

Editorial

In memoriam

Dr. Gilberto Flores Izquierdo (1929-2012)

“Un médico de cuerpo y alma”

Dr. José Enrique Sánchez-Chibrás

Escribir un texto que sirva de reconocimiento por el deceso de un gran personaje tiene el riesgo natural de enaltecer virtudes y atenuar defectos, sobre todo cuando el autor no puede evadir el profundo afecto con el finado; por lo tanto, se pueden afectar la imparcialidad y el equilibrio de los conceptos emitidos. El lector de estas líneas puede estar seguro de que éste no es el caso. Mi estrecha relación laboral con el Dr. Gilberto Flores-Izquierdo no ignora los contrastes y no abusa del halago, por lo que con toda franqueza puedo emitir un testimonio de vida, cuando menos mi testimonio.

Tuve el privilegio de trabajar con el Dr. Flores-Izquierdo en su consulta privada los últimos 18 años de su vida profesional, mi época no fue la de su brillante y prolífica actividad institucional como Jefe del Servicio de Angiología del Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS, Director del mismo, y Subdirector General Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social; sin embargo, esta etapa también fue por demás intensa y creativa. Siendo aún residente de la especialidad, llegué al entrañable consultorio de la calle de Durango por indicación expresa de mi Profesor y Jefe de Servicio, Dr. Samuel Gutiérrez Vogel, acción que siempre agradeceré. La recepción y mi integración como ayudante del maestro se dio de inmediato por tratarse de un enviado que contaba con el aval de su discípulo preferido. De ellos, del maestro y del alumno, aprendí un valor que escasea en nuestros tiempos y que me dejó marcado; me refiero a la lealtad. Sin duda un vínculo de nobleza.

Fueron cotidianas las jornadas de consulta, incontables las horas en el quirófano y las tardes enteras en la sala de angiografías, que están tan frescas en mi memoria como si el tiempo no hubiera

pasado. Con cada paciente, seguramente miles de ellos, una nueva experiencia humana, pero sobre todo las lecciones magistrales ante las tormentas vasculares, las que no se quieren tener pero que nunca faltan.

Trabajé con el médico, aprendí del maestro, con el ser humano crecí y maduré. De las tres facetas de la vida de Don Gilberto me quedo con el hombre, que a fin de cuentas es el médico y éste el maestro. Son tres planos de una dimensión de vida que no se pueden separar.

Siempre hubo el momento para la conversación en su privado, su espacio vital que ahora es el mío, largas charlas y relatos de toda índole, desde su infancia y juventud hasta recorrer los años en la medicina, sin faltar la familia y los amigos. Cada una de esas amenas pláticas fue integrando poco a poco el archivo radiográfico de una vida, el expediente clínico de un caso que no se puede cerrar.

Lo vi en la duras y en la maduras, en los gustos y en los disgustos, algunas veces su rostro se endureció pero no se doblegó, ninguna afrenta lo derrotó. Pese a todo, al presentarse ante un paciente que él llamaba “mi amiga” o “mi amigo”, nunca faltó la cordial sonrisa, esa carcajada estruendosa y natural que servía de bienvenida, el detector infalible de su presencia.

Como pionero del Curso Universitario de Angiología dependiente de la UNAM y teniendo el grado de Doctor en Ciencias Médicas –Angiología– el Dr. Flores-Izquierdo ejerció su vocación magisterial en todo momento, de tal forma que todos los años de trabajo profesional a su lado se convirtieron para mí en un Curso de Educación Médica Continua de larga duración en el que, además de fortalecer mis conocimientos de la especialidad, aprendí con el

* Expresidente de la Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular.

ejemplo posturas fundamentales para la convivencia, como aquello de “no hacer lo que no es correcto y no decir lo que no es verdad”. Se asimilan las formas de un verdadero caballero y se adopta al honor y la honestidad como norma de conducta.

Según una frase atribuida a Goethe, las dos cosas que los padres le deben dar a los hijos son “raíces y alas” y todos los que tuvimos la fortuna de formarnos bajo el liderazgo médico-quirúrgico, directo o indirecto, del prestigiado académico Flores-Izquierdo, recibimos raíces de conocimiento con bases científicas sólidas y principios éticos esenciales para poder ser y hacer. Sin faltar las alas para desplazarse, para crecer, para forjar cada uno su rumbo, su destino con autonomía. La envidia profesional y las actitudes mezquinas no tuvieron cabida en su ardua tarea de difusión, desarrollo y expansión de la cirugía vascular. El espacio para el rencor y el odio en su corazón estaba atrofiado, lo único extraño o ajeno en él fueron una válvula aórtica y un marcapasos. Paradojas del destino, sólo la mano del cirujano alteró la anatomía de ese miocardio. “Entre cirujanos te veas”.

Conservador en lo relacionado con el hombre, cuidadoso de las formas, tratando de ser justo en la medida de lo posible. Liberal en lo que respecta a la ciencia y los avances tecnológicos, apasionado de las nuevas técnicas, innovador por naturaleza, promotor del cambio. A pesar de tener afinidad y gusto por lo bueno tuvo gran habilidad para adaptarse a las circunstancias y la condición económica o social

de las personas, en particular la de sus pacientes, no fue obstáculo para relacionarse con un trato siempre cordial y amable.

El pensamiento religioso del Dr. Flores-Izquierdo fue reservado, discreto, prácticamente críptico, con un profundo respeto por las creencias de los demás, matizado con un toque sutil de tolerancia. El servicio a sus pacientes es la prueba fehaciente del compromiso con los semejantes, cumpliendo así cabalmente con el mandato de “amar al prójimo”, que es la sagrada prebenda del médico por su trabajo.

Dice Virgil Gheorghiu que “Todas las victorias del hombre, desde su aparición en la superficie del globo hasta hoy, han sido victorias del Espíritu”, y el legado que nos deja mi “jefecito” –el inolvidable “viejo” de todos–, con su obra y ejemplo, nos confirma que su vida fue un triunfo del espíritu, sin duda la gran lección.

Este limitado bosquejo de algunos aspectos trascendentes en la vida de un médico “de cuerpo y alma”, me sirven para intentar crear una modesta Elegía para un gentil hombre, que quiero concluir tomando la última estrofa que le escribí el poeta Miguel Hernández a su amigo Ramón Sijé, “a quien tanto quería”:

*“A las aladas almas de las rosas
del almendro de nata te requiero,
que tenemos que hablar de muchas cosas,
compañero del alma, compañero”*

Trabajo original

Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares

Dr. Alberto C. Frati-Munari*

RESUMEN

Los glicosaminoglicanos (GAGs) están formados por largas cadenas de dímeros constituidos por un aminoazúcar y un ácido urónico que están sulfatados y se unen a proteínas, formando proteoglicanos. Los GAGs forman parte de la matriz extracelular de todos los órganos y tienen múltiples funciones. En los vasos constituyen el glicocáliz endotelial y la matriz extracelular del endotelio y subendotelio. El glicocáliz es la primera barrera entre las células endoteliales y el torrente sanguíneo, con sus fuerzas de tensión, moléculas de adhesión, células circulantes y sistema de coagulación. En la matriz extracelular los GAGs (sobre todo heparán sulfato) regulan la acción de quimiocinas, citosinas, factores de crecimiento y la migración celular, así como la filtración de moléculas a través del endotelio. La hipertensión venosa crónica deteriora el glicocáliz y permite la acción de moléculas de adhesión y la inflamación que daña el endotelio y las capas venosas más profundas, lo que deforma las valvas y permite la filtración de líquido, proteínas y células al espacio pericapilar y perivenular que causan inflamación de la piel y finalmente su ulceración. El deterioro del glicocáliz y la disfunción endotelial son los pasos iniciales importantes en la aterosclerosis y también en la microangiopatía diabética. En la patogenia de estos procesos intervienen los GAGs. Los GAGs con acción terapéutica en enfermedades vasculares incluyen la heparina y la sulodexida; la primera para la prevención y tratamiento de trombosis, la segunda es particularmente útil en la enfermedad venosa crónica avanzada con úlceras cutáneas, también se han utilizado exitosamente en arteriopatía obstructiva de los miembros inferiores y en microangiopatía diabética.

Palabras clave: Glicocáliz endotelial, matriz extracelular, heparán sulfato, heparina, sulodexida.

ABSTRACT

Glycosaminoglycans (GAGs) are formed by long chains of dimers of an amino-sugar and an uronic acid, mostly sulfated and bound to proteins in proteoglycans. GAGs are located in the extracellular matrix of every organ and they perform several functions. In vessels they form the endothelial glycocalyx and are found in the extracellular matrix of endothelium and subendothelium. Glycocalyx is the first barrier between endothelial cells and the bloodstream with its shear stress, adhesion molecules, circulating cells and coagulation components. GAGs in extracellular matrix (mainly heparan sulfate) regulate activity of chemokines, cytokines, growth factors, cell migration and molecule filtration through endothelium. Chronic venous hypertension damages glycocalyx allowing adhesion molecules activity and inflammation causing endothelium and deeper venous wall impairment, deforming venous valves and favoring filtration of liquids, proteins and cells into the pericapillary and perivenular space, leading to skin inflammation and ulceration. Impaired glycocalyx and endothelial dysfunction are also important initial steps in the atherosclerotic process and in diabetic microangiopathy. GAGs are involved in these pathogenetic ways. Therapeutic GAGs in vascular diseases includes heparin for prevention and treatment of thrombosis, and sulodexide. The latter has been particularly useful in the treatment of advanced stage chronic venous disease with skin ulceration. Also, has been successfully used in peripheral obstructive arteriopathy and in diabetic microangiopathy.

Key words: Endothelial glycocalyx, extracellular matrix, heparan sulfate, heparin, sulodexide.

* Medicina Interna, Médica Sur, Hospital Español.

GLICOSAMINOGLICANOS EN LAS ENFERMEDADES VASCULARES

En la primera mitad del siglo XX los azúcares se consideraron de interés por su química y metabolismo, como fuente de energía y como materiales de estructura (celulosa). En las últimas tres décadas con el desarrollo de la glicobiología se evidenció que numerosas macromoléculas en los tejidos poseen unidas moléculas de mono u oligosacáridos, llamados genéricamente glicanos.¹

ESTRUCTURA DE LOS GLICOSAMINOGLICANOS

Los glicosaminoglicanos o glucosaminoglucanos (GAGs) son una serie de compuestos formados por dímeros constituidos por un azúcar amino (D-glucosamina o D-galactosamina) y un ácido urónico (ácido D-glucurónico o ácido L-idurónico), con excepción del queratán sulfato que en vez del ácido contiene una galactosa. El grupo amino del azúcar está acetilado, por lo que no tiene carga positiva y así forma N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina y se encuentran unidos en proporción variable a grupos sulfato. Los grupos sulfato y los radicales ácidos le confieren una fuerte carga negativa (Figura 1). En relación con los constituyentes del dímero se forman distintos GAGs (Cuadro I).

Los dímeros están unidos uno al otro, formando largas cadenas no ramificadas. Salvo el ácido hialurónico que es un GAG no sulfatado, todos los demás se unen se forma covalente a proteí-

nas diversas, formando proteoglicanos (o glicoproteínas).

Los GAG se encuentran en la matriz extracelular de todo el organismo, formando parte de proteoglicanos estructurales de gran tamaño en las láminas basales y asociados a la colágena en el tejido conectivo. La concentración de los diversos GAG varía según el órgano; por ejemplo, el ácido hialurónico se encuentra en mayor concentración en el humor vítreo, tejido conjuntivo, líquido sinovial y cartílago, el heparán sulfato en hígado, pulmón, riñón, piel y endotelio vascular, el queratán sulfato en la córnea y discos intervertebrales, el condroitín sulfato en huesos y cartílagos, el dermatán sulfato en el endotelio vascular, tejido conectivo, cartílago, piel, córnea y hueso. También hay GAGs no estructurales, como la heparina.²⁻⁴

Se han identificado más de 30 proteoglicanos, tal vez los más importantes en cuanto a los vasos sanguíneos son el grupo de sindicanos (hay cuatro), el glipicano y el perlecano. Los sindicanos son glicoproteínas transmembrana que se encuentran en la superficie de las células, están formados por una proteína de 31 kDa unida a moléculas de heparán sulfato y dermatán sulfato, funcionan como correceptores de superficie e interactúan con una gran cantidad de ligandos. En las células endotelia-

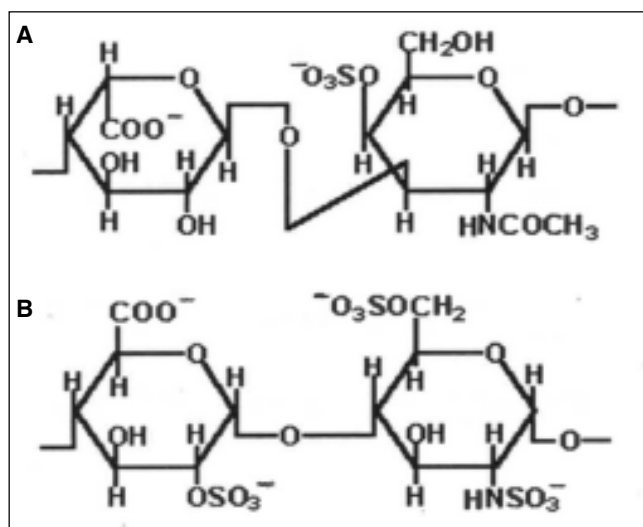


Figura 1. Estructura química de los glicosaminoglicanos. Se ejemplifica un dermatán sulfato (A) y un heparán sulfato (B). Nótese las cargas negativas de los radicales ácidos (COO^-) y de los radicales sulfato (SO_3^-).

