

# REVISTA MEXICANA DE ANGIOLOGÍA



Órgano oficial de la  
Sociedad Mexicana de Angiología  
Cirugía Vascular y Endovascular, AC

Volumen 47, No. 4, Octubre-Diciembre 2019

[www.RMAngiologia.com](http://www.RMAngiologia.com)

## **ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 30 Comparación entre la revascularización mediante cirugía abierta y angioplastia infrainguinal en isquemia crítica de miembros inferiores en el Hospital Central de Chihuahua**  
Karen Fernández-Díaz y Omar Hernández-Hurtado
- 36 Reparación endovascular de aorta torácica con técnica de doble chimenea: una alternativa a la cirugía de arco aórtico posterior a la realización de Bentall-Bono en la disección aórtica tipo A**  
Rubén Olivas-Flores, Francisco J. Llamas-Macias, Cesar Nuño-Escobar, Miguel A. Calderón-Llamas, Anahí Landín-Alcaraz, Irán Cota-Gallegos y Ramón Arreola-Torres
- 43 Eficacia del ultrasonido Doppler para diagnóstico de estenosis carotídea comparado con arteriografía de troncos supraaórticos en un hospital de tercer nivel**  
José F. Ibáñez-Rodríguez, Lorena Montoya-Luna y Karla G. Caballero-Rodarte
- 49 Rivaroxaban for thromboprophylaxis after venous ablation with radiofrequency in the saphenous femoral and saphenous popliteal junction**  
Raúl Gonzalez-Fregoso, Guillermo E. Leo-Amador y Lourdes Garcia-Gil

## **ARTÍCULO DE REVISIÓN**

- 53 Trends of 3D bioprinting in vascular surgery**  
Adriana Torres-Machorro, Christopher Ruben-Castillo, Esteban Ortega-Hernández, Ramses Galaz-Mendez, Paola Ulacia-Fores, Sabsil Lopez-Rocha, Paula Leal-Anaya y Carlos A. Hinojosa



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

## Comparación entre la revascularización mediante cirugía abierta y angioplastia infrainguinal en isquemia crítica de miembros inferiores en el Hospital Central de Chihuahua

### *Comparison between revascularization through open surgery and infrainguinal angioplasty in patients with critical limb ischemia in the Central hospital of Chihuahua*

Karen Fernández-Díaz\* y Omar Hernández-Hurtado

Departamento de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Central del Estado de Chihuahua, Chihuahua, México

#### Resumen

**Objetivo:** Comparar los resultados entre la revascularización abierta y la angioplastia infrainguinal como medidas terapéuticas para salvar las extremidades inferiores en pacientes con isquemia crítica en el Hospital Central de Chihuahua, México.

**Material y métodos:** Estudio observacional de cohorte retrospectiva. Se incluyeron los pacientes sometidos a revascularización por isquemia crítica en el periodo de marzo del 2016 a marzo del 2019. La estratificación fue de acuerdo a la modalidad de tratamiento y clasificación de Rutherford. Evaluamos el salvamento de la extremidad a 1 año, supervivencia libre de amputación y mortalidad perioperatoria en todos los pacientes. **Resultados:** Identificamos 72 pacientes: 33 (45.8%) con bypass infrainguinal, 38 (52.7%) con angioplastia percutánea y 1 (1.3%) con manejo híbrido. El seguimiento a 1 año después de la revascularización muestra similar salvamento de extremidades y supervivencia libre de amputación en ambos grupos de revascularización, con un salvamento del 66.7% en los pacientes sometidos a bypass y del 73.7% en el grupo de angioplastia, con un total de salvamento del 70.8% ( $p = 0.65$ ). No hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambas opciones terapéuticas. **Conclusión:** En el presente estudio no hay diferencias significativas en la mortalidad o salvamento de la extremidad entre ambos tipos de revascularización. La decisión clínica seguirá estando limitada por las opciones de revascularización basadas en el tipo de lesiones arteriales y las características propias del paciente.

**Palabras clave:** Isquemia crítica. Cirugía de bypass. Angioplastia percutánea. Salvamento de extremidad. Supervivencia libre de amputación.

#### Abstract

**Objective:** To compare the results between open revascularization and infrainguinal angioplasty as therapeutic measures in the salvage of the lower extremities in patients with critical ischemia at the Central Hospital of Chihuahua, Mexico. **Material and methods:** Retrospective cohort observational study. Patients under revascularization for critical ischemia during the period from March 2016 to March 2019 were included. The stratification was according to the selection of treatment

#### Correspondencia:

\*Karen Fernández Díaz

E-mail: kimerstix@hotmail.com

Fecha de recepción: 26-09-2019

Fecha de aceptación: 21-10-2019

DOI: 10.24875/RMA.19000004

Disponible en internet: 10-12-2019

Rev Mex Angiol. 2019;47(4):30-35

[www.RMAngiologia.com](http://www.RMAngiologia.com)

0377-4740/© 2019 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and classification of Rutherford. Evaluation of limb salvage at 1 year, amputation-free survival and perioperative mortality in all patients. **Results:** We identified 72 patients, 33 (45.8%) infrainguinal bypass, 38 (52.7%) percutaneous angioplasty and 1 (1.3%) hybrid management. Follow-up at 1 year after revascularization, shows similar limb salvage and amputation-free survival in both revascularization groups; Patients under bypass with a salvage of 66.7%, while the angioplasty group was 73.7%, with a total salvage of 70.8%,  $p = 0.65$ , there is no statistically significant difference between these therapeutic options. **Conclusion:** In the present study there are no differences in mortality or limb salvage between both types of revascularization. The clinical decision included is limited by revascularization options based on the type of arterial lesions and the patient's own characteristics.

**Key words:** Critical ischemia. Bypass surgery. Percutaneous angioplasty. Limb salvage. Amputation-free survival.

## Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) se debe al bloqueo de las arterias que suministran sangre a las extremidades inferiores, generalmente secundaria a aterosclerosis. La manifestación clínica más grave es la isquemia crítica de las extremidades (IC)<sup>1</sup>, estado de insuficiencia arterial manifestado por perfusión tisular crónica inadecuada en reposo<sup>2</sup>. Factores de riesgo independientes asociados con la progresión a IC incluyen fumar, diabetes, edad avanzada y disfunción renal crónica<sup>3</sup>. La prevalencia de IC es del 1% de la población adulta. Entre el 5 y el 10% de los pacientes con EAP asintomática o claudicación intermitente progresará a IC durante un período de 5 años<sup>3</sup>. En ausencia de revascularización exitosa, el 20 a 40% de los pacientes requerirán amputación, y más del 20% muere a los 6 meses<sup>4</sup>. Los criterios para el diagnóstico incluyen: 1) más de 2 semanas de dolor en reposo recurrente en el pie que requiere el uso regular de analgésicos y es asociado con una presión sistólica del tobillo de  $\leq 50$  mmHg o una presión sistólica del dedo del pie de  $\leq 30$  mmHg o 2) herida que no cicatriza o gangrena del pie o dedos de los pies<sup>5</sup>.

La elección del examen diagnóstico debe determinarse con un enfoque individualizado de la evaluación anatómica para cada paciente, incluido el riesgo-beneficio<sup>6</sup>.

La revascularización es la terapia primaria para la IC, la terapia médica sirve como agente terapéutico esencial adjunto. Ayuda a acelerar la curación de heridas, prevenir la amputación, y mejorar la calidad de vida, incluye el uso de antiplaquetarios, bloqueadores  $\beta$ , estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y modificación de factores de riesgo, como dejar de fumar<sup>7-9</sup>.

Las amputaciones debidas a isquemia crítica son frecuentes, a pesar del avance en las técnicas de revascularización<sup>10</sup>. Un número importante de pacientes requieren amputación contralateral (5.7% y 11.5% en el primer y quinto año, respectivamente, después de la primera

amputación), tienen úlceras isquémicas recurrencias o mueren<sup>9,11</sup>. Cada intervención debe realizarse para ofrecer el más eficiente, seguro y oportuno tratamiento de revascularización rentable para los pacientes<sup>12</sup>.

Actualmente, hay una tendencia significativa hacia el «enfoque endovascular primero», teniendo en cuenta la mayor invasividad, riesgo de morbilidad asociada con la revascularización quirúrgica y los avances significativos tecnológicos en el área endovascular<sup>7</sup>. La revascularización quirúrgica debe ser preferida en pacientes con IC que son relativamente activos, más jóvenes, tienen una esperanza de vida  $> 2$  años y pueden soportar los rigores de una cirugía abierta<sup>13,14</sup>. La terapia endovascular incluye la angioplastia con balones simples o con liberación de fármacos, aterectomía y uso de estents desnudos o cubiertos, y se asocia con una disminución de la morbilidad y la mortalidad periprocedimiento<sup>15</sup>. La decisión de recomendar la revascularización quirúrgica o endovascular varía de acuerdo a diferentes factores del paciente (patrón de enfermedad, disponibilidad de conductos autógenos y comorbilidades), factores externos (capacitación médica y habilidades quirúrgicas y endovasculares) y acceso a un procedimiento<sup>15</sup>.

Cuando un procedimiento ofrece mejoría en el dolor, cicatrización de la herida y conservación de la extremidad debe ser tomada en cuenta como una opción real y efectiva para ser utilizada<sup>16</sup>.

## Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo, con información obtenida del expediente clínico y los censos de pacientes ingresados en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Central de Chihuahua durante el periodo de marzo de 2016 a marzo de 2019. Al tratarse de un estudio retrospectivo, de consulta de registros de cirugías y expedientes clínicos, se garantizó la confidencialidad y anonimato de los pacientes en particular y de acuerdo a los códigos internacionales de ética de

**Tabla 1.** Características de los pacientes y comorbilidades

|                          | <i>Bypass</i> (n = 38) | Angioplastia (n = 33) | Híbrido (n = 1) |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| Género                   |                        |                       |                 |
| – Hombres                | 25 (34.7%)             | 19 (26.38%)           | 1 (1.38%)       |
| – Mujeres                | 17 (23.6%)             | 10 (13.8%)            |                 |
| Edad                     | 66.5                   | 69.8                  | 58              |
| Rutherford IV            | 10 (13.8%)             | 12 (16.6%)            | 1 (1.38%)       |
| Rutherford V             | 23 (31.9%)             | 20 (27.7%)            |                 |
| Rutherford VI            | 2 (2.7%)               | 4 (5.5%)              |                 |
| Tabaquismo               | 20 (43.4%)             | 25 (54.3%)            | 1 (2.17%)       |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 30 (47.61%)            | 32 (50.795)           | 1 (1.58%)       |
| HAS                      | 32 (60.3%)             | 21 (39.6%)            | 0               |
| Insuficiencia renal      | 6 (75%)                | 2 (25%)               |                 |

la investigación. No fue requerida la aprobación del comité de ética, y fue autorizado por el Comité Local de Investigación.

Los datos se obtuvieron de la revisión manual de los expedientes clínicos tanto físicos como digitales y de los registros quirúrgicos del Servicio de Cirugía vascular, comprendidos durante el periodo ya comentado. En el estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de isquemia crítica sometidos a proceso de revascularización de una extremidad inferior, manejados por el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular con el expediente completo, pacientes de cualquier edad y sexo.

De la muestra total de 78 pacientes, 6 pacientes fueron excluidos del estudio por no contar con el expediente completo o por expediente perdido, por lo que se obtuvo una muestra de 72 pacientes. La revisión de cada expediente se concentró en la recolección de los datos demográficos, factores de riesgo, grado de isquemia según la clasificación de Rutherford, índice tobillo-brazo (ITB), sector arterial afectado, cirugía de revascularización realizada (angioplastia o bypass) y se determinó la mortalidad perioperatoria y amputación mayor subsecuente.

El vaciamiento de datos se realizó utilizando el programa Microsoft® Excel para la depuración y manejo de tablas y el software SPSS® (IBMTM *Statistical Package for the Social Science* versión 22.0) (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) para el análisis de la información. Como parte del análisis estadístico, se utilizó chi cuadrada para proporciones y para las variables nominales y categóricas; mientras que para las variables continuas utilizamos la prueba t de Student para muestras independientes a una significancia de 0.05.

## Resultados

Durante el periodo de 36 meses fueron evaluados 72 pacientes de forma retrospectiva, de los cuales 45 eran hombres (62.5%) y 27 mujeres (37.5%), con un promedio de edad de 68.9 años (en un rango de 41 a 90 años). La **tabla 1** muestra las características y comorbilidades de los pacientes.

En relación con el ITB, se observó que, en el grupo en el que se logró salvar de la extremidad, el promedio fue de 0.52, mientras que en el grupo en el que se presentó pérdida de la extremidad, el promedio fue de 0.49 ( $p = 0.62$ ).

Se obtuvo mayor salvamento de la extremidad en pacientes no fumadores, con un 73.1%, contra el 69.6% en el grupo de fumadores ( $p = 0.75$ ).

En cuanto al diagnóstico de base, en los pacientes con EAP no diabéticos, la extremidad se salvó en el 88.9%, en comparación con el 68.3% en el grupo de diabéticos ( $p = 0.20$ ). Presentaron mayor salvamento de la extremidad a 1 año los pacientes con escala de Rutherford IV, con un 91.3%, en el grupo con escala de Rutherford V fue del 61.9%, mientras que en el grupo de escala de Rutherford VI fue del 66.7% ( $p = 0.033$ ). La correlación arteriográfica entre los sectores arteriales muestra que el territorio más afectado fue el de los vasos tibiales, en un 51.39%, seguido del sector femoropoplíteo, en un 43.06%, y ambos sectores en un 5.56%.

El seguimiento a 1 año después de la cirugía de *bypass* y angioplastia percutánea en pacientes con isquemia crítica de extremidades muestra similar salvamento de extremidades y supervivencia libre de

amputación en ambos grupos de revascularización. Los pacientes sometidos a *bypass* tuvieron un salvamento de la extremidad del 66.7%, mientras que en el grupo de angioplastia fue del 73.7, y del 100% para la cirugía híbrida, siendo el total de salvamento de la extremidad del 70.8% ( $p = 0.65$ ), por lo tanto, si nos basamos en estos resultados, no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambas opciones terapéuticas (Tabla 2).

La amputación mayor a 1 año de acuerdo al tipo de procedimiento de revascularización en los pacientes sometidos a *bypass* fue del 33%, mientras que en el grupo de angioplastia fue del 26.3%, con un total de 29.2% ( $p = 0.65$ ) (Tabla 3).

En cuanto a mortalidad perioperatoria por tipo de procedimiento de revascularización, se observó que los pacientes sometidos a *bypass* tuvieron una mortalidad del 3%, mientras que en el grupo de angioplastia fue del 2.8%, con una mortalidad total del 2.9% ( $p = 0.98$ ) (Tabla 4).

## Discusión

Los pacientes con IC tienen un alto riesgo de pérdida de extremidades sin revascularización y un alto riesgo a corto plazo de eventos cardiovasculares. La revascularización está indicada si previene la pérdida de la extremidad y preserva la ambulación y la función.

La amputación no es la opción terapéutica, aunque a corto plazo parezca la opción más resolutive, a largo plazo conlleva un aumento de la morbimortalidad y un impacto en los servicios de salud.

El *bypass* y la angioplastia percutánea son los métodos estándar de tratamiento, cada uno de ellos presenta ventajas, indicaciones, retos técnicos y complicaciones específicas.

A pesar de que hay estudios clínicos, como el ensayo prospectivo BASIL<sup>17</sup>, y una serie de estudios observacionales<sup>18</sup>, todavía es incierto cuál de los métodos de tratamiento debe utilizarse en un paciente específico<sup>19</sup>.

En el estudio BASIL, publicado hace más de 10 años, la colocación de un estent endovascular no fue permitida en el grupo de angioplastia. La introducción posterior de los nuevos dispositivos de aterectomía, balones recubiertos de medicamento, estents de nitinol y estents liberadores de fármacos tiene el potencial de mejorar la durabilidad y los resultados clínicos a largo plazo en pacientes tratados con terapia endovascular.

La revascularización endovascular ofrece un riesgo inicial más bajo que la cirugía abierta, pero la enfermedad recurrente por reestenosis o la enfermedad *de novo* es común en pacientes con IC. Los resultados

**Tabla 2.** Salvamento de extremidad estratificado por procedimiento de revascularización

|                                    | Salvamento de extremidad n (%) |           | Total    | p*   |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------|----------|------|
|                                    | Salvamento                     | Pérdida   |          |      |
| Procedimiento de revascularización |                                |           |          |      |
| <i>Bypass</i>                      | 22 (66.7)                      | 11 (33.3) | 33 (100) | 0.65 |
| Angioplastia                       | 28 (73.7)                      | 10 (26.3) | 38 (100) |      |
| Híbrido                            | 1 (100)                        | 0         | 1 (100)  |      |
| Total                              | 51 (70.8)                      | 21 (29.2) | 72 (100) |      |

\*Prueba chi cuadrada para proporciones.

**Tabla 3.** Amputación mayor estratificada por procedimiento de revascularización

|                                    | Amputación mayor n (%) |           | Total    | p*   |
|------------------------------------|------------------------|-----------|----------|------|
|                                    | Sí                     | No        |          |      |
| Procedimiento de revascularización |                        |           |          |      |
| <i>Bypass</i>                      | 11 (33)                | 22 (66.7) | 33 (100) | 0.65 |
| Angioplastia                       | 10 (26.3)              | 28 (73.7) | 38 (100) |      |
| Híbrido                            | 0 (0)                  | 1 (100)   | 1 (100)  |      |
| Total                              | 21 (29.2)              | 51 (70.8) | 72 (100) |      |

\*Prueba chi cuadrada para proporciones.

**Tabla 4.** Mortalidad perioperatoria estratificada por procedimiento de revascularización

|                                    | Mortalidad a 30 días n (%) |             | Total    | p*   |
|------------------------------------|----------------------------|-------------|----------|------|
|                                    | Finado                     | Sobrevivida |          |      |
| Procedimiento de revascularización |                            |             |          |      |
| <i>Bypass</i>                      | 1 (3)                      | 32 (97)     | 33 (100) | 0.98 |
| Angioplastia                       | 1 (2.8)                    | 35 (97.2)   | 36 (100) |      |
| Híbrido                            | 0 (0)                      | 1 (100)     | 1 (100)  |      |
| Total                              | 2 (2.9)                    | 68 (97.1)   | 70 (100) |      |

\*Prueba chi cuadrada para proporciones.

del ensayo BASIL demostraron que, después de 2 años, las dos estrategias no tuvieron una diferencia significativa en la supervivencia libre de amputación. No hubo diferencia en la calidad de vida relacionada con la salud entre las dos estrategias, pero para el primer año, los costos hospitalarios asociados con la cirugía fueron alrededor de un tercio más altos que los

relacionados con la angioplastia, y hubo menos complicaciones con el procedimiento endovascular. A los 4 años, la cirugía de *bypass* con injerto de vena tiene mejor salvamento de las extremidades que la angioplastia percutánea. Algunos estudios informan de resultados a 5 años<sup>20</sup>, pero estos son inconsistentes y las comparaciones son difíciles debido a diferencias en las modalidades de tratamiento.

