

Nuevo modelo microquirúrgico para el estudio de la respuesta morfológica adaptativa de injertos venosos

Alejandro Quiroga-Garza,* Miriam Delgado-Brito,* Juan José Bazaldúa-Cruz,* Eliud Villarreal-Silva,* Sergio E. Velázquez-Gauna,* Rodrigo E. Elizondo-Omaña,* Santos Guzmán-López*

* Departamento de Anatomía Humana, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

New microsurgical model for the study of the morphologic adaptive response of venous grafts

ABSTRACT

Introduction. Animal models have been developed for the study of the intimal hyperplasia, a common cause of venous graft stenosis. **Objective.** To establish a venous graft animal model for the study of the morphologic adaptive response to the arterial circulation. **Material and methods.** A venous graft was placed in the arterial circulation of the caudal extremity from Wistar rats. In order to develop the model, it was carried out a morphologic study of the caudal extremity blood vessels. Three possible sites were evaluated for the obtaining of the venous graft. **Results.** Graft permeability and viability were observed only in one segment, between the muscular branches and the origin of the saphenous vein. The portion of vein that was obtained from one extremity, was placed in the arterial circulation of the opposite extremity. **Conclusions.** A venous graft animal model was established, using a femoral vein segment, between the muscular branches and the origin of the saphenous vein, placing it in the homonyme artery of the opposite extremity.

Key words. Venous graft. Animal model. Vascular microsurgery. Intimal hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

Los modelos animales de experimentación han sido muy utilizados en diversas áreas de la investigación biomédica, ya sea para el estudio de enfermedades y/o de sus posibles tratamientos (médicos o quirúrgicos).¹⁻³ Así, por ejemplo, se cuenta con modelos que simulan enfermedades como: esofagitis con reflujo,⁴ osteoporosis,⁵⁻⁶

RESUMEN

Introducción. Se han desarrollado modelos animales para el estudio de la hiperplasia de la túnica íntima, una causa de la estenosis que sufren los injertos venosos. **Objetivo.** Establecer un modelo animal de injerto venoso para el estudio de la respuesta morfológica adaptativa a la circulación arterial. **Material y métodos.** El estudio se realizó en los Laboratorios de Microcirugía e Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se realizó un modelo animal de injerto venoso colocado en la circulación arterial. Para desarrollar el modelo se realizó un estudio morfológico de los vasos sanguíneos de la extremidad caudal de la rata Wistar. Se evaluaron tres posibles sitios para la obtención del injerto venoso. **Resultados.** Se observó permeabilidad y viabilidad del injerto sólo en un segmento comprendido entre los ramos musculares y el origen de la vena safena. El segmento venoso obtenido fue colocado en la circulación arterial de la extremidad caudal opuesta al lugar donde se obtuvo el injerto. **Conclusiones.** Se estableció un modelo animal de injerto venoso utilizando el segmento de la vena femoral, comprendido entre los ramos musculares y el origen de la vena safena, se colocó en la arteria homónima del lado opuesto.

Palabras clave. Injerto venoso. Modelo murino. Microcirugía vascular. Hiperplasia de la túnica íntima.

daño hepático,⁷ obesidad inducida⁸⁻⁹ y cáncer.¹⁰⁻¹¹ Otros modelos se usan para evaluar intoxicaciones por fármacos,¹²⁻¹³ toxinas y metales pesados.¹⁴⁻¹⁵ Algunos de los modelos quirúrgicos se han utilizado para evaluar la isquemia cerebral, ya sea transitoria o permanente,¹⁶⁻¹⁷ y la respuesta adaptativa de los injertos vasculares como ocurre en la cirugía de derivación miocárdica,¹⁷⁻³² entre otros.

En la actualidad, existen diversos modelos animales en cirugía vascular que estudian la respuesta al empleo de diversos materiales y técnicas de sutura.³³⁻³⁴ En un estudio realizado por Elizondo-Omaña, *et al.*,³³ se reportó que no existen diferencias significativas al utilizar polidioxanona o polipropileno en arteria muscular, elástica y vena. En la investigación realizada por Hifny, *et al.* (2007),³⁴ se evaluó la histopatología de anastomosis microvasculares término-terminales arteriales (arteria femoral) al utilizar diferentes técnicas de sutura (simple interrumpida, continua, en manga) en ratas de la cepa Sprague-Dawley. Reportaron cambios importantes al emplear uno u otro tipo de técnica de sutura y concluyeron que la técnica de sutura simple interrumpida fue la que obtuvo mejor permeabilidad para anastomosis vasculares con un diámetro inferior a 1 mm.³⁴