CUADRO I

Composición de los glicosaminoglicanos.²⁻⁴

Glicosaminoglicano	Dímero repetido
Ácido hialurónico	N-acetilglucosamina Ácido D-glucurónico
Heparán sulfato	N-acetilglucosamina Ácido D-glucurónico/L-idurónico
Heparina*	D-glucosamina/N-acetilglucosamina Ácido L-idurónico/D-glucurónico
Queratán sulfato	N-acetilglucosamina D-galactosa
Condroitín sulfato	N-acetilgalactosamina Ácido D-glucurónico
Dermatán sulfato	N-acetilgalactosamina Ácido L-idurónico

*A diferencia del heparán sulfato, 80% de la N-acetilglucosamina está desacetilada y 70% del ácido urónico es idurónico. La heparina se produce en exclusiva por los mastocitos, mientras que el heparán sulfato puede producirse virtualmente en todas las células.

les se encuentran sobre todo el sindicano-1 y el sindicano-2; en las células nerviosas, el sindicano-3; mientras que el 4 domina en los fibroblastos y epitelios, junto con el 1.^{5,6} El glicoproteo es otro proteoglicano de la superficie celular formado por una proteína de 62 kDa unida a heparán sulfato, se unen al VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) e interactúan con la antitrombina III.⁷ El perlecano es un gran proteoglicano con una proteína de 467 kDa unido a heparán sulfato y condroitín sulfato, se encuentra principalmente formando parte de membranas basales de muchos tejidos; a través del heparán sulfato tiene un papel clave en la regulación de FGF-2 (factor 2 de crecimiento de fibroblastos), controlando la replicación de las células musculares lisas en la vasculogénesis, representa una barrera al paso de macromoléculas catiónicas a través de la membrana basal glomerular renal e interviene en la protección de la matriz extracelular del cartílago.^{8,9}

FUNCIÓN DE LOS GLICOSAMINOGLICANOS

Los GAGs y sus proteoglicanos retienen una gran cantidad de agua y sodio, formando geles que mantienen hidratada la matriz extracelular. En el cartílago contribuyen a dar una matriz capaz de soportar fuerzas de compresión. En la matriz extracelular pueden unirse a citocinas (ejemplo: IL-2, IL-7, IL-8, TNF- α), a quimiocinas (ejemplo: MIP-1 β , SDF-1), a factores de crecimiento y morfógenos (ejemplo: FGFs, receptores de FGF, HGF, VEGF, TGF- β), protegiéndolos de enzimas proteolíticas; pueden actuar como receptores de proteasas y de inhibidores de proteasas y como reguladores de la migración celular. En las membranas celulares actúan como correceptores de varios factores de crecimiento tipo tirosina-cinasa y cooperan con integrinas y otros receptores de adhesión celular regulando las interacciones intercelulares y la motilidad celular.⁴

En las membranas basales endoteliales, peritoneales y glomerulares los GAG contribuyen a formar poros de diferentes tamaños y actúan como filtros selectivos por tamaño y carga eléctrica (los GAG son fuertemente electronegativos), así regulan el tráfico de moléculas y de células. Son componentes esenciales del glicocáliz del endotelio vascular y del peritoneo, proveen una capa que protege contra la abrasión, la infección y la adhesión plaquetaria. Específicamente el heparán sulfato es importante en la acción de secuestrar factores de crecimiento y modular la permeabilidad selectiva de proteínas en el peritoneo.¹⁰

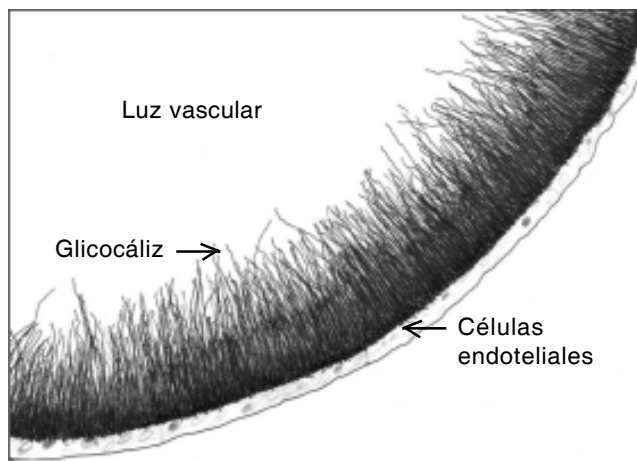


Figura 2. Representación del glicocáliz del endotelio vascular de un capilar visto en microscopía electrónica. El espesor del glicocáliz puede ser menor en otros vasos. Modificado de micrografías de Becker, *et al.*¹² y Nieuwdorp, *et al.*¹⁹

Una estructura a la que en los últimos años se le ha dado una importancia creciente es el glicocáliz (o glicocáliz) endotelial. Éste es una membrana formada por una malla de proteoglicanos, principalmente sindecanos y glicoproteos, los cuales emergen desde el interior de las células endoteliales y GAGs sulfatados (en especial heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato y queratán sulfato, en ese orden), así como ácido hialurónico. Quizá se asocia por carga eléctrica con proteínas plasmáticas, así aumenta el espesor funcional de esta capa, llamada también capa de superficie endotelial. El espesor del glicocáliz es variable, depende del vaso estudiado y de la técnica utilizada para demostrarlo; se ha observado que se extiende intraluminalmente hasta 0.5-3 μm ^{11,12} (Figura 2).

Las funciones del glicocáliz son múltiples:

- Transforma el esfuerzo de tensión (*shear stress*) que actúa sobre el endotelio; regula la liberación de óxido nítrico (NO), actuando como mecanosensor a las fuerzas de tensión.
- Mantiene la permeabilidad vascular; la degradación de los GAGs del glicocáliz produce aumento de la permeabilidad capilar y del hematocrito capilar y reduce la resistencia al flujo en la microcirculación.
- Protege a la pared vascular contra el estrés oxidativo; la superóxido-dismutasa extracelular (que convierte a los radicales de oxígeno en peróxido de hidrógeno) está unida a los proteoglicanos-heparán sulfato en el glicocáliz, el daño del glicocáliz se acompaña de disminución de esta enzima.

- Interviene como regulador de la coagulación sanguínea, minimizando la generación de trombina; el dermatán sulfato presente en el glicocáliz endotelial tiene una acción antitrombótica al interactuar con el cofactor II de la heparina, el GAG antitrombótico es predominante en la pared vascular;¹³⁻¹⁵ la lesión del glicocáliz tiene como resultado la generación de trombina y la adhesión plaquetaria en pocos minutos, esto explicaría por qué las citocinas proinflamatorias (ejemplo TNF- α) que lesionan el glicocáliz pueden inducir la coagulación en el interior de los vasos.
- Atenúa la adhesión de leucocitos y plaquetas; las dimensiones del glicocáliz > 100 nm y aún mayores con la unión de glicoproteínas *in vivo* exceden por mucho las de las moléculas de adhesión (IAM-1, selectinas P y L, ICAMs, VCAMs, PECAM, integrinas, etc.) que tendrían alrededor de 10 nm de longitud; este impedimento físico previene la adhesión de leucocitos y plaquetas. En cambio, el daño del glicocáliz al reducir su es-

pesor de manera sustancial permite la adhesión de leucocitos y plaquetas, mientras que la restauración del glicocáliz con infusión de GAG disminuye la adhesión leucocitaria a las paredes vasculares; así, los ratones carentes de síndecan-1 (*knock out*) aumentan la adhesión de leucocitos y la diapédesis.

- En las arteriolas el glicocáliz indemne reduce la extravasación de partículas de LDL al espacio subendotelial.^{10-12,16}

La composición del glicocáliz se mantiene por el balance entre la biosíntesis de los GAGs y sus proteoglicanos, por las células endoteliales y su pérdida mediada por proteasas. Diversos factores acentúan la última: inflamación (TNF- α , endotoxinas, lipopolisacáridos bacterianos), isquemia como en el fenómeno isquemia/reperfusión, las LDL oxidadas y la hipervolemia. La hiperglucemia en la diabetes experimental en animales, así como en la diabetes humana, se acompaña de degradación y adelgazamiento del glicocáliz.¹⁷⁻¹⁹

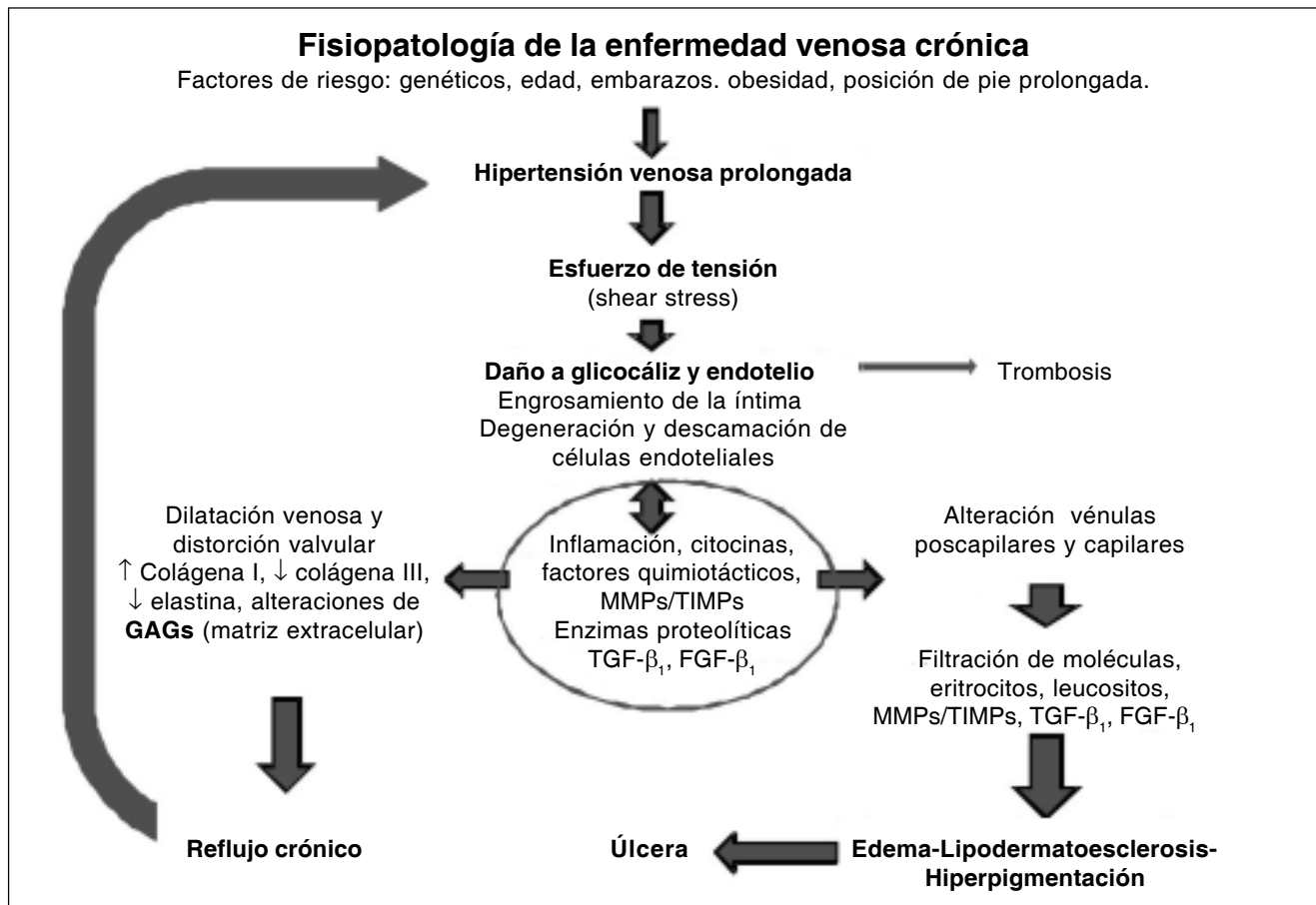


Figura 3. Esquema de la fisiopatología de la enfermedad venosa crónica. GAGs: glicosaminoglicanos. MMPs: metaloproteinasas. TIMPs: inhibidores tisulares de las metaloproteinasas. TGF- β_1 : factor de crecimiento transformador- β_1 . FGF- β_1 : factor de crecimiento de fibroblastos- β_1 (para mayor explicación consultar el texto).

GLICOSAMINOGLICANOS EN LAS ENFERMEDADES VASCULARES

Enfermedad venosa crónica

Al revisar la fisiopatología de la enfermedad venosa crónica es evidente la posible participación de los GAGs en varios procesos (*Figura 3*).