En el presente estudio, los resultados obtenidos para el objetivo general, que era el seguimiento a 1 año después de la cirugía de *bypass* y de la angioplastia percutánea, y donde la elección del método de tratamiento se basó en la experiencia local en materia de éxito técnico y características de las lesiones y del paciente a tratar, muestran similar salvamento de extremidades y supervivencia libre de amputación en ambos grupos de revascularización. Los pacientes sometidos a *bypass* tuvieron un salvamento del 66.7%, mientras que el grupo de angioplastia fue del 73.7%, siendo en total de 70.8% ( $p = 0.65$ ), por tanto, no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambas opciones terapéuticas. En relación con los objetivos específicos, se debe resaltar que la necesidad de amputación mayor subsecuente fue más elevada en el grupo de los pacientes sometidos a *bypass*, con un 33%, mientras que en el grupo de angioplastia fue del 26.3%. Ambos grupos son semejantes, lo que refuerza la idea de que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas de revascularización. En cuanto al análisis de mortalidad perioperatoria por tipo de procedimiento de revascularización, se observó que los pacientes sometidos a *bypass* tuvieron una mortalidad del 3%, mientras que en el grupo de angioplastia fue del 2.8%.

Un factor trascendental en el tratamiento de la isquemia crítica es al momento del diagnóstico, pues este influye en la progresión de la mala perfusión y pérdida irreversible de tejido, lo que limita las opciones terapéuticas. Encontramos que los pacientes con escala IV de Rutherford, el 91.3% presentó salvamento de la extremidad.

El ITB ha quedado limitado al diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, ya que se han realizado estudios clínicos, donde se realiza seguimiento de revascularización basados en la modificación del ITB, sin encontrarse relación directa o modificación significativa del mismo. En relación con el ITB, el promedio en el grupo donde se logró el salvamento de la extremidad fue de 0.52, mientras que en el grupo donde se presentó pérdida de la extremidad, el promedio fue de 0.49. Debe considerarse el uso de ITB como medida cuantitativa

de la enfermedad, en especial como parámetro en el seguimiento o respuesta a la revascularización.

La enfermedad multinivel involucró tanto el sector femoropoplíteo como el sector infrapoplíteo, lo que respalda lo mencionado por otros autores en relación con la fisiopatología, gravedad y progresión de la enfermedad aterosclerótica; el sector arterial más afectado fue el de vasos tibiales, en un 51.39%, seguido del sector femoropoplíteo, en un 43.06%, y ambos sectores, en un 5.56%.

El presente trabajo de investigación tiene como limitante principal el número de casos involucrados, sin embargo, es la muestra con la que se cuenta en el Servicio de Angiología y Cirugía vascular del Hospital Central de Chihuahua, que es un centro de referencia estatal. Esto influye en el análisis estadístico y, consecuentemente, en los resultados, es decir, el que no exista diferencia estadísticamente significativa pero sí clínica.

## Conclusiones

En el presente estudio no parece haber diferencias significativas en la mortalidad o salvamento de las extremidades entre la revascularización endovascular y quirúrgica en pacientes con IC. Sin embargo, cabe destacar que los pacientes con diabetes *mellitus* tuvieron un peor pronóstico en cuanto a salvamento de la extremidad en comparación con el grupo de pacientes con EAP. Estos datos respaldados en la literatura internacional derivan de un estudio clínico aleatorizado y muchos estudios observacionales, y la presencia de heterogeneidad clínica de estos resultados nos da conclusiones inciertas y destaca la necesidad de una mayor investigación.

La decisión clínica para pacientes con IC seguirá estando limitada por las opciones de revascularización basadas en el tipo de lesiones arteriales, características propias del paciente, preferencia y juicio clínico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A Review of the Pathophysiology and Potential Biomarkers for Peripheral Artery Disease. *Int J Mol Sci*. 2015;11294-322.
2. Lookstein RA, Ikeno F, Geraghty P, Vranckx P, Ho M, Rundback J, et al. Evaluation and Treatment of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(9):931-41.
3. Farber A, Eberhardt RT. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2019;151(11):1070-77.
4. Menard MT, Farber A, Assmann SF, Choudhry NK, Conte MS, Creager MA, et al. Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical therapy for Patients With Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7). pii: e003219.
5. Armstrong EJ, Alam S, Henao S, Lee AC, Derubertis BG, Montero-baker M, et al. Multidisciplinary Care for Critical Limb Ischemia: Current Gaps and Opportunities for Improvement. *J Endovasc Ther*. 2019;26(2):199-212.
6. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1465-508.
7. Elsayed S, Clavijo LC. Critical limb ischemia. *Cardiol Clin*. 2015;33(1):37-47.
8. Chung J, Timaran DA, Modrall JG, Ahn C, Timaran CH, Kirkwood ML, et al. Optimal medical therapy predicts amputation-free survival in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;58(4):972-80.
9. Goodney PP, Travis LL, Nallamothu BK, Holman K, Suckow B, Henke PK, et al. Variation in the use of lower extremity vascular procedures for critical limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;5(01):94-102.
10. Rodriguez T, Escoto S. Cirugía de Salvamento de miembros inferiores con isquemia crítica. *Rev Mex Angiol*. 2008;36(3):88-97.
11. Glaser JD, Bensley RP, Hurks R, Dahlberg S, Hamdan AD, Wyers MC, et al. Fate of the contralateral limb after lower extremity amputation. *J Vasc Surg*. 2013;58(06): 1571-7.e1.
12. Durazzo TS, Frencher S GR. Influence of race on the management of lower extremity ischemia: revascularization vs amputation. *JAMA Surg*. 2013;148(07):617-23.
13. Conte MS. Critical appraisal of surgical revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;57(2, Suppl):8S-13S.
14. Kabra A, Suresh K, Vivekanand V et al. Outcomes of angiosome and non-angiosome targeted revascularization in critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;57(1):44-9.
15. Conte MS. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 Suppl.):69S-75S.
16. Bradbury AW, Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Forbes JF, Fowkes FGR, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9501):1925-34.
17. Lecuona H, Rodriguez T. Angioplastia percutánea infrapoplitea en pacientes con isquemia crítica en el Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. *CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Rev Mex Angiol*. 2013;41(4):188-208.
18. Altreuther M, Mattsson E. Long-Term Limb Salvage and Amputation-Free Survival After Femoropopliteal Bypass and Femoropopliteal PTA for Critical Ischemia in a Clinical Cohort. 2019;53(7006):112-7.
19. Heidenfelder B, Vemulapalli S, Subherwal S, Patel MR, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia. *Am Heart J*. 2014;167(4):489-498.e7.
20. Dosluoglu HH, Lall P, Harris LM, Dryjski ML. Long-term limb salvage and survival after endovascular and open revascularization for critical limb ischemia after adoption of endovascular-first approach by vascular surgeons. *J Vasc Surg*. 2012;56(2):361-71.

# Reparación endovascular de aorta torácica con técnica de doble chimenea: una alternativa a la cirugía de arco aórtico posterior a la realización de Bentall-Bono en la disección aórtica tipo A

## Double-chimney technique in thoracic aortic endovascular repair as an alternative to arch surgery in type A aortic dissection

Rubén Olivas-Flores<sup>1\*</sup>, Francisco J. Llamas-Macias<sup>1</sup>, Cesar Nuño-Escobar<sup>1</sup>, Miguel A. Calderón-Llamas<sup>1</sup>, Anahí Landín-Alcaraz<sup>1</sup>, Irán Cota-Gallegos<sup>1</sup> y Ramón Arreola-Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Angiología y Cirugía Vascular; <sup>2</sup>Departamento de Cardiocirugía. Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, México

### Resumen

**Objetivo:** Reportar la experiencia inicial realizando reparación endovascular de la aorta torácica (TEVAR) con doble chimenea en pacientes con disección aórtica Stanford A, los cuales fueron intervenidos previamente con cirugía de urgencia mediante el manejo de la aorta ascendente y el recambio valvular. **Material y métodos:** Se reporta una serie de seis casos consecutivos de agosto de 2017 a agosto de 2019 a los que se realizó TEVAR con doble chimenea. Se llevó un seguimiento a los 1, 6 y 12 meses. **Resultados:** En todos se usó C-TAG, en 5 arterias innominadas se desplegó un Viabahn y en 1 caso se colocó una extensión ilíaca Excluder invertida, en todas las carótidas izquierdas se colocó un Viabahn. No hubo mortalidad posquirúrgica, la mortalidad global fue del 16%, y se encontró una endofuga tipo IA en el angiograma final, la cual revirtió a la dilatación con balón. Se presentó hematoma en el 50% de los casos, un paciente cursó con síndrome postimplante. No se identificaron endofugas en el seguimiento a los 6 y 12 meses. A los 12 meses se cuenta con una mortalidad global del 16%. **Conclusión:** La técnica de doble chimenea es una alternativa de menor morbimortalidad a la cirugía abierta en pacientes con cirugía aórtica ascendente previa. Es necesario realizar nuevos estudios a largo plazo.

**Palabras clave:** Chimenea. Doble chimenea. Disección aórtica. TEVAR.

### Abstract

**Background:** To report the initial experience performing thoracic endovascular aortic repair thoracic aortic endovascular repair (TEVAR) with double chimney in patients with aortic dissection (Stanford A) which had previous emergency open surgery, with replacement of ascending aorta and valve replacement. **Material and methods:** A series of 6 consecutive cases is reported from August 2017 to August 2019 managed with TEVAR with double chimney. All patients were followed up at 1, 6 and 12 months. **Results:** In all cases a C-TAG stent graft was used, five innominate arteries were treated using a Viabahn and one case with excluder iliac extension. All the left common carotid arteries were treated with Viabahn. There was no post-surgical mortality, the overall mortality was 16%. There was a Type I endoleak detected during surgery, treated with balloon dilation.

### Correspondencia:

\*Rubén Olivas-Flores

E-mail: ruben.olivas.flores@gmail.com

Fecha de recepción: 01-10-2019

Fecha de aceptación: 21-10-2019

DOI: 10.24875/RMA.19000006

Disponible en internet: 10-12-2019

Rev Mex Angiol. 2019;47(4):36-42

[www.RMAngiologia.com](http://www.RMAngiologia.com)

0377-4740/© 2019 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hematoma occurred in 50% and one patient developed post implant syndrome. No endoleak were identified during follow up at 6 and 12 months. At 12 months there is an overall mortality of 16%. **Conclusion:** Double chimney technique is an alternative with lower morbidity and mortality compared to open surgery in patients with previous ascending aortic surgery. However, further experience and long term follow up is necessary to confirm its long-term safety and efficacy.

**Key words:** Chimney. Double chimney. Aortic dissection. Thoracic endovascular aortic repair.

## Introducción

Desde la introducción de la reparación endovascular de la aorta torácica (TEVAR) en 2005, se ha presentado un aumento importante en la colocación de prótesis por diversas patologías<sup>1</sup>. A diferencia de los resultados encontrados con las prótesis aórticas abdominales, la TEVAR ha llegado a ser el tratamiento de primera línea en diferentes enfermedades aórticas debido a la baja morbilidad con la que cuenta a corto y mediano plazo<sup>2</sup>. Como se conoce, una de las características principales para poder realizar una TEVAR es la presencia de 15 mm posteriores a la subclavia izquierda para tener una adecuada zona de anclaje<sup>3,4</sup>, sin embargo, con la evolución constante de las técnicas endovasculares, se han desarrollado alternativas ante la incapacidad de contar con un cuello ideal. Dentro de estas se encuentra la técnica de fenestración, periscopio, chimeneas y/o *snorkel*<sup>5,6</sup>.

Dentro de la literatura, encontramos estudios donde se busca la preservación del flujo en la arteria subclavia<sup>7,8</sup>, e igualmente comparación entre la realización de *bypass* carótido-subclavio vs. manejo endovascular, sin encontrar diferencias significativas<sup>9</sup>, sin embargo, no hay mucha evidencia en el manejo con chimeneas del resto de los vasos supraaórticos<sup>5,10-12</sup>. En la poca evidencia encontrada se observa que el manejo de zonas de anclaje más proximales se reserva a patología del arco aórtico y aorta ascendente<sup>5,11,13,14</sup>.

El objetivo de este estudio es la presentación de los resultados de la experiencia inicial de un centro realizando la técnica de TEVAR con chimeneas preservando el flujo sanguíneo de troncos supraaórticos en pacientes con disección aórtica Stanford A, los cuales ya fueron intervenidos de urgencia con cirugía abierta con manejo de la aorta ascendente y recambio valvular.

Actualmente hay diferentes técnicas para el manejo de la disección aórtica aguda Stanford A. Dentro de la opinión de expertos hay numerosos grupos que abogan por una actuación conservadora, dirigida a sustituir el segmento donde con más frecuencia se encuentra la ruptura intimal, la aorta ascendente supracoronaria<sup>15</sup>, con o sin actuación sobre la raíz de

la aorta, dependiendo de que exista patología a este nivel<sup>16</sup>. Sin embargo, los resultados muestran que hasta un 80% de los pacientes sometidos a una cirugía convencional cuentan con una disección residual, ya que la falsa luz permanece permeable, lo cual empeora el pronóstico del paciente, al aumentar el riesgo de muerte tardía, reintervención o dilatación aneurismática de la falsa luz<sup>16</sup>. Por otra parte, hay tratamientos híbridos relativamente nuevos, como la cirugía de *elephant trunk* y *frozen elephant trunk*<sup>16,17</sup>, por mencionar algunos, todos ellos aún con un alta morbilidad debido a su complejidad quirúrgica<sup>18</sup>.

Tanto el *elephant trunk* como el *frozen elephant trunk* son procedimientos híbridos tal como el que se llevó a cabo en nuestro centro, sin embargo, requieren un manejo más amplio del arco aórtico con un aumento en el tiempo quirúrgico y una mayor mortalidad, a lo realizado en este estudio. En nuestro centro, el manejo híbrido de los casos se llevó a cabo iniciando con una cirugía de Bentall-Bono<sup>19</sup> y, en un segundo tiempo, la colocación de la endoprótesis torácica y dos estents recubiertos, uno en la arteria innominada y otro en la carótida común izquierda.

## Material y métodos

Se reporta una serie de casos consecutivos a los que se realizó TEVAR y chimeneas en el arco aórtico posterior a la cirugía de aorta ascendente por disección aórtica Stanford A. Se estudiaron un total de seis pacientes, cuyas características demográficas se resumen en la **tabla 1**. Todos los pacientes cursaron con disección aórtica Stanford A, la cual debutó clínicamente con lo especificado en la **tabla 1**. Los pacientes fueron llevados a cirugía de reemplazo de aorta ascendente con injerto tubular de dacrón, reimplante de ostium coronarios y recambio de la válvula aórtica mecánica (cirugía de Bentall-Bono)<sup>19</sup>. Durante el seguimiento se identificó, en el control angiotomográfico, el aumento de la luz falsa a nivel de la aorta torácica y de la disección hacia los troncos supraaórticos, por lo que los casos fueron valorados en una sesión médico-quirúrgica en la que participaron cirujanos

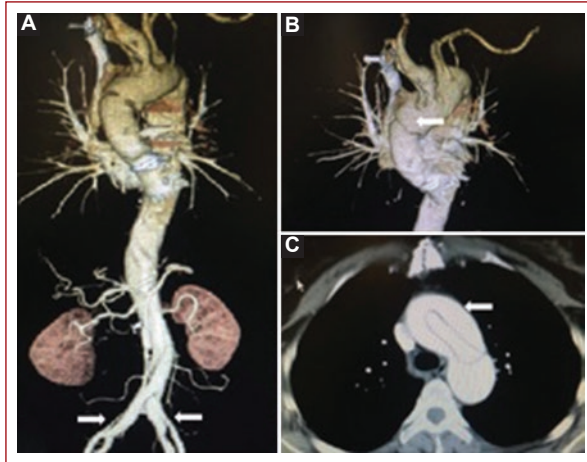
**Tabla 1.** Antecedentes, aspectos clínicos y quirúrgicos de los pacientes

| # | E  | G | HT   | Comorbilidades | Cuadro clínico      | Tiempo entre Bentall y TEVAR (días) | Zona de anclaje proximal | Accesos vasculares | Estancia hospitalaria (días) | Complicaciones posquirúrgicas | Endofuga trans O <sub>x</sub> |
|---|----|---|------|----------------|---------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 58 | M | Neg  | HAS/IC         | Dolor torácico      | 134                                 | Zona 0                   | Fl + CB            | 5                            | Hematoma cuello               | No                            |
| 2 | 66 | M | Neg  | HAS            | Dolor torácico      | 236                                 | Zona 0                   | Fl + CB            | 7                            | Ninguna                       | No                            |
| 3 | 42 | F | Neg  | HAS/IC         | Dolor torácico      | 367                                 | Zona 0                   | Fl + CB            | 7                            | Hematoma cuello               | No                            |
| 4 | 67 | M | IT 4 | HAS            | Hemotórax izquierdo | 2,759                               | Zona 0                   | Fl + CB            | 11                           | Ninguna                       | Si                            |
| 5 | 49 | M | Neg  | HAS            | Dolor torácico      | 393                                 | Zona 0                   | Fl + CB            | 8                            | Hematoma femoral              | No                            |
| 6 | 33 | M | IT 2 | HAS            | Dolor torácico      | 408                                 | Zona 0                   | Fl + CB            | 7                            | Síndrome postimplante         | No                            |

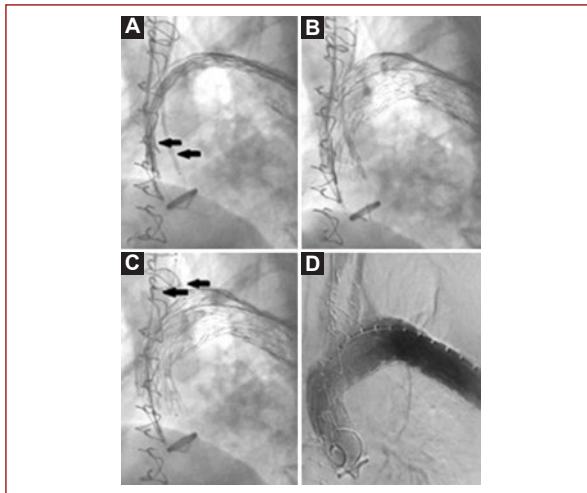
CB: carotídeo bilateral; E: edad; F: femenino; Fl: femoral izquierdo; G: género; HAS: hipertensión arterial sistémica; HT: hábito tabáquico; IC: insuficiencia cardíaca; IT: índice tabáquico; M: masculino; TEVAR: reparación endovascular de la aorta torácica.

cardiovasculares, cardiólogos y expertos en cirugía endovascular en la toma de decisiones. Son considerados de alto riesgo debido a la alta morbilidad de una nueva intervención con manejo del arco aórtico y arresto circulatorio, por lo que se decidió el manejo endovascular, que es un procedimiento menos invasivo y con menor morbilidad.