Existen otros modelos animales para el estudio de los injertos venosos¹⁷⁻³² que tratan de simular la respuesta de los injertos vasculares humanos y que son de importancia para dilucidar las causas de la oclusión que éstos sufren con el paso del tiempo. El modelo desarrollado por Zou, *et al.* (1998)²⁷ consistió en el empleo de ratones transgénicos de la cepa C57BL/6J susceptibles para desarrollar aterosclerosis, en los que se realizó un injerto de vena yugular externa en la arteria carótida común. Los segmentos venosos injertados fueron obtenidos y analizados en las semanas 1, 2, 4, 8 y 16. Se reportó reducción del diámetro luminal de la vena anastomosada debido a la formación de hiperplasia de la túnica íntima. En las primeras semanas se observó pérdida de células musculares lisas y, posteriormente, su proliferación. Este modelo reprodujo algunas características de los injertos venosos con aterosclerosis del humano.²⁷

El modelo realizado por Kwei, *et al.* (2004),³⁰ en ratones de la cepa C57BL/6J, consistió en una anastomosis entre la vena yugular externa y la arteria carótida común con el propósito de analizar los cambios morfológicos de la vena en diferentes tiempos (días 1, 3 y 7). En su reporte demostraron la preservación del endotelio y la formación de múltiples capas concéntricas de células musculares, con la consecuente disminución del diámetro luminal.³⁰

Otro modelo consiste en anastomosar una rama de la vena yugular externa en la arteria femoral en ratones de la cepa C57BL/6J y Rosa26.³⁵ Los ratones de la cepa C57BL/6J expresan, constitutivamente, un gen reportero de β -galactosidasa en todas las células. Una rama de la vena yugular externa del ratón de la cepa Rosa26 fue injertada en la arteria femoral del ratón Wild-type y viceversa (de Wild-type

a Rosa26). Se obtuvieron las muestras a los cinco, diez y 30 días; posteriormente fueron evaluadas. Reportaron un engrosamiento de la túnica íntima cercana a la oclusión en la porción proximal y distal del injerto, en comparación con la porción media donde no fue tan notorio. El engrosamiento de la túnica íntima fue mayor al compararlo con otros modelos murinos.³⁵

OBJETIVO

Establecer un modelo de injerto venoso en ratas de la cepa Wistar para el estudio de la respuesta morfológica adaptativa de estos injertos expuestos a la circulación arterial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo para desarrollar un modelo murino para el estudio de la respuesta adaptativa de los injertos venosos en la circulación arterial (Figura 1). La experimentación se realizó en los Laboratorios de Microcirugía e Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Ratas

Se desarrolló un nuevo modelo de injerto venoso autólogo en ratas Wistar de entre 250 y 400 g de peso. Se utilizó un segmento de la vena femoral del miembro caudal para ser injertado en la arteria femoral del lado opuesto. Se realizó un estudio anatómico de la circulación en los miembros caudales de la rata Wistar, pruebas de permeabilidad del injerto venoso y la evaluación morfológica del injerto en los días 1, 3, 7, 14 y 21. Las muestras utilizadas como control fueron obtenidas del segmento venoso correspondiente, pero del lado opuesto a donde se obtuvo el injerto. Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo con los protocolos aprobados por el Comité Institucional para el Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio.

Estudio anatómico de la circulación arterial y venosa

Se realizó un estudio anatómico para la selección del segmento venoso que se utilizaría como injerto. El estudio consistió en tres etapas distintas de identificación, en las que se practicó disección de la vasculatura en el miembro caudal de la rata Wistar