La hipertensión venosa prolongada, originada por cualquiera de los factores de riesgo o por su combinación, es la que inicia el proceso de daño a las venas. El grado de hipertensión venosa se correlaciona con la gravedad de la enfermedad venosa crónica. La presión venosa causa fuerzas de tensión (*shear stress*) sobre las paredes, directamente sobre el glicocáliz que modula la tensión y la transfiere al endotelio,^{12,20} las condiciones normales promueven la liberación de factores protectores de inflamación y de estrés oxidativo, pero la disminución o el incremento de las fuerzas de tensión favorece la inflamación y la trombosis.²¹ La inflamación y la isquemia inducen el desprendimiento de componentes del glicocáliz.¹⁶

Con microscopía electrónica se ha observado en las venas varicosas una marcada degeneración de las células endoteliales y descamación de la capa endotelial.²² Los estudios experimentales demuestran que las válvulas venosas toleran la hipertensión venosa por periodos limitados, pero cuando la hipertensión venosa se prolonga e induce inflamación hay remodelación y pérdida de las válvulas.¹⁸ En las venas varicosas se ha encontrado infiltración por monocitos y macrófagos, aumento de citosinas, de factores quimiotácticos, de enzimas proteolíticas (proteinasas de serina) y una relación alterada de varias metaloproteinasas de la matriz extracelular y sus inhibidores tisulares (MMPs/TIMPs), niveles elevados de factor de crecimiento transformador β_1 (TGF- β_1) y de factor de crecimiento de fibroblastos β (FGF- β) que serían responsables de la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, de la estimulación de síntesis de colágena y elastina, y de acciones quimiotácticas y mitogénicas en células musculares lisas. En las venas varicosas se ha encontrado una alteración en la proporción de GAGs de la matriz extracelular,²³ incremento de la producción de colágena I y disminución de la colágena III, así como disminución de la elastina. La inflamación produciría primero alteraciones estructurales de la pared venosa, seguidas de dilatación venosa y después, o simultáneamente, daño valvular.^{18,24-26}

El daño valvular favorece el reflujo crónico y un ulterior aumento de la presión venosa, del esfuerzo de tensión y de los cambios mencionados. Además, las alteraciones estructurales de las venas se acom-

pañan de un pobre efecto de la bomba músculo-venosa para disminuir la presión venosa durante el ejercicio, empeorando el defecto inicial.²¹

La hipertensión venosa se transmite a la microcirculación, especialmente a las vénulas poscapilares y a los capilares, en donde aparecen fenómenos similares a los descritos arriba, la adhesión de los leucocitos al endotelio (interacción de selectinas L y E y otras moléculas de adhesión como ICAM-1) podría ser un paso inicial en la diapédesis de leucocitos;²⁴ las alteraciones endoteliales facilitan la filtración de macromoléculas (fibrinógeno, α_2 -macroglobulina) y de eritrocitos al espacio intersticial. El espacio intersticial perivascular se rodea de proteínas de la matriz extracelular y forma un manguito perivascular. Los leucocitos, el exceso de TGF- β_1 que estimula a fibroblastos y la desproporción MMPs/TIMPs originan degeneración de la matriz extracelular y fibrosis. Los productos derivados de la degradación de los eritrocitos filtrados (Fe⁺⁺⁺, ferritina), además de hiperpigmentación de la piel, promueven mayor inflamación.^{27,28}

Los cambios inflamatorios de la piel y las distintas citosinas proinflamatorias, causarían apoptosis de queratinocitos, despegamiento dermoepidérmico con lesiones similares a ampollas que progresan a ulceraciones crónicas.²⁹

Entonces, los GAGs están involucrados en el deterioro del glicocáliz endotelial y del endotelio vascular, la filtración de células y de moléculas proinflamatorias y sus interacciones con la matriz extracelular.

Aterosclerosis

En la aterosclerosis la alteración fundamental es el engrosamiento de la íntima con depósito de lípidos subendoteliales (LDL en especial) que se oxidan y son fagocitados por macrófagos, formando células espumosas, este acúmulo se rodea de una capa fibrosa, dando lugar a la placa aterosclerosa que estrecha la luz arterial y eventualmente se rompe generando la formación intravascular de un trombo.

El proceso quizá inicie por alteraciones del glicocáliz, lo que se apoya por:

- Las dimensiones del glicocáliz son menores en las regiones de las arterias con alto riesgo de lesiones aterosclerosas como bifurcaciones y curvaturas, lo que coincide con engrosamiento de la íntima y de la capa subendotelial,³⁰ sitios en los que se incrementa el acúmulo de lípidos;³¹
- La dieta aterogénica trastorna el glicocáliz en la rata³² y la exposición a altas concentraciones de

LDL oxidadas degrada la capa de superficie endotelial.^{33,34}

- Diversos experimentos señalan que las fuerzas de tensión (*shear stress*) adecuadas incrementan el contenido de hialuronano y de GAGs sulfatados en el glicocáliz; ocurre lo contrario si están alteradas,³⁵ la importancia de unas “buenas” fuerzas de tensión se demuestra por la asociación entre bajas fuerzas de tensión con el engrosamiento de la íntima-media y aterosclerosis carotídea en individuos con bajo riesgo cardiovascular;³⁶
- Las fuerzas mecánicas derivadas de la tensión se trasladan del glicocáliz a las células endoteliales, quizá a través del citoesqueleto de éstas;³⁷
- La reducción del ácido hialurónico del glicocáliz por acción de la hialuronidasa o del heparán sulfato por heparinasa III causan disminución de la liberación de óxido nítrico derivado del endotelio, inducido por fuerzas de tensión;^{38,39}
- Las alteraciones del glicocáliz se acompañan de disfunción endotelial, incrementan su permeabilidad a macromoléculas⁴⁰⁻⁴² y facilitan la adhesión de monocitos al endotelio, a través de selectina-L y su interacción con proteoglicanos-heparán sulfato.⁴³ Las alteraciones del glicocáliz serían las mediadoras de los trastornos del endotelio vascular.

En la aterosclerosis la disfunción endotelial tiene un papel importante, pues se ha demostrado que existe aun en sujetos asintomáticos y aumenta con los factores de riesgo cardiovascular,⁴⁴ aparece de forma temprana en el desarrollo de la enfermedad y se relaciona con la severidad y la extensión del daño ateroscleroso.⁴⁵ La función endotelial modificada por LDL y otros factores de riesgo incrementa la degradación de proteoglicanos de heparán sulfato de la matriz extracelular subendotelial, libera mediadores de inflamación como citosinas, factores de crecimiento derivados de plaquetas y factores quimiotácticos y disminuye los efectos vasoprotectores del óxido nítrico (vasodilatación, inhibición de adhesión de plaquetas y leucocitos, inhibición de activación de células musculares lisas, antioxidante).^{46,47} En conjunto, estas alteraciones permiten el acúmulo de LDL, su oxidación, la inflamación y la fibrosis características de la placa de ateroma.

En animales de experimentación, la dieta rica en colesterol y la exposición a altas concentraciones de LDL oxidadas reducen el espesor del glicocáliz e incrementan la adhesión plaquetaria. Además, se ha observado una relación inversa entre el espesor del glicocáliz y el de la íntima, lo que se acentúa en las

zonas propensas a las lesiones.³⁰ En los humanos la aterosclerosis se asocia con una disminución del volumen de la capa de superficie endotelial que se recupera parcialmente con el tratamiento con rosuvastatina.⁴⁸ En las arterias coronarias durante el desarrollo de la aterosclerosis y durante el envejecimiento existe aumento de tejido conectivo producido por células del músculo liso, engrosamiento de la íntima y un gran aumento de GAGs sulfatados, especialmente condroitin sulfato y dermatan sulfato.⁴⁹ En cambio, la síntesis de heparán sulfato está disminuida en las arterias con lesiones ateroscleróticas y en diabéticos.⁵⁰ En experimentos se ha demostrado una asociación inversa entre el contenido de heparán sulfato y la hiperglucemia en monos diabéticos, así como con el contenido de colesterol de la aorta, mientras que el contenido de dermatán sulfato se asoció al incremento de colesterol.³² La disminución de heparán sulfato promueve la unión de lipoproteínas a la matriz subendotelial, lo que puede ser fundamental en la aterogénesis.⁵¹ Diversos estímulos aterogénicos (lipoproteínas, hiperglucemia) reducen la expresión de perlecano, y como éste es un inhibidor potente de la actividad de las células del músculo liso, de la trombogénesis y de la hiperplasia de la íntima, podría tener un papel importante en la aterogénesis.⁵²⁻⁵⁴ Este conjunto de datos sugiere una participación importante de los GAGs en el proceso aterosclerótico y probablemente en su protección.

Microangiopatía

El padecimiento que típicamente causa microangiopatía es la diabetes mellitus. En individuos sanos la hiperglucemia aguda causa disminución del volumen del glicocáliz, incremento de los niveles circulantes de hialuronano, disfunción endotelial y activación de la coagulación con incremento significativo de dímero-d.¹⁷

En la diabetes tipo 1 hay disminución del volumen del glicocáliz endotelial respecto a controles sanos, la que es más pronunciada en presencia de microalbuminuria.¹⁹

En la actualidad muchas evidencias sugieren que la diabetes mellitus se acompaña de disfunción endotelial y que ésta se relaciona con aterosclerosis, con microalbuminuria y microangiopatía generalizada.⁵⁵ Se han explorado alteraciones de los GAGs en la microangiopatía diabética, en concreto en la nefropatía diabética, ya que las cargas altamente electronegativas de los proteoglicanos con heparán sulfato determinan la permeabilidad de la membrana basal glomerular. En humanos con nefropatía

diabética se ha demostrado disminución de heparán sulfato de la membrana glomerular,⁵⁶ lo que concuerda con la presencia de heparanasa en los capilares glomerulares y en el epitelio tubular y su incremento en la orina de individuos con diabetes tipo 1 en relación con peor control glucémico.⁵⁷ Además, altas concentraciones de glucosa inducen una disminución en la producción de proteoglicano-heparán sulfato por las células mesangiales y células epiteliales viscerales glomerulares en cultivos celulares.⁵⁸

GLICOSAMINOGLICANOS EN LA TERAPÉUTICA

Diversos GAGs se han utilizado en la terapéutica. Sin duda el más usado desde hace más de cincuenta años y con sólidas evidencias de su eficacia anticoagulante es la heparina. Sin embargo, las aplicaciones de la heparina y de sus fracciones de bajo peso molecular se han limitado a la terapéutica y a la profilaxis de las trombosis venosas y arteriales.

En los últimos años han aparecido otros GAGs con acción farmacológica, el más estudiado en padecimientos vasculares es la sulodexida. Ésta se constituye por 80% de heparán sulfato y 20% de dermatán sulfato que una vez administrado se une

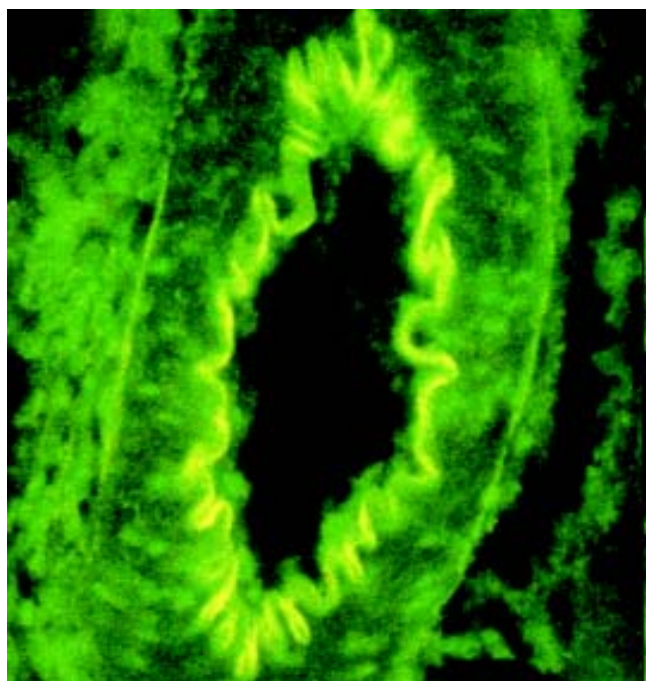


Figura 4. Vaso de una rata después de la administración de sulodexida marcada con fluoresceína; se observa este fármaco localizado en la capa íntima. Fotografía cortesía de Alfa Wassermann SpA.

especialmente al endotelio vascular⁵⁹ (Figura 4) con acción antitrombótica y fibrinolítica, sin apreciable acción anticoagulante sistémica. El efecto deriva de una acción dual que cataliza la inhibición de trombina por la antitrombina III y el cofactor II de la heparina, así como de la marcada reducción de los niveles de PAI-1 y un aumento de la actividad de tPA. Además reduce la viscosidad sanguínea, los niveles de fibrinógeno y de triglicéridos séricos y la agregación plaquetaria durante la formación del trombo. También posee actividad antiproliferativa de las células musculares lisas, inhibe parcialmente la formación de placa ateromatosa y posee acción antiinflamatoria vascular,⁶⁰⁻⁶⁴ así como sólidas evidencias en la protección del endotelio vascular, como son:

- **In vitro.** En cultivos de células endoteliales la sulodexida previene la producción intracelular de radicales libres y la liberación de MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1) y de IL-6 (interleucina-6) inducidas por glucotoxicidad.⁶⁵
- **In vivo.** En ratas diabéticas mejora la disfunción endotelial y los trastornos de relajación arterial inducidos por acetilcolina que depende del endotelio vascular, pero no modifica la dilatación independiente del endotelio por nitroprusiato de sodio; corrige la disminución de sintasa de óxido nítrico que es un enzima de origen eminentemente endotelial; corrige el aumento de células endoteliales circulantes, y revierte las alteraciones morfológicas de la íntima y de la adventicia de la aorta.⁶⁶⁻⁶⁸

En humanos diabéticos tipo 2, el tratamiento con sulodexida restaura el espesor del glicocáliz endotelial (que se encuentra disminuido en los diabéticos en comparación con los sanos), disminuye los niveles de hialuronidasa plasmática que reflejan el catabolismo del glicocáliz y normaliza la tasa de escape transcapilar de albúmina, demostrando reparación del glicocáliz y/o del endotelio vascular.⁶⁹

En la enfermedad venosa crónica se ha demostrado que el tratamiento con sulodexida va seguido de:

- Mejoría flebodinámica demostrada con ultrasonografía-Doppler y con pletismografía: disminución de la hipertensión venosa tibial posterior, en especial la ortostática, disminución de la capacidad venosa y de la distensibilidad, aumento del tono venoso y mejoría de la microcirculación con disminución del coeficiente de filtración capilar y aumento de la perfusión valorada por oximetría cutánea.⁷⁰⁻⁷²
- Mejoría clínica en la pesantez, prurito, dolor, edema y alteraciones cutáneas en comparación