En todos los pacientes se realizó una planeación prequirúrgica con base en una angiotomografía desde los troncos supraaórticos hasta los accesos femorales. La reconstrucción, medición de diámetros aórticos y zonas de anclaje se hicieron basados en *center-line* con *HorosProject* (Fig. 1). El procedimiento endovascular fue realizar TEVAR con anclaje en la zona 0 y chimeneas a tronco arterial braquiocéfalo y carótida izquierda, excluyendo así el ostium de la arteria subclavia izquierda, lo cual se logró con éxito en el 100% de los casos. La cirugía se realizó bajo anestesia general inhalada balanceada en una sala de rayos X habilitada como sala de hemodinamia híbrida con un arco en C. Durante el procedimiento anestésico no se realizó drenaje de líquido cefalorraquídeo. Para el abordaje de las arterias carótidas se realizó cervicotomía bilateral, y se realizó un control vascular en la carótida común bilateral, haciendo una punción directa arterial colocando un introductor. En la región femoral se abordó con disección vascular de la arteria femoral izquierda, igualmente con punción arterial directa, por último, punción femoral derecha colocando un introductor con técnica de Seldinger. Después de contar con el adecuado acceso vascular, se heparinizó de manera sistémica con heparina no fraccionada (80 U/kg). Por el acceso femoral se accedió hasta la aorta ascendente con guías hidrofílicas de 0.035, llevando un catéter *pig-tail*, donde se realiza un disparo de control angiográfico y se verifica el sitio de la lesión aórtica y el nacimiento de los troncos supraaórticos. Se hace intercambio de guías de soporte 0.035 por abordajes de disección, colocando prótesis aórtica GORE® C-TAG® por la femoral izquierda y estents recubiertos GORE® VIABAHN® (en un paciente se colocó en innominada una extensión de GORE® EXCLUDER® invertida) por abordajes cervicales, los cuales se avanzan hasta la zona 0, extendiendo los Viabahn® de 5-10 mm más allá del injerto aórtico (parte distal) y 20-30 mm en su porción supraaórtica (parte proximal). La endoprótesis torácica se despliega inicialmente, seguida inmediatamente de las chimeneas de manera simultánea (Fig. 2). Se coloca balón aórtico en endoprótesis aórtica y balones periféricos en estents recubiertos realizando dilatación simultánea. Se



**Figura 1.** Imagen prequirúrgica de la disección aórtica. **A:** valoración completa aórtica identificando disección hasta ambas arterias ilíacas (flechas blancas). **B:** acercamiento en aorta ascendente, se aprecia la línea de sutura del injerto de la cirugía previa (flecha blanca). **C:** corte axial a nivel de la aorta torácica, comparando la diferencia de calibres entre la luz verdadera y la luz falsa (flecha blanca).



**Figura 2.** Secuencia de liberación de dispositivos. **A:** posicionamiento de los dispositivos en la zona 0, extensión de ambos estents en la arteria innominada y carótida izquierda (flechas negras) por delante de injerto aórtico. **B:** liberación de endoprótesis aórtica. **C:** liberación de ambos estents carotídeos (flechas negras). **D:** angiograma posterior a la liberación.

realiza angiograma en busca de endofuga IA y se busca de manera dirigida algún otro sitio de reentrada distal a la prótesis, encontrándose en cinco de los seis casos, en los cuales requirió la colocación de una

nueva prótesis distal a la previa, con solapamiento de 6 cm sobre la prótesis proximal, y en su parte distal sin llegar a ocluir el nacimiento de tronco celíaco. Posteriormente se realiza el cierre de la arteriotomía y abordajes sin colocación de drenajes. Todos los pacientes regresaron a su cama previa sin necesidad de manejo en la unidad de cuidados intensivos. Un resumen de los dispositivos utilizados se encuentra en la **tabla 2**.

## Resultados

Los seis pacientes (cinco hombres) tenían una edad promedio de 52.5 años. Su seguimiento promedio fue de 12 meses. No hubo mortalidad posquirúrgica, sin embargo, la mortalidad global fue del 16%, ya que un paciente falleció a los 40 días después del evento quirúrgico debido a complicaciones de infección renal. La morbilidad la dividimos en complicaciones derivadas del abordaje quirúrgico y las debidas al procedimiento quirúrgico, dentro de las que se valoraron endofugas (incluyendo tipo *gutter*), eventos embólicos, eventos medulares isquémicos, síndrome postimplante.

Las complicaciones asociadas al abordaje quirúrgico fueron las más comunes, y se presentaron en el 50% de los casos en forma de hematoma, el 33% hematoma en cuello y el 16% hematoma inguinal; ninguno de los hematomas presentados requirió reintervención para drenaje, únicamente fueron manejados con tratamiento conservador. No se presentó ningún pseudoaneurisma, infección del sitio quirúrgico o dehiscencia de herida.

Dentro de las complicaciones secundarias al procedimiento quirúrgico, se presentó un síndrome postimplante (16%) en forma de derrame pleural bilateral que requirió colocación de sondas endopleurales y que remitió por completo a las 72 horas. No se identificaron endofugas en el seguimiento al mes, seis y doce meses.

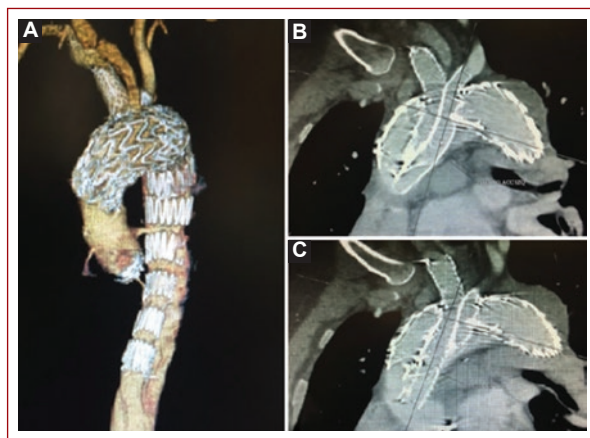
En relación con la arteria subclavia izquierda, que fue excluida en el 100% de los casos, no se presentaron datos de compromiso vascular en el seguimiento posquirúrgico, ningún paciente presenta claudicación, insuficiencia vertebral o síndrome de robo subclavio.

Durante el procedimiento se identifica una endofuga IA en un paciente, que cedió posterior a la dilatación con balón proximal, en cinco de los seis pacientes se colocó un segundo cuerpo de endoprótesis al encontrar una reentrada posterior a la terminación del primer cuerpo. Durante el seguimiento no se identificaron nuevas endofugas, hubo una adecuada remodelación de la aorta torácica, con disminución de al menos el 10%

**Tabla 2.** Detalles del material protésico utilizado

| # | Estent torácico, tamaño (mm)               | Estent chimenea acceso carotídeo derecho, tamaño (mm) | Estent chimenea acceso carotídeo izquierdo, tamaño (mm) |
|---|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1 | C-TAG 45 x 100/TX2 42 x 216                | Viabhan 13 x 100                                      | Viabhan 13 x 150                                        |
| 2 | C-TAG 45 x 100/TX2 42 x 216                | Viabhan 13 x 100                                      | Viabhan 10 x 100                                        |
| 3 | C-TAG 45 x 100/TX2 42 x 216                | Excluder Extension* 18 x 120                          | Viabhan 13 x 100                                        |
| 4 | C-TAG 45 x 200/cTAG 34 x 200/cTAG 34 x 200 | Viabhan 13 x 100                                      | Viabhan 10 x 100                                        |
| 5 | C-TAG 40 x 200                             | Viabhan 8 x 100                                       | Viabhan 8 x 100                                         |
| 6 | C-TAG 37 x 200/cTAG 37 x 1500              | Viabhan 13 x 100                                      | Viabhan 9 x 150                                         |

\*Colocado de manera invertida.



**Figura 3.** Angiotomografía de control 1 mes posterior a procedimiento. **A:** reconstrucción 3D de la aorta torácica. **B:** corte coronal con señalamiento en chimenea dirigida a la carótida izquierda. **C:** corte coronal con señalamiento a chimenea dirigida a arteria innominada.

de luz falsa en relación con el prequirúrgico en la aorta torácica, en todos los casos persistió luz falsa a nivel abdominal (**Fig. 3**).

No hubo eventos adversos isquémicos cerebrales, lesión renal secundaria a medio de contraste, isquemia medular, ruptura arterial, fístula aortoentérica o muerte en el posquirúrgico en ningún paciente. Hubo una estancia hospitalaria promedio de 7.5 días, sin requerir unidad de cuidados intensivos. En dos pacientes hubo reintervención endovascular debido a un aumento del diámetro de luz falsa a nivel abdominal, ambos se trataron con *endovascular aneurysm repair* (EVAR), sin complicaciones; además, a uno de ellos, a los 7 meses se le realizó exclusión híbrida de aneurisma carotídeo sin complicaciones. Un resumen de los resultados se presenta en la **tabla 3**.

## Discusión

Se han reportado múltiples series de casos con la técnica de chimeneas en distintas condiciones patológicas del arco aórtico, la mayoría de ellas con casos de aneurismas y algunos casos de disección aórtica Stanford B<sup>5,11,12,14,20,21</sup>. Derivadas de esas series, ya existen varias revisiones sistemáticas y metaanálisis en los que se concluye que es una técnica segura con baja morbilidad<sup>22</sup>. A diferencia de estas, nuestra serie es de pacientes que cursaron con disección aórtica Stanford A que fueron llevados a cirugía de aorta ascendente y válvula aórtica de manera urgente, que en el seguimiento se identificó aumento de la disección y la luz falsa a pesar de la cirugía previamente realizada<sup>23</sup>. Por alto riesgo de aumento de esta de manera retrograda, así como aumento del falso lumen hacia vasos viscerales y troncos supraaórticos se decidió realizar TEVAR con doble chimenea en lugar de algún otro procedimiento abierto que involucrara manejo del arco aórtico, lo cual conlleva una alta morbilidad<sup>15,24</sup>.

Hay diferentes manejos durante el procedimiento quirúrgico al momento del abordaje del arco aórtico, en la mayoría de los casos requiere el uso de circulación extracorpórea y enfriamiento con hipotermia moderada<sup>25</sup>, y tiene como resultados una mortalidad del 25-30%<sup>25</sup>.

Son escasos los casos reportados de series con disección Stanford A manejados de manera endovascular, por lo que consideramos relevante reportar la evolución que han tenido estos pacientes, siendo alentadores los resultados que se han obtenido en estos primeros casos.

En relación con la exclusión de la arteria subclavia izquierda, en este departamento se tiene la política de revascularizar en todos los casos, sin embargo, por múltiples factores, entre ellos financieros, no se realiza

**Tabla 3.** Resultados

| # | Endofuga                                        | Eventos isquémicos | Isquemia medular | Síndrome postimplante         | Lesión renal | Reintervención                | Hematoma | Mortalidad                 |
|---|-------------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|----------|----------------------------|
| 1 | No                                              | No                 | No               | No                            | No           | No                            | Cuello   | No                         |
| 2 | Transquirúrgica (cedió a la dilatación c/balón) | No                 | No               | No                            | No           | No                            | No       | No                         |
| 3 | No                                              | No                 | No               | No                            | No           | EVAR (6 meses postquirúrgico) | Cuello   | No                         |
| 4 | No                                              | No                 | No               | No                            | No           | EVAR (6 meses postquirúrgico) | No       | No                         |
| 5 | No                                              | No                 | No               | No                            | No           | No                            | Femoral  | Sí (2.º mes posquirúrgico) |
| 6 | No                                              | No                 | No               | Sí: Derrame pleural bilateral | No           | Colocación SEP bilateral      | No       | No                         |

EVAR: *endovascular aneurysm repair*; SEP: sonda endopleural.

de manera ordinaria o electiva, siempre y cuando no se encuentre alguna contraindicación absoluta para no realizarlo, lo cual no se presentó en ningún paciente<sup>6,7</sup>. El seguimiento clínico después de la exclusión del ostium de la subclavia es estrecho, ahí se valora continuamente la presencia de claudicación, lesiones isquémicas o síndrome de robo subclavio y, en caso necesario, se realiza una revascularización, sin embargo, no ha sido necesario en ninguno de los pacientes de esta serie.

## Conclusión

La técnica de doble chimenea es una alternativa de menor morbimortalidad a la cirugía abierta de arco aórtico para aquellos pacientes con disección aortica tipo A que ya tienen cirugía de aorta ascendente previa. Muchos de estos pacientes tienen múltiples morbididades, por lo que son considerados de alto riesgo para la intervención quirúrgica abierta, donde se implica un abordaje agresivo con reesternotomía, uso de circulación extracorpórea e hipotermia. El uso del abordaje endovascular disminuye de manera importante el tiempo quirúrgico, el trauma que conlleva un procedimiento altamente invasivo, la necesidad de unidad de cuidados intensivos posterior al procedimiento, así como disminución en la estancia intrahospitalaria.

Los resultados en cuanto a mortalidad son menores a los encontrados en cirugías donde se maneja el arco aórtico y la colocación de endoprótesis torácica de manera simultánea. Igualmente, la mortalidad posquirúrgica y global es menor en comparación con la cirugía

abierta de arco aórtico. La morbilidad secundaria al abordaje es alta, sin embargo, no repercute en la mortalidad posquirúrgica ni global. Es necesario realizar nuevos estudios donde se cuente con un mayor número de pacientes, así como un seguimiento a mediano y largo plazo.

## Financiamiento

No hubo financiamiento en la realización de este estudio.

## Conflicto de intereses

No hay ningún conflicto de intereses en la realización de este estudio.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, et al. ACCF/AHA Guideline 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010;121(13):e266-369.
- Eid-lid G, Hernández JG, González-pacheco H, Meléndez- G. Evolución del tratamiento endovascular comparado con el tratamiento médico y el quirúrgico en pacientes con síndrome aórtico agudo de tipo B. *Gaceta Médica de México*. 2014;150 Suppl 3:298-305.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;2873-926.
- Granbenwöger M, Alfonso F, Bachet J, Bonser R, Czerny M, Eggebrecht H, et al. Thoracic Endovascular Aortic Repair (TEVAR) for the treatment of aortic diseases: a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1558-63.
- Wang L, Huang Y, Guo D, Xu X, Chen B, Jiang J, et al. Application of triple-chimney technique using C-TAG and Viabahn or Excluder iliac extension in TEVAR treatment of aortic arch dilation diseases. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3783-90.
- Jabr AB, Lindblad B, Dias N, Resch T. Efficacy and durability of the chimney graft technique in urgent and complex thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):886-894.e1.
- Xiang Y, Huang B, Zhao J, Hu H, Yuan D, Yang Y. The strategies and outcomes of left subclavian artery revascularization during thoracic endovascular repair for type B aortic dissection. *Sci Rep*. 2018;8(1):9289.
- Ding H, Liu Y, Xie N, Fan R, Luo S, Huang W, et al. Outcomes of Chimney Technique for Preservation of the Left Subclavian Artery in Type B Aortic Dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(3):374-81.
- Piffaretti G, Pratesi G, Gelpi G, Galli M, Criado FJ, Antonello M. Comparison of Two Different Techniques for Isolated Left Subclavian Artery Revascularization During Thoracic Endovascular Aortic Repair in Zone 2. *J Endovasc Ther*. 2018;25(6):740-9.
- Pecoraro F, Lachat M, Cayne NS, Pakeliani D, Rancic Z, Puipe G. Mid-term Results of Chimney and Periscope Grafts in Supra-aortic Branches in High Risk Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(3):295-302.
- Shahverdyan R, Gawenda M, Brunkwall J. Triple-barrel Graft as a Novel Strategy to Preserve Supra-aortic Branches in Arch-TEVAR Procedures : Clinical Study and Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;45(1):28-35.
- Wang T, Shu C, Li M, Li QM, Li X, Qiu J, et al. Thoracic Endovascular Aortic Repair with Single/Double Chimney Technique for Aortic Arch Pathologies. *J Endovasc Ther*. 2017;24(3):383-93.
- Wang T, Shu C, Li Q, Li M. First experience with the double chimney technique in the treatment of aortic arch diseases. *J Vasc Surg*. 2017;66(44):1018-27.
- Shahverdyan R, Mylonas S, Gawenda M, Brunkwall J. Single-center mid-term experience with chimney-graft technique for the preservation of flow to the supra-aortic branches. *Vascular*. 2018;26(2):175-82.
- Russo CF, Mariscalco G, Colli A, Santè P, Nicolini F, Miceli A, et al. Italian multicentre study on type A acute aortic dissection : a 33-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):125-31.
- López LF, Bartolomeo D. Frozen elephant trunk en la disección aórtica aguda tipo i: ¿ha llegado su momento? Cómo citar este artículo. *Cirugía Cardiovascular*. 2017;24(5):298-304.
- Borst HG, Walterbusch G, Schaps D. Extensive Aortic Replacement using "elephant trunk" prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;31(1):37-40.
- Jakob H, Martens A, Mestres CA, Pacini D, Resch T, Schepens M. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2015;47:759-69.
- Galicia-Tornell MM, Marín-Solís B, Fuentes-Orozco C, Martínez-Martínez M, Villalpando-Mendoza E, Ramírez-Orozco F. Procedimiento de Bentall en la enfermedad aneurismática de la aorta ascendente: mortalidad hospitalaria. *Cir Cir*. 2010;(1):45-51.
- Zou J, Jiao Y, Zhang X, Jiang J, Yang H. Early- and Mid-term Results of the Chimney Technique in the Repair of Aortic Arch Pathologies. *Cardio-vasc Intervent Radiol*. 2016;39(11):1550-56.
- Mangialardi N, Serrao E, Kasemi H, Alberti V. Chimney Technique for Aortic Arch Pathologies: An 11-Year Single-Center Experience. 2014; 312-23.
- Ahmad W, Mylonas S, Majd P, Brunkwall JS. A current systematic evaluation and meta-analysis of chimney graft technology in aortic arch diseases. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1602-1610.e2.
- Hassani C, Lin LM, Lee C, Wilcox AG, Fleischman F, Cunningham MJ. Image Predictors of Treatment Outcome after Thoracic Aortic Dissection Repair. *Radiographics*. 2018;38(7):1949-72.
- Ruiz MC. Tratamiento quirúrgico de la raíz de la aorta. *Cir Cardio*. 2007;14(4):05-10.
- Molina D, Ajhuacho NW, Lugo JC, Yas SR, Ajhuacho NW, Lugo JC, et al. Cirugía del síndrome aórtico agudo tipo A : seguimiento a 20 años. *Cirugía Cardiovascular*. 2019;26(1):52-8.

## Eficacia del ultrasonido Doppler para diagnóstico de estenosis carotídea comparado con arteriografía de troncos supraaórticos en un hospital de tercer nivel

### *Efficacy of doppler ultrasound for diagnosis of carotid stenosis compared to angiography of supra-aortic vessels in a third level hospital*

José F. Ibáñez-Rodríguez, Lorena Montoya-Luna y Karla G. Caballero-Rodarte\*

Departamento de Angiología y Cirugía Vascular, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) número 34, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Monterrey, Nuevo León, México

#### Resumen

**Introducción:** La identificación mediante ultrasonido Doppler de estenosis de la arteria carótida común o interna del 50-99% es suficiente para la toma de decisiones. El objetivo consiste en determinar la eficacia del ultrasonido Doppler para el diagnóstico de estenosis carotídea comparado con la arteriografía de troncos supraaórticos (ATSA). **Métodos:** Estudio observacional de prueba diagnóstica. Se incluyeron, desde enero de 2018 a mayo de 2019, 100 pacientes > 50 años con enfermedad carotídea sintomática, con ultrasonido Doppler y ATSA de la unidad. Documentamos variables demográficas, clínicas y grado de estenosis carotídea. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), eficacia y cálculo de área bajo la curva del ultrasonido Doppler para enfermedad carotídea vs. el estándar de oro. Se consideró significancia estadística  $p < 0.05$  e intervalo de confianza 95%. **Resultados:** 70 pacientes hombres y 30 mujeres, edad media 70 años. La detección mediante ultrasonido Doppler de estenosis carotídea > 50% comparado con ATSA tuvo una sensibilidad del 91.4%, especificidad del 66.1%, VPP del 48%, VPN del 95% y eficacia del 72%. El cálculo del área bajo la curva fue de 0.527. **Conclusiones:** En nuestra unidad el ultrasonido Doppler tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de estenosis carotídea, sin embargo, el valor del área bajo la curva es débil al compararse con ATSA como prueba diagnóstica independiente.