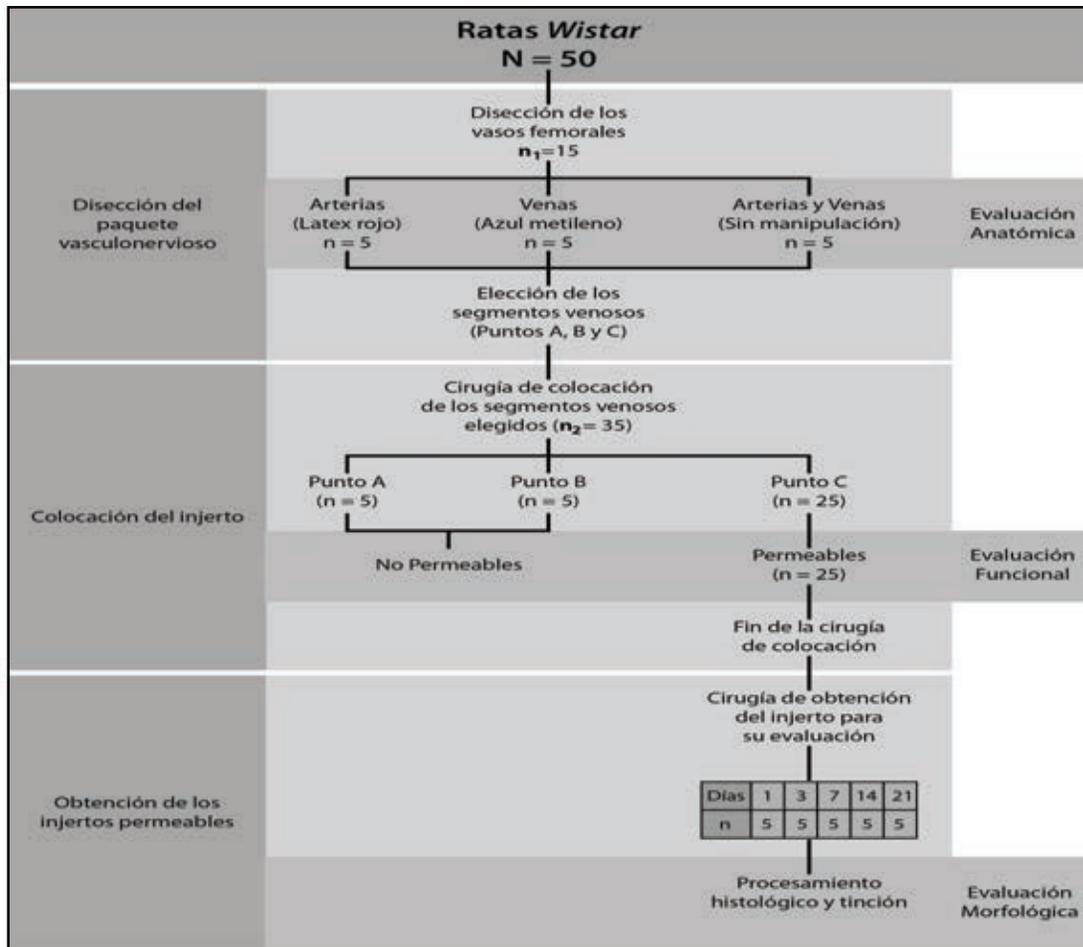


Figura 1. Estrategia general del estudio. Las muestras control fueron obtenidas del segmento venoso correspondiente al lado opuesto al utilizado como injerto.

bajo microscopio quirúrgico Karl Zeiss a 0.6x y 2.0x aumentos y se observó el diámetro externo de los vasos.

En la primera etapa se estudió la distribución arterial, para lo cual se inyectó látex vascular rojo (red latex® Wards) en la aorta abdominal de cinco ratas Wistar y, posteriormente, se disecó bajo microscopio para observar las ramas arteriales con mayor facilidad. En la segunda etapa se inyectó azul de metileno en cinco ratas para identificar y observar la distribución venosa. La tercera etapa consistió en la visualización (sin tinción) de la trama vascular completa (arterias y venas) del miembro caudal de cinco ratas Wistar.

Después de una disección minuciosa de la vasculatura del miembro inferior de la rata Wistar, se determinó la suficiencia de la circulación venosa para

drenar la sangre del resto del miembro caudal. Esto se realizó colocando, de forma independiente, una ligadura en cada uno de los tres puntos (A, B y C) sugeridos por el estudio anatómico con base en su distribución y calibre (Figura 2).

Cirugía de injerto venoso

Después de anestesiarse a la rata por vía intraperitoneal con ketamina (5 mg/100 g) se disecó la arteria y vena femoral de ambas regiones inguinales. Del lado izquierdo se obtuvo el segmento venoso que se utilizó como injerto en la arteria femoral del lado derecho. Una vez obtenido el segmento venoso izquierdo se colocó en un plato Petri con solución salina heparinizada. Posteriormente, se colocaron los aproximadores vasculares en la arteria

femoral derecha y se realizó una sección transversal para anastomosar el injerto venoso utilizando nylon 10-0. Al finalizar este procedimiento se realizaron las pruebas de permeabilidad (Figura 1).

Estudio de permeabilidad del injerto venoso

Durante el procedimiento quirúrgico, una vez colocado el injerto venoso, se realizó la prueba de llenado para evaluar la permeabilidad en el momento. Esta prueba consistió en pinzar la arteria femoral en la porción proximal al injerto; posteriormente, se

