13.3)	2(28.6)	0	NS
Morelos	2(13.3)	0	2(25)	NS
Querétaro	2(13.3)	0	2(25)	NS
Estado de México	1(6.7)	1(14.3)	0	NS
Guerrero	1(6.7)	0	1(12.5)	NS
Michoacán	1(6.7)	0	1(12.5)	NS
San Luis Potosí	1(6.7)	1(14.3)	0	NS
Yucatán	1(6.7)	1(14.3)	0	NS

Las determinaciones de las moléculas de adhesión celular (ICAM) Oxido nítrico inducible y endotelial (iNOS, eNOS) se muestran en las figuras 1 a 3.

Figura 1.

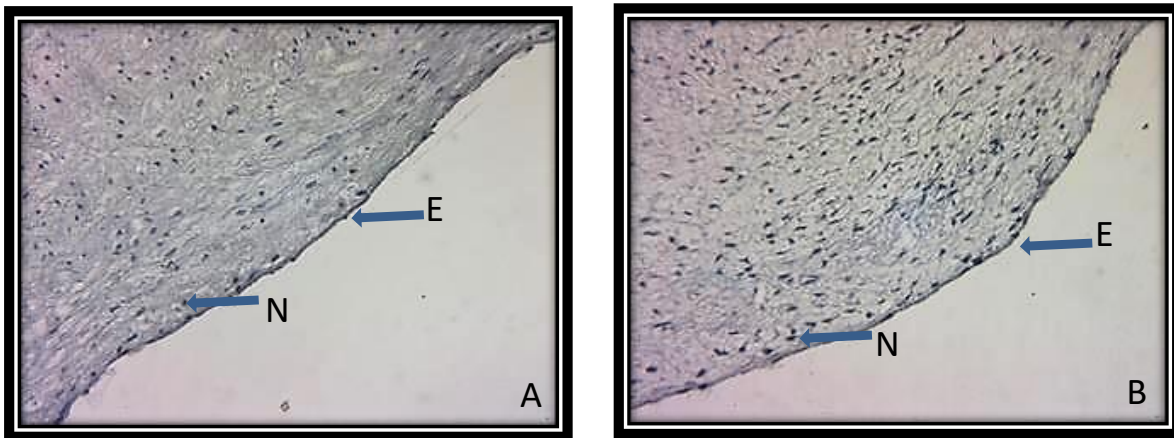
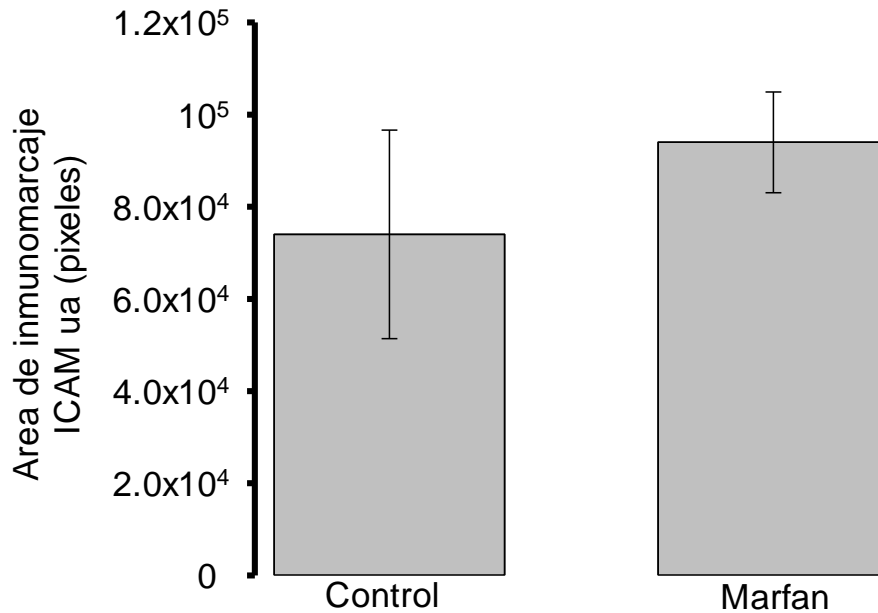


Figura 1. Área de inmunomarcaje para ICAM expresada en unidades arbitrarias. la gráfica representa la densito fotometría del área analizada. Abreviaturas: ua = unidades arbitrarias, A = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un sujeto control a 40x, B = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un paciente con síndrome de Marfan a 40x, E = endotelio, N = núcleo celular.

Figura 2.

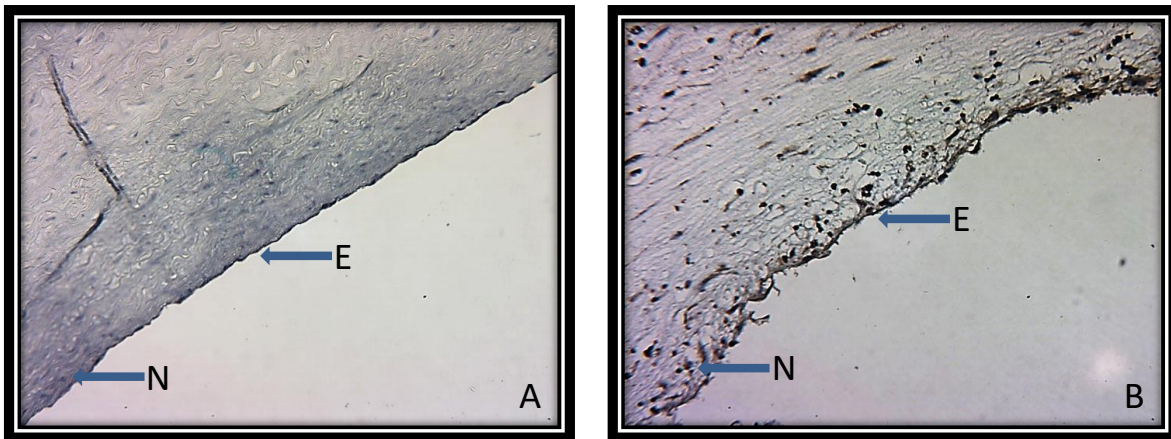
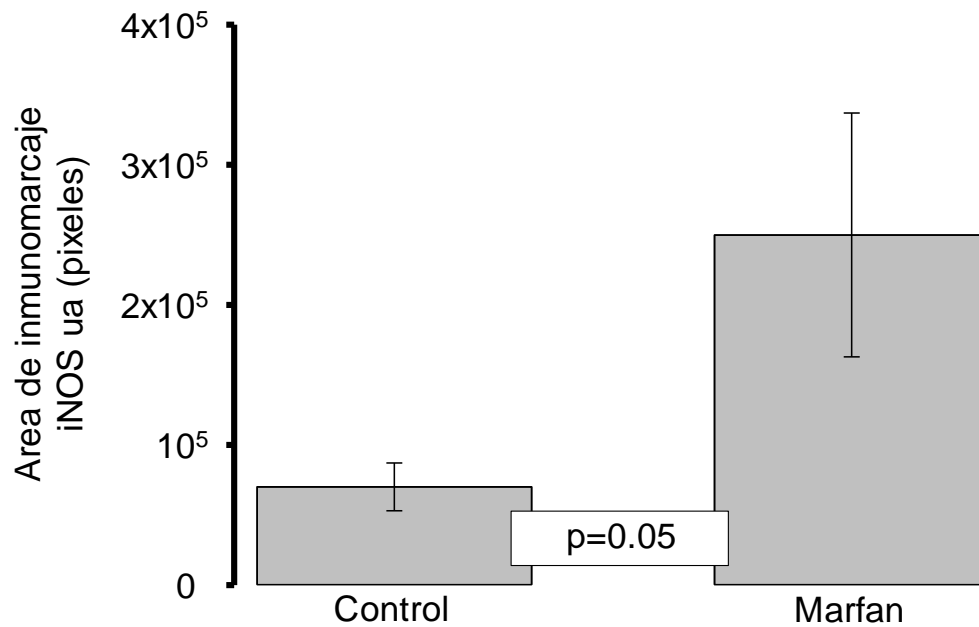


Figura 2. Área de inmunomarcaje para iNOS expresada en unidades arbitrarias. la gráfica representa la densitofotometría del área analizada. Abreviaturas: ua = unidades arbitrarias, A = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un sujeto control a 40x, B = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un paciente con síndrome de Marfan a 40x, E = endotelio, N = núcleo celular.