**Palabras clave:** Ultrasonido Doppler carotídeo. Angiografía. Estenosis carotídea.

#### Abstract

**Introduction:** Stenosis of the common or internal carotid artery of 50-99% identified by Doppler Ultrasound is sufficient for therapeutic decision making. The aim of this study is to determine the efficacy of Doppler Ultrasound for diagnosis of carotid stenosis compared to angiography of supra-aortic vessel (ASAV). **Methods:** Observational and diagnostic test study. 100 patients >50 years with symptomatic carotid disease were included during January-2018 to May-2019, with Doppler Ultrasound and ASAV. We document demographic, clinical variables and degree of carotid stenosis. Sensitivity, specificity, positive

#### Correspondencia:

\*Karla G. Caballero-Rodarte  
E-mail: kgcaballero.rd@gmail.com

Fecha de recepción: 02-10-2019

Fecha de aceptación: 21-10-2019

DOI: 10.24875/RMA.19000009

Disponible en internet: 10-12-2019

Rev Mex Angiol. 2019;47(4):43-48

[www.RMAngiologia.com](http://www.RMAngiologia.com)

0377-4740/© 2019 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and negative predictive values (PPV, NPV), efficacy and area under the curve of Doppler Ultrasound for carotid disease vs. gold standard were determined. P value <0.05 and confidence interval of 95% were considered statistically significant. **Results:** 70 men and 30 women, mean age 70 years. Doppler USG detection of carotid stenosis > 50% compared to ASAV had a sensitivity of 91.4%, specificity 66.1%, PPV 48% NPV 95% and 72% efficacy. The calculation of the area under the curve was 0.527. **Conclusions:** In our hospital, the Doppler USG has high sensitivity for diagnosis of carotid stenosis, however the value of the area under the curve is weak when compared to ASAV as an independent diagnostic test.

**Key words:** Carotid Doppler ultrasound. Angiography. Carotid stenosis.

## Introducción

La estenosis de la arteria carótida común o interna es un estrechamiento del lumen de dicho vaso, resultado generalmente de la enfermedad aterosclerótica, la misma que es responsable del 10 al 20% de todos los eventos vasculares cerebrales (EVC)<sup>1</sup>. En México, según los resultados del Instituto Nacional de Estadística y Geografía en su último reporte de 2017, ubican los EVC como la sexta causa de defunción de las principales diez registradas<sup>2,3</sup>. La enfermedad carotídea es considerada significativa cuando se presenta un estrechamiento de más del 50% de la arteria carótida común (ACC) y/o de la porción extracraneal de la arteria carótida interna<sup>1</sup>. La prevalencia global de enfermedad carotídea extracraneal mayor o igual al 50% es del 4.2%<sup>4</sup>. Actualmente, la enfermedad carotídea en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 34 (UMAE 34) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ocupa el tercer lugar en el diagnóstico en consulta externa, segundo en hospitalización y primero en causa de cirugía.

Para el diagnóstico de la enfermedad carotídea, el ultrasonido Doppler carotídeo, realizado en un laboratorio vascular acreditado, es el estudio inicial de imagen para evaluar la gravedad de la estenosis carotídea. La identificación de una estenosis del 50-99% en pacientes sintomáticos, o del 70-99% en pacientes asintomáticos es suficiente para la toma de decisión en cuanto el manejo<sup>5</sup>. Los datos deben reportarse como se señala en la **tabla 1**<sup>5</sup>. Las principales desventajas del ultrasonido Doppler carotídeo son su cualidad de dependiente del operador, la limitación para la visualización de la porción proximal de la ACC y las porciones intracraneales<sup>5</sup>. Las ventajas son su bajo costo, puede realizarse de forma extrahospitalaria, no requiere radiación ni preparación previa, es un método no invasivo y su disponibilidad en la mayoría de los centros<sup>5</sup>. Por otro lado, la arteriografía de troncos supraaórticos (ATSA) con sustracción digital es considerada el estándar de oro sobre otras modalidades de imagen para el diagnóstico de enfermedad carotídea extracraneal. La medición de la estenosis carotídea es realizada con el

método NASCET<sup>5,6</sup>. La ATSA es un método de imagen preciso, objetivo y fácil de interpretar. Puede identificar lesiones desde el arco aórtico hasta los vasos intracraneales. Sus principales limitaciones son su costo elevado y las complicaciones asociadas a su realización: neurológicas (0.5-4%), del sitio de punción (5%), nefropatía por contraste (1-5%), eventos tromboembólicos (1-2.6%) y déficit neurológico permanente (0.1-0.5%)<sup>6</sup>.

En muchos centros a nivel mundial, la decisión de intervención quirúrgica, endovascular o únicamente médica puede realizarse con base en el resultado del ultrasonido Doppler, gracias a la validación de los servicios de radiología. Se reduce así la necesidad de someter a gran número de pacientes a estudios invasivos, lo que lleva a menores complicaciones en el paciente, ausencia de requerir hospitalizaciones, acortamiento en instauración de tratamientos y menor gasto por parte de la institución<sup>7</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia del ultrasonido Doppler carotídeo para el diagnóstico de estenosis carotídea comparado con ATSA, así como determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del ultrasonido Doppler carotídeo para el diagnóstico de estenosis carotídea, comparar el porcentaje de estenosis carotídea y determinar las características demográficas y clínicas del paciente con enfermedad carotídea sintomática.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de prueba diagnóstica en el Departamento de Angiología y Cirugía Vascular de la UMAE 34 del IMSS. La población de estudio fueron los pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad carotídea significativa sintomática valorados por el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular de la UMAE 34. Se incluyeron la totalidad de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de enero de 2018 a mayo de 2019. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes hombres y mujeres, con edad mayor de 50 años, que tuvieran expediente localizado en las instalaciones de

**Tabla 1.** Consenso de los criterios por ultrasonido Doppler carotídeo para el diagnóstico de estenosis de la ACI<sup>5</sup>

| Grado de estenosis (%) | Parámetros principales    |                                       | Parámetros adicionales |                |
|------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|----------------|
|                        | VPS ACI (cm/s)            | Estenosis (%)                         | Relación VPS ACI/ACC   | VFD ACI (cm/s) |
| Normal                 | < 125                     | Ninguna                               | < 2.0                  | < 40           |
| < 50                   | < 125                     | < 50                                  | < 2.0                  | < 40           |
| 50-69                  | 126-230                   | ≥ 50                                  | 2.0-4.0                | 40-100         |
| ≥ 70                   | > 230                     | ≥ 50                                  | > 4.0                  | > 100          |
| Cercana a oclusión     | Alto, bajo o indetectable | Visible                               | Variable               | Variable       |
| Oclusión               | Indetectable              | Visible, no se detecta lumen arterial | No aplica              | No aplica      |

ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; VFD: velocidad máxima al final de la diástole; VPS: velocidad de pico sistólica.

la UMAE 34 y que contaran con diagnóstico de estenosis carotídea sintomática mayor o igual al 50%, corroborada por ultrasonido Doppler carotídeo en el periodo de estudio; además que tuvieran reporte de ultrasonido Doppler carotídeo en el sistema Synapse 5 y fueran sometidos a ATSA por el servicio de Angiología y Cirugía Vascular en UMAE 34. Se excluyeron los pacientes con reporte de ultrasonido Doppler carotídeo de otra unidad y se eliminaron aquellos que contaron con angiotomografía u otro estudio contrastado que no fuera ATSA. La técnica de muestreo fue de tipo no probabilístico de casos consecutivos.

## Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de rendimiento diagnóstico de los estudios de imagen para enfermedad carotídea con medición de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN y eficacia. Se utilizó estadística descriptiva para variables independientes con medidas de tendencia central y de dispersión. También se empleó estadística inferencial con  $\chi^2$ , t de Student y U de Mann-Whitney. Se analizaron curvas característica operativa del receptor (COR). Se utilizó el paquete de estadística SPSS versión 22. Se consideró significancia estadística  $p < 0.05$  e intervalo de confianza 95%.

## Descripción general del estudio

Se identificaron aquellos pacientes con los criterios mencionados, referidos vía consulta externa o admisión continua al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular por sospecha de enfermedad carotídea sintomática. Se revisó el expediente clínico para obtener el reporte por escrito de ultrasonido Doppler y se analizaron las

imágenes obtenidas y almacenadas durante el examen mediante ultrasonido Doppler de las arterias carótidas. Se registró, en la hoja de recolección de datos, el resultado del grado de estenosis según el cálculo de área en porcentaje, para cada arteria interrogada durante el estudio (arteria carótida común derecha, arteria carótida interna derecha, arteria carótida común izquierda y arteria carótida interna izquierda). También se anotó el valor de la velocidad de pico sistólica (VPS) para cada arteria estudiada. Se verificó que los estudios de ultrasonido Doppler carotídeo fueran realizados con la técnica adecuada: uso de transductor lineal con rango de frecuencia de 5-12 MHz, con imágenes en tiempo real con modalidades de imagen en modo B, color, poder y espectral. El grado de estenosis fue clasificado además en normal (0%), leve (menor al 50%), moderado (50-69%), grave (70-99%) y oclusión (100%).

Para la revisión de las imágenes de la ATSA, se observaron las imágenes rotacionales con modalidad de sustracción digital, y se identificaron, en cada una de las arterias carótidas común e interna de forma bilateral, el mayor grado de estrechamiento en los vasos estudiados. Con la fórmula de NASCET se obtuvo el porcentaje de estenosis carotídeo. Se clasificaron los grados de estenosis en: normal (0%), leve (menor al 50%), moderado (50-69%), grave (70-99%) y oclusión (100%). Se registró en la hoja de recolección de datos el resultado del grado de estenosis en porcentaje para cada arteria observada en el estudio de ATSA.

Se realizó un análisis comparativo de los grados de estenosis obtenidos por ultrasonido Doppler carotídeo, –ya sea por medición directa por cálculo de área o por inferencia de la misma de acuerdo al valor calculado de VPS, tomando en cuenta aquel que otorgue mayor porcentaje de estrechamiento, según consenso

radiológico— con el mayor grado de estenosis observado en las imágenes rotacionales de sustracción digital de la ATSA y calculado según la fórmula del NASCET.

Se registraron, además, las variables demográficas y clínicas en la hoja de recolección de datos, de cada uno de los folios estudiados, considerando: género, edad, tabaquismo, índice tabáquico, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) cardiopatía isquémica (CI), enfermedad arterial periférica (EAP), EVC, ataque isquémico transitorio (AIT), soplo carotídeo, enfermedad renal crónica (ERC), hipercolesterolemia e hiperfibrinogenemia. El total de folios fue de 100 y el número de arterias carótidas en el análisis global fue de 400.

### Aspectos éticos

De acuerdo al apartado de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en su artículo 17, este estudio corresponde a una investigación sin riesgo, ya que empleó técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, en los que no se identificaron ni trataron aspectos sensitivos de su conducta.

No se requirió carta de consentimiento informado, sin embargo, se requirió la autorización del Comité Local de Ética en Investigación y el Comité de Investigación en Salud de nuestra unidad para la revisión de las notas médicas del expediente clínico, ya sea en físico o del expediente electrónico.

### Resultados

Se realizó un análisis de las características clínicas y demográficas durante el periodo de estudio, de enero de 2018 a mayo de 2019, de un total de 100 pacientes, de los cuales 70 fueron hombres y 30 mujeres, con una media de edad de  $70 \pm 7.8$  años (rango 50-93 años). Se reportaron las frecuencias de presentación de cada uno de los factores de riesgo estudiados (Tabla 2). Se reportó, además, el índice tabáquico de los pacientes fumadores con enfermedad carotídea, con valores que iban de 0 a 135 paquetes/año.

Se comparó el porcentaje global de estenosis de las 400 arterias carótidas estudiadas, determinado por ultrasonido frente a ATSA, y se obtuvo que el total de

**Tabla 2.** Características clínicas de los pacientes con enfermedad carotídea (n = 100)

|                     | Sí (%) | No (%) |
|---------------------|--------|--------|
| Tabaquismo          | 77     | 23     |
| Hipertensión        | 79     | 21     |
| Diabetes            | 61     | 39     |
| CI                  | 33     | 67     |
| EAP                 | 29     | 71     |
| Hipercolesterolemia | 23     | 77     |
| Hiperfibrinogenemia | 85     | 15     |
| EVC                 | 46     | 54     |
| AIT                 | 31     | 69     |
| ERC                 | 22     | 78     |
| Soplo carotídeo     | 36     | 64     |

AIT: ataque isquémico transitorio; CI: cardiopatía isquémica; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; EVC: evento vascular cerebral.

**Tabla 3.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo del ultrasonido Doppler para el diagnóstico de enfermedad carotídea

| Valores diagnósticos | Porcentaje (%) | IC 95%   |          |
|----------------------|----------------|----------|----------|
|                      |                | Superior | Inferior |
| Sensibilidad         | 91.4           | 85.6     | 97.2     |
| Especificidad        | 66.1           | 60.5     | 71.6     |
| VPP                  | 48.9           | 41.7     | 56.2     |
| VPN                  | 95.5           | 92.5     | 98.6     |
| Eficacia             | 72.7           | 68.2     | 77.2     |

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

pacientes con algún porcentaje de estenosis en ultrasonido fue de 268, con una mediana de estenosis del 60% (10-100%), frente a los resultados de ATSA, con un total de 157 pacientes con algún porcentaje de estenosis, con una mediana de 60% (10-100%). El cálculo del área bajo la curva fue de 0.527; IC 95%: 0.467-0.587.

Para evaluar la capacidad de detección de enfermedad carotídea (estenosis carotídea mayor al 50%) mediante ultrasonido Doppler en las 400 arterias estudiadas, se obtuvieron valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y eficacia (Tabla 3). Para la detección de estenosis carotídea mayor al 70% se tuvo una sensibilidad del 83.6%, especificidad del 87.1%, VPP del 56.5% y VPN del 96%.

**Tabla 4.** Comparativa de los pacientes

| Factor de riesgo | Enfermedad carotídea |           | Valor de p | OR (IC 95%)       |
|------------------|----------------------|-----------|------------|-------------------|
|                  | Sí n (%)             | No n (%)  |            |                   |
| Sexo masculino   | 53 (75.7)            | 17 (24.3) | 0.801      | 1.13 (0.42-3.01)  |
| Tabaquismo       | 61 (79.2)            | 16 (20.8) | 0.075      | 2.45 (0.9-6.6)    |
| HAS              | 61 (77.2)            | 18 (22.8) | 0.321      | 1.694 (0.59-4.83) |
| DM               | 45 (73.8)            | 16 (26.2) | 0.723      | 0.84 (0.33-2.15)  |
| CI               | 26 (78.8)            | 7 (21.2)  | 0.539      | 1.364 (0.5-3.68)  |
| EAP              | 23 (79.3)            | 6 (20.7)  | 0.525      | 1.401 (0.49-3.96) |
| HCL              | 18 (78.3)            | 5 (21.7)  | 0.681      | 1.263 (0.41-3.84) |
| HFB              | 64 (75.3)            | 21 (24.7) | 0.872      | 1.108 (0.31-3.85) |
| EVC              | 36 (78.3)            | 10 (21.7) | 0.487      | 1.385 (0.55-3.47) |
| AIT              | 22 (71)              | 9 (29)    | 0.533      | 0.738 (0.28-1.92) |
| ERC              | 17 (77.3)            | 5 (22.7)  | 0.78       | 1.172 (0.38-3.59) |
| Soplo carotídeo  | 29 (80.6)            | 7 (19.4)  | 0.336      | 1.621 (0.6-4.35)  |

AIT: ataque isquémico transitorio; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes *mellitus*; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; EVC: evento vascular cerebral; HAS: hipertensión arterial sistémica; HCL: hipercolesterolemia; HFB: hiperfibrinogenemia; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Se obtuvo una *odds ratio* (OR) para cada uno de los factores de riesgo analizados en los pacientes que tenían enfermedad carotídea corroborada por ATSA (Tabla 4).

## Discusión

Este estudio se realizó para evaluar la eficacia del ultrasonido Doppler para el diagnóstico de estenosis carotídea en la población seleccionada, comparando este método de imagen con la ATSA como estándar de oro. Además, se analizaron las características clínicas y demográficas.

Según los resultados de un metaanálisis de Aboyans, et al., la prevalencia global de enfermedad carotídea extracraneal mayor o igual al 50% es del 4.2%. En los hombres, la enfermedad carotídea es más frecuente que en las mujeres: los hombres están afectados en un 4.8-12.5% vs. un 2.2-6.9% las mujeres<sup>4</sup>. Tal como se evidenció en nuestro estudio, la prevalencia fue mayor en este grupo de pacientes (53% hombres vs. 22% mujeres).

En un metaanálisis de Joanna Wardlaw, et al., se encontraron valores de sensibilidad del 25-49% y especificidad del 87-94% en estenosis mayor al 50%. En estenosis mayor al 70%, una sensibilidad del 85-92% y una especificidad del 77-89%<sup>8</sup>.

La sensibilidad en nuestro estudio fue superior a lo descrito en la literatura para establecer diagnóstico de estenosis carotídea significativa; sin embargo, la especificidad fue muy baja en comparación con lo descrito en estudios previos. Se obtuvieron en nuestro centro, para aquellos pacientes con estenosis carotídea en grado grave, resultados muy similares de sensibilidad y especificidad a los que pueden encontrarse en otros lugares.

En el análisis de los factores de riesgo, en nuestro estudio se mostró que los que tienen mayor prevalencia en nuestro centro fueron la hiperfibrinogenemia, seguido de HAS y luego tabaquismo. De igual forma se evaluó el riesgo que tienen los pacientes de tener enfermedad carotídea con cada una de las características clínicas registradas. En orden de frecuencia, en nuestro centro, ser fumador (activo o previo) tiene un riesgo 2.45 veces mayor de tener enfermedad carotídea, comparado con aquellos que nunca han fumado; tener hipertensión, 1.694 veces; tener EAP, 1.401 veces; tener antecedente de EVC, 1.385 veces; tener antecedente de CI, 1.364 veces; presencia de soplo carotídeo, 1.621 veces; tener hipercolesterolemia, 1.263 veces; tener ERC, 1.172 veces; ser hombre, 1.134 veces que ser mujer; y tener hiperfibrinogenemia, 1.108 veces. En nuestro estudio ser diabético no se asoció a un mayor riesgo de tener enfermedad carotídea, así como en aquellos pacientes con antecedente de AIT.

Los resultados encontrados en nuestra investigación son similares a los de otras publicaciones. Uno de los más grandes análisis de factores de riesgo asociados a estenosis carotídea fue realizado en el estudio Tromso<sup>9</sup>. En este estudio se obtuvo una OR en pacientes fumadores que habían suspendido el hábito de 1.83 y en aquellos con tabaquismo activo de 2.61. Así mismo, se encontró una fuerte asociación de hiperfibrinogenemia con enfermedad carotídea, con un OR de 1.28. La hipercolesterolemia también tuvo una asociación importante, con un OR de 1.51. Tal como se describe en el estudio Tromso, encontramos en nuestro estudio que la DM no tiene asociación con la estenosis carotídea. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones se ha encontrado una prevalencia mayor de EVC en pacientes diabéticos. La HAS tuvo una OR de 1.25<sup>10</sup>. La HAS es el factor de riesgo modificable más importante para prevenir la EVC<sup>11</sup>. En el estudio publicado por Aboyans, et al., se encontró que la enfermedad carotídea estuvo presente en el 19% de los pacientes que tienen EAP, comparado con el 3% de los pacientes que no padecen EAP<sup>4</sup>.