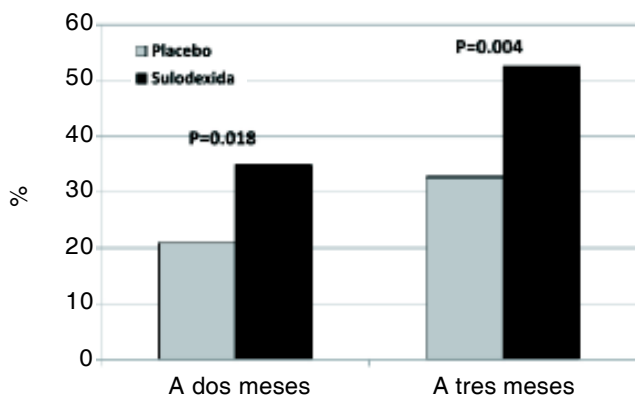


Figura 5. Como parte del estudio multicéntrico SVAVIS (*Sulodexide Arterial Venous Italian Study*) 235 enfermos con úlceras venosas crónicas de las piernas recibieron tratamiento local convencional; al azar la mitad recibió además sulodexida y la otra, placebo durante 90 días. La proporción de úlceras curadas fue significativamente mayor con sulodexida a los dos y tres meses de observación. Con datos de Coccheri, *et al.*⁷⁶

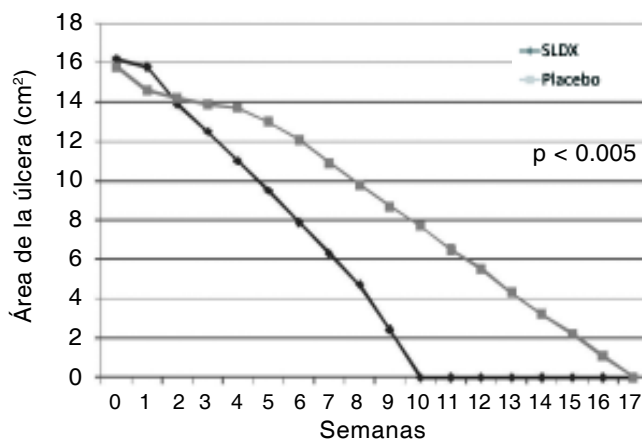


Figura 6. Área de la úlcera. La administración de sulodexida se comparó con placebo, además del tratamiento convencional, hasta la curación de la úlcera venosa de las piernas. En el grupo con el medicamento, 100% de las úlceras curaron en diez semanas; en el grupo control, a las 17 semanas ($p < 0.005$). Con datos de Kucharzewski, *et al.*⁷⁷

con el tratamiento convencional, incluyendo flebotónicos,⁷⁰⁻⁷⁴ y

- Curación de las úlceras venosas crónicas en un tiempo significativamente menor que con el tratamiento convencional⁷⁵⁻⁷⁷ (Figuras 5 y 6), resultados concordantes con un gran estudio observacional.⁷⁸ También se ha utilizado con éxito en tromboflebitis y varicoflebitis,^{79,80} además en la prevención a largo plazo de la recurrencia de trombosis venosa profunda.⁸¹

El glicocáliz vascular se puede medir *in vivo*, por lo que se ha sugerido que su medición se incluya como uno de los factores para la estratificación del riesgo cardiovascular.⁸² Se ha propuesto que el tratamiento de la aterotrombosis esté dirigido a cuatro objetivos:⁸³

- Glicocáliz.
- Endotelio.
- Formación de placa aterosclerosa.
- Trombosis.

Por sus varios mecanismos farmacodinámicos, la sulodexida tiene acciones en los cuatro aspectos y se ha probado con éxito en la enfermedad arterial obstructiva periférica. En ésta se observó que el tratamiento con sulodexida por vía oral, con o sin un curso previo de aplicación intramuscular, va seguido de mejoría significativa de la claudicación intermitente, de la distancia caminada sin dolor y de la distancia máxima caminada, así como menor fre-

cuencia de episodios de complicaciones aterosclerosas en otros territorios.^{84,85} Resultados similares se han reportado en la macroangiopatía diabética sintomática de los miembros inferiores.⁸⁶ Se han descrito beneficios clínicos con sulodexida en el vértigo de origen vascular,⁸⁷ en la demencia vascular⁸⁸ y en un caso con ateromas carotídeos.⁸⁹

En los trastornos de los pequeños vasos, la administración de sulodexida ha sido útil en el tratamiento de la trombosis venosa retiniana parcial,⁹⁰⁻⁹³ de la retinopatía diabética⁹⁴⁻⁹⁷ y en la nefropatía diabética en fase de micro o macroalbuminuria.⁹⁸⁻¹⁰⁰

CONCLUSIONES

En las últimas décadas, los progresos en los conocimientos de la bioquímica, glicobiología, microscopía electrónica y de la fisiopatología en general, han llevado a conocer el papel fundamental de los glicosaminoglicanos en la estructura y en los procesos de regulación biológica en el organismo. Son importantes en los vasos los glicosaminoglicanos heparán sulfato y dermatán sulfato, los primeros sobre todo en la matriz extracelular, los segundos en el glicocáliz vascular y como anticoagulante local al actuar sobre el cofactor II de la heparina.

Los glicosaminoglicanos con actividad terapéutica en las enfermedades vasculares incluyen la heparina y sus fracciones de bajo peso molecular, con indudable utilidad preventiva y terapéutica de las trombosis. Otro glicosaminoglicano, del que ya se ha acumulado considerable experiencia terapéutica,

es la sulodexida, especialmente útil en la enfermedad venosa crónica avanzada con úlceras venosas. También ha mostrado utilidad en trastornos arteriales (arteriopatía obstructiva) y microvasculares.

REFERENCIAS

- Varki A, Sharon N. Chapter 1. Historical background and overview. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. (ed.). *Essential of glycobiology*. 2nd. Ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009 NBK 1931 PMID: 20301255.
- Yung S, Chan TM. Glycosaminoglycans and proteoglycans: overlooked entities? *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl. 2): S104-S109.
- Varki A, Lowe JB. Chapter 6. Biological roles of glycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. (eds.). *Essentials of glycobiology*. 2nd. ed. Cold Spring Harbor (NY) Cold Spring Harbor Laboratory Press: 2009 NBK1897 PMID: 20301233.
- Esko JD, Kimata K, Lindahl U. Chapter 16. Proteoglycans and sulfated glycosaminoglycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al. (ed.). *Essentials of glycobiology*. 2nd. Ed. Cold Spring Harbor (NY) Cold Spring Harbor Laboratory Press: 2009 NBK 1900 PMID 20301236.
- Kim CW, Goldberger OA, Gallo RL, Bernfield M. Members of syndecan family of heparan sulphated proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development specific patterns. *Molec Biol Cell* 1994; 5: 797-805.
- Carey DJ. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J* 1997; 327: 1-16.
- Kjellén L, Lindahl U. Proteoglycans: structures and interactions. *Ann Rev Biochem* 1991; 60: 443-75.
- Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 609-52.
- Olsen BR. Life without perlecan has its problems. *J Cell Biol* 1999; 147: 909-11.
- Yung S, Chan TM. Glycosaminoglycans and proteoglycans: overlooked entities? *Perit Dial Int* 2007; 27 (Suppl. 2): S104-S109.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 507-11.
- Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc res* 2010; 87: 300-10.
- Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology* 2002; 12: 117R-125R.
- Tovar AM, de Mattos DA, Stelling MP, Sarcinelli-Luz BS, Nazareth RA, Monrau PA. Dermatan sulfate is the predominant antithrombotic glycosaminoglycan in vessel walls: implications for a possible physiological function of heparin cofactor II. *Biochem Biophys Acta* 2005; 15: 45-53.
- He L, Giri TK, Vicente CP, Tollefsen DM. Vascular dermatan sulfate regulates the antithrombotic activity of heparin cofactor II. *Blood* 2008; 111: 4118-25.
- Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1672-H1680.
- Nieuwdorp M, Van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, Van Lieshout MH, Levi M, et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction, and coagulation in vivo. *Diabetes* 2006; 55: 480-6.
- Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JAE, Ince C, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127-32.
- Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, van Lieshout MH, Hayden A, Levi M, et al. Tumor necrosis factor- α inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. *Atherosclerosis* 2009; 2012: 296-303.
- Secomb TW, Hsu R, Pries AR. Effect of the endothelial surface layer on transmission of fluid shear stress to endothelial cells. *Biorrheology* 2001; 38: 143-50.
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides A, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 488-98.
- Wali MA, Eid RA. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res* 2002; 38: 63-74.
- Wolanska M, Sobolewski K, Glowinski S, Kowaleski R, Plonski A. Glycosaminoglycans of normal veins and their alterations in varicose veins and varicose veins complicated by thrombophlebitis. *Eur Surg Res* 2001; 33: 28-32.
- Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005; 56(Suppl. 1): S11-S19.
- Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology* 2008; 23: 85-98.
- Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg* 2008; 47: 183-92.
- Pappas PJ, You R, Rameshwar P, Gorti R, DeFouw DO, Phillips CK, et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic insufficiency is associated with increased transforming growth factor- β 1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1129-45.
- Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, Kistner RL, Morrison N, Pannier F, et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007; 46: 54S-67S.
- Simka M. Cellular and molecular mechanisms of venous ulcers development. The "puzzle" theory. *Int Angiol* 2010; 29: 1-19.
- Van den Berg BM, Spaan JAE, Rolf TM, Vink H. Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima media ratios at the murine carotid artery bifurcation. *Am J Physiol* 2006; 290: H915-H920.
- Wang S, Okano M, Yoshida Y. Ultrastructure of endothelial cells and lipid deposition on the flow dividers of brachiocephalic and left subclavian arterial bifurcation of the rabbit aorta. *J Jpn Atheroscler Soc* 1991; 19: 1089-100.
- Edwards IJ, Wagner JD, Vogl-Willis CA, Litwak KN, Cefalu WT. Arterial heparan sulfate is negatively associated with hyperglycemia and atherosclerosis in diabetic monkeys. *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3: 6-17.
- Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol* 2001; 280: H1051-H1057.
- Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101: 1500-2.
- Gouverneur M, van den Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vasculoprotective properties of endothelial

- glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Int Med* 2006; 259: 393-400.
36. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Farinaro E, Gnasso A. Wall shear stress is associated with intima-media thickness and carotid atherosclerosis in subjects at low coronary heart disease risk. *Stroke* 2004; 35: 464-8.
 37. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Cowin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *PNAS* 2003; 100: 7988-95.
 38. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JAE, Kajiya F. Role of hyaluronic acid glycosaminoglycan in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H722-H726.
 39. Florian JA, Kosky JR, Ainslie K, Pang Z, Dull RO, Tarbell JM. Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells. *Circ Res* 2003; 93: e136-e142.
 40. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hialuronan. *Am J Physiol* 1999; 277: H508-H514.
 41. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1471-6.
 42. Perrin RM, Harper SJ, Bates DO. A role of endothelial glycocalyx in regulating microvascular permeability in diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys* 2007; 49: 65-72.
 43. Giuffrè L, Cordey AS, Monai N, Tardy Y, Xchapiira M, Spertini O. Monocyte adhesion to activated aortic endothelium: role of L-selectin and heparan sulfate proteoglycan. *J Cell Biol* 1997; 136: 945-56.
 44. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interactions. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468-74.
 45. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-8.
 46. Davignon J, Ganz P. Atherosclerosis: evolving vascular biology and clinical implications. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III-27-III-32.
 47. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp cardiol Supl* 2006; 6: 21A-30A.
 48. Meuwese MC, Mooij HL, Nieuwdorp M, van Lith B, Mark R, Vink H, et al. Partial recovery of endothelial glycocalyx upon rosuvastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2009; 50: 148-53.
 49. Ylä-Herttuala S, Sumuvuori H, Karkola K, Möttönen M, Nikkari T. Glycosaminoglycans in normal and atherosclerotic human coronary arteries. *Lab Invest* 1986; 54: 402-7.
 50. Wasty F, Alavi MZ, Moor S. Distribution of glycosaminoglycans in the intima of human aortas: changes in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 316-22.
 51. Pillarisetti S, Paka L, Obunike JC, Berglund L, Goldberg IJ. Subendothelial retention of lipoprotein (a). Evidence that reduced heparan sulfate promotes lipoprotein binding to subendothelial matrix. *J Clin Invest* 1997; 100: 867-87.
 52. Vogl-Willis CA, Edwards IJ. High-glucose-induced structural changes in the heparan sulfate proteoglycan, perlecan, of cultured human aortic endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1672: 36-45.
 53. Segev A, Nili N, Strauss BH. The role of perlecan in arterial injury and angiogenesis. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 603-10.
 54. Pillarisetti S. Lipoprotein modulation of endothelial heparan sulfate proteoglycans (perlecan) and atherogenicity. *Trend Cardiovasc Med* 2000; 10: 60-5.
 55. Hadi HAR, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 853-76.
 56. Tamsma JT, van der Born J, Brujin JA, Assmann KJ, Weening JJ, Berden J. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular Basement membrane. *Diabetologia* 1994; 37: 313-20.
 57. Katz A, Van-Dijk DJ, Aingorn H, Erman A, Davies M, Darmon D, et al. Involvement of human heparanase in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 996-1002.
 58. Van Det NF, Van den Born J, Tamsma JT, Verhagen NA, Berden JH, Brujin JA, et al. Effects of high glucose production of heparan sulfate proteoglycan by mesangial and epithelial cells. *Kidney Int* 1996; 49: 1079-89.
 59. Marchi E, Barbanti M, Milani MR, Breccia-Fratadocchi A, Fini A, Silvestro L, Da Col R. Pharmacokinetic studies using radio-and fluorescence- labelled glycosaminoglycans. Part 1. Congresso Italo-Tedesco: Trends in glycosaminoglycan research: Results and perspectives on novel approaches to pharmacokinetics and metabolism. Villa Vigomi, Como, Italy, May 14/16, 1992.
 60. Haremborg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998; 18: 1-20.
 61. Ofosu FA. Pharmacological actions of sulodexide. *Seminars Tromb Hemost* 1998; 24: 127-38.
 62. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med* 2010; 1: 105-115. Ref 25 y 26 de mono.
 63. Lauver DA, Booth EA, White AJ, Poradosu E, Lucchesi BR. Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 794-800.
 64. Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 214-26.
 65. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009; 153: 118-23.
 66. Kristová V, Lisková S, Sotniková R, Vojto R, Kurtansky A. Sulodexide improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Physiol Res* 2008; 57: 491-4.
 67. Vasquez J, Mathison Y, Romero-Vacchione E, Suarez C. Efecto del sulodexide sobre la capacidad de relajación y alteraciones estructurales de la arteria aorta en ratas diabéticas por estreptozotocina. *Invest Clin* 2010.
 68. Mathison Y, Garrido MR, Israel A, Quero Z, Fernández H. Efecto del glicosaminoglicano sulodexida sobre la actividad de la sintasa de óxido nítrico en la corteza renal de ratas con diabetes tipo 1. *Rev Latinoamer Hipert* 2008; 3: 182-3.
 69. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij L, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646-55.
 70. Rovere V, Amerio A, Mauro M, Manini G, Battaglia C, Trimarchi A, Nocita E. Efficacia d'azione e tollerabilità di una nuova formulazione orale di sulodexide nel tratta-