Figura 3.

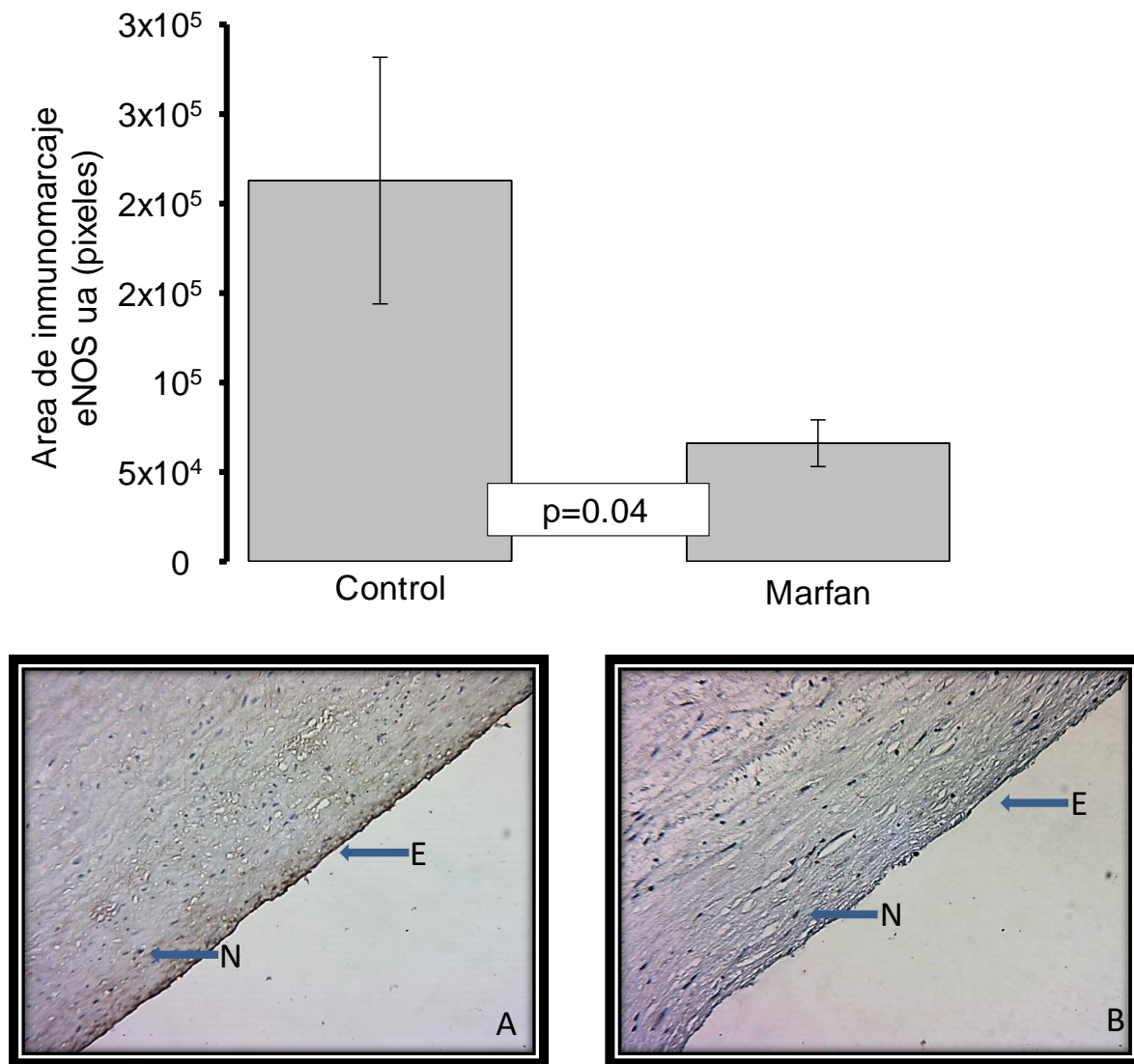


Figura 3. Área de inmunomarcaje para eNOS expresada en unidades arbitrarias. la gráfica representa la densito fotometría del área analizada. Abreviaturas: ua = unidades arbitrarias, A = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un sujeto control a 40x, B = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un paciente con síndrome de Marfan a 40x, E = endotelio, N = núcleo celular.

Figura 4. Muestra el comportamiento incrementado de TNF- α , en el SM.

Figura 4.