## Limitantes

La principal limitante en el análisis del ultrasonido Doppler carotídeo es su característica dependiente del operador, por lo que la evaluación de los vasos carotídeos extracraneales depende completamente de la destreza del radiólogo que realiza el estudio. Nuestra sede se caracteriza por ser un centro de tercer nivel con entrenamiento de médicos residentes, por lo que la realización de gran parte de los estudios de imagen queda en manos de médicos en formación. Con esto, los resultados de las modalidades de imagen son dependientes del grado de residencia, tiempo de práctica y dominio de los equipos.

Dadas las limitaciones de nuestro estudio son necesarias investigaciones futuras prospectivas controladas para poder validar el ultrasonido Doppler como herramienta única de diagnóstico de enfermedad carotídea.

## Conclusiones

Aunque el ultrasonido Doppler tuvo una alta sensibilidad para el diagnóstico de estenosis carotídea, su especificidad, VPP, eficacia y valor del área bajo la curva, al compararse con ATSA como prueba diagnóstica única, son bajas. Por ello, se considera el ultrasonido Doppler como una herramienta inicial fundamental para la selección apropiada de los pacientes con enfermedad

carotídea que requieran la extensión de su protocolo de estudio con un método de imagen contrastado. Así, la combinación de ultrasonido Doppler con ATSA es una estrategia ideal para el diagnóstico definitivo de enfermedad carotídea en nuestro centro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Morris DR, Ayabe K, Inoue T, Sakai N, Bulbulia R, Halliday A, et al. Evidence-based carotid interventions for stroke prevention: State-of-the-art review. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(4):373-87.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2017. México: INEGI; 2018.
3. Secretaría de Salud. Rehabilitación de Adultos con Enfermedad Vascular Cerebral. Catálogo Maest CENETEC. 2009.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
5. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.
6. Qureshi AI, Suri MF, Ali Z, Kim SH, Fessler RD, Ringer AJ, et al. Role of conventional angiography in evaluation of patients with carotid artery stenosis demonstrated by Doppler ultrasound in general practice. *Stroke*. 2001;32(10):2287-91.
7. De la Cruz Cosme C, Dawid Milnerb MS, Ojeda Burgos G, Gallardo Turd A, Márquez Martínez M, Segura T. Validación de un laboratorio básico de neurosonología para la detección de estenosis carotídea cervical. *Neurología*. 2018:1-9.
8. Wardlaw J, Chappell F, Best J, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9521):1503-12.
9. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bønaa KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: The Tromsø Study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(1):44-51.
10. Riaz N, Wolden SL, Gelblum DY, Eric J. Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high risk groups. *Stroke*. 2014;45(8):2366-71.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social, Diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad vascular cerebral isquémica en el segundo y tercer nivel de atención. México: IMSS; 2017.

# Rivaroxaban for thromboprophylaxis after venous ablation with radiofrequency in the saphenous femoral and saphenous popliteal junction

## Rivaroxaban para tromboprofilaxis después de ablación venosa con radiofrecuencia en la unión safenofemoral y safenopoplítea

Raúl Gonzalez-Fregoso\*, Guillermo E. Leo-Amador y Lourdes Garcia-Gil

Departamento de Investigación, San Luca Centro Vascular, Querétaro, México

### Abstract

**Objective:** The objective of the study was to compare the prevalence of endovenous heat-induced thrombosis (EHIT) in thromboprophylaxis with rivaroxaban versus none thromboprophylaxis in ablation with radiofrequency (RF) ablation. **Methods:** A retrospective, observational design of cases and controls of patients with chronic venous insufficiency was reviewed after the procedure of truncal ablation with RF. Group 1 did not receive thromboprophylaxis after the surgery. Group 2 received 10 mg of rivaroxaban every 24 h for a 2-week period. The presence of EHIT was evaluated during the 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> days of post-surgery. **Results:** Between January 2013 and December 2017, a total of 113 patients were evaluated with 132 procedures. As a result, we found a significant difference in the total of procedures in favor of thromboprophylaxis with rivaroxaban decreasing the EHIT by  $p \leq 0.0031$  and odds ratio 8.5 with a confidence interval of 95% (2.10-39.9). **Conclusion:** The use of rivaroxaban was effective in the thromboprophylaxis of EHIT in the venous ablation with RF.

**Key words:** Endovenous heat-induced thrombosis. Radiofrequency. Rivaroxaban. Thromboprophylaxis. Venous ablation.

### Resumen

**Objetivo:** Comparar la prevalencia de trombosis endovenosa inducida por calor (EHIT, por su siglas en inglés) en la tromboprofilaxis con rivaroxaban en comparación a la no tromboprofilaxis en la ablación con radiofrecuencia. **Métodos:** Se realizó un diseño retrospectivo, observacional de casos y controles en pacientes con insuficiencia venosa crónica después del procedimiento de ablación troncal con radiofrecuencia. El grupo 1 no recibió tromboprofilaxis después de la cirugía. El grupo 2 recibió 10 mg de rivaroxaban cada 24 horas por un periodo de 2 semanas. Se evaluó la presencia de EHIT durante el 3. y 7. días del postoperatorio. **Resultados:** Entre enero de 2013 y diciembre del 2017, se evaluaron un total de 113 pacientes con 132 procedimientos. Como resultado, encontramos una diferencia significativa en el total de procedimientos en favor de la tromboprofilaxis con rivaroxaban, con una disminución de la EHIT, con una  $p = 0.0031$  y una OR de 8.5, con un IC del 95% (2.10-39.9). **Conclusión:** El uso de rivaroxaban fue efectivo en la tromboprofilaxis de la EHIT en la ablación venosa con radiofrecuencia.

**Palabras clave:** EHIT. Radiofrecuencia. Rivaroxaban. Tromboprofilaxis. Ablación venosa.

### Correspondencia:

\*Raúl Gonzalez-Fregoso  
E-mail: raulvascular@yahoo.com

Fecha de recepción: 07-10-2019

Fecha de aceptación: 22-10-2019

DOI: 10.24875/RMA.19000014

Disponible en internet: 10-12-2019

Rev Mex Angiol. 2019;47(4):49-52

[www.RMAngiologia.com](http://www.RMAngiologia.com)

0377-4740/© 2019 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Since 1999, the venous ablation using radiofrequency (RF) has been a safe procedure in the treatment of superficial venous disease, even with the presence of venous ulcers. The advantages to this procedure are less pain, faster recovery, and a superior procedure than a conventional saphenectomy<sup>1-3</sup>, and the occlusion of the greater saphenous vein (GSV) small saphenous vein (SSV) and the anterior accessory saphenous vein (aASV) happens. These results are due to the thermal destruction of the intima and the collagenous decomposition in the media. This procedure is not free of complications. The principal complication is the deep venous thrombosis induced by endovenous heat (endovenous heat-induced thrombosis [EHIT]) followed by thrombophlebitis or superficial venous thrombosis with a frequency of up to 16%<sup>3,4</sup>. In the case of EHIT, using an accepted classification of the thrombosis disseminates through the superficial venous system until the deep venous system requires treatment as thrombolysis and thrombectomy<sup>5,6</sup>. In addition, there is an increase in morbidity and there have been cases of lung thromboembolism (TEP) that can be dangerous for the patient<sup>7,8</sup>. As other authors affirmed, there is not a current standard of thromboprophylaxis for the endoluminal venous procedures<sup>9</sup> despite the evidence of TVP and TEP as complications. To compare the prevalence of EHIT with thromboprophylaxis with rivaroxaban versus no thromboprophylaxis in ablation with RF, the results motivate this publication.

## Methods

After a retrospective observational study using a case-control design performed on patients at one site (San Luca Vascular Medical Center located in Queretaro, Qro, Mexico). The patients received medical attention in the period between January 1, 2013, and December 31, 2017. The clinical classification clinical, etiologic, anatomic, and pathophysiologic (CEAP)<sup>10</sup> was used for the patients. The patients excluded from the study were patients < 18 years old; patients with previous history of thrombophilia, or history of anticoagulation and a serum creatinine > 2 mg/dl. In addition, patients without a detailed report of the saphenous-femoral junction (SFJ) or saphenous-popliteal junction (SPJ) on the post-operative progress were excluded from the study.

All patients included in the study were classified between C2 and C6 according to CEAP. All patients were

treated with ambulation, avoidance of prolonged periods of standing position, and stocking compression of 15-20 mm/Hg or compression bandages within 1 month before the procedure, with the exception of patients that bleed from the rupture of a varicose vein and treated immediately. The pre-operative evaluation, the intraoperative monitoring, and the post-operative follow-up were performed with Doppler color (Sonosite M-Turbo Bothell, WA, USA). Moreover, the saphenous vein refluxes were evaluated with the Valsalva maneuver, and manual calf compressions considering vein refluxes were positive when vein reflux had duration > 500 ms.

The surgical procedure was performed with an RF dispositive and catheter of RF ClosureFast (Venous Technologies San Jose, Calif, USA) 7 Fr. The Seldinger technique was used for catheter introduction at the level of the distal thigh or knee, in the case of GSV; 1 cm below the gastrocnemius muscles, in the case of SSV; and the third distal or thigh medium in the case of aASV. In all the cases, a catheter was placed close to SFJ below the epigastric vein or close to SPJ. The Fowler position was used to congest the venous bed and facilitate the puncture access needle. The Trendelenburg position was used after the procedure, to empty the venous system to get a superior vein collapse in preparation for ablation<sup>3</sup>. Tumescence anesthesia was used with a prepared solution with 1000 ml of saline solution, lidocaine 50 ml with 2% epinephrine, and sodium bicarbonate diluted in the saline solution used for endogenous sedation. The ablation was performed in segments of 7 cm and finished 3 cm over the puncture zone with a stable temperature of 120 degrees C. All the procedures were performed by only one vascular surgeon (R.G). The ablation was performed in one, two, and three of the different truncal veins (GSV, SSV, and aASV); all the procedures were unilateral. In some cases, the procedure performed was distal mini-phlebectomies.

Postoperatively, the patients were treated with compression socks of 15-20 mm/Hg and asked to walk routinely at least for 3 months after the procedure.

Group 1 was included in the study in January 2013 and did not receive thromboprophylaxis. Group 2 was included in the study in October 2014 and received 10 mg of rivaroxaban (Bayer, Leverkusen, Germany) each 24 h for the duration of 2 weeks starting immediately after surgery. All patients received physical examinations looking for possible complications related to the use of an anticoagulant such as minor bleeding, bruises, hematomas, or the need for compression in the puncture area for more than 10 min<sup>11</sup>, and major bleeding defined as a drop of > 2 g hemoglobin/dl or a

need of transfusion<sup>12</sup>. In addition, the patients were evaluated by ultrasonography.

For publication, the EHIT classification was reported in accordance with the recommendation provided by Kabnick et al.<sup>5</sup>, which refers EHIT as a classification of 1-4. EHIT 1 is defined as the thrombus extending to the (SFJ). EHIT 2 is the thrombus propagation into the deep venous system with a cross-sectional area of obstruction of < 50%. EHIT 3 is defined as thrombus spreading inside of deep vein system > 50% cross-sectional area obstruction. EHIT 4 is total occlusion of the femoral vein. An EHIT Class 2 was considered clinically relevant because anticoagulant treatment and weekly follow-up with ultrasonography was needed for 4 weeks.

The statistical analysis was tested using bivariate analysis with Chi-square for p-value with the Fisher exact test and determination of odds ratio (OR) confidence interval (IC) 95% using the Epi Info program version 7.2.2.6.

## Results

Total subjects enrolled in this study were 113, 84 were females and 29 males. A total of 132 interventions with ablation using RF performed in greater and minor saphenous, or accessory anterior saphenous vein. Group 1 the control did not receive previous prophylaxis. Group 2 (case group) o treatment group received rivaroxaban.

Group 1 received a total of 68 procedures, with 49 (72.1%) to the GSV and aASV and 19 (27.9%) to SSV. EHIT was present in 20 procedures (75% EHIT 1, 15% EHIT 2, 10% EHIT 3, and 0% EHIT 4). Group 2 received a total of 64 procedures with 51 (79.6%) to GSV and aASV and 13 (20.4%) SSV and the EHIT was present in 7 procedures (85% EHIT1, 15% EHIT 2, 0% EHIT 3, and 0% EHIT 4). The results provided a significant difference in the total of the procedures in favor of the prophylaxis with rivaroxaban, reducing EHIT with  $p = 0.0031$  and OR 8.5 with IC 95% (2.10-39.9). Significant differences were not found between other variables as gender, age, obesity, and chronic degenerative diseases, nor any secondary side effects, for example, bleeding and bruising post-surgery. No secondary side effects were found that required the suspension of treatment with rivaroxaban. All the patients with EHIT 2 and 3 obtained total thrombus remission at the end of the anticoagulation treatment.

## Discussion

This study reports on the efficacy and safety of rivaroxaban comparing one group without prophylaxis post-surgery for thrombosis and another similar group

with thromboprophylaxis with rivaroxaban prescribed the same day of the surgery. Both groups received endovenous ablation with RF. The treatment with rivaroxaban was effective as thromboprophylaxis of EHIT in the SFJ. Several studies confirmed the use of rivaroxaban as an excellent therapeutic measure in EHIT<sup>13</sup> while other studies reported the utility of rivaroxaban in cases of thromboprophylaxis<sup>9,14</sup>. The most relevant results of the prophylaxis were reflected in the EHIT Class 1 that has not an impact as a complication but is included in an already established complication that impacts this type of EHIT. There are no standards known for the initial and lasting of thromboprophylaxis. Of great importance experience is that this study is one of the first investigations of thromboprophylaxis for endoluminal ablation using RF that it can be fundamental to establish criteria for the prevention of this complication that involves other ablation techniques. There have been many efforts to investigate if factors such as the vein diameter, the RF catheter, and placing distance with respect to the (SFJ or SPJ) are determinants for the presence of EHIT. One study reported one diameter > 8 mm from the GSV is significant for the EHIT formation Class 2<sup>15</sup>, while other studies did not acknowledge the statistically significant. Neither studies found differences in the placement of the catheter tip to the level of (SFJ)<sup>16</sup>.

We consider that our study is one of the first studies comparing a group of subjects to establish with certain the effectiveness of treatment with rivaroxaban for venous thromboprophylaxis and the EHIT prevention.

## Conclusion

This research study demonstrates the efficacy and effectiveness of rivaroxaban in the EHIT thromboprophylaxis ablation with RF. This study supports the use of rivaroxaban for EHIT prophylaxis; our results presented in this study defend the hypothesis that 10 mg of rivaroxaban1 is effective and safe in patients with EHIT. However, we agree that there is a strong need for more clinical studies to authenticate this investigation.

## Acknowledgments

We would like to thank Emilia Cordero MD, Christian Pelaez, and Miriam Tello, for their free grammar counseling.

## Conflicts of interest

The authors declare do not have conflicts of interest.

## Funding

The authors declare that this research was no received any funds.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

## References

1. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, et al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVE Study). *J Vasc Surg.* 2003;38:207-14.
2. Rautio T, Ohinmaa A, Perälä J, Ohtonen P, Heikkinen T, Wiik H, et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. *J Vasc Surg.* 2002;35:958-65.
3. Vasquez MA, Wang J, Mahathanaruk M, Buczkowski G, Sprehe E, Dosluoglu HH. The utility of the venous clinical severity score in 682 limbs treated by radiofrequency saphenous vein ablation. *J Vasc Surg.* 2007;45:1008-14.
4. Hingorani AP, Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Hou A, et al. Deep venous thrombosis after radiofrequency ablation of greater saphenous vein: a word of caution. *J Vasc Surg.* 2004;40:500-4.
5. Kabnick L, Ombrellino M, Hea A. Endovenous Heat Induced Thrombus (EHIT) at the superficial-deep venous junction: a new post-treatment clinical entity, classification and Potential Treatment Strategies. Miami, FL: Presented at the 18<sup>th</sup> Annual Meeting of American Venous Forum; 2006.
6. Kwak JH, Min SI, Kim SY, Han A, Choi C, Ahn S, et al. Delayed presentation of endovenous heat-induced thrombosis treated by thrombolysis and subsequent open thrombectomy. *Vasc Specialist Int.* 2016;32:72-6.
7. Marsh P, Price BA, Holdstock J, Harrison C, Whiteley MS. Deep vein thrombosis (DVT) after venous thermoablation techniques: rates of endovenous heat-induced thrombosis (EHIT) and classical DVT after radiofrequency and endovenous laser ablation in a single centre. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40:521-7.
8. Sufian S, Arnez A, Lakhanpal S. Case of the disappearing heat-induced thrombus causing pulmonary embolism during ultrasound evaluation. *J Vasc Surg.* 2012;55:529-31.
9. Keo HH, Baumann F, Diehm N, Regli C, Staub D. Rivaroxaban versus fondaparinux for thromboprophylaxis after endovenous laser ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5:817-23.
10. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004;40:1248-52.
11. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, Emrani F, Sharifi J. Effect of anticoagulation on endothermal ablation of the great saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2011;53:147-9.
12. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, Smith G, Sharifi J. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the TORPEDO trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:316-25.
13. Fokin AA, Borsuk DA, Kazachkov EL. Efficacy of using rivaroxaban for treatment of heat-induced thrombosis after endovenous laser ablation. *Angiol Sosud Khir.* 2016;22:97-101.
14. Uthoff H, Holtz D, Broz P, Staub D, Spinedi L. Rivaroxaban for thrombosis prophylaxis in endovenous laser ablation with and without phlebectomy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5:515-23.
15. Lawrence PF, Chandra A, Wu M, Rigberg D, DeRubertis B, Gelabert H, et al. Classification of proximal endovenous closure levels and treatment algorithm. *J Vasc Surg.* 2010;52:388-93.
16. Haqqani OP, Vasiliu C, O'Donnell TF, Iafrati MD. Great saphenous vein patency and endovenous heat-induced thrombosis after endovenous thermal ablation with modified catheter tip positioning. *J Vasc Surg.* 2011;54:10S-7.

# Trends of 3D bioprinting in vascular surgery

## Tendencias en bioimpresión 3D en cirugía vascular

Adriana Torres-Machorro<sup>1</sup>, Christopher Ruben-Castillo<sup>2</sup>, Esteban Ortega-Hernández<sup>3</sup>, Ramses Galaz-Mendez<sup>4</sup>, Paola Ulacia-Fores<sup>4,5</sup>, Sabsil Lopez-Rocha<sup>2</sup>, Paula Leal-Anaya<sup>2</sup> y Carlos A. Hinojosa<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Service de Chirurgie Viscerale et Vasculaire, Groupement Hospitalier de Territoire Grand Paris Nord-Est GHI Le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, Francia; <sup>2</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Centre of Microvascular Research, The William Harvey Research Institute, Barts and The London School of Medicine, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; <sup>4</sup>Departamento de Biomédica, GS Biomedical, Hermosillo, Sonora, México; <sup>5</sup>Department of Mechanical Engineering, McGill University, Montreal, Canada

### Abstract

Nowadays, surgical planning is recognized as one of the most useful applications of three-dimensional (3D) printing. It has been demonstrated that 3D models may assist to overcome the surgical challenges of complex vascular anatomy and improve the endovascular skills required in certain procedures. Therefore, reproducing a patient based anatomical 3D model act as a tool for individualized preoperative planning and decision making with a direct positive impact in the clinical outcomes. Another interesting field concerning vascular surgery and bioprinting, is the possibility of developing a variety of prosthetic devices for treating vascular disease. The main objective is to overcome biocompatibility disadvantages of prosthesis made from synthetic fabrics among other shortcomings. These may include, long manufacturing times and the high costs of an individualized prosthetic device, challenges faced when an autologous vein is not available. Unfortunately, cases requiring this sophisticated management are usually faced in the context of emergency care with a limited number of therapeutic options and a high mortality rate. Understanding the complexity of vessels biology; such as the interactions between each layer of the vessel wall, is extremely important for making a 3D-printed vessel which could, in the close future, simulate a real human vessel. Achieving this would mean more availability and in consequence, cost reduction for treating complex vascular disease. These benefits would be reflected not only in lowering medical and hospital expenses, but also in the morbidity and mortality related to the surgical procedure.