- mento della sindrome post-flebica. Studio controllato vs. Eparina s.c. *Nuova Stampa Med Ital* 1992; 12: 25-35.
71. Cospite M, Miglio G, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Haemodynamic effects of sulodexide in post-thrombotic syndromes. *Acta Ther* 1992; 18: 149-61.
 72. Cospite M, Ferrara F, Cospite V, Palazzini E. Sulodexide and the microcirculatory component in microphlebotaxies. *Curr Med Res Opin* 1992; 13: 56-60.
 73. Allegra C. Ruolo attuale dei glicosaminoglicani e prospettive in terapia. *Minerva Angiol* 1993; 18 (Suppl. 3, N. 1): 45-9.
 74. Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. *Curr Res Med Opin* 1993; 13: 96-108.
 75. Scodotto G, Aloisi D, Ferrari P, Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology* 1999; 50: 883-9.
 76. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomized, double-blind multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
 77. Kucharzewski M, Franec A, Hoziolek H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Phlebologie* 2003; 32: 115-20.
 78. Apollonio A, Mosti G, Ricci E. Microcircolo e ulcere venose. *Acta Vulnol* 2008; 6: 125-32.
 79. Di Domenica M. Trombosi delle vene superficiali e varicoflebiti: terapia antitrombotica con sulodexide. *Minerva Cardioang* 2000; 18 (Suppl. 2, N.1): 152-4.
 80. Di Stefano F, Vinci M. Terapia antitrombotica delle flebotomie con sulodexide. Studio controllato de efficacia e tollerabilità. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1990; 12: 507-15.
 81. Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, Marinucci R, Ricci A, Ippolito A, et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology* 2004; 55: 243-9.
 82. Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stoes ES, VinK H, Nieuwdorp M. Endothelial Glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 57-62.
 83. Drake-Holland AJ, Noble MI. The important new drug target in cardiovascular medicine-the vascular glycocalyx. *Cardiovasc Hematol Disord Drug tTargets* 2009; 9: 118-23.
 84. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trial son sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res* 1996; 24: 389-406.
 85. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. *Eur Heart J* 2002; 23: 1057-65.
 86. Della Marchina M, Bellucci M, Palazzini E. Medium term sulodexide treatment of diabetic patients suffering from peripheral arterial obstructive disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Progress Rep* 1992; 4: 5-15.
 87. Guidetti G. La terapia della vertigine vascolare nella pratica ambulatoriale: esperienza multicentrica (VascVert Study). *Otorinolaringol* 2005; 55: 237-46.
 88. Parnetti L, Mari D, Abate G, Balestren R, Cucinotta D, Coppola R, et al. Vascular dementia italian sulodexide study (VADISS). Clinical and biological results. *Thrombosis Res* 1997; 87: 225-33.
 89. Stivali G, Cerroni F, Bianco P, Fiaschetti P, Ciarci R. Carotid plaque reduction after medical treatment. *Circulation* 2005; 112: e276-e277.
 90. Rubbi F, Cantagalli A, Puglioli R, Caramazza N. Il sulodexide nella terapia delle occlusioni venose retiniche. *Boll Oculist* 1991; 70: 3-7.
 91. Rubbi F, Canova N, Puglioli R, Caramazza N, Galazzetti-Muscinielli A, Costantino ML. Retinal vein occlusions: clinical study of treatment with sulodexide. *Eur J Clin Res* 1993; 4: 19-27.
 92. Corbu C, Predol D, Goicea D. Tratamentul cu sulodexid in obstructiile venoase retiniene. *Oftalmologia* 1996; 40: 393-7.
 93. Anfossi DG, Bella GM, Chiriotti S. Studio comparativo di due differenti protocolli terapeutici utilizzati nel trattamento della trombosi venosa retinica. *Minerva Oftalmol* 1992; 34: 29-36.
 94. Szaflik J, Kaminska A. Usefulness of Vessel Due F (sulodexide) in treatment of patients with diabetic retinopathy, senile macular degeneration and retinal vein occlusion. *Okulistyka* 2000; 3: 1-4.
 95. Rubbi F, Caramazza R, Boccia S, Cozza N. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy. *Minerva Cardioangiol* 2000; 18 (Suppl. 1): 81-3.
 96. D'Aloia A, Dati M, Della Corte M, Romano M, Lanza M, Romano A. Assessment of the effectiveness of sulodexide on diabetic patients. *Boll Oculist* 2001; 80: 37-40.
 97. Kerimov KT, Shakmaliyeva AM. Sulodexide effect on the course of non-proliferative diabetic retinopathy. *Azerbaijan Med J* 2002; 1: 72-6.
 98. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'Uch P, Hertlova M, Olsovsky J, et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1615-25.
 99. Achour A, Kacem M, Dibej K, Skhiri H, Bourani S, El May M. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2005; 18: 568-74.
 100. Gaddi AV, Cicero AFG, Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 99-105.

Correspondencia:

Dr. Alberto C. Frati Munari
 Medicina Interna, Médica Sur
 Puente de Piedra, Núm. 150-1-929
 Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan
 C.P. 14050, México, D.F.
 Tel.: 5666-5847
 Correo electrónico: afratim@hotmail.com

Trabajo original

Tratamiento endovascular del síndrome de congestión pélvica

Dr. Óscar Villegas-Cabello,* Dr. Miguel Ángel Carrillo-Martínez,*
Dr. Daniel Mauricio Álvarez-Arrazola,* Dr. Orestes Valles-Guerra***

RESUMEN

Objetivo: Presentar nuestra experiencia inicial en el manejo endovascular del síndrome de congestión pélvica (SCP) y una breve revisión bibliográfica.

Antecedentes: El SCP es un padecimiento tradicionalmente tratado por ginecólogos o gastroenterólogos. Las pacientes suelen referir molestia abdominal baja y aumento del perímetro abdominal asociado ocasionalmente a síntomas gastrointestinales. Una fracción refiere historia de várices vulvares. El diagnóstico certero requiere una alta dosis de sospecha y la realización de ultrasonido Doppler que documente la presencia de venas ováricas dilatadas y/o várices pélvicas y que justifique un abordaje terapéutico endovascular.

Material y métodos: Estudio descriptivo (serie de casos); se incluyeron pacientes con diagnóstico de SCP documentado con ultrasonido Doppler y sometidas a venografía de ováricas e iliacas internas y oclusión endovascular de aquéllas que mostraron reflujo. Se incluyeron seis pacientes. El seguimiento se realizó mediante valoraciones clínicas y un cuestionario estandarizado orientado a evaluar mejoría en sintomatología. El periodo de seguimiento fluctuó entre dos y 39 meses (promedio: 15.1 meses).

Resultados: Todas las pacientes mostraron resolución de sus síntomas y signos. Una de ellas requirió una segunda embolización ovárica izquierda por persistencia de sintomatología con excelente resultado.

Conclusiones: Las pacientes con SCP infrecuentemente acuden a la consulta angiológica. La alternativa endovascular es una modalidad terapéutica de mínima invasión que permite la conservación del útero, además de ofrecer altos índices de seguridad y satisfacción. Una mejor educación médica y de los pacientes permitirá la expansión de esta modalidad de tratamiento.

Palabras clave: Síndrome de congestión pélvica, tratamiento endovascular, vena ovárica.

ABSTRACT

Objective: To present our initial experience in the endovascular treatment of pelvic congestion syndrome (PCS). Expose a brief literature revision.

Background: PCS is a clinical entity traditionally managed by gynecologists and gastrointestinal specialists. The patients usually refer vulvar varicose veins, abdominal distention and discomfort. The mainstay of the diagnostic process is Doppler ultrasound. Upon a positive ultrasound examination the patient may undergo diagnostic venogram and embolization. Patients submitted to endovascular occlusion refer significant improvement and high welfare index.

Material and methods: Descriptive trial (case series) including patients diagnosed on PCS. The diagnosis was documented with Doppler ultrasound and the patients were submitted to ovarian and pelvic selective venograms. Ovarian vein embolization with coils and tetradecyl sulfate foam was performed in the veins with documented reflux. Six patients were included. Follow up was done on the basis of cli-

* Curso de Alta Especialidad en Radiología Intervencionista,

** Programa Multicéntrico de Posgrado ITESM/SSNL, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

nical interviews. A standardized questionnaire was applied. Average follow up period was 15.1 months.

Results: Affected veins were successfully embolized in all six patients. However one of them did not improve. She underwent a second venogram and a missed accessory left ovarian vein was encountered and successfully embolized. After the second procedure the patient's symptoms disappeared.

Conclusions: Patients with PCS do not consider a vascular consultation as first line of treatment. Endovascular treatment is a minimal invasive alternative that allows preservation of the uterus and shows a high index of clinical satisfaction. Medical and patient education will promote the use of this treatment modality.

Key words: Pelvic congestion syndrome, endovascular treatment, ovarian vein.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de congestión pélvica (SCP) –descrito por primera vez en 1850 por Richet, asociado a varices pélvicas en 1938 por Cotte y confirmado por Taylor en 1949–¹ se ha caracterizado por ser una entidad de carácter incierto. Tradicionalmente valorado por los especialistas en ginecología cuando se asocia a sintomatología cíclica menstrual o por gastroenterólogos cuando predominan los síntomas gastrointestinales, y tratado conservadora o quirúrgicamente. Sin embargo, en ocasiones ni siquiera se diagnostica etiológicamente, ya que debido a lo inespecífica que puede ser su sintomatología algunas escuelas aún lo consideran un diagnóstico incierto o inexistente.²

El avance de las técnicas endovasculares ha permitido demostrar de manera precisa la existencia del reflujo ovárico y pélvico en pacientes con el cuadro clínico característico y realizar el manejo puntual de tales anormalidades. Desafortunadamente, debido a que la población en general relaciona sus síntomas con padecimientos ginecológicos o gastrointestinales en muy raras ocasiones las pacientes acceden a la consulta vascular o son referidas a ella bajo la sospecha de SCP.

Presentamos nuestra experiencia inicial en el diagnóstico y tratamiento de un grupo de pacientes con SCP, tres de las cuales originalmente se presentaron de primera intención a la consulta vascular por síntomas de insuficiencia venosa de los miembros inferiores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo (serie de casos retrospectiva y consecutiva) de pacientes con cuadro clínico sugestivo de SCP. Se recopilaron las siguientes variables: edad, antecedentes vasculares, número de gestas, motivo de consulta, signos y síntomas, tiempo de evolución, tratamiento previo para SCP, estu-

dio diagnóstico y hallazgos ultrasonográficos, vía de abordaje, materiales utilizados, número de *coils* empleados para el procedimiento de embolización, uso de agente esclerosante y dosis del mismo, días de estancia hospitalaria, incidentes y complicaciones. Todas las pacientes firmaron consentimiento informado, fueron sometidas a una historia clínica completa y en particular se hizo hincapié en el estudio de su función renal y hemostasia. Se llevó a cabo el seguimiento registrando cambios en los signos, síntomas y calidad de vida.

Técnica

Las pacientes firmaron consentimiento informado para la realización de venografía diagnóstica y embolización de venas ováricas y pélvicas. Se trasladaron a la sala de hemodinamia y bajo sedación general endovenosa y anestesia local se inició el abordaje a través de yugular interna derecha (5) o femoral derecha (1), por punción percutánea guiado por ultrasonido (Micromaxx. Sonosite. Bothell, WA 98021-3904, USA), colocando introductor 4Fr (Cordis, J&J, New Jersey, EU) sobre guía hidrofílica (Terumo, Somerset, NJ, EU), se avanzó catéter angiográfico 4 Fr (Avanti J&J, New Jersey, EU) para cateterizar la vena ovárica derecha. La vena renal izquierda se cateterizó con catéter angiográfico curvo (Cobra, Cordis, J&J, New Jersey, EU). Se obtuvieron adquisiciones angiográficas con sustracción digital (Axiom Artis dTA, Siemens Corporation, Washington, EU y Allura Xper FD20, Philips, Eindhoven, Holanda). El medio de contraste utilizado fue iopamidol (Scanlux 370, Iberoinvesa Pharma, Madrid, España). Una vez documentado el reflujo se procedió a ocluir endovascularmente utilizando *coils* (Coil, Balt, Montmorency, Francia) y espuma de sulfato de tetradecyl sódico (Sotradecol, Bioniche Teo. Inverin, Co. Galway, Ireland). Posteriormente se tomaron secuencias angiográficas de control para documentar la obliteración total de las venas tratadas.