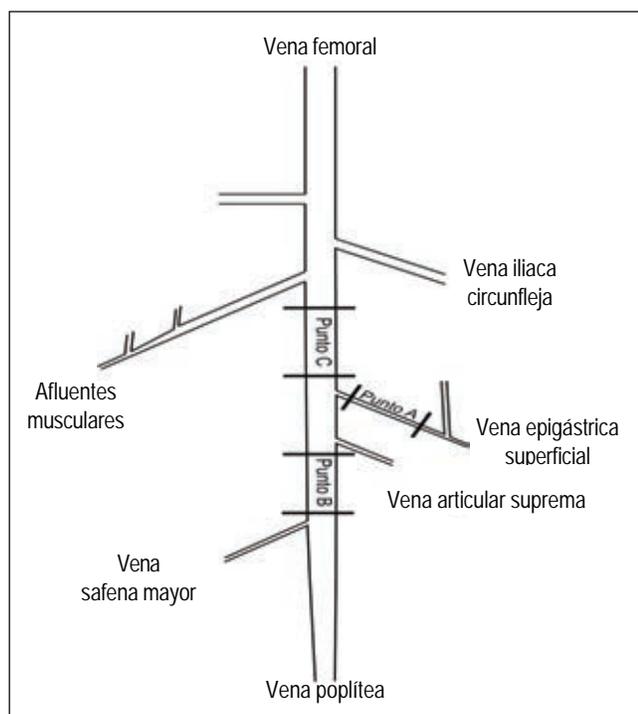


Figura 2. Segmentos venosos vasculares (puntos A, B y C) que se probaron como posibles injertos en la arteria femoral.

drenó (vació) el injerto en dirección caudal y, finalmente, se retiró el pinzamiento de la arteria y se observó el llenado y pulso del injerto (prueba positiva). Comprobada la permeabilidad del injerto concluyó la cirugía de colocación del injerto.

Evaluación morfológica

Las ratas fueron reoperadas los días 1, 3, 7, 14 y 21 (n = 5 por tiempo) y eutanizadas para la obtención del segmento venoso injertado y las muestras fijadas en formol; posteriormente, procesadas con la técnica histológica e incluidas en parafina. Los controles fueron obtenidos del segmento venoso correspondiente del lado derecho. Se realizaron cortes de 5 µm para ser teñidos con hematoxilina y eosina, y tricómico de Masson para su evaluación morfológica. Se realizaron morfometrías de las túnicas de la pared vascular.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excell®. Las variables cualitativas se representaron en tablas de frecuencias y porcentajes. Para las morfometrías y comparación con los controles se utilizó la prueba de U de Mann-Withney y se reportaron sus medias y desviaciones estándar.

RESULTADOS

Estudio anatómico de la circulación arterial y venosa

Se realizaron un total de 15 procedimientos para el estudio de la vasculatura del miembro caudal de la rata Wistar. Se realizaron cinco procedimientos por cada una de las tres técnicas del estudio anatómico (Figuras 1 y 3). Se observó que la arteria femoral es

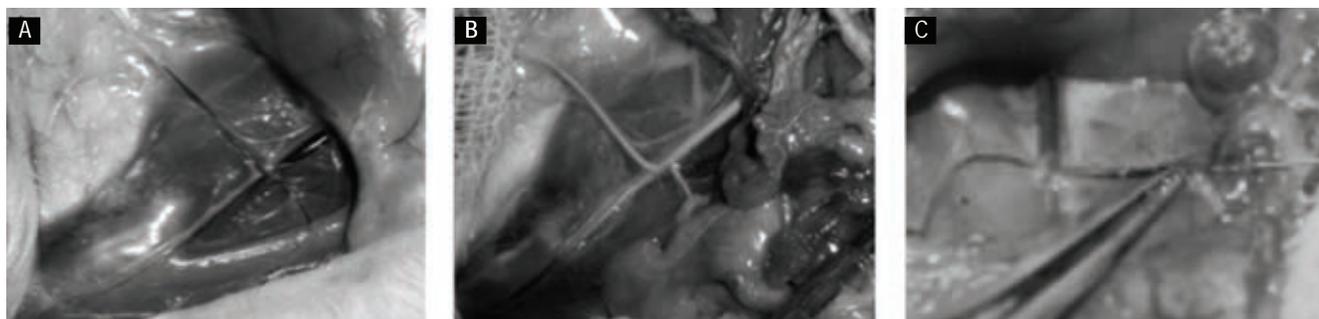


Figura 3. Técnicas utilizadas para el estudio anatómico: A. Técnica de visualización directa. B. Técnica de inyección de látex. C. Técnica de inyección de azul de metileno.

una continuación directa de la arteria iliaca externa. Un ramo importante de la primera es la arteria femoral profunda que se distribuye de forma principal en la musculatura del miembro caudal.

De la arteria femoral (propriadamente dicha) se originan las arterias: circunfleja iliaca superficial, epigástrica superficial, circunfleja femoral lateral y medial, ramos musculares que se anastomosan con otros provenientes de la femoral profunda.

El estudio anatómico de las venas sugirió que era posible utilizar:

- A. Vena circunfleja iliaca superficial.
- B. Vena femoral en un punto distal a la desembocadura de la vena circunfleja iliaca superficial.
- C. Vena femoral en un punto proximal a la vena circunfleja iliaca superficial, pero distal a la vena femoral profunda (