**Key words:** 3D vascular models. 3D vessel bioprinting. Biocompatibility. Vascular prosthetic device.

### Resumen

La planeación quirúrgica es una de las principales y más útiles aplicaciones que ha aportado la impresión tridimensional (3D). Se ha estudiado que los modelos 3D pueden ayudar a superar los retos quirúrgicos derivados de una anatomía aórtica compleja, además de perfeccionar las técnicas endovasculares convencionales. Por lo tanto, la producción de un modelo 3D basado en la anatomía única de cada paciente actúa como una herramienta preoperatoria individualizada beneficiosa para la planeación y la toma de decisiones quirúrgicas, con un efecto positivo directo en los resultados postoperatorios. Además, existe la posibilidad de desarrollar una variedad de prótesis para el tratamiento de diversas patologías del sistema vascular cuando no existe una vena autóloga disponible. El objetivo principal es superar las desventajas de la biocompatibilidad de los materiales que conforman las prótesis vasculares sintéticas. Otros inconvenientes son el tiempo prolongado de fabricación y los altos costos de una prótesis individualizada. Desafortunadamente, los casos que requieren este manejo sofisticado cuentan con un número limitado de opciones terapéuticas y, por lo tanto, conllevan una alta mortalidad. La comprensión de la fisiología de un

### Correspondencia:

\*Carlos A. Hinojosa  
E-mail: carlos.a.hinojosa@gmail.com

Fecha de recepción: 06-11-2019

Fecha de aceptación: 10-11-2019

DOI: 10.24875/RMA.M19000006

Disponible en internet: 10-12-2019

Rev Mex Angiol. 2019;47(4):53-65

[www.RMAngiologia.com](http://www.RMAngiologia.com)

0377-4740/© 2019 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*vaso sanguíneo es de extrema importancia para la impresión de un vaso sanguíneo 3D. Este último pudiera en el futuro próximo simular un vaso sanguíneo humano. Alcanzar esta meta significaría mayor disponibilidad de injertos y, en consecuencia, una reducción de costos en el tratamiento, así como en la morbilidad y mortalidad asociadas al procedimiento quirúrgico.*

**Palabras clave:** Modelos vasculares 3D. Impresión vascular 3D. Biocompatibilidad. Prótesis vascular sintética.

## Introduction

The structure of arteries and veins is quite similar but can be distinguished by the tunica thickness and the cellular and protein compositions at each layer. In addition to this, each layer plays a different role in the interaction and response to environmental factors. In [table 1](#) we depict a brief summary of the structure and function of the vascular system.

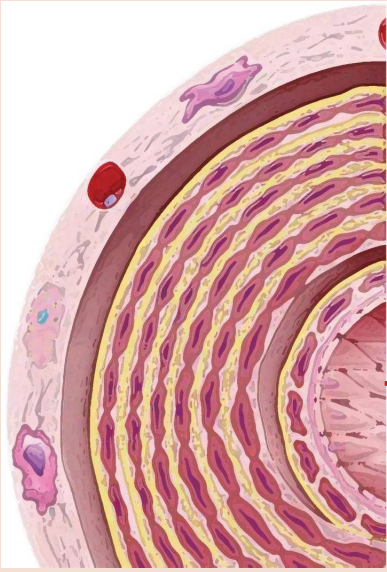
Overview of vascular surgery: Vascular surgery manages the diagnosis, medical treatment, longitudinal management and/or reconstructive treatment of diseases from the peripheral blood vessels, including arteries, veins and lymphatics. Certain blood flow conditions are required to achieve normal blood circulation. These concerns the integrity of the blood clotting system and the vessel wall signaling systems involving the immunity, inflammation, cell repair and proliferation. However, when disturbances occur in either component, vascular disorders such as occlusive, aneurysmal, inflammatory disease, compressive syndromes or trauma become evident. Clinical evaluation, non-invasive diagnostic testing (duplex ultrasonography, computed tomographic angiography CTA) and invasive diagnostic testing (angiography) are utilized for accurate diagnosis of blood vessel alterations due to lumen narrowing or wall degeneration. Several surgical reconstruction techniques employ different devices to overcome major complications associated with vascular disease such as death, ischemia and limb loss. Examples of vascular disease and its treatment are included in [table 2](#). Although the availability of novel endovascular techniques for all areas of vascular surgery and advances in cell therapy and regenerative medicine, techniques that substitute the damaged vessel such as bypass, still play an important role in vascular disease. Nonetheless, both are mainly based in the utilization of prosthetic synthetic devices. The most common graft used is the autologous great saphenous vein consequently to its improved permeability, bio-compatibility and long-term durability. However, limits to this vein are its unavailability or unsuitability by reason of its small diameter or varicosity. As a result, the production of new synthetic non-degradable prosthetic devices is encouraged with: micro porous expanded polytetrafluoroethylene, polyurethane or

dacron (polyester); in some cases, coated with drug eluting properties (as heparin or paclitaxel) in order to prevent late thrombosis ([Table 3](#)). Anatomical location and flow rate are determinants of success in these procedures among other issues such as anastomotic intimal hyperplasia and graft infection susceptibility<sup>1</sup>. Increased longevity came along with an increased incidence of vascular disease. Therefore, demand of vascular grafts has raised, including those < 6 mm (small-diameter) for the replacement of diseased coronary and below the knee vessels<sup>2</sup>. Despite significant effort by industrial and academic research groups over the past half-century, a durable, synthetic, small-diameter vascular graft does not exist by reason of acute thrombogenicity of the graft, anastomotic intimal hyperplasia, aneurysm formation, infection, and progression of atherosclerotic disease. In spite of this drawbacks, success has been achieved when replacing large caliber arteries such as the thoracic and abdominal aorta, the aortic arch vessels, iliac, and common femoral arteries<sup>3</sup>. Attempts to address these failure mechanisms and the complete absence of a small-diameter conduit have led to collaborative interactions among vascular surgeons, material scientists, biologists, and engineers. Novel materials with improved mechanical responses continue to be synthesized, and new surface engineering schemes along with systemic antithrombotic medications have been used to reduce the risk of thrombus formation.

Recently, advances in 3-D bioprinting propose another option to overcome the following limitations of vascular grafts:

- Inability of current prostheses to minimize the activation of prothrombotic responses through antithrombotic mechanisms localized to the endothelium.
- Requirement of prosthesis removal in cases of graft infection, as a result of the assembly of a bacterial biofilm on the graft, that protects bacteria from immune response and antibiotics. This is associated with 50% amputation rate and 25-75% mortality rate.
- Optimization of graft porosity
- Absence of protein transport to a surface by convection and diffusion.

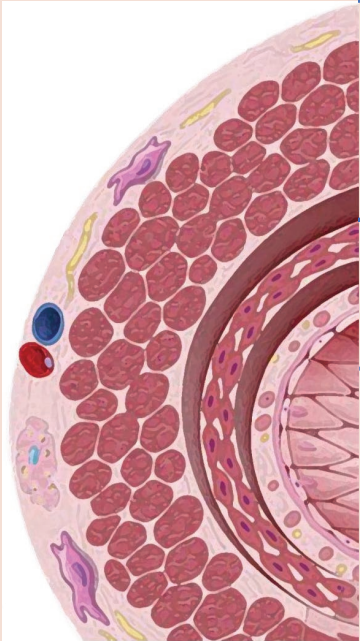
**Table 1.** Structure and function of vascular vessels

|                                                                                                     | Components                                         | Characteristics                                                                          | Function                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Tunica adventitia | Loose network of elastic fibers                    | Collagen and elastic fibers                                                              | Prevent the expansion of the arterial wall beyond physiologic limits                                                          |
|                                                                                                     | Cells                                              | Macrophages and fibroblasts                                                              |                                                                                                                               |
|                                                                                                     | Vasa vasorum                                       | Small arterial branches and their capillary network                                      | Deliver nutrients and oxygen into the vascular wall and to remove waste products                                              |
|                                                                                                     | Nervi vasorum                                      | Unmyelinated postsynaptic sympathetic nerve fibers                                       | Release norepinephrine that favors vasoconstriction                                                                           |
| Tunica media                                                                                        | Thickest of layers<br>Does not contain fibroblasts |                                                                                          |                                                                                                                               |
|                                                                                                     | Elastin                                            | Fenestrated lamellae                                                                     | Diffusion of substances within the arterial wall                                                                              |
|                                                                                                     | Vascular smooth muscle cells                       | Joined by gap junctions. Synthesize collagen, elastin and proteoglycans                  | Proliferation stimulated by PDGF and FGF and migration to the intima during repair of the vascular wall                       |
| Tunica intima                                                                                       | Endothelial lining and basal lamina                | Weibel-Palade Bodies in endothelial cells (contain von Willebrand factor and P-selectin) | Platelet adhesion through factor VIII in endothelial injury                                                                   |
|                                                                                                     | Subendothelial layer                               | Contains connective tissue (collagen and elastic fibers)<br>Smooth cell muscle           | Contractile, secretion of extracellular ground substance                                                                      |
|                                                                                                     | Internal elastic lamina                            | Collagen and proteoglycan based fenestrations                                            | Smooth muscle cell migration from the media to the intima.<br>Barrier to accumulation of macromolecules in the vascular wall. |

| Vessel                          | Diameter |
|---------------------------------|----------|
| Large artery (elastic artery)   | >10mm    |
| Medium artery (muscular artery) | 2-10mm   |
| Small artery                    | 0.1-2mm  |
| Arteriole                       | 10-100µm |
| Capillary                       | 4-10µm   |

|                                                                                                       | Components                                                                                                                                                        | Characteristics                                                         | Function                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Tunica adventitia | Thickest of layers                                                                                                                                                |                                                                         |                                                                                                         |
|                                                                                                       | Loose network of elastic fibers                                                                                                                                   | Collagen and elastic fibers                                             |                                                                                                         |
|                                                                                                       | Longitudinally disposed smooth muscles cells                                                                                                                      |                                                                         | Release norepinephrine that favors vasoconstriction                                                     |
|                                                                                                       | Superior, inferior vena cava and pulmonary trunk contain atrial myocardial extensions (myocardial sleeves). May be the site of initiation of atrial fibrillation. |                                                                         |                                                                                                         |
| Tunica media                                                                                          | Elastin                                                                                                                                                           | Fenestrated lamellae                                                    | Diffusion of substances within the arterial wall                                                        |
|                                                                                                       | Vascular smooth muscle cells, collagen fibers and some fibroblasts                                                                                                | Joined by gap junctions. Synthesize collagen, elastin and proteoglycans | Proliferation stimulated by PDGF and FGF and migration to the intima during repair of the vascular wall |
| Tunica intima                                                                                         | Endothelial lining and basal lamina                                                                                                                               | Small amount of smooth muscle cells and subendothelial tissue           | Platelet adhesion through factor VIII in endothelial injury                                             |

| Vessel               | Diameter   |
|----------------------|------------|
| Large vein           | >10 mm     |
| Medium vein          | 1-10 mm    |
| Small vein           | 0.1-1 mm   |
| Muscular venule      | 50- 100 µm |
| Postcapillary venule | 10 -50 µm  |

| LYMPHATIC VESSELS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| They convey fluids from diverse tissues back to the bloodstream. Lymphatic capillaries (smallest, "blind-ended" tubes in microcapillary beds") converge to form larger collecting vessels called lymphatic vessels. These vessels have valves that prevent backflow. Lymph enters the blood stream through the internal jugular and subclavian veins. |  |

Data from Ross, et al. 2016<sup>4</sup>

- Minimizing the activation of coagulation and complement cascades promoted by the contact of blood with the graft's artificial surface:
- The complement cascade stimulates the inflammatory response as a prelude to platelet activation, monocyte and neutrophil infiltration, all which

**Table 2.** Vascular diseases and treatment options

| Blood vessel    | Disease Type                 | Physiopathology                                                                           | Complication                                    | Interventional Treatment                                                                   |
|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arterial        | Peripheral artery disease    | Peripheral artery narrowing or occlusion mainly due to atherosclerosis                    | Gangrene and limb loss                          | Venous bypass<br>Prosthetic bypass<br>Endovascular treatment*                              |
|                 | Carotid artery disease       | Narrowing of the carotid artery due to inflammation and atherosclerosis                   | Stroke or transient ischemic attack             | Endarterectomy + synthetic patch<br>Endovascular treatment*                                |
|                 | Abdominal aortic aneurysm    | Abnormal growth of the aortic diameter due to a degenerative process of the vessel wall.  | Rupture and death                               | Aortic open reconstruction with synthetic or autologous (aortic infection) graft<br>EVAR** |
| Venous          | Chronic venous insufficiency | Damaged vein valves and/or venous wall impeding venous blood return.                      | Limb venous ulcer and infectious complications  | Compression stockings<br>Endovascular ablation methods                                     |
|                 | Deep vein thrombosis         | Vein occlusion due to an hypercoagulable state                                            | Post-phlebitic syndrome<br>Compartment syndrome | Compression stockings + iliac vein stenting                                                |
| Lymphatic       | Primary lymphedema           | Absence or anomaly of certain lymph vessels at birth                                      | Soft tissue infections                          | Compression stockings<br>Reconstructive Surgery                                            |
|                 | Secondary lymphedema         | Blockage or interruption of the lymphatic system due to surgery, infection or malignancy. | Soft tissue infections                          | Compression stockings<br>Reconstructive surgery                                            |
| Vascular access | End stage renal disease      | Renal function below 15% of its normal function requiring dialysis                        | Anemia, hypertension, bone disease and death    | Autologous arteriovenous fistula<br>Prosthetic arteriovenous fistula                       |

\*Endovascular treatments refer to angioplasty, stenting and/or atherectomy (limited to arterial disease) procedures, which may vary according to the vascular disease.

\*\*Endovascular aneurism repair.

finally lead to neointimal hyperplasia and inhibition of graft lumen endothelialization.

- The coagulation cascade is activated through the interaction with blood and a tissue-material interface in addition to the activation through tissue factor expressed at the anastomotic site after injury.
- Highly inefficient migration of endothelial cells from the perianastomotic areas leading to neointimal formation by promoting smooth muscle cells (SMC) proliferation a few centimeters from the anastomoses and a little coverage of the mid portion.
- Compliance mismatch between a relatively stretchable host vessel and stiff graft leads to a region of excessive mechanical stress that may contribute to anastomotic intimal hyperplasia. This occurs by stimulation of perianastomotic SMC exposed to anomalous cyclical strain forces and to mitogens released by activated platelets trapped by anastomotic flow disturbance. Although compliant polyurethane grafts offer a greater degree of compliance match similar to the artery in comparison to ePTFE and Dacron,

they are still stiffer and less compliant than the artery<sup>5</sup>.

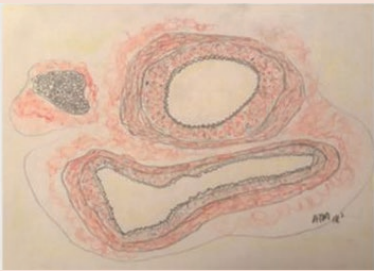
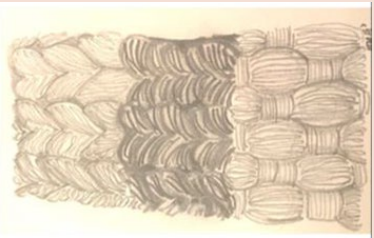
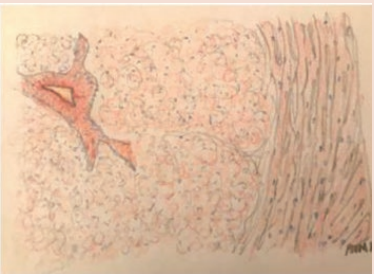
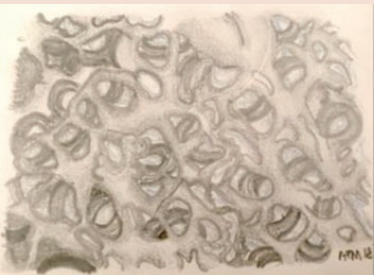
- Finally, the polyether-based segmented urethanes that compose the synthetic graft are susceptible to oxidation reactions, catalyzed by enzymes released during the inflammatory response, which can lead to surface fissuring and material degradation.

Vascular 3D-bioprinting potentially offers a solution to the several limitations faced with the conventional therapeutic options available nowadays.

### Bio-fabrication and bioprinting of blood vessels

The typical process for bioprinting 3D tissues involves several steps. First of all, medical imaging is used to provide the information on the 3D structure desired for printing. Either X-ray, ACT or magnetic resonance imaging may be useful for these purposes. (Fig. 1A) Due to the complex layer-by-layer precise positioning of biological materials, biochemical and living cells it is important to increase the distinctiveness of biological structures when imaging. Fine spatial

**Table 3.** Types of prosthetic devices commonly used

| Prosthetic device | Microscopic view                                                                    |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Autologous vein   |    |
| Dacron            |    |
| ePTFE             |   |
| HUV               |  |
| Polyurethane      |  |

control of the placement of functional components is required to fabricate 3D structures. It is highly recommended then, the use of contrast agents, such as

barium, iodine, iron oxide, gadolinium or metalloproteins<sup>6</sup> to potentially restore biological function.

After 3D images are obtained, we must decide the approach that fits better for designing the structure selected (Fig. 1B). *Biomimicry*, *tissue self-assembly* and *mini-tissue building blocks* are examples of design approaches used. Combined and complex strategies are required to print a biological structure with multiple functional, structural and mechanical components and properties<sup>6</sup>.

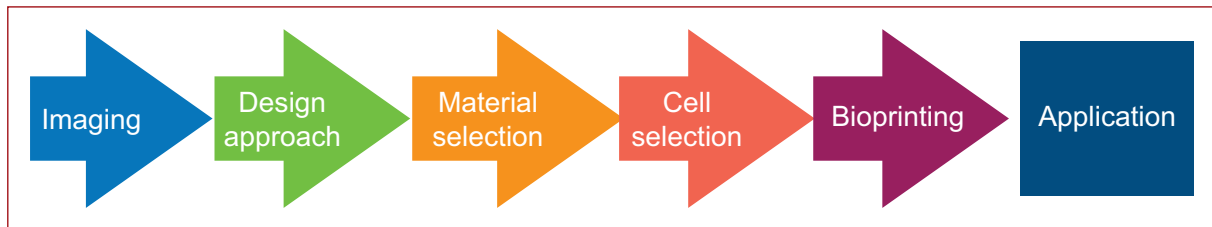
*Biomimicry* seeks to analogously reproduce cellular and extracellular components tissues or organs<sup>7</sup> resembling the disposition of the functional and supporting cells, however, the composition of the extracellular matrix (ECM) and interacting biological forces participating in the microenvironment, add difficulty to the process.