RESULTADOS

Se incluyeron las primeras seis pacientes tratadas entre febrero 2008 a marzo 2012 con una edad promedio de 33 años (rango de 28-38 años) (*Cuadro I*).

En tres pacientes el motivo de consulta inicial fue consistente con cuadro clínico de insuficiencia venosa de los miembros inferiores y durante el interrogatorio revelaron síntomas de SCP. Una paciente acudió a la consulta durante el cuarto mes de embarazo, refiriendo várices de vulva y de miembros inferiores. Las otras dos acudieron a nuestra clínica en busca de una segunda opinión, ya que ante el diagnóstico de várices vulvares los médicos propusieron en un caso crema antihemorroidal y en otro histerectomía.

Todas las pacientes con embarazos previos. El número de gestas fluctuó entre dos y cuatro, en promedio fueron 2.8. Todas las pacientes revelaron historia de várices vulvares gestacionales y en tres casos éstas persistieron por un periodo mayor a tres meses posparto, una de ellas por más de tres años. Ninguna de ellas refirió dispareunia; sin embargo, dos de ellas refirieron incapacidad para llevar a cabo el coito, una de ellas por miedo a ser lesionada y la otra por disgusto relacionado con la apariencia de su vulva. Una de las pacientes ya había sido tratada con safenectomía láser cuatro años antes de la consulta. Todas presentaron cierto grado de dolor pélvico crónico y cuatro de ellas, várices en región vulvar al momento de la consulta.

Todas las pacientes fueron sometidas a ultrasonido Doppler pélvico y de los miembros inferiores. En el caso de la paciente embarazada el ultrasonido pélvico se pospuso hasta tres meses después del parto. El ultrasonido reveló datos compatibles con insuficiencia venosa de los miembros inferiores en las seis pacientes. En todas se demostró la presencia de várices pélvicas y dilatación de las venas

ováricas. En dos pacientes se encontró además aceleración del flujo a nivel de la vena iliaca común izquierda que se interpretó como estenosis de la vena iliaca común (síndrome de May-Thurner). Ninguna paciente se sometió a resonancia magnética, angiotomografía o laparoscopia diagnóstica. Todas las pacientes fueron sometidas a venografía diagnóstica.

En un caso la paciente fue inicialmente sometida a venografía exclusivamente diagnóstica, ya que existía sospecha de coexistencia de obstrucción de la vena iliaca común izquierda (May-Thurner) y reflujo de las venas ováricas. Esta paciente en particular fue abordada por vía femoral para el venograma diagnóstico y para el procedimiento terapéutico el abordaje fue por vía transyugular derecha. Las demás pacientes fueron sometidas en un solo tiempo a venografía diagnóstica confirmatoria y terapia endovascular. Las dos pacientes con síndrome de May Thurner fueron sometidas posteriormente a angioplastia.

En todos los casos se documentó reflujo en las venas ováricas hacia la pelvis de manera bilateral (*Figuras 1 y 2*). Solamente en una paciente se demostró discreto reflujo en las venas pélvicas. En tres pacientes se demostró reflujo hasta la zona de la vulva. Una vez documentado el reflujo se procedió a realizar la oclusión de las venas afectadas siguiendo el protocolo descrito en el apartado de Técnica. Posteriormente se tomaron secuencias angiográficas de control para documentar la obliteración total de las venas tratadas. En cada vena ovárica se utilizaron de tres a siete *coils* (5.3 en promedio) (*Figura 3*).

Se extrajeron catéteres e introductor en sala de hemodinamia y las pacientes pasaron a recuperación sin registrarse incidentes o complicaciones. A las cinco pacientes abordadas por vía transyugular derecha se les permitió reiniciar la marcha tres horas después del procedimiento. Cinco pacientes

CUADRO I

Características clínicas

Edad	Gestas	Malestar pélvico	Distensión abdominal	Historia de várices vulvares	Várices vulvares activas	Insuficiencia venosa de miembros inferiores
28	2	+	+	+	+	+
30	3	+	+	+	+	+
36	4	+	-	+	-	+
38	3	-	+	+	-	+
31	3	+	+	+	+	+
32	2	+	+	+	+	+

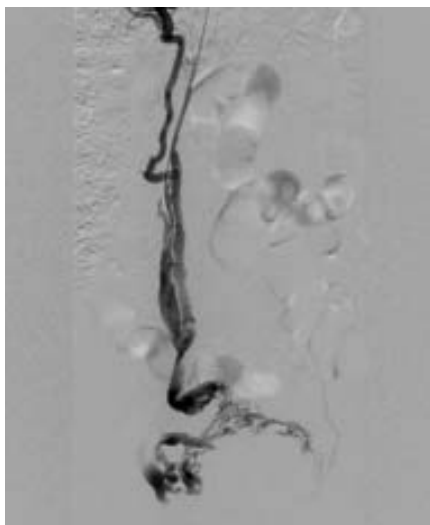


Figura 1. Venografía ovárica derecha. Reflujo grado 2.

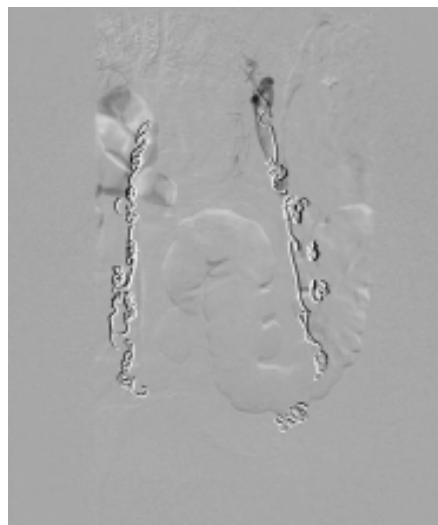


Figura 3. Control angiográfico final postembolización ovárica bilateral. Solamente se observa escaso flujo en la porción más proximal de la ovárica izquierda.

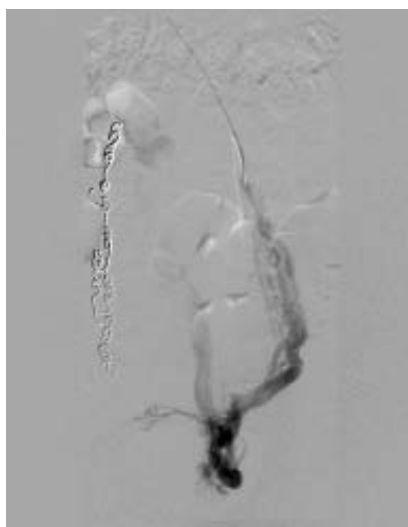


Figura 2. Reflujo ovárico izquierdo. Se observa drenaje retrógrado hacia vena iliaca izquierda.

fueron dadas de alta en menos de 24 h posteriores al procedimiento. Una de ellas permaneció 36 h internada a solicitud de ella, refiriendo ser foránea y presentar ansiedad al tener que viajar fuera de la ciudad al día siguiente del procedimiento.

El seguimiento se llevó a cabo mediante valoraciones clínicas y un cuestionario de cinco preguntas evaluando mejoría en signos y síntomas, así como en la calidad de vida. El periodo de seguimiento fluctuó entre dos y 39 meses, con un promedio de seguimiento de 15.1 meses. Cinco pacientes refirieron desaparición inmediata de su sintomatología relacionada con congestión pélvica. Tres de las cuatro pacientes con várices vulvares activas al momento

de la consulta inicial refirieron involución de las mismas con alto grado de satisfacción.

Una paciente manifestó persistencia de la sintomatología asociada a su consecutivo periodo menstrual y no involución de sus várices vulvares. Fue llevada nuevamente a venografía demostrándose la presencia de una vena ovárica izquierda accesoria con reflujo grado 2, la cual no se identificó en su primer procedimiento en el que exitosamente se embolizaron sus venas ováricas. La vena ovárica accesoria izquierda fue embolizada con técnica similar y la paciente refirió mejoría y alto grado de satisfacción. Posterior a este procedimiento las várices vulvares también involucionaron.

DISCUSIÓN

El SCP es generalmente un diagnóstico de exclusión. Su enigmático origen fisiológico lo sitúa frecuentemente como una patología incomprendible o inexistente. El desconocimiento de los principios fisiopatológicos por parte de un segmento del gremio médico y la publicidad en los medios que sugiere que el aumento de volumen del vientre y la pesantez abdominal siempre son causadas por problemas gastrointestinales y se curan con regímenes alimenticios ricos en lactobacilos, fibra y agua, y la poca experiencia de algunos radiólogos en el terreno del ultrasonido Doppler hacen que el diagnóstico permanezca oculto en muchos casos.

El SCP generalmente se presenta como un cuadro doloroso pélvico episódico frecuentemente cíclico de más de seis meses de duración, que incluye una sensación de pesantez que puede referirse

como dolor tipo urgente. La paciente usualmente refiere que el dolor se incrementa a medida que avanza la jornada, sobre todo en aquellas mujeres que desempeñan actividades en las que permanecen constantemente sentadas o de pie. Destacan en algunas pacientes la urgencia urinaria o irritabilidad vesical, la dispareunia. La molestia ocasionalmente suele ser referida hasta la región posteromedial de la parte alta del muslo o los glúteos.³ Este síndrome se puede asociar a letargia, depresión, datos sugestivos de neuropatía lumbosacra y pesantez rectal. A la exploración física se pueden observar hemorroides, várices en perineo, en los labios del introito vaginal o inclusive de la pared de la vagina. A la palpación se puede despertar dolor pélvico profundo o al movimiento del cérvix a la palpación bimanual.⁵

El diagnóstico diferencial, debido a lo oscuro de su presentación morfológica, suele ser amplio. Se mencionan síndromes disfuncionales del intestino, endometriosis, fibromialgia, patología neurológica u ortopédica, quistes de ovario, enfermedad pélvica inflamatoria, patología urinaria, prolapso uterino, porfiria o alteraciones psiquiátricas.³⁻⁵

La asociación entre el SCP y la insuficiencia venosa de los miembros inferiores ha sido documentada; Gültasli y cols. encontraron insuficiencia venosa en 21 de 30 pacientes estudiadas con ultrasonido Doppler de los miembros inferiores en quienes estaba confirmado ya el diagnóstico de SCP. Sin embargo, en la bibliografía revisada, no existe un estudio que documente la incidencia de SCP en pacientes con insuficiencia venosa.^{10,11}

Para documentar la existencia del SCP se recurre a ultrasonido Doppler, tomografía computarizada, resonancia magnética e inclusive laparoscopia diagnóstica.⁶ Para ser efectivo en el estudio del SCP el ultrasonido debe ante todo dirigirse teniendo como base esta sospecha diagnóstica y realizado por un ultrasonografista con profunda experiencia en la modalidad Doppler color. Los criterios para establecer el diagnóstico ultrasonográfico de SCP incluyen venas ováricas y/o venas pélvicas tortuosas con un diámetro > 6 mm, flujo lento (< 3 cm/s) o inversión de flujo en venas ováricas y venas arciformes del miometrio dilatadas que se comunican con venas pélvicas varicosas.^{7,8} Estos hallazgos pueden ser mejor valorados al realizar el ultrasonido con la paciente en posición erecta o ejerciendo la maniobra de Valsalva. La paciente debe ser informada al momento de solicitar el estudio, el radiólogo puede solicitar autorización para realizar el estudio con transductor vaginal para obtener una mejor imagen.

Los criterios propuestos para establecer diagnóstico en tomografía computarizada (TC) o resonancia

magnética (RM) incluyen las várices pélvicas definidas como venas dilatadas de más de 4 mm de diámetro que se refuerzan al administrar contraste y son adyacentes a los anexos y venas ováricas dilatadas (> 8 mm de diámetro). La inversión del flujo en las venas ováricas es sugerida por la presencia de llenado venoso ovárico durante la fase arterial de la TC de detectores múltiples (TCDM).⁷

La laparoscopia como herramienta diagnóstica tiene limitaciones sustanciales. Aparte de ser un procedimiento altamente invasivo, puede subestimar o no detectar várices ováricas o pélvicas debido a que debe realizarse con la paciente en decúbito o con muy poca inclinación y además la técnica habitualmente requiere la creación de neumoperitoneo por medio de la insuflación de CO₂, lo cual al incrementar la presión intraabdominal ocasiona un efecto compresivo en las venas ováricas y pélvicas, disminuyendo su diámetro y por consiguiente su dilatación.⁹ Se sugiere que al emplearse esta modalidad diagnóstica el cirujano debe dirigir especial atención a los plexos venosos investigados al momento en que se libere la presión del neumoperitoneo para tratar de demostrar la dilatación de los mismos.² Esta maniobra disminuye considerablemente el tiempo de ventana visual, ya que al disminuir el neumoperitoneo el domo abdominal cae rápidamente sobre la cámara.