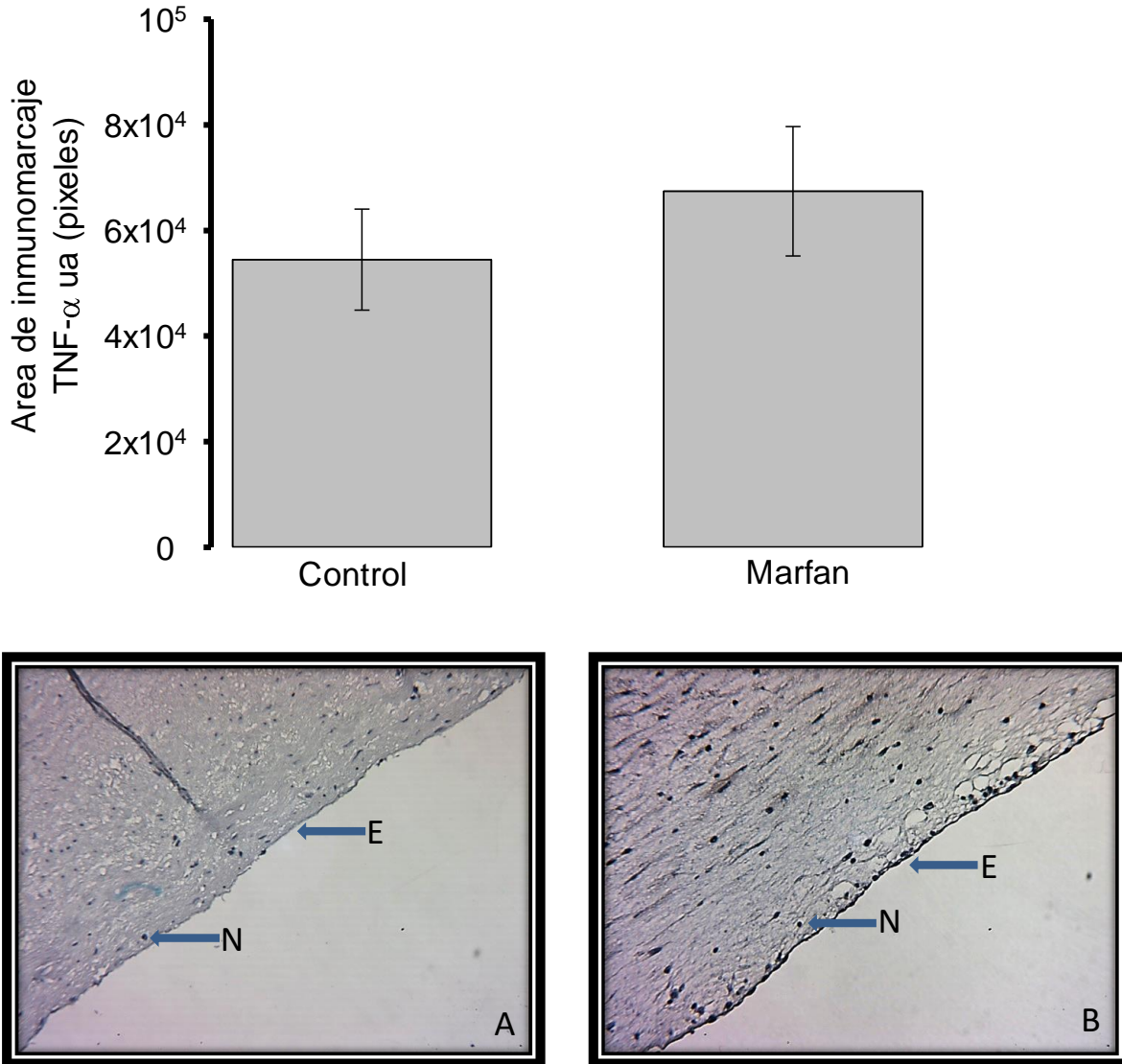


Figura 4. Área de inmunomarcaje para TNF α expresada en unidades arbitrarias. la gráfica representa la densito fotometría del área analizada. Abreviaturas: ua = unidades arbitrarias, A = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un sujeto control a 40x, B = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un paciente con síndrome de Marfan a 40x, E = endotelio, N = núcleo celular.

Figura 5 . Muestra una sobre expresión de TRVP1 en SM.

Figura 5.

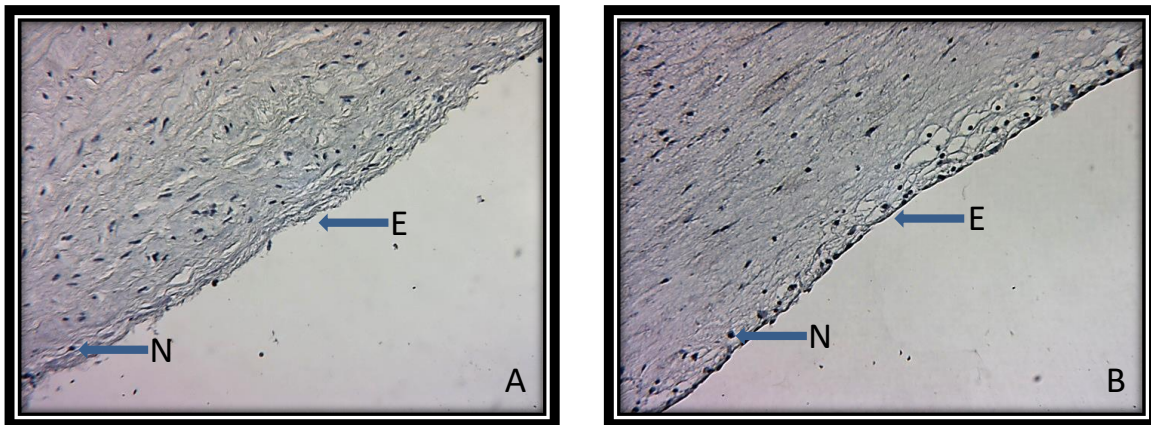
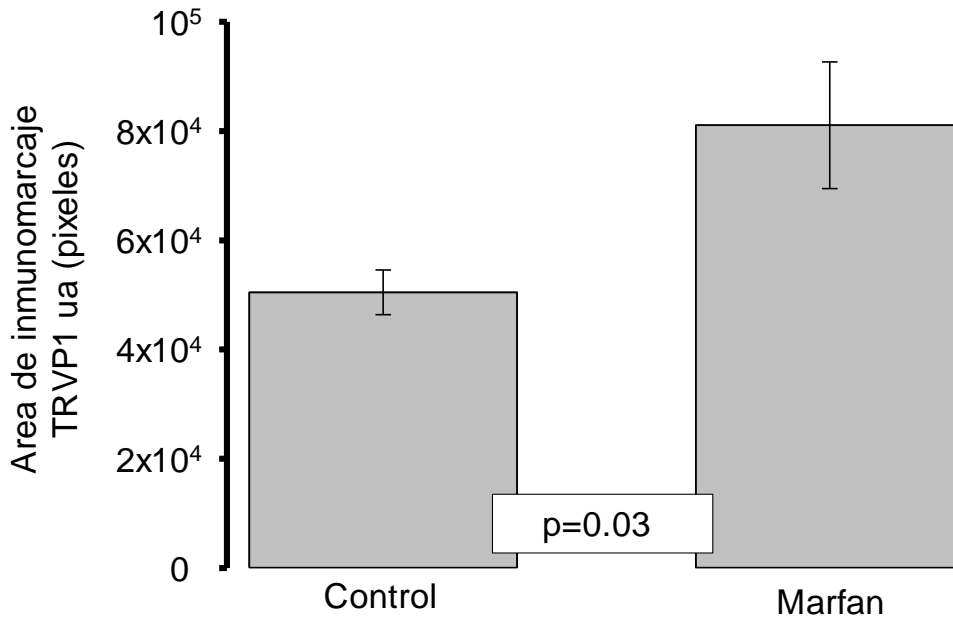


Figura 5. Área de inmunomarcaje para TRVP1 expresada en unidades arbitrarias. la gráfica representa la densito fotometría del área analizada. Abreviaturas: ua = unidades arbitrarias, A = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un sujeto control a 40x, B = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un paciente con síndrome de Marfan a 40x, E = endotelio, N = núcleo celular.

Figura 6 . Muestra sin diferencias entre control y SM de VCAM.

FIGURA 6.