*Autonomous self-assembly* approach uses embryonic organ development as a guide for tissue self-organization. In this case, early cellular components of developing tissues, produce their own ECM components. With appropriate cell signaling, autonomous organization and patterning happen to yield the desired biological micro-architecture and function<sup>8</sup>. Obvious limitations to this technique includes the deep knowledge involved in embryonic tissue genesis and organogenesis that enable environment manipulation of embryonic developmental mechanisms.

Finally, *mini-tissues* seek to comprise functional small building blocks of a greater tissue. This can be fabricated and assembled into a larger construct by rational design, self-assembly or a combination of both. The former works are based on two major strategies: first, self-assembling cell spheres (similar to mini-tissues) are assembled into a macro-tissue using biologically inspired design and organization<sup>9,10</sup>; second, accurate, high-resolution reproductions of a tissue unit are designed and then allowed to self-assemble into a functional macro-tissue. Examples of these approaches include the self-assembly of vascular building blocks to form branched vascular networks<sup>11</sup>.

After the initial steps in bioprinting such as imaging and designing are completed, materials and cells are meant to be chosen (Figs. 1C-D).

The ideal material selected for bioprinting, is meant to form the scaffold for the cells and expected to meet certain characteristics. It should be *printable* and *biocompatible*. This facilitates handling and deposition by the bioprinter and contributes to the biological, immunological and functional material interaction with the host. Other important features are *structural and mechanical properties* which



**Figure 1.** The process of 3D bioprinting.

determine rigidity and strength of the material for cell compatibility along with the *biomimicry*, which relates to the capacity to imitate the endogenous constituents. Materials should also match the ability of cells to produce their own ECM coped with its degradation rate. The metabolism of degradation byproducts should be non-toxic and also suitable for swelling or contractile properties (*degradation kinetics and byproducts characteristic*).

Materials available for bioprinting include: synthetic and natural polymers and ECM. The construction of a scaffold that mimics the native the mechanical properties of the vascular tissue and that also promotes cell growth, inhibits thrombogenicity and facilitates extracellular matrix production is still underway<sup>12</sup>. Examples of materials studied for scaffolding in tissue engineering are depicted in [figure 2](#).

On the other hand, cells sources are to be decided as well ([Fig. 1D](#)). This comprises the selection of the primary functional cell types along with the other cells that provide:

- The supportive, structural or barrier functions involved in vascularization or,
- The adequate environment for cell differentiation and maintenance.

Cells are expected also to meet some requirements: Initially, they should be able to expand into sufficient numbers for maintaining viability of the construct. The bio printed construct should also maintain cellular homeostasis, self-renewal and respond to tissue damage or injury after being transplanted.

Stem cells, promising for bioprinting goals, proliferate in an undifferentiated but multipotent state which can generate multiple functional cell types. Perinatal stem cells for amniotic fluid or placenta, embryonic stem cells and adult stem cells for bone marrow and fat are some examples<sup>13</sup>. This cells must be robust enough to support the toxins, enzymes, non-physiological pH, shear stress and pressure during the printing process. Stem cells used for tissue engineering of blood vessels are shown in [table 4](#)<sup>14</sup>. Successful blood vessel construction through

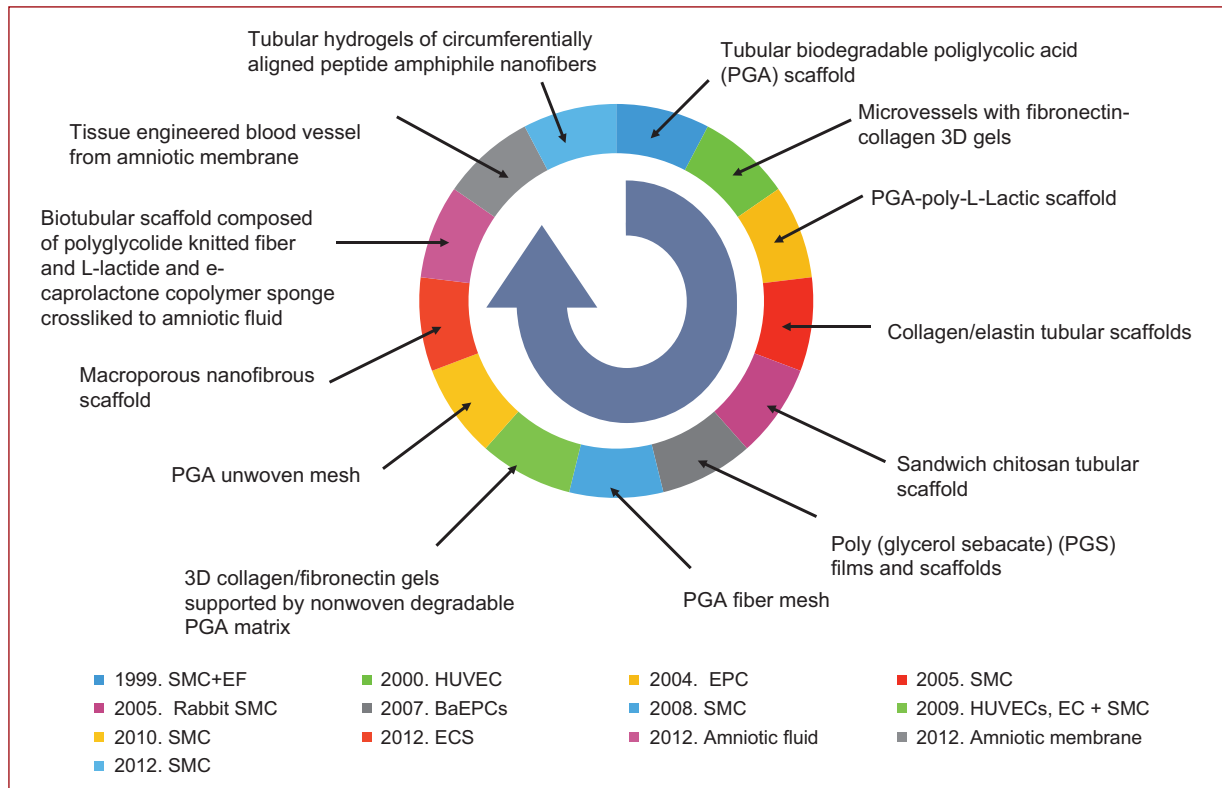
tissue engineering approach has focused in generating a functional smooth muscle layer due to its role in homeostasis and physiological function of blood vessels. Nevertheless, alternative cells have been explored because of its limited proliferation ability and the contractile phenotype loss of mature-differentiated SMCs<sup>15</sup>.

Materials and cells affect the tissue and organ design. This occurs because its characteristics determine also the bioprinting system capable of printing the material and the design selected. Multiple technologies are available for bioprinting, being the most influential the *inkjet*, *microextrusion* and *laser-assisted printing*<sup>16</sup>.

The difference between the bioprinting systems relies on the way they deposit the material, either in a continuous bead or into short interrupted or defined spaces. The ultimate has the advantage to allow the deposit of multiple materials. The variety of bioprinting systems is resumed in [table 5](#).

The most frequently type of printer employed for either biological and non-biological applications is *inkjet bioprinting*. Biological material is used as an ink that is dropped on demand by an electronically controlled elevator stage to provide control of the z axis<sup>17</sup>. Drops of liquid are ejected by means of thermal or acoustic energy, onto a substrate which can support or form part of the final construct. Limitations due to an excessive force required to eject drops may occur with high viscosity materials. When multiple ejectors are combined it is possible to print simultaneously multiple cell and material types<sup>18</sup>.

In contrast, *microextrusion bioprinting*, yields a continuous bed of material rather than droplets. Small beads of protuberant material are robotically controlled and conformed in two dimensions. The depositing process of material into the subtract is held by a microextrusion head. These bioprinters are the most common and affordable for non-biological printing, they are also compatible with a myriad of materials such as hydrogels, biocompatible copolymers and cell spheroids. This system utilizes pneumatic or mechanical (piston or screw) methods for dispensing materials<sup>19</sup>.



**Figure 2.** Cells and scaffolds engineered in chronological order (data from Nemeno-Guanzon, et al. 2012<sup>14</sup>).

The high resolution of microextrusion systems permit to accurately fabricate complex structures with very high cell densities. Higher viscosity materials provide the structural support for a printed construct whereas lower viscosity materials, the environment for maintaining cell viability and function<sup>20</sup>.

*Laser-assisted bioprinting* (LAB) is a nozzle free (avoids clogging of cells/materials) bioprinter which generates a high-pressure bubble that propels the materials containing cells towards the collector substrate. Focused laser pulses on the absorbing layer of the ribbon to initiate the printing process. Time consuming preparation is often required for each printed cell or hydrogel type, but many advantages related to its wide compatibility range of viscosities, high cell density deposits and printing velocity, poses it as an attractive tool<sup>21-27</sup>.

Most strategies had generally revolved around scaffold based engineering where by cells are usually encapsulated in bio inks. Scaffolds are not only the support for cell growth, but also resemble the ECM of the native microenvironment.

Specifically speaking about blood vessel printing (Fig. 1F), there are currently three major approaches for fabrication of blood vessels: perfusable scaffolds,

self-assembly of vessels and scaffold free bio fabrication of autonomous vascular structures.

1. **Perfusable scaffolds:** The extrusion-based technique is the most straightforward to produce a network of interconnected channels within the scaffold. This technique deposits during one extrusion session, various cell types like endothelial cells or micro-vessels fragments in the bio ink, therefore promoting high viability vascular network formations<sup>28</sup>. This bioprinting technique can be accomplished either by direct or indirect extrusion.

A. **Direct extrusion** requires a precise control of temperature and pressure to maintain hydrogel printability; it uses a bottom-up layer-by-layer dual-nozzle bioprinting approach to print complex hybrid constructs with distinct spatial organizations. This is possible with a proper bioprinter, crosslinking methods and differentiation induction which maintain structural integrity for more than two weeks along with cellular growth, proliferation and differentiation. Recent efforts have proposed to print the scaffold into a cross linking solution at the same time. This could be

**Table 4.** Stem cells for tissue engineering of blood vessels

| Stem cell                                           | Differentiation potential                                                                                                                           | Viability                                                                                   | Harvesting                                                                                                            | Proliferation                                                                                                                                   | Other Advantages                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mesenchymal Stem Cells (MSCs)                       | Pluripotent                                                                                                                                         | Long-term viability<br>Self-renewal capacity                                                | Complicated<br>Low frequencies of existence                                                                           | Time consuming expansion                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                             |
| Adipose derived stem cells (ASCs)                   | Superior multi-differentiation potential<br>Multipotency is independent of the donor's age                                                          | Susceptible to apoptosis during isolation                                                   | Easily acquired with minimally invasive technique<br>Lower donor-site morbidity (abundant and practical)              | Rapid <i>in vitro</i> expansion<br>Requires growth factors for cell expansion                                                                   | Secretes several angiogenesis related factors and therefore induces angiogenesis                                                                                                            |
| Embryonic stem cells (ESCs)                         | Pluripotent (may differentiate to SMC)                                                                                                              | Self-renewal based in the origin for ESCs                                                   | Requires embryos that develop from eggs fertilized <i>in vitro</i>                                                    | Low induction efficiency<br>Low SMC purity                                                                                                      |                                                                                                                                                                                             |
| Endothelial progenitor cells (EPCs)                 | Totipotent. Unknown <i>in vivo</i> EPC differentiation and migration signals and homing to the sites of injured endothelium of extravascular area   | EPCs from high risk cardiovascular patients have higher rates of <i>in vitro</i> senescence | Harvested prenatally and non-invasively                                                                               | Exponential proliferation rate                                                                                                                  | Involved in hemostasis, angiogenesis and arterial injury and endothelium repair. Promotes neovascularization in ischemic tissue, coating of vascular grafts, seeding hybrid grafts          |
| Bone marrow cells (BMCs)                            | Multipotent. Capable of differentiation along several lineages (osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, myocytes, myofibroblasts, endothelial cells) | Readily accessible autologous cell source                                                   | Aspiration is less invasive and associated with much lower morbidity at the donor sites                               | Expand in culture up to six fold and their biological functions are not altered by aging                                                        | Improve patency in tissue-engineered small-diameter vascular grafts<br>Potential to regenerate vascular tissues                                                                             |
| Human umbilical cord vein endothelial cells (HUVEC) | Multipotent                                                                                                                                         | Viability of 70% in commercially available HUVEC                                            | Low cost, and simple techniques for isolating them from umbilical cords, which are normally resected after childbirth | Time consuming isolation<br>Low but easy proliferative capacity<br>Cell culture includes risk of infection and requires exogenous growth factor | Prevent platelet adhesion<br>Have reproducible and enhanced angiogenesis capacity ( <i>in vitro</i> )<br>Important in endothelialization after transplantation<br>Prone to form capillaries |

SMC: smooth muscle cells.

Data from Nemen-Guanzon, et al. 2012<sup>14</sup>.

accomplished by using a coaxial nozzle which concurrently prints hollow channel vessel-like cellular micro-fluidic channel. The objective is to fabricate scaffolds with hollow channels and large scale constructs, however, difficulties are faced to maintain hydrogel reproducibility and visco-elasticity which tends to vary over time and between batches<sup>29</sup>. A circular biomimetic liver construct with seven vascular channels within the construct illustrates this approach<sup>30</sup>.

B. Indirect extrusion uses sacrificial inks for biofabricating well defined microchannels, unfortunately, these inks tend to be associated with cytotoxic by-products after post dissolution treatment of the sacrificial ink. Nonetheless, this disadvantage may be overcome by novel artificial or naturally derived sacrificial inks, many criterions must be met in order to be joined to the main bioink correspondent to its printing compatibility under ambient condition. Most importantly, cells in the bioink and its structural

**Table 5.** Bioprinting systems (according to Nemeno-Guanzon, et al. 2012<sup>14</sup>)

|                                      | Laser assisted                                             | Microextrusion                                                            | Inkjet                                                  |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Costs                                | ++++                                                       | ++                                                                        | +                                                       |
| Preparation time                     | ++++                                                       | ++                                                                        | +                                                       |
| Print speed                          | ++/++++                                                    | +                                                                         | ++++                                                    |
| Resolution/droplet size (Micrometer) | +                                                          | +/+++                                                                     | ++                                                      |
| Material viscosities (mPa/s)         | +/+++                                                      | ++/++++                                                                   | +                                                       |
| Gelation methods                     | CH, PHCL                                                   | CH, PHCL, SHTH, T                                                         | CH, PHCL                                                |
| Cell viability                       | ++++                                                       | ++/+++                                                                    | +++                                                     |
| Cell densities                       | ++*                                                        | ++++**                                                                    | +***                                                    |
| Applications                         | B/NB                                                       | NB                                                                        | B/NB                                                    |
|                                      | Cellularized skin construct, medical devices <sup>22</sup> | Aortic valves, branched vascular trees and tumour models <sup>23-24</sup> | Layered cartilage and bone constructs. <sup>26-27</sup> |

Cell densities: \* > 95%, \*\* 40-80%, \*\*\* > 85%.

B: biological material; CH: chemical; NB: non-biological material; PHCL: photo-crosslinking; SHTH: sheer thinning; T: temperature.

integrity must not be altered or changed during printing or removal of sacrificial ink. With this method, high fidelity vascular channels with customizable designs can be fabricated. These biofabricated channels can be easily endothelialized and perfused with cell culture media resulting in vascular channels<sup>31,32</sup>. A prototype using a naturally derived polysaccharide agarose as the sacrificial ink and GelMA as the main bio-material; this sacrificial ink undergoes a complex process that permits pulling the agarose fibers form the scaffolds which form the perfusable micro-channels without a dissolution process<sup>33</sup>. This prevents unnecessary osmotic damage to encapsulated cells and further interactions of dissolved sacrificial material that could potentially modify the structural properties of the main scaffolds<sup>34</sup>. Additionally, initial decreases in cell viability with indirect extrusion have been reported (60–70% cell viability), but these printed cells proliferate over a course of one week into a 82% viability, probably attributed to the shear stress exerted during the printing process<sup>35</sup>.

2. Self-assembly of vessels: This is an alternative approach which relies in the endothelial cell ability to self-organize into blood vessels. In this case, cells are left and cultivated to form tubular channels. Efforts are focused in the direct control over the distribution and growth of vascular channels. One example is

controlling the oxygen levels within the hydrogels to promote *in-vitro* tubulogenesis of endothelial-colony-forming-cells by activating hypoxia-inducible factors. Hence, *in-vivo* promotion of blood vessels recruitment and infiltration<sup>36</sup>. Early works with droplet-based direct extrusion demonstrated that the printed endothelial cells were able to proliferate and form a confluent lining along a fibrin scaffold.

At present, autonomous vascular structures use a single-step approach. Sheets of tissue produced by culturing SMCs along with fibroblasts on a gelatin coated tissue culture plate, were rolled onto a tubular support thus forming a vascular tubular construct with an internal smooth muscle layer and an external fibroblast layer which attempts to mimic the structure of tunica media and tunica adventitia. Self-assembly approach allowed the SMCs and fibroblasts to produce ECM which helps in determining mechanical properties of the assembled vascular construct. In fact, the fibroblast strain is decisive for its mechanical property. This was demonstrated with dermal fibroblasts which have denser and more compact ECM that results in higher mechanical strength and burst pressure. This promising model lacks the properties of the endothelial cells in the tunica intima which secrete transforming growth factors that promotes tissue homeostasis and regulates ECM degradation and production<sup>37</sup>.

This approach also uses LAB techniques as it allows specific deposition of individual cells. The

velocity of this printing technique minimizes unnecessary damage to cells. In this case, LAB can print two distinct concentric circles, of human endothelial cells, in close proximity. Different types of cells with a high cell concentration can be printed according to a desired pattern with LAB techniques, but, a certain level of artificial guidance, coupled with self-assembly of cells, could be the way ahead for fabrication of vascular constructs. One example is co-culturing HUVECs and printing them in close proximity to MSCs to enhance the stability of the newly formed vessels<sup>38</sup>.

Notably, reliance in cell based therapy is insufficient for promoting vasculogenesis and therefore, the micro-environment is essential for inducing self-assembly of vessels.

3. Scaffold free bio fabrication of autonomous vascular structures: This approach evolved because there is no scaffold which generates no or low inflammatory response in the host, degradation byproducts are toxic, degradation rates are not synchronous with tissue or vascular formations and they do not have mechanical properties similar to the native tissue. Also, scaffolds do not mimic the role in determining cellular activities of the native ECM. Investigations to fabricate vascular structures without scaffolds, opened the gate for small diameter blood vessel grafts rendering to biofabricate models with distinct tunica layers and higher mimicry<sup>39</sup>.

Multi-nozzle extrusion based techniques can be used to bio fabricate a tubular construct. The challenge of bioprinting autonomous vascular scaffolds lies in finding the proper concentration and viscosity of hydrogels with sufficient mechanical strength to support the weight of the entire structure<sup>40</sup>.

Droplet-based direct extrusion can also be used for autonomous vascular structures using SMCs encapsulated in sodium alginate into calcium chloride solutions. Constructs contracted in response to the vasoconstricting agonist Endothelin-1 in a dose dependent manner and, equivalently showed dilation of the lumen after agonists' removal. This printing technique is a promising alternative to overcoming limitations faced by scaffold-based engineering. Such a method has the potential to bio fabricate fine vascular structures with precise internal architectures even in a triple tunica layered perfusable vascular-like structure<sup>41,42</sup>.