El estándar de oro en el diagnóstico del SCP es la venografía selectiva de las venas ováricas e ilíacas internas. Éste es un procedimiento que debe estar justificado con base en la sospecha clínica y la documentación de venas dilatadas en el retroperitoneo y/o la pelvis al realizar ultrasonido Doppler, angiografía en fase venosa o resonancia magnética. Las pacientes deben ser también evaluadas respecto a su estado hemostático y función renal. Es de particular relevancia el uso de técnicas de sustracción digital a fin de lograr imágenes satisfactorias con la menor cantidad de material de contraste. Durante el desarrollo de la venografía y ya confirmado el diagnóstico es posible realizar en un mismo tiempo el procedimiento terapéutico.^{5,9} La obliteración de las venas ováricas y pélvicas es una alternativa de mínima invasión, altamente confiable y orientada al manejo etiológico del SCP.^{3,6,12}

El abordaje terapéutico alternativo del SCP es variado. Se reporta la utilización de supresión hormonal, escleroterapia local para várices vulvares, histerectomía, resección de venas ováricas y pélvicas y recientemente las técnicas de obliteración endovascular. Se menciona además que las pacientes con dolor pélvico crónico presentan frecuentemente alteraciones psicosociales y deben ser sometidas a consejo psiquiátrico.^{2,12}

La asociación entre SCP y la insuficiencia venosa está ampliamente documentada y toda paciente que acuda a la consulta vascular debe ser interrogada en relación con síntomas o signos que sugieran la presencia de este síndrome. En nuestra aún escasa experiencia el resultado de la obliteración endovascular de las venas ováricas ha sido altamente exitoso y gratificante. Las pacientes tratadas han referido un alto grado de satisfacción. Ofrece una alternativa de mínima invasión altamente confiable para aquellas pacientes que desean preservar su útero, evitando así el riesgo quirúrgico de una histerectomía. Desde luego es un procedimiento invasivo y cada paciente debe ser valorada en relación con su función renal e historia hemostática antes del procedimiento.

REFERENCIAS

- Hobbs JT. The pelvic congestion syndrome. *Br J Hosp Med* 1990; 43: 200-6.
- Lentz Gretchen M. Primary and Secondary Dysmenorrhea, Premenstrual Syndrome, and Premenstrual Dysphoric Disorder: Etiology, Diagnosis, Management. In: *Lentz Comprehensive Gynecology*, 6th. ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.; 2012, p. 791-803.
- Maleux G, Stockx L, Wilms G, Marchal G. Ovarian Vein Embolization for the Treatment of Pelvic Congestion Syndrome: Long term technical and clinical results. *JVIR* 2000; 11: 859-65.
- Beck RP. The pelvic congestion syndrome. *Can Fam Physician May* 1969; 46-50.
- Ignacio EA, Dua R, Sarin S, Harper A, et al. Pelvic congestion syndrome: Diagnosis and treatment. *Sem Interv Rad* 2008; 25(4): 361-8.
- Hyun SK, Amit DM, Peter CR, et al. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: Long term results. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 289-97.
- Karaosmanoglu D, Karcaaltincaba M, Karcaaltincaba D, et al. MDCT of the ovarian vein: Normal anatomy and pathology. *AJR* 192, January 2009; 295-9.
- Park SJ, Lim JW, Ko YT, et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *AJR* 2004; 182: 683-8.
- Venbrux AC, Chang AH, KIM HS, et al. Pelvic congestion syndrome (Pelvic Venous Incompetence): Impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 171-8.
- Gültasli NZ, Kurt A, Ipek A, et al. The relation between pelvic varicose veins, chronic pelvic pain and lower extremity venous insufficiency in women. *Diag Interv Radiol* 2006; 12: 34-8.
- Lasry JL. Pelvi-renal venous insufficiency and varicose veins of the lower limbs: duplex Doppler diagnosis and endoluminal treatment in thirty females. *J Mal Vasc* 2007; 32(1): 23-31.
- Min-Hyung C, Chup-Yeop C. Comparison treatments for pelvic congestion syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2003; 201: 131-8.

Correspondencia:
 Dr. Óscar Villegas-Cabello
 Av. La Clínica, Núm. 2520, M-5
 Col. Doctores
 C.P. 64710, Monterrey, N.L.
 Tel.: (81) 8347-4833, (81) 8346-8111

Caso clínico

Aneurisma del arco aórtico roto. Reemplazo total del arco aórtico con cirugía híbrida sin esternotomía

Dr. Raúl A. Álvarez Tostado,* Dr. Amado Rafael Gutiérrez-Carreño,*
Dr. René Iván Lizola-Margolis,* Dra. Adriana Liceaga-Fuentes,**
Dr. Bernardo Méndez-Guerrero,*** Dr. José Manuel Portela-Ortiz****

RESUMEN

Paciente masculino de 58 años con aneurisma de aorta torácica roto en estado de choque. Sin esternotomía se efectúa exclusión del aneurisma aórtico con endoprótesis arteriales y con injertos extra-anatómicos se revascularizan los troncos supra-aórticos. Se presenta el caso como una alternativa en este tipo de urgencias graves.

Palabras clave: Aneurisma de aorta torácica roto, cirugía vascular híbrida, endoprótesis, reemplazo total del arco aórtico. Manejo endovascular.

ABSTRACT

This is a 58 year old male patient with a ruptured thoracic aortic aneurysm in shock. Aneurysm exclusion was performed without sternotomy. Hybrid vascular procedure was performed with endovascular aortic Stent grafts and an extra-anatomical bypass for the supra-aortic trunks. We share this report as an alternative in this kind of serious emergency.

Key words: *Ruptured thoracic aortic aneurysm, hybrid vascular surgery, endoprosthesis, Stent graft, debranching of the aortic arch. Endovascular treatment.*

“No hay enfermedad más devastadora que el aneurisma de la aorta.” Como lo dijo Sir William Osler en el siglo XIX, parafraseado en 2005: “No hay enfermedad más devastadora que el aneurisma del arco aórtico”, en la conferencia *¿Hay algo más difícil que el arco aórtico?* Por el grupo de Edward Dietrich y J. Rodríguez-López en el *International Congress XVIII Endovascular Interventions en Phoenix, Arizona, USA*, y cuando el aneurisma de aorta torácica está roto se convierte en todo un reto médico-quirúrgico. Se presenta el caso de un paciente con esta patología en estado de choque que requirió atención como urgencia “urgente”.

CASO CLÍNICO

El 8 de agosto 2008 se atendió a paciente masculino de 58 años en el Hospital Ángeles Pedregal (HAP, México, D.F.), con dolor torácico intenso (al principio se consideró isquemia miocárdica). En la Rx de tórax (*Figura 1*) con ensanchamiento del mediastino y derrame pleural izquierdo. La TAC con reconstrucción espiral (*Figura 2*) permitió elaborar el diagnóstico de aneurisma roto de 11 cm de diámetro de la porción transversa (arco) de la aorta torácica que involucra la carótida primitiva y la subclavia izquierda. Sin cuello proximal pues emergía a 8 mm el tronco arterial braquiocefálico, comprometiendo las zonas 1, 2 y 3 del arco aórtico (*Figura 3*). Además, el paciente presentó choque hipovolémico e inestabilidad hemodinámica. En este caso, la primera opción era el procedimiento clásico con

* Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular.

** Asociación Mexicana Cirugía General.

*** Colegio Mexicano de Anestesiología.

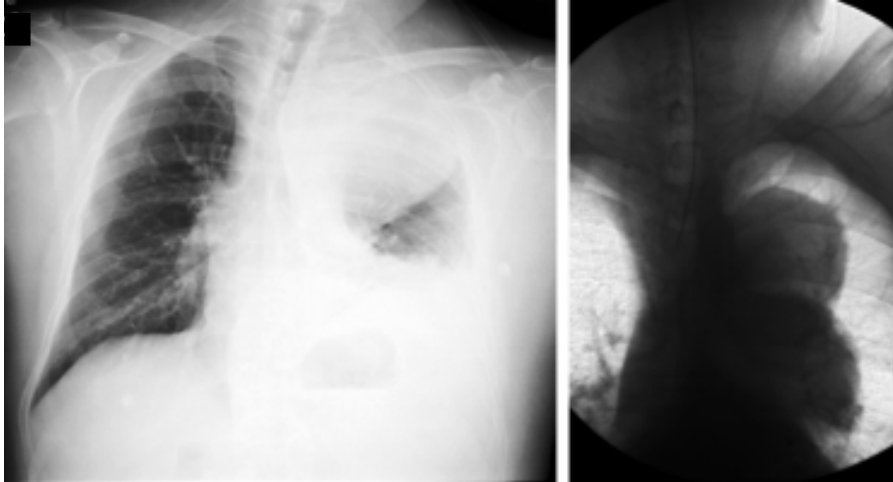


Figura 1. Rx de tórax. Aneurisma aorta torácica.



Figura 2. AngioTAC. Aneurisma arco aórtico roto.

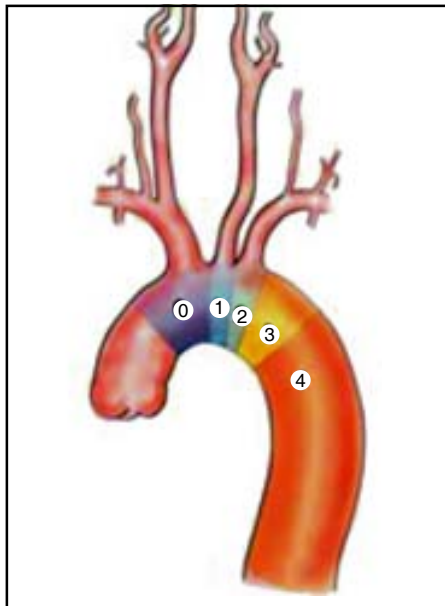


Figura 3. Zonas de la aorta torácica ascendente, arco y descendente.

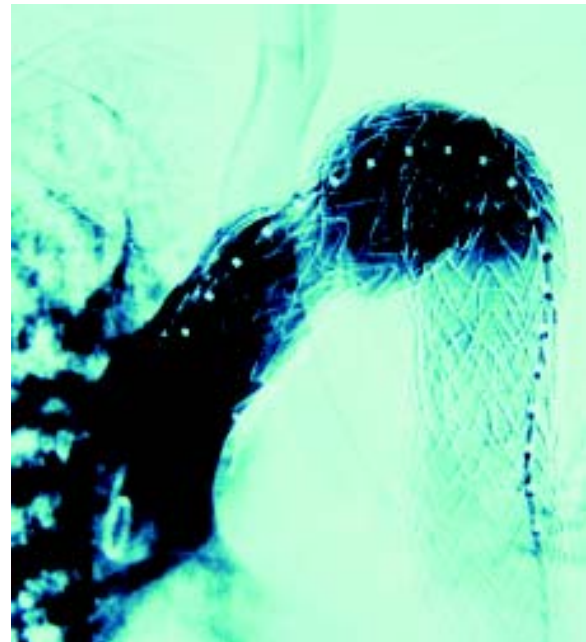


Figura 4. Exclusión total del arco aórtico con endoprótesis.

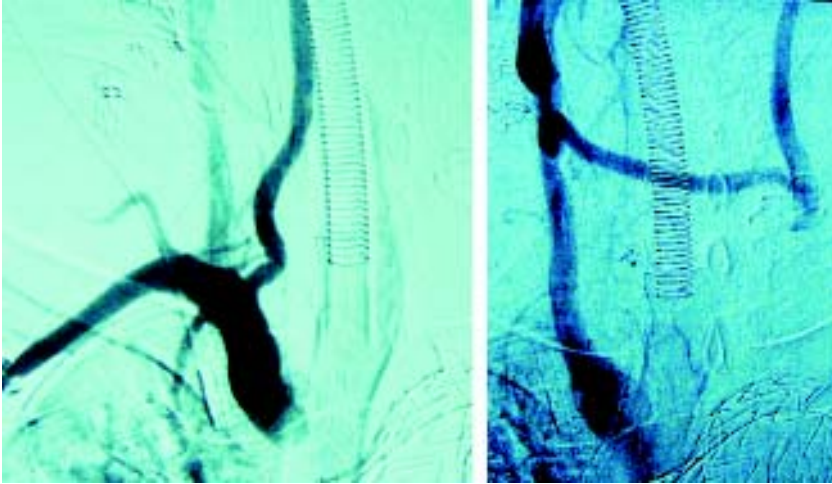


Figura 5. Angiografía de control. Revascularización troncos supra-aórticos. **A.** Subclavia y vertebral derecha (el flujo de origen es el injerto fémoro-subclavio). **B.** Carótida derecha, puente intercarotídeo y carótida izquierda.



Figura 6. Rx tórax con tubo pleural en el postoperatorio.

esternotomía donde se debían ocluir los tres troncos supraaórticos con endoprótesis y simultáneamente revascularizar los vasos cerebrales.

Bajo anestesia general sin esternotomía se efectuaron cinco incisiones quirúrgicas, una en cada ingle, una en cada cara lateral del cuello y una subclavicular derecha. Se colocó injerto vascular anillado (Gore) fémoro-subclavio derecho de 8 mm y carótido-carotídeo de 6 mm (derecha a izquierda) y la cirugía endovascular con dos endoprótesis Gore TAG en aorta torácica. Se efectuaron controles angiográficos que demostraron la exclusión total del arco aórtico (*Figura 4*) con las endoprótesis la permeabilidad y funcionalidad de la revascularización hacia los vasos cerebrales (*Figura 5*). Se efectuó drenaje de 2,000 mL de sangre del hemitórax izquierdo (*Figura 6*).