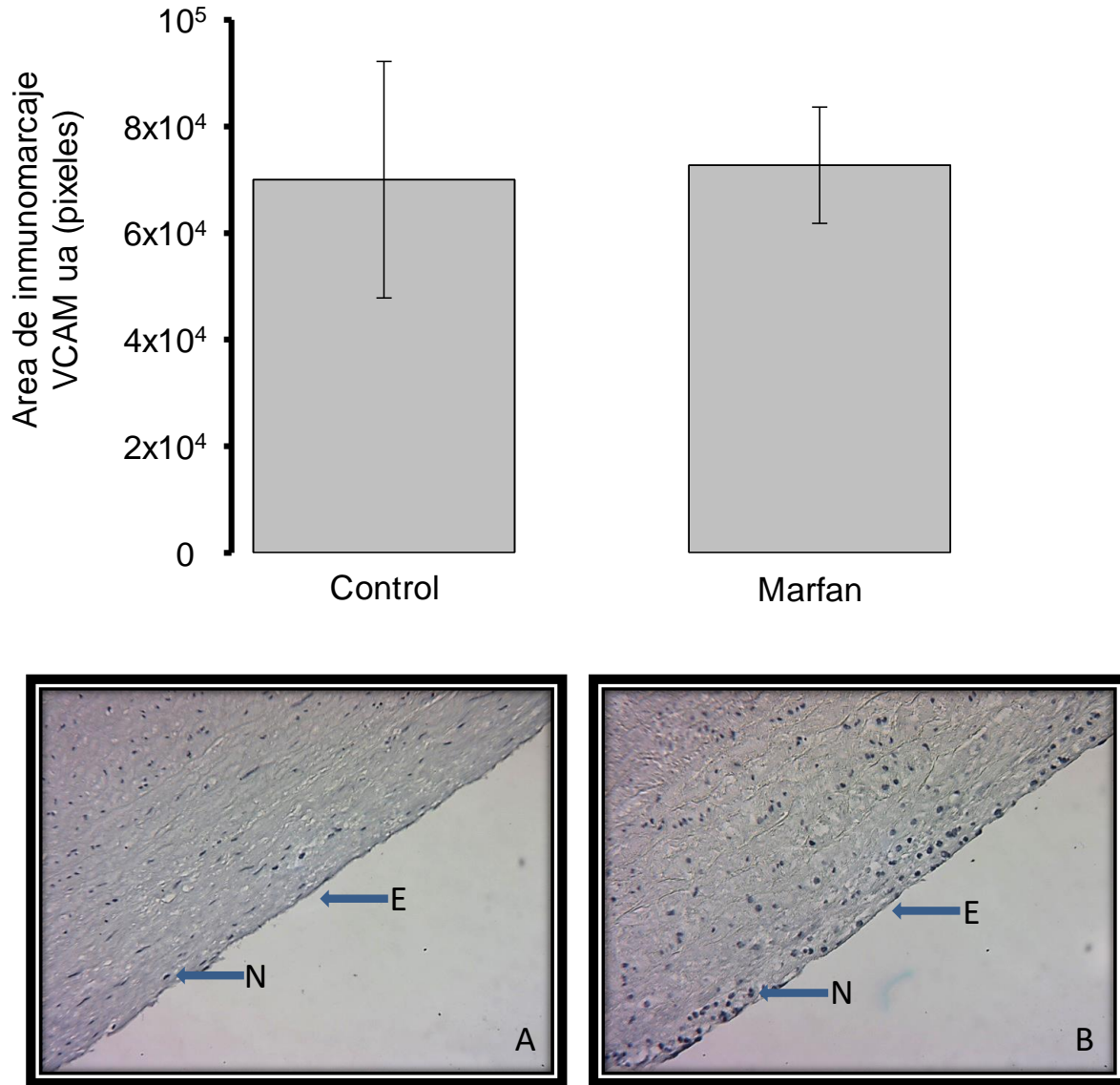


Figura 6. Área de inmunomarcaje para VCAM expresada en unidades arbitrarias. la gráfica representa la densito fotometría del área analizada. Abreviaturas: ua = unidades arbitrarias, A = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un sujeto control a 40x, B = microfotografía representativa de un segmento de la aorta torácica de un paciente con síndrome de Marfan a 40x, E = endotelio, N = núcleo celular.

El incremento de PCR en SM se muestra en figura 7.

FIGURA 7.

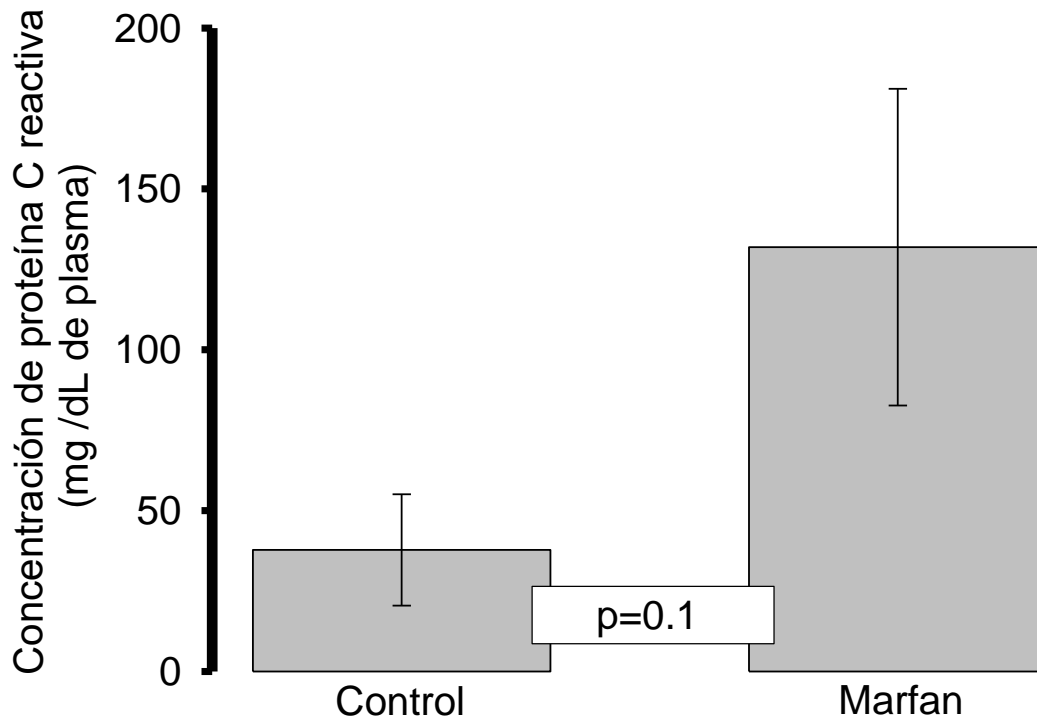


Figura 7. Concentración de proteína C reactiva en sujetos control en comparación con pacientes con SM (p= 0.1, no significativo).

Figura 8 muestra la tendencia a la disminución de HDL en el SM vs control

FIGURA 8

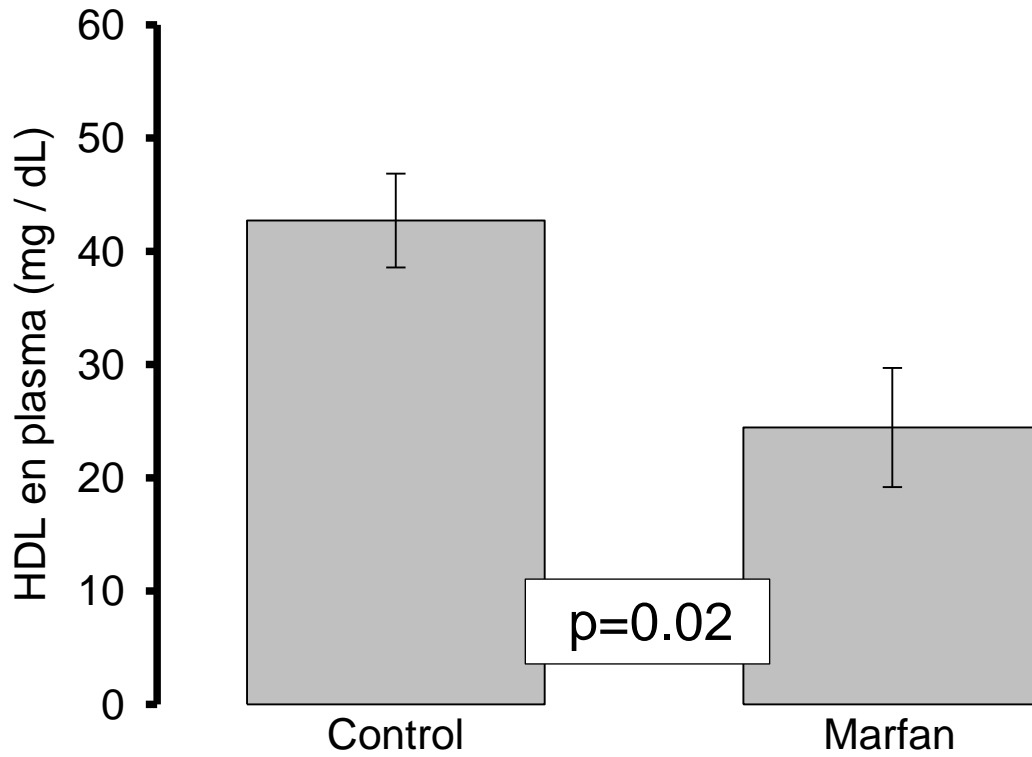


Figura 8. Concentración de lipoproteína de alta densidad en sujetos control en comparación con pacientes con SM.

Descripción de resultados

La Figura 1. Muestra que el área de inmuno marcaje para ICAM en un segmento de aorta torácica no presentó diferencia significativa entre los sujetos control y los pacientes con SM. Sin embargo, se aprecia una tendencia a incrementarse.

La Figura 2. Presenta el área de inmuno marcaje cuando se utilizó un anticuerpo contra iNOS en un segmento de aorta torácica, donde se presentó incremento con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con SM ($p=0.05$) en comparación los sujetos control.

La Figura 3. Describe el área de densito fotometría marcada con anticuerpo contra eNOS en un segmento de aorta torácica la cual presento disminución con diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con SM ($p=0.04$) vs. los pacientes control.

La Figura 4. Describe el área de densito fotometría marcada con anticuerpo contra TNF α en un segmento de aorta torácica la cual no presento diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes control vs. los pacientes con SM. Sin embargo, se aprecia una tendencia a incrementarse en los pacientes con SM.

La Figura 5. Presenta el área de inmuno marcaje cuando se utilizó un anticuerpo contra TRVP1 en un segmento de aorta torácica donde se presentó incremento con diferencia significativa entre los pacientes con SM ($p=0.03$) en comparación con los sujetos control.

La Figura 6. Muestra que el área de inmuno marcaje para VCAM en un segmento de aorta torácica no presentó diferencia significativa entre los sujetos control y los pacientes con SM.

La Figura 7. Muestra la concentración de proteína C reactiva en el plasma de los sujetos control en comparación con los pacientes SM, la cual no presento diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, se aprecia la tendencia al incremento en los pacientes con SM.

La Figura 8. Muestra la concentración de HDL disminuida en el plasma de los pacientes con SM ($p=0.02$) en comparación con los sujetos control.

12. DISCUSIÓN

En SM como en muchas otras enfermedades complejas es multifactorial, causa el daño a varios órganos y sistemas. Sin embargo el principal órgano afectado es el cardiovascular. El objetivo del estudio fue determinar la participación del TRVP1 asociado con factores de inflamación en la dilatación y disección del aneurisma aórtico en pacientes con SM.

El TRVP1 es un canal catiónico no selectivo ligando dependiente que puede ser activado por una serie de estímulos físicos y químicos exógenos y endógenos los resultados muestran que en el aneurisma de pacientes con SM existe aumento significativo de este receptor, se ha descrito que TNF α y otras interleucinas inflamatorias como la IL-6, pueden producir un aumento rápido de la sensibilidad de TRPV1. Además, en un proceso inflamatorio crónico, la presencia de mediadores de la inflamación en el entorno de un determinado canal iónico como el TRPV1 puede modificar su actividad de modo que contribuya al desarrollo de la enfermedad.

En condiciones normales se ha descrito que la eNOS puede contribuir en la sobreexpresión del TRVP1 para modular las fuerzas hemodinámicas en el lecho vascular. Sin embargo nuestros resultados muestran que en los pacientes con SM, la eNOS se encuentra disminuida y la iNOS sobre expresada. Esto sugiere que la expresión de iNOS que participa en la formación del aneurisma aórtico, cuando la vía de eNOS se suprime parcialmente y la sobreexpresión del TRVP1 puede ser por; 1) un mecanismo compensatorio de regulación que trata de frenar el grado del desarrollo de aneurisma, o bien 2) el exceso óxido nítrico (NO) resultado de la sobreexpresión de la iNOS está conduciendo a la sobreexpresión del TRVP1 que de alguna manera participa en la progresión del aneurisma aórtico. Sin Embargo, se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis. Pero se ha descrito que el exceso de NO derivado de iNOS regula los genes proinflamatorios que contribuyen a la lesión inflamatoria *in vivo*.⁽⁶³⁾ Además, en

modelos animales y en humanos con SM, la expresión de las enzimas precursoras de O_2^- , xantina oxidasa y NADPH oxidasa, se incrementan así como la expresión de iNOS, que es responsable de la producción del NO en exceso durante los procesos inflamatorios.⁽⁶⁴⁾ La velocidad de reacción entre NO y O_2^- promueve la formación de $ONOO^-$ y su acumulación dentro de la célula, que a su vez aumenta el daño oxidativo celular. Las altas concentraciones de este producto de oxidación favorecen la apoptosis celular en células endoteliales y la activación de MMPs-1 y -2 en células musculares lisas vasculares. Por lo tanto, promueve la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular, como el colágeno y la elastina.⁽⁶⁵⁾ Durante la progresión del SM, la regulación por disminución corriente abajo de la señalización de la vía de eNOS/Akt se ve afectada significativamente en la aorta torácica⁽¹²⁾. Además el SM también se asocia con niveles plasmáticos elevados de homocisteína que atenúa la fosforilación de eNOS endotelial/Akt y la señalización mecánica influenciada por la canal de estiramiento TRVP1 que podría verse comprometida por la mayor rigidez de la pared de la aorta.⁽⁶⁶⁾

Un estudio in vitro en células musculares a partir de aorta, muestra disminución en la actividad de eNOS que se asoció con alteraciones en las vías de señalización de moléculas como TGF-1 que está implicado en el desarrollo del aneurisma en el SM.⁽⁶⁷⁾ Además se ha descrito que la eNOS fosforilada puede ser estimulada por HDL ya que las células endoteliales incubadas con HDL muestran un aumento en la actividad de eNOS.⁽⁶⁸⁾ Nuestros resultados muestran una disminución en HDL en pacientes con SM, y esto se asoció con la disminución y aumento en la expresión de eNOS e iNOS respectivamente. Las HDL juegan un papel importante en la reversión y prevención de la progresión de la enfermedad vascular a través del transporte reverso del colesterol,⁽⁶⁹⁾ por lo tanto, el transporte de reverso del colesterol podría alterarse incluso si no hay cambios en el colesterol y el LDL en pacientes con SM como se observa en este estudio. Las concentraciones plasmáticas disminuidas de las HDL son un factor importante de riesgo

independiente para las enfermedades cardiovasculares.⁽⁶³⁾ Sin embargo, se requieren más investigaciones para dilucidar la función de la disminución del HDL en pacientes con SM. Por otra parte el TNF α puede incrementar la expresión COX2,⁽⁷⁰⁾ enzima involucrada en procesos inflamatorios y que aumenta en el SM como ya se ha descrito. Así mismo, un estudio mostró incremento del TNF α e IL-6, en pacientes con ruptura de aneurismas.⁽⁷¹⁾ Además, el TNF α derivado de componentes intrínsecos de la pared del vaso o células del infiltrado de monocitos, es parte de una acelerada cascada proteolítica que es responsable de la destrucción progresiva de proteínas de matriz estructural, particularmente colágeno y elastina. Esta destrucción conduce a pérdida significativa del componente elástico y fibrosis y/o adventicia inflamatoria.⁽⁷²⁾ Nuestros resultados muestran un posible incremento del TNF α y proteína C reactiva, esto sugiere un estado proinflamatorio crónico en el aneurisma torácico de los pacientes con SM. Se ha descrito que TNF α también participa en la fase temprana de la cascada de citosinas que promueve la disfunción endotelial e inducción de genes proinflamatorios, incluidos los de iNOS y COX2.⁽⁷³⁾ El TNF α puede estimular a las células endoteliales para que expresen moléculas como la ICAM y VCAM que facilitan la infiltración de macrófagos con la secreción de colágeno, elastina y proteoglicanos para formar una matriz fibrosa que da como resultado los cambios en la pared aórtica arquitectura.⁽⁷⁴⁾ Nuestros resultados muestran una tendencia de incremento de la ICAM que se asoció a mayor y menor inmuno marcaje de iNOS y eNOS respectivamente. Del mismo modo, El TNF α puede causar una mayor activación de las células musculares lisas y respuestas de remodelación inapropiada, que se caracteriza por el exceso de deposición de elementos de la matriz como el colágeno, proteoglicanos, MMPs-2, -9 e infiltración de macrófagos⁽⁷⁵⁾ que alteran y desorganizan la estructura de lamela elástica en el aneurisma aórtico de pacientes con SM. Esta alteración puede generar necrosis quística y fibrosis por exceso del colágeno.⁽⁷⁶⁾ Lo que contribuye a la pérdida de elasticidad, integridad de la fibra

elástica y el aumento de la rigidez que resultan en ruptura del aneurisma en la aorta los pacientes con SM,⁽⁷⁷⁾ como ya ha sido demostrado en estudios previos. De manera similar, altas concentraciones de TNF α , pueden favorecer la apoptosis en células endoteliales y activar las MMPs-1 y -2 en células de músculo liso vascular,⁽⁷⁸⁾ Lo que puede, promover la degradación del colágeno y la elastina en el matriz extracelular, que contribuye a la dilatación normal de la aorta.

13. CONCLUSIÓN

En los pacientes con síndrome de Marfan, el TRVP1 se encuentra sobre expresado asociado al incremento y disminución de la iNOS y eNOS respectivamente, y contribuye a la progresión del desarrollo del aneurisma torácico.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wheeler JB, Ikonomidis JS, Jones JA, *Connective tissue disorders and cardiovascular complications: the indomitable role of transforming growth factor-beta signaling*. Adv Exp Med Biol. 2014.
2. Judge DP, Dietz HC. *Marfan Syndrome*. Lancet. 2005; 366:1965-1976.
3. Loeys BL, Schwarza U, Holm T et al. *Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor*. N Engl J Med. 2006; 355: 788-798.
4. Soto ME, Soria-Castro E, Guarner V, et al. *Analysis of Oxidative Stress Enzymes and Structural and Functional Proteins on Human Aortic Tissue from Different Aortopathies*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2014, 13 pages, July 2014.
5. Eberth JF, Taucer EW, Wilson E, et al. *Mechanics of carotid arteries in a mouse model of Marfan syndrome*. Ann Biomed Eng. 2009; 37(6): 1093-1104.
6. Davignon J, Ganz P. *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Circulation. 2004; 109: 27-32.
7. Behrendt D, Ganz P. *Endothelial function: from vascular biology to clinical applications*. Am J Cardiol. 2002; 90: 40L-48L.
8. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. *Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor*. Nature 1986;320: 454–456.
9. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. *Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor*. Am J Physiol 1986; 250: H822–H827.
10. Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. *Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors*. Circ Res 2000; 86: E85–E9.
11. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. *Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery*. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 257-265.
12. Chung AW, Yeung KA, Cortes SF et al. *Endothelial dysfunction and compromised eNOS/Akt signaling in the thoracic aorta during the progression of Marfan syndrome*. British Journal of Pharmacology. 2007; 150: 1075-1083.
13. Chung AW, Yang HH, Breemen C. *Imbalanced synthesis of cyclooxygenase-derived thromboxane A2 and prostacyclin compromise vasomotor function of the thoracic aorta in Marfan syndrome*. British Journal of Pharmacology. 2007; 152: 305-312.

14. Yang HHC, van Breemen C, Chung AWY. *Vasomotor dysfunction in the thoracic aorta of Marfan syndrome in associated with accumulation of oxidative stress*. *Vascular Pharmacology*. 2010; 52: 37-45.
15. Soto ME, Iturriaga Hernández AV, GuarnerLansc V, Zuñiga-Muñoz A, Aranda Fraustro A, Velázquez Espejel R, Pérez-Torres I. *Participation of oleic acid in the formation of the aortic aneurysm in Marfan syndrome patients*. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* 123 (2016) 46–55.
16. Ju X, Ijaz T, Sun H, LeJuene W, Vargas G, Shilagard T, Recinos III A, Milewicz DM, Brasier AR, Tilton RG. *IL-6 regulates extracellular matrix remodeling associated with aortic dilation in a fibrillin-1 hypomorphicmgR/mgR mouse model of severe Marfan syndrome*. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000476.
17. Doyle JJ, Gerber EE, Dietz HC. *Matrix-dependent perturbation of TGF β signaling and disease*. *FEBS Letters* 2012; 586: 2003-2015.
18. Lee LYW, Lee WH, Kim PH. *Oxidative mechanisms of IL-4 induced IL-6 expression in vascular endothelium*. *Cytokine* 2010; 49(1): 73-79
19. Jonhston WF, Salmon M, Pope NH, Meher A, Su G, Stone ML, Lu G, Owens GK, Upchurch GR, Ailwadi G. *Inhibition of interleukin-1 β decreases aneurysm formation and progression in a novel model of thoracic aortic aneurysms*. *Circulation* 2014; 130(suppl 1): S51-S59.
20. Kadglou NPE, Papadakis I, Moulakakis KG, Ikonomidis I, Alepaki M, Moustardas P, Lampropoulos S, Karakitosos P, Lekakis J, Liapis CD. *Arterial stiffnes and novel biomarkers in patients with abdominal aortic aneurysms*. *Regulatory Peptides* 2012; 179: 50-54.
21. Syyong HT, Chung AW, Yang HH, et al., *Dysfunction of endothelial and smooth muscle cells in small arteries of a mouse model of Marfan syndrome*, *Br. J. Pharmacol.* 158 (2009) 1597–1608.
22. Cury-Boaventura MF, Gorjão R, De Lima TM, et al., *Comparative toxicity of oleic and linoleic acid on human lymphocytes*, *Life. Sci.* 78 (2006) 1448–1456
23. Park JY, Kim YM, Song HS, et al., *Oleic acid induce sendothelin-1expressionthrough activation of protein kinase C and NF-kappa B*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 303 (2003) 891–995.
24. Priante G, Musacchio E, Pagnin E, et al., *Specific effect to arachidonic acid on inducible nitric oxide synthase mRNA expression in human osteoblastic cells*, *Clin. Sci. (Lond.)* 109 (2005) 177–182.
25. Verlengia R, Gorjão R, Kanunfre CC, et al., *Genes regulated by arachidonic and oleic acids in Raji cells*, *Lipids* 38 (2003) 1157–1165.

26. Vila L, *Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways in the vessel wall: role in atherosclerosis*, Med. Res. Rev. 24 (2004) 399–424.
27. Høstmark AT, Haug A, *Percentages of oleic acid and arachidonic acid are inversely related in phospholipids of human serum*, Lipids Health Dis. 12 (2013) 106.
28. De Lima TM, De Sa Lima L, Scavone C, et al., *Fatty acid control of nitric oxide production by macrophages*, FEBS. Lett. 580 (2006) 3287–3295.
29. Rupp H, Turcani M, Ohkubo T, et al., *Dietary linolenic acid mediated increase in vascular prostacyclin formation*, Mol. Cell. Biochem. 162 (1996) 59–64.
30. Das UN, *A defect in D6 and D5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of insulin resistance, the metabolic syndrome and ischemic heart disease in South Asians*, Lipids Health Dis. 9 (2010) 130.
31. Pérez-Torres I, Zúñiga-Muñoz A, Beltrán-Rodríguez U, et al., *Modification of the liver fatty acids by Hibiscus sabdariffa Linnaeus (Malvaceae) infusion, its possible effect on vascular reactivity in a metabolic syndrome model*, Clin. Exp. Hypertens. 36 (2014) 123–131.
32. Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, Tebar FJ, et al., *Relation between degree of obesity and site-specific adipose tissue fatty acid composition in a Mediterranean population*, Nutrition 27 (2011) 170–176.
33. Czikora A, Lizanecz E, Bakó P, Rutkai I, Ruzsnavszky F, Magyar J, Pórszász R, Kark T, Facskó A, Papp Z, Édes I, Tóth A. *Structure-activity relationships of vanilloid receptor agonists for arteriolar TRPV1*. British Journal of Pharmacology, 2012, Mar; 165(6): 1801-1812.
34. Kark T, Bagi Z, Lizanecz E, Pástor ET, Erdei N, Czikora A, Papp Z, Edes I, Pórszász R, Toth A. *Tissue-specific regulation of microvascular diameter: opposite functional roles of neuronal and smooth muscle located vanilloid receptor-1*. Mol Pharmacol. 2008 May; 73 (5): 1405-12.
35. Farfariello V, Amantini C, Santoni G. *Transient receptor potential vanilloid 1 activation induces autophagy in thymocytes through ROS-regulated AMPK and Atg4C pathways*. J Leukoc Biol. 2012 Sep; 92(3): 421-31.
36. Ma L, Zhong J, Zhao Z, Luo Z, Ma S, Sun J et al. *Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis*. Cardiovasc Res 2011; 92: 504–513.
37. Vriens J, Appendino G, Nilius B. *Pharmacology of vanilloid transient receptor potential cation channels*. Mol Pharmacol 2009; 75: 1262–1279.

38. Zhang LL, Yan Liu D, Ma LQ, Luo ZD, Cao TB, Zhong J et al. *Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity*. *Circ Res* 2007; 100: 1063–1070.
39. Xu X, Wang P, Zhao Z, Cao T, He H, Luo Z et al. *Activation of transient receptor potential vanilloid 1 by dietary capsaicin delays the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats*. *Stroke* 2011; 42: 3245–3251.
40. Zhao JF, Ching LC, Kou YR, Lin SJ, Wei J, Shyue SK et al. *Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF-alpha-induced inflammation in macrophages: role of liver X receptor alpha*. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 925171.
41. Li Q, Li L, Wang F, Chen J, Zhao Y, Wang P et al. *Dietary capsaicin prevents nonalcoholic fatty liver disease through transient receptor potential vanilloid 1-mediated peroxisome proliferator-activated receptor delta activation*. *Pflugers Arch* 2013; 465: 1303–1316.
42. Li BH, Yin YW, Liu Y, Pi Y, Guo L, Cao XJ, Gao CY, Zhang LL, Li JC, *TRPV1 activation impedes foam cell formation by inducing autophagy in oxLDL-treated vascular smooth muscle cells*. *Cell Death and Disease* (2014) 5, e1182; doi:10.1038/cddis.2014.146
43. Fernandes E, Liang L, Smillie SJ, Kaiser F, Purcell R, Rivett DW, Alam S, Howat S, Collins H, Thompson SJ, Keeble JE, Vasquez YR, Bruce KD, Brain SD. *TRPV1 Deletion Enhances Local Inflammation and Accelerates the Onset of Systemic Inflammatory Response Syndrome*. *J Immunol* 2012; 188:5741-5751.
44. Kirklin J. *Cardiac Surgery*, segunda edición, tomo I, editorial Churchill Livingstone USA, 1993: 1749-1779.
45. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005;111;150-5. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;75:157-60.
46. Cooley DA. *Aortic aneurysm operations: past, present, and future*. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 959-62.
47. Kouchoukos NT. *Aneurysms of the ascending aorta*. In: Baue AE, et al (eds): *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 6th ed. Stanford, CT, Appleton Lange, 1996: 2225-2237.
48. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. *Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:1080-90.
49. David TE, Feindel CM. *An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta*. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:617-22.7

50. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, Schmidt K, Langer F, Schafers HJ. *Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications*. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37(1):127-32.
51. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J 2012;33(19):2451-96.
52. Wheat MW Jr, Wilson JR, Bartley TD. *Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve*. JAMA. 1964;188:717– 719.
53. Bentall H, De Bono A. *A technique for complete replacement of the ascending aorta*. Thorax 1968;23(4):338-9.
54. Downing SW, Kouchokos NT, Edmunds LH: *Aneurisma aórtico ascendente*, en: Cirugía cardíaca en el adulto. Nueva York, McGraw-Hill, 1997; p 1163.
55. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patient with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;103(4):617-21.
56. Kunzelman KS, Grande KJ, David TE, Cochran RP, Verrier ED. *Aortic root and valve relationships*. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107(1):162-70.
57. Demers P, Miller DC. Simple modification of “T.David-V” valve-sparing aortic root replacement to create graft pseudoinususes. Ann Thorac Surg. 2004;78:1479-81.
58. Sarsam LAJ YM. Remodeling of the aortic valve annulus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105(3):435-8.
59. Svensson LG: *Rationale and technique for replacement of the ascending aorta, arch, and distal aorta using a modified elephant trunk procedure*. J Card Surg 1992; 7: 301-312.
60. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Bills RG, Turrentine MW. *Clinical outcomes and indicators of normalization of left ventricular dimensions after Ross procedure in children*. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001; 13 (Suppl 1): 28–34.
61. Reddy VM, Rajasinghe HA, McElhinney DB, et al. *Extending the limits of the Ross procedure*. Ann Thorac Surg 1995; 60 (Suppl 6): S600–S603.
62. Calhoun JH, Bolton JW. *Ross/Konno procedure for critical aortic stenosis in infancy*. Ann Thorac Surg 1995; 60 (Suppl 6): S597–S599.
63. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al., *HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events*, N. Engl. J. Med. 371 (2014) 2383–2393.

64. Liaw N, Fox JM, Siddiqui AH, et al., *Endothelial nitric oxide synthase and superoxide mediate hemodynamic initiation of intracranial aneurysms*, PLoS One 9 (2014) e101721].
65. Shen M, Lee J, Basu R, et al., *Divergent roles of matrix metalloproteinase 2 in pathogenesis of thoracic aortic aneurysm*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 35(2015) 888–898
66. Peng X, Haldar S, Deshpande S, et al., *Wall stiffness suppresses Akt/eNOS and cytoprotection in pulse-perfused endothelium*, Hypertension 41 (2003)378–381.
67. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al., *Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome*, Nat. Genet. 33(2003) 407–411.
68. Drew BG, Fidge NH, Gallon-Beaumier G, et al., *High-density lipoprotein and apolipoprotein AI increase endothelial NO synthase activity by protein association and multisite phosphorylation*, PNAS 101 (2004) 6999–7004.
69. Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ, et al., *High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAPkinases*, J. Biol. Chem. 278 (2003) 9142–9149.
70. Fournier T, Fadok V, and Henson, PM. *Tumor necrosis factor-alpha inversely regulates prostaglandin D2 and prostaglandin E2 production in murine macrophages. Synergistic action of cyclic AMP on cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 synthesis*. J. Biol. Chem. 272, 31065–31072],
71. Swartbol, P, Truedsson L, and Norgren L. *The inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 21, 393–400.
72. Fernandez-Moure JS, Vykoukal D, and Davies MG. *Biology of aortic aneurysms and dissections*. Method. Debakey Cardiovasc. J. 7, 2–7.
73. Lu P, Liu J, and Pang X. *Pravastatin inhibits fibrinogen- and FDP induced inflammatory response via reducing the production of IL-6, TNF-a and iNOS in vascular smooth muscle cells*. Mol. Med. Rep. 12, 6145–6151.
74. Grötzinger J. *Molecular mechanisms of cytokine receptor activation*. Biochim. Biophys. Acta. 1592, 215–223. doi: 10.1016/S0167-4889(02)00316-6].
75. Zhang H, Wang ZW, Wu HB, Li Z, Li LC, Hu XP, et al. (2013). *Transforming growth factor-b1 induces matrix metalloproteinase-9 expression in rat vascular smooth muscle cells via ROS-dependent ERK1/2- NF- κ B pathways*. Mol. Cell. Biochem. 375, 11–21. doi: 10.1007/s11010-012-1512-7.
76. Guo G, Booms P, Halushka M, Dietz HC, Ney A, Stricker S, et al. (2006). *Induction of macrophage chemotaxis by aortic extracts of the mgR Marfan mouse model and a GxxPG-containing fibrillin-1 fragment*. Circulation. 114, 1855–1862. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601674].

77. Yuan SM, and Jing H. *Cystic medial necrosis: pathological findings and clinical implications*. Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. 26, 107–115. doi: 10.1590/S0102-76382011000100019],
78. Ramachandra CJ, Mehta A, Guo KW, Wong P, Tan JL, and Shim W. *Molecular pathogenesis of Marfan syndrome*. Int. J. Cardiol. 187, 585–591. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.423].
79. Spielvogel D, Mathur MN, Griep RB, Aneurysms of the Aortic Arch, In: Cohn LH (ed) Cardiac Surgery in the Adult, 3rd edn. McGraw-Hill, New York, pp 1277–1298
80. Mavroudis C, Jacobs JP *The Ross, Konno, and Ross–Konno operations for congenital left ventricular outflow tract abnormalities*. Cardiology in the Young (2014), 24, 1121–1133
81. Martinez H, *Los aneurismas de la aorta torácica y su enfoque terapéutico*, Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 124-133.

ANEXO 1 (CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTE 1)



Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez
Evolución Continua
Licencia Sanitaria: 05 AM 09 014 051

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO MÉDICO, INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA, PROCEDIMIENTOS INVASIVOS Y/O ANESTESIA O SEDACIÓN

Paciente: CIUDAD DE MEXICO:

El que suscribe Sr. (a) _____, Paciente () Representante ()
Responsable del paciente () con registro hospitalario y fecha de nacimiento con
diagnóstico de _____

_____, declaro que he sido informado (a) por el
personal médico responsable de mi caso, en forma amplia, comprensible y a plena satisfacción, de las características
de mi enfermedad cardíaca y de otras agregadas que pudiera padecer.

Autorizo y doy mi consentimiento al _____ y al personal del Instituto Nacional
de Cardiología Ignacio Chávez, a efectuar el procedimiento _____
bajo este entendimiento, reconozco que el médico antes citado, me ha explicado la información que a continuación se
detalla y que contiene entre otros aspectos, la naturaleza del plan del procedimiento y los riesgos inherentes;
información que he comprendido y acepto en plena consciencia.

De acuerdo a la evaluación realizada al paciente, los riesgos identificados o posibles complicaciones del procedimiento
son: _____

_____ los beneficios son: _____

_____ las alternativas de tratamiento son: _____

Existe la posibilidad que durante la cirugía o el procedimiento haya que realizar modificaciones en el plan propuesto,
derivado de los hallazgos encontrados durante la realización del mismo para beneficio del paciente.

Descripción del plan de sedación propuesto: Las técnicas de sedación se consiguen mediante la administración
de medicamentos anestésicos, analgésicos y sedantes en la proporción y dosis adecuadas para cada paciente, a
través de un catéter introducido en una vena, según el procedimiento a realizar. No siempre es posible predecir el
punto de transición entre la sedación consciente y la inconsciente o anestesia general. La administración de
soluciones y medicamentos que sean imprescindibles durante la sedación pueden producir reacciones alérgicas que
pueden llegar a ser graves.

Riesgos: Esta técnica conlleva una serie de riesgos que son aceptados como las punciones repetidas por dificultad en
la introducción del catéter venoso, que pudiera condicionar extravasación de medicamentos y provocar desde un
simple enrojecimiento hasta problemas circulatorios locales. Aplica (), No Aplica ().

¿En qué consiste la colocación de un catéter venoso central y/o arterial? El abordaje de la vía intravenosa, o
arterial se puede realizar mediante punción o por disección quirúrgica de una vena o arteria periférica. Las venas y
arterias utilizadas para abordaje se localizan en brazos, cuello, ingle, o zona subclavicular con sus diferentes
técnicas. Dependiendo de la anatomía del vaso, estas técnicas son laboriosas, y en ocasiones el procedimiento se
debe efectuar por otra zona anatómica.

Riesgos de la colocación de catéter venoso y/o arterial central: A pesar de una técnica elegida adecuadamente
y de una realización correcta, pueden presentarse efectos indeseables, los derivados de todo procedimiento y que
pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como los debidos a la situación vital del paciente (Cardiopatía, edad
avanzada; anemia, diabetes, obesidad, hipertensión, discrasia sanguínea previa), y los específicos del procedimiento
como hematoma, punción arterial, extravasación de líquidos, flebitis, mal posición del catéter, arritmias cardíacas, así
como las propias de la anestesia local. Además es posible que persistan molestias después de retirado el catéter

ANEXO 1 (CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTE 2)



como adormecimiento u homigüeo, que generalmente desaparecen.

Riesgos adicionales: En intervenciones venosas, arteriales, y cavidades cardiacas pueden presentarse complicaciones graves como hemotórax, neumotórax, neumomediastino, hemopericardio, arritmias, perforación cardiaca, disección o lesión de los vasos yugulares, subclavios e inclusive vena cava superior; de igual manera, se puede presentar nefrotoxicidad por el medio de contraste utilizado durante los procedimientos de hemodinámica o electrofisiología, los cuales requieren manejo urgente por médicos especializados del área. Es posible que durante o después del la intervención o procedimiento se presenten complicaciones de tipo: neurológicas, infecciosas y/o hemáticas, en esta última puede ser necesaria la utilización de sangre y/o componentes sanguíneos, la cual puede tener efectos indeseables como rash cutáneo, fiebre o respuesta anafiláctica y/o inmunológica severa que puede causar trastornos nivel corporal total (hemodiálisis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal).

Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo la muerte. El riesgo durante el procedimiento puede ser mayor, o aparecer complicaciones que pudieran ameritar el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos, provocar lesiones graves en el paciente e inclusive la muerte.

Sustento legal. Lo anterior bajo lo dispuesto en los siguientes artículos 80, 81 y 83 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.

Artículo 80.- En todo hospital y siempre que el estado del paciente lo permita, deberá recabarse a su ingreso autorización escrita y firmada para practicarle, con fines de diagnóstico o terapéuticos los procedimientos médico quirúrgicos necesarios de acuerdo al padecimiento de que se trate, debiendo informarle claramente el tipo de documento que se le presenta para su firma. Esta autorización inicial no excluye la necesidad de recabar después la correspondiente a cada procedimiento que atañe un alto riesgo para el paciente.

Artículo 81.- En caso de urgencias o cuando el paciente se encuentre en estado de incapacidad transitoria o permanente, el documento al que se refiere el artículo anterior, será suscrito por el familiar más cercano en vínculo que lo acompañe o en su caso por el tutor o representante legal una vez informado del carácter de la autorización. Cuando sea posible tal autorización por incapacidad del paciente y ausencia de las personas a que se refiere el párrafo que antecede, los médicos autorizados del hospital que se trate previa valoración del caso y con el acuerdo de cuando menos dos de ellos, llevarán a cabo el procedimiento terapéutico que el caso requiera, dejando constancia por escrito, en el expediente clínico.

Artículo 83.- En caso que debiera realizarse una amputación, mutilación o extirpación orgánica que produzca modificación física permanente en el paciente o en la condición fisiológica o mental del mismo el documento al que se refiere el artículo anterior deberá ser suscrito además por los testigos idóneos designados por el interesado o por la persona que los suscriba. Estas autorizaciones se ajustarán a las normas técnicas.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL FAMILIAR RESPONSABLE

El médico que suscribe declara haber entrevistado y explicado al paciente y/o su representante el procedimiento anestésico y/o procedimiento a realizar, lo cual ha sido comprendido.

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO

TESTIGO

TESTIGO

Certifico que no hubo oportunidad de obtener consentimiento del paciente por tratarse de una emergencia médica.

TESTIGO
PROFESIONAL DE LA SALUD

TESTIGO
PROFESIONAL DE LA SALUD