This technique has been used not only to create structures < 6mm but for creating macro-vascular structures, which mimic a real aorta imaged either by ACT or IRM in combination of novel computer aided

algorithms. Mouse embryonic fibroblast (MEF) cell aggregates and support structures (hydrogels) are 3D bio printed layer-by-layer according to the proposed self-supported method to form an aortic tissue construct. The support structures are printed first, and then the cellular aggregates in order to prevent cell outflow and to preserve anatomically correct shape of the modeled vessel<sup>1</sup>.

Work still has to be done in order to increase the length of the construct and to ensure the sterile conditions and the viability after a long printing process.

### Challenges Associated with vessel Bioprinting

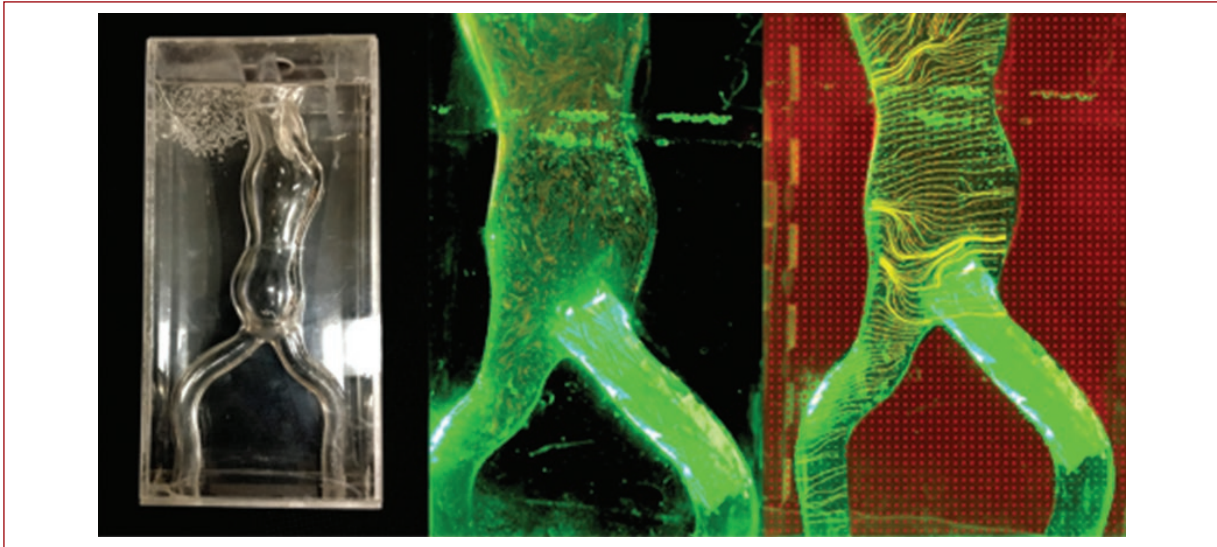
Great challenges are faced when bioprinting a blood vessel; this may be partly explained by the more complex process of fabricating a hollow tube, compared to a two-dimensional tissue. This construction becomes more challenging when a multilayered impression is attempted, imitating the original structure of a blood vessel. We summarize some of the existing challenges in modern vascular bioprinting methods<sup>34-43</sup>:

1. Creation of stable and viable vascular networks
  - a. Absence of mechanical and physical properties native of blood vessels
2. Biomaterial balance, toxicity and degradability
3. Limitations in sub-micron capillary printing
  - a. Poor patency rates due to their thrombogenicity
4. Bioprinting limitations
  - a. Creation of concomitant nerve supply networks
  - b. Single bioprinting is insufficient due to failure to provide desired mechanical properties
  - c. Constant reproducibility
  - d. Self-assembly approach: direct control over distribution and growth of vascular channels
5. Lack of common tissue engineering methods and evaluation criteria
6. Restrictions in biodegradable and/or biocompatible resins
  - a. FDA approval
7. Difficulties with *in vivo* testing of bio-constructs

Further information regarding these topics is explained with more detail in the rest of the contents of this chapter.

### Applications of 3D bioprinting in vascular surgery training

Education and training is another fundamental application of 3D printing and modeling. 3D printing allows



**Figure 3.** Three-dimensional printed aortic aneurysm model. This is a rapid prototyping technique to enable endovascular aneurysm repair planning for surgical trainees more effectively and also analysis of flow dynamics within the aortic aneurysm.

the creation of multiple human structures to provide a hands-on approach. The development of anatomical knowledge in the clinical and surgical context is essential for medical students, residents and trainees. Recently published research by Jones et al<sup>44</sup> studied the feasibility of creating anatomical 3D models from digital images and its potential opportunities to enhance surgical education and clinical practice. In the survey, 90% of the participants slightly or strongly agreed that the 3D models would help teach basic anatomy, and all participants believed the models would favor the medical school curriculum.

Rapid prototyping has become an extremely useful tool in the field of vascular surgery too. It has taken its place in anatomic modeling and implant perspectives. Vascular devices have the potential to be 3D printed to contribute to improve patient outcomes. Endovascular procedures require intense training and repetition. Students and residents constantly learn these procedures in patient based training programs. Virtual reality and cadaveric simulations have been educationally validated, however, these teaching methods have shown to be expensive and often unrealistic. 3D endovascular simulators have been created to provide students, residents and physicians with simple, low cost, maintenance free, realistic and reproducible teaching models.

Mafeld S, et al.<sup>45</sup> provided the first example of its kind by evaluating the feasibility of 3D printing an anatomically accurate human aorta for the purposes of endovascular training. The endovascular tasks performed

with the 3D printed simulator included the review of common catheter shapes, access to aortic branch vessels and crossover of aortic bifurcation. The 3D model allowed participants to experience wire skills such as pushability, torquability and trackability.

3D-printed models in vascular surgery allow realistic surgical simulation and the visualization of challenging anatomy in open and endovascular procedures. These characteristics allow also real life pre-operative planning, customizable implants, improved patient outcomes and increased operative effectiveness, as reported by Matthew et al<sup>46</sup> who selected an endoprosthesis for an abdominal aortic aneurysm with complex neck anatomy based on a 3D printed model (Fig. 3).

Surgical simulation will find its widespread applicability for skill acquisition and device training in a safe, patient-risk free environment. Costs, regulations and further research with high quality evidence need to be addressed before 3D-printed models can become a part of everyday practice<sup>47</sup>.

### **Future of blood vessel bioprinting**

Blood vessel bioprinting remains to be the second tissue ranked in 3D bioprinting complexity just after two-dimensional impressions. Hollow organs follow the complexity order, being the solid organ construction the least the most complicated<sup>48</sup>. Achieving this final objective, requires the production of capillary structures

to provide the elements and compounds for its maintenance, growth and function.

Capillaries and micro vessels required for tissue perfusion and macro vessels with suitable mechanical properties for physiological pressures during the cardiac cycle, which are also suitable for surgical connection, are the goals to be addressed.

Efforts to design computer-aided microvasculature systems for use in vascular scaffold production are already in progress by means of stereolithographic micro-computer tomographic 3D models. This technique enables to mimic the design of vascular tree systems containing capillary beds found in tissues, for example, in the design development of capillary-containing vascular tree scaffolding for skin<sup>49</sup>.

On the other hand, the future of blood vessel bioprinting has demonstrated promising results when applying a hybrid technique for creating a vascular graft. The resulting scaffold showed better mechanical properties while preserving an optimal fibrillar arrangement for initial cell attachment favoring also the differentiation process towards vascular endothelium of the MSCs seeded<sup>50</sup>.

Besides from the fabrication of the multi-scalar nature from the large arteries to the sub-micron capillaries and to the venous systems, the fabrication of the intricate nerve supply networks intimately connected to our vascular system, remains to be replicated in order to complete the vessel physiology. This ultimate goal may be possible by using 4D bioprinting, where "time" is integrated with 3D bioprinting as the fourth dimension and the printed constructs are able to evolve over time after being printed, alter their shapes and functionalities in response to external stimuli<sup>51</sup>.

Future bio-inks developments and innovations on technology of the bioprinting systems are continuously in progress to overcome the limitations for treating vascular disease in terms of graft availability and also for organ transplantation. These objectives required the continuous participation of a multidisciplinary team to produce a complete bio-compatible construct.

An expedite promising vascular tissue constructions may be achieved by the efficient and effective stimulation of bioreactors. Also, the time-consuming expansion period is reduced when automated cell culture systems are combined with bioreactors<sup>14</sup>.

## Acknowledgments

Dr. Rodrigo Lozano-Corona and Dr. Javier E. Anaya-Ayala.

## Funding

CONACyT, Innovation Stimulus Program.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interests.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors declare that no patient data appear in this article.

## References

1. Kucukgul C, Ozler SB, Inci I, Karakas E, Irmak S, Gozuacik D, et al. 3D bioprinting of biomimetic aortic vascular constructs with self-supporting cells: 3D Bioprinting of Biomimetic Aortic Vascular Constructs. *Biotechnology and Bioengineering*. 2015 Apr;112(4):811-21.
2. Klinkert P, Post P., Breslau P., van Bockel J. Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2004 Apr;27(4):357-62.
3. Conte MS. The ideal small arterial substitute: a search for the Holy Grail? *The FASEB Journal*. 1998 Jan;12(1):43-5.
4. Ross MH, Pawlina W. *Cardiovascular System*. In: *Histology a Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. 7<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, EUA. 2016.
5. Tai NR, Salacinski HJ, Edwards A, Hamilton G, Seifalian AM. Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction. *British Journal of Surgery*. 2000 Nov;87(11):1516-24.
6. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*. 2014 Aug;32(8):773-85.
7. Ingber DE, Mow VC, Butler D, Niklason L, Huard J, Mao J, et al. Tissue Engineering and Developmental Biology: Going Biomimetic. *Tissue Engineering*. 2006 Dec;12(12):3265-83.
8. Marga F, Neagu A, Kosztin I, Forgacs G. Developmental biology and tissue engineering. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2007 Dec;81(4):320-8.
9. Mironov V, Visconti RP, Kasyanov V, Forgacs G, Drake CJ, Markwald RR. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials*. 2009 Apr;30(12):2164-74.
10. Kelm JM, Lorber V, Snedeker JG, Schmidt D, Broggini-Tenzer A, Weisstanner M, et al. A novel concept for scaffold-free vessel tissue engineering: Self-assembly of microtissue building blocks. *Journal of Biotechnology*. 2010 Jul 1;148(1):46-55.
11. Alajati A, Laib AM, Weber H, Boos AM, Bartol A, Ikenberg K, et al. Spheroid-based engineering of a human vasculature in mice. *Nature Methods*. 2008 May;5(5):439-45.
12. Ravi S, Chaikof EL. Biomaterials for vascular tissue engineering. *Regenerative Medicine*. 2010 Jan;5(1):107-20.
13. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JL, Mizuno H, et al. Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells. Raff M, editor. *Molecular Biology of the Cell*. 2002 Dec;13(12):4279-95.
14. Nemen-Guanzon JG, Lee S, Berg JR, Jo YH, Yeo JE, Nam BM, et al. Trends in Tissue Engineering for Blood Vessels. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:1-14.
15. Wang C, Cen L, Yin S, Liu Q, Liu W, Cao Y, et al. A small diameter elastic blood vessel wall prepared under pulsatile conditions from polyglycolic acid mesh and smooth muscle cells differentiated from adipose-derived stem cells. *Biomaterials*. 2010 Feb;31(4):621-30.
16. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*. 2014 Aug;32(8):773-85.
17. Xu T, Kincaid H, Atala A, Yoo JJ. High-Throughput Production of Single-Cell Microparticles Using an Inkjet Printing Technology. *Journal of Manufacturing Science and Engineering*. 2008;130(2):021017.

18. Tasoglu S, Demirci U. Bioprinting for stem cell research. *Trends in Biotechnology*. 2013 Jan;31(1):10-9.
19. Jakab K, Damon B, Neagu A, Kachurin A, Forgacs G. Three-dimensional tissue constructs built by bioprinting. *Biorheology*. 2006;43(3,4):509-13.
20. Visser J, Peters B, Burger TJ, Boomstra J, Dhert WJA, Melchels FPW, et al. Biofabrication of multi-material anatomically shaped tissue constructs. *Biofabrication*. 2013 Jul 2;5(3):035007.
21. Guillotin B, Souquet A, Catros S, Duocastella M, Pippenger B, Bellance S, et al. Laser assisted bioprinting of engineered tissue with high cell density and microscale organization. *Biomaterials*. 2010 Oct;31(28):7250-6.
22. Michael S, Sorg H, Peck C-T, Koch L, Deiwick A, Chichkov B, et al. Tissue Engineered Skin Substitutes Created by Laser-Assisted Bioprinting Form Skin-Like Structures in the Dorsal Skin Fold Chamber in Mice. *Slominski AT, editor. PLoS ONE*. 2013 Mar 4;8(3):e57741.
23. Duan B, Hockaday LA, Kang KH, Butcher JT. 3D Bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013 May;101A(5):1255-64.
24. Norotte C, Marga FS, Niklason LE, Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. *Biomaterials*. 2009 Oct;30(30):5910-7.
25. Xu F, Celli J, Rizvi I, Moon S, Hasan T, Demirci U. A three-dimensional in vitro ovarian cancer coculture model using a high-throughput cell patterning platform. *Biotechnology Journal*. 2011 Feb;6(2):204-12.
26. Xu T, Binder KW, Albanna MZ, Dice D, Zhao W, Yoo JJ, et al. Hybrid printing of mechanically and biologically improved constructs for cartilage tissue engineering applications. *Biofabrication*. 2012 Nov 21;5(1):015001.
27. De Coppi P, Bartsch G, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol*. 2007 Jan;25(1):100-6.
28. Koike N, Fukumura D, Gralla O, Au P, Schechner JS, Jain RK. Creation of long-lasting blood vessels: Tissue engineering. *Nature*. 2004 Mar;428(6979):138-9.
29. Gao Q, He Y, Fu J, Liu A, Ma L. Coaxial nozzle-assisted 3D bioprinting with built-in microchannels for nutrients delivery. *Biomaterials*. 2015 Aug;61:203-15.
30. Shengjie Li, Zhuo Xiong, Xiaohong Wang, Yongnian Yan, Haixia Liu, Renji Zhang. Direct Fabrication of a Hybrid Cell/Hydrogel Construct by a Double-nozzle Assembling Technology. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2009 May;24(3):249-65.
31. Kolesky DB, Truby RL, Gladman AS, Busbee TA, Homan KA, Lewis JA. 3D Bioprinting of Vascularized, Heterogeneous Cell-Laden Tissue Constructs. *Advanced Materials*. 2014 May;26(19):3124-30.
32. Wu W, DeConinck A, Lewis JA. Omnidirectional Printing of 3D Microvascular Networks. *Advanced Materials*. 2011 Jun 24;23(24):H178-83.
33. Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, Nikkhah M, Hjortnaes J, Cristino AL, et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab Chip*. 2014;14(13):2202-11.
34. Ng HY, Lee K-XA, Kuo C-N, Shen Y-F. Bioprinting of artificial blood vessels. *International Journal of Bioprinting [Internet]*. 2018 Jun 19 [cited 2018 Oct 31;4(2). Available from: <http://ijb.whioce.com/index.php/int-j-bioprinting/article/view/140>.
35. Smith CM, Christian JJ, Warren WL, Williams SK. Characterizing Environmental Factors that Impact the Viability of Tissue-Engineered Constructs Fabricated by a Direct-Write Bioassembly Tool. *Tissue Engineering*. 2007 Feb;13(2):373-83.
36. Park KM, Gerecht S. Hypoxia-inducible hydrogels. *Nature Communications [Internet]*. 2014 Dec [cited 2018 Nov 29;5(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/ncomms5075>
37. Gauvin R, Ahsan T, Larouche D, Lévesque P, Dubé J, Auger FA, et al. A Novel Single-Step Self-Assembly Approach for the Fabrication of Tissue-Engineered Vascular Constructs. *Tissue Engineering Part A*. 2010 May;16(5):1737-47.
38. Wu PK, Ringeisen BR. Development of human umbilical vein endothelial cell (HUV EC) and human umbilical vein smooth muscle cell (HUVSMC) branch/stem structures on hydrogel layers via biological laser printing (BioLP). *Biofabrication*. 2010 Mar 1;2(1):014111.
39. Zhang Y, Yu Y, Ozbolat IT. Direct Bioprinting of Vessel-Like Tubular Microfluidic Channels. *Journal of Nanotechnology in Engineering and Medicine*. 2013 Jul 23;4(2):020902.
40. Tan EYS, Yeong WY. Concentric Bioprinting Of Alginate-Based Tubular Constructs Using Multi-Nozzle Extrusion-Based Technique. *International Journal of Bioprinting [Internet]*. 2015 Jul 2 [cited 2018 Nov 29; Available from: <http://ijb.whioce.com/index.php/int-j-bioprinting/article/view/01003>.
41. Liou J-C, Tseng F-G. Three-Dimensional Architecture of Multiplexing Data Registration Integrated Circuit for Large-Array Ink Jet Printhead. *Journal of Imaging Science and Technology*. 2008;52(1):010508.
42. Hasan A, Paul A, Memic A, Khademhosseini A. A multilayered microfluidic blood vessel-like structure. *Biomedical Microdevices [Internet]*. 2015 Oct [cited 2018 Nov 29;17(5). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10544-015-9993-2>
43. Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of Biological Engineering [Internet]*. 2015 Dec [cited 2018 Nov 29;9(1). Available from: <http://www.jbioleng.org/content/9/1/4>.
44. Jones DB, Sung R, Weinberg C, Korelitz T, Andrews R. Three-Dimensional Modeling May Improve Surgical Education and Clinical Practice. *Surgical Innovation*. 2016 Apr;23(2):189-95.
45. Mafeld S, Nesbitt C, McCaslin J, Bagnall A, Davey P, Bose P, et al. Three-dimensional (3D) printed endovascular simulation models: a feasibility study. *Annals of Translational Medicine*. 2017 Feb;5(3):42-42.
46. Tam MDBS, Laycock SD, Brown JRI, Jakeways M. 3D Printing of an Aortic Aneurysm to Facilitate Decision Making and Device Selection for Endovascular Aneurysm Repair in Complex Neck Anatomy. *Journal of Endovascular Therapy*. 2013 Dec;20(6):863-7.
47. Kurenov SN, Ionita C, Sammons D, Demmy TL. Three-dimensional printing to facilitate anatomic study, device development, simulation, and planning in thoracic surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015 Apr;149(4):973-979.e1.
48. Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, Ohye RG, Green GE. Bioresorbable Airway Splint Created with a Three-Dimensional Printer. *New England Journal of Medicine*. 2013 May 23;368(21):2043-5.
49. Mondy WL, Cameron D, Timmermans J-P, De Clerck N, Sasov A, Casteleyn C, et al. Computer-aided design of microvasculature systems for use in vascular scaffold production. *Biofabrication*. 2009 Sep 1;1(3):035002.
50. Centola M, Rainer A, Spadaccio C, De Porcellinis S, Genovese JA, Trombetta M. Combining electrospinning and fused deposition modeling for the fabrication of a hybrid vascular graft. *Biofabrication*. 2010 Mar 1;2(1):014102.
51. Ng HY, Lee K-XA, Kuo C-N, Shen Y-F. Bioprinting of artificial blood vessels. *International Journal of Bioprinting [Internet]*. 2018 Jun 19 [cited 2018 Nov 29;4(2). Available from: <http://ijb.whioce.com/index.php/int-j-bioprinting/article/view/140>.