En el postoperatorio se corroboró integridad circulatoria y neurológica. Se observó la exclusión

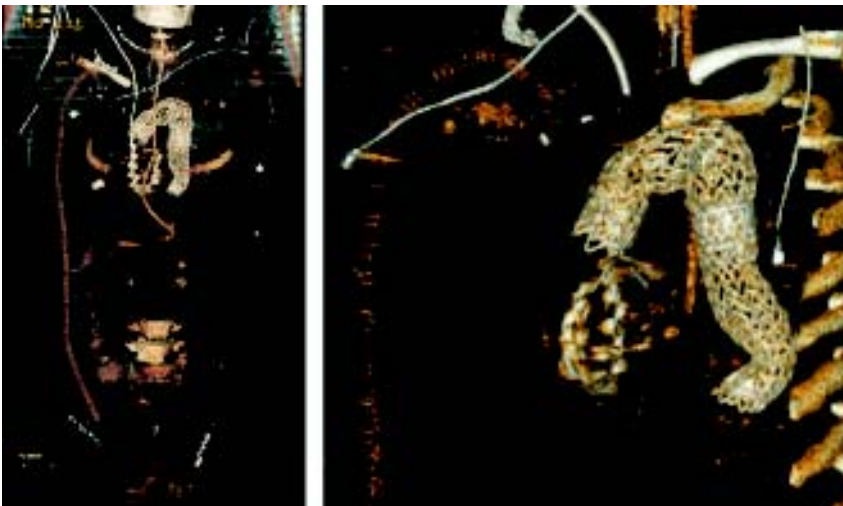


Figura 7. TAC. Postoperatorio cirugía del reemplazo total del arco aórtico con injerto fémoro-subclavio derecho. Puente intercarotídeo y endoprótesis en el arco aórtico.

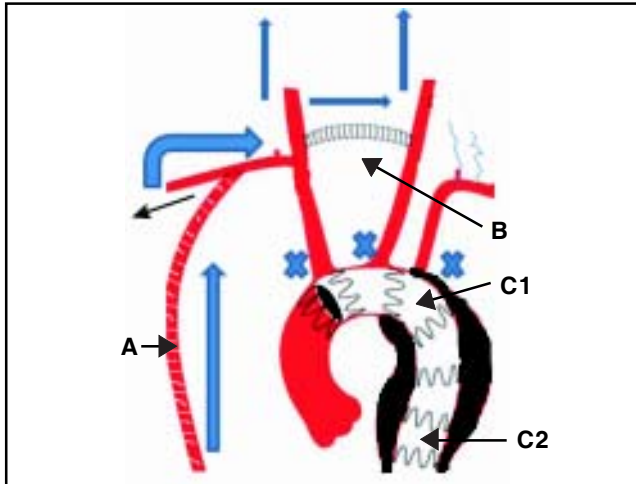


Figura 8. Esquema la cirugía vascular híbrida. **A.** Injerto fémoro-subclavio derecho. **B.** Injerto carótido-carotídeo de derecha a izquierda. **C1 y C2.** Endoprótesis vasculares. **X.** Oclusión de troncos Supra-aórticos por las endoprótesis.

del aneurisma y se demostró la revascularización de los troncos supra-aórticos con la tomografía axial computarizada (*Figura 7*). Permaneció cinco días en Terapia Intensiva del HAP y luego se trasladó a otra unidad por razones no médicas. Falleció días después por falla pulmonar mixta. Sin resultados a mediano y a largo plazo, pero es factible la realización de este tipo de cirugía híbrida.

DISCUSIÓN

Como en cualquier decisión se debe valorar el costo-beneficio, sobretodo cuando se toma “a la velocidad del rayo”. En este paciente en estado crítico el manejo quirúrgico (para controlar el sangrado y excluir el aneurisma del arco aórtico) requería ocluir los tres troncos supra-aórticos y simultáneamente revascularizarlos, siendo de muy alto riesgo. La primera opción era el abordaje quirúrgico mediante esternotomía y toracotomía, efectuar la cirugía tradicional con la morbilidad conocida o plantear alternativas. En algún momento se consideró la cirugía híbrida con las prótesis de expansión tipo *chimney* para mantener permeable la subclavía y las carótidas, pero las expectativas se cumplirían (con todo el riesgo implicado) abriendo el tórax con injerto de la aorta ascendente (pinzamiento parcial de la aorta) a los troncos supra-aórticos asociado a la cirugía endovascular. Por la localización del aneurisma y además roto hacia el hemitórax izquierdo no iba a ser fácil el control del sangrado, así que se tomó la alternativa de la cirugía de mínima invasión para llevar sangre a los troncos supra-aórticos por vía

extra-anatómica, además de sellar y excluir el aneurisma de la aorta torácica.

A continuación se hace una pausa desde el enfoque académico y se revisará algo de la historia de la cirugía vascular, enfatizando en los procedimientos extra-anatómicos.

En la década de los 60s Freeman inició los procedimientos extra-anatómicos vasculares con el fin de disminuir los riesgos quirúrgicos o en casos donde está específicamente indicado el procedimiento. Primero fue el fémoro-femoral,¹ luego el ilio-femoral (McCaughan),² enseguida el subclavio femoral (Lewis),³ junto con el axilo-femoral (Blaisdell).⁴ El carótido-carotídeo (Warren),⁵ el subclavio-carotídeo (Dietrich),⁶ axilo-axilar (Moore)⁷ hasta llegar al fémoro-axilar (Sproul)⁸ en 1971.

Con estos antecedentes de grandes cirujanos, entre ellos James D. Hardy⁹⁻¹² y el ingenio de otros, Criado¹³ publicó el manejo extra-anatómico del síndrome del arco aórtico en 1982. Múltiples experiencias se necesitaron para demostrar la seguridad de los procedimientos extra-anatómicos¹⁴⁻²⁰ y corroborarlos en otra publicación (2002).²¹

En el caso reportado²² –tan difícil desde cualquier punto de vista– se tiene que contar con toda la infraestructura hospitalaria moderna para que los cirujanos –capital humano– realicen este tipo de cirugía. En el paciente tratado en estado crítico, por la urgencia real, se consideró lo señalado por Criado:²³ “*en aquellos pacientes que no puedan tolerar esta cirugía o que tengan impedimentos anatómicos, deberá ser considerada una revascularización total extra-torácica de los troncos supra-aórticos tomando como fuente del flujo sanguíneo la arteria femoral derecha*”, y así se hizo, con algunas variantes como se ejemplifica en el esquema de la cirugía híbrida (*Figura 8*). Esta alternativa podría servir como puente para llevar a cabo una corrección vascular definitiva ante la gravedad clínica de los pacientes, cuyo resultado se refleja en la elevada mortalidad aun en el perioperatorio, como ocurrió en este caso.

Otra alternativa aún más rápida sería el abordaje de ambas arterias femorales; por la del lado derecho su canulación y enviar la sangre a un tubo de silastic en Y (con punción percutánea) hacia ambas arterias carótidas para asegurar la perfusión cerebral. Por la femoral izquierda introducir las endoprótesis para excluir el aneurisma roto y controlar el sangrado. Una vez estabilizado hemodinámicamente el paciente se procede a la esternotomía y a la derivación de la aorta ascendente hacia los troncos supra-aórticos. Sin embargo, habrá casos especiales en que se decida el manejo extra-anatómico, como el referido en el presente reporte.

Este campo de la cirugía evoluciona²⁴⁻²⁶ y cada vez hay más experiencia documentada en los libros como el *Endovascular and Hybrid Management of the Thoracic Aorta* (Dietrich y cols). *Manual of Thoracic Endoaortic Surgery* (Jacques Kpodonu). *Advanced Endovascular Therapy of Aortic Disease* (Alan B. Lumsden y cols.), entre otros, y el que comparte Julio Rodríguez-López y cols.²⁷ en su artículo publicado en 2012 con toda la amplia experiencia que tienen en el manejo quirúrgico híbrido de las lesiones del arco aórtico.

Con la implantación percutánea de la válvula aórtica (de Edwards Sapien y CoreValve), en casos muy seleccionados, se abre un nuevo panorama para la reconstrucción total de la aorta: desde su origen hasta las ilíacas y femorales con la cirugía híbrida. La controversia existirá siempre, pero con estos logros se debe creer que lo mejor está por venir. Se tienen que documentar los resultados a mediano y a largo plazo para obtener las conclusiones con objetividad y seguir aprendiendo.

Estos avances son un tributo a los Doctores De Bakey, Cooley, Crawford, Dietrich y otros al hacer cirugías prohibitivas (desde los 50s y 60s, siglo XX), y al desarrollo de las técnicas quirúrgicas contemporáneas de la cirugía cardíaca y vascular. Así demostraron estos pioneros quirúrgicos que “*El que no se hubiera hecho este tipo de cirugías previamente no quería decir que no se pudieran hacer*”.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de Enfermería y médicos de la Sala de Hemodinamia y de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

REFERENCIAS

1. Feeman NE, Leeds FH. Operation on large arteries. Application of recent advances. The first femoral-femoral crossover graft. *Cal Med* 1952; 77: 229.
2. McCaughan J Jr., Kahn SF. Crossover graft for unilateral occlusive disease of the iliofemoral arteries. *Ann Surg* 1960; 151: 26.
3. Lewis CD. A subclavian artery as the means of blood-supply to the lower half of the body. *Brit J Surg* 1961; 48: 574.
4. Blaisdell FW, Hall AD. Axillary-femoral artery bypass for lower extremity ischaemia. *Surgery* 1963; 54: 563.
5. Warren WD, Fomon JJ. Rerouting arterial flow to relieve ischemia: femoro-femoral, axillary femoral and carotid-carotid artery bypasses. *Ann Surg* 1966; 163 (1): 131-6.
6. Dietrich EB, Garrett HE, Ameriso J, Crawford ES, El-Bayar M, DeBakey E. Occlusive disease of the common carotid and subclavian arteries treated by carotid-subclavian bypass—analysis of 125 cases. *Am J Surg* 1967; 114: 800-8.
7. Moore WS, Malone JM, Goldstone J. Extrathoracic repair of branch occlusions of the aortic arch. *Am J Surg* 1976; 132(2): 249-57.
8. Sproul G. Femoral-axillary bypass for cerebral vascular insufficiency. *Arch Surg* 1971; 103(6): 746-7.
9. Stephens Moseley H, Porter JM. Femoral-axillary artery bypass for arm ischemia. *Arch Surg* 1973; 106(3): 347-8.
10. Holleman JH Jr, Hardy JD, Williamson JW, Raju S, Neely WA. Arterial surgery for arm ischemia. A survey of 136 patients. *Ann Surg* 1980; 191(6): 727-36.
11. Manart FD, Kempczinski RF. The carotid-carotid bypass graft. *Arch Surg* 1980; 115(5): 669-71.
12. Machleder HI, Hassan PW, Kearny J. Femoral axillary bypass: an alternative approach to occlusive disease of the aortic arch vessels in high-risk patients. *Vasc Endovasc Surg* 1981; 15: 297-302.
13. Criado FJ. Extrathoracic management of aortic arch syndrome. *Br J Surg* 1982; 69(Suppl.): S45-S51.
14. Ward RE, Holcroft JW, Conti S, Blaisdell FW. New concepts in the use of axillofemoral bypass grafts. *Arch Surg* 1983; 118: 573-5.
15. Moore WS. Extra-anatomic bypass for revascularization of occlusive lesions involving the branches of the aortic arch. *J Vasc Surg* 1985; 2: 230-2.
16. Chang JB. Extracranial revascularization. In: Chang JB (ed.). *Vascular surgery*. 1st. ed. New York: SP Medical & Scientific Books; 1985.
17. Salam TA, Smith III RB, Lumsden AB. Extrathoracic bypass procedures for proximal common carotid artery lesions. *Am J Surg* 1993; 166: 163-7.
18. Berguer R, Gonzalez JA. Revascularization by the retropharyngeal route for extensive disease of the extracranial arteries. *J Vasc Surg* 1994; 19(2): 217-24.
19. Abou-Zamzam AM, Moneta GL, Edwards JM, et al. Extrathoracic arterial grafts performed for carotid artery occlusive disease not amenable to endarterectomy. *Arch Surg* 1999; 134: 952-7.
20. Seelig MH, Seelig SK, Oldenburg WA. Carotid-carotid bypass: an excellent procedure for the treatment of complex extracranial carotid artery disease: case reports. *Vasc Endovasc Surg* 2000; 34: 607-12.
21. Criado FJ, Barnatan MF, Rizk Y, Clark NS, Wang CF. Technical strategies to expand Stent-Graft applicability in the aortic arch and proximal descending thoracic aorta. *J Endovascular Therapy* 2002; 9(Suppl. II): II32-II38.
22. Gutiérrez-Carreño AR. Nueva estrategia quirúrgica. Su solución, un reto. Reemplazo total del arco aórtico con cirugía híbrida (Cirugía vascular y terapia vascular). Sin abrir el tórax. *Rev Mex Angiol* 2008; 36(4): 116-8.
23. Criado FJ, Abul-Khoudoud OR, Damer GS, et al. Endovascular repair of the thoracic aorta: lessons learned. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 857-63.
24. Yoshida RA, Kolvenbach R, Yoshida WB, Wassijew S, Schwierz E, Lin F. Total endovascular debranching of the aortic arch. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42(5): 627-30.
25. Czernya M, Ilerb BP, Borgerb MA, Schmidt A, Mohrb FW, Grabenwo M. Hybrid debranching technique for aortic arch replacement. *Multimedia Manual Cardio-Thoracic Surgery* 2011; 824. Doi:10.1510/mmcts.2011.005108.
26. Ramlawi B, Reardon MJ. Aortic arch debranching: advanced and hybrid techniques. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2011; 7(3): 43-7.
27. Vallejo N, Rodríguez-López JA, Heidari P, Wheatley G, Caparrelli D, Ramaiah V, Dietrich EB. Hybrid repair of thoracic aortic lesions for zone 0 and 1 in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2012; 55(2): 318-25.

Correspondencia:

Dr. Amado Rafael Gutiérrez-Carreño
Torre Ángeles
Camino a Santa Teresa 1055-845
Col. Héroes de Padierna
Deleg. Magdalena Contreras
C.P. 10700, México, D.F.
Tel.: (55) 5652-2737, 5652-0869
Correo electrónico:
algu_tier@yahoo.com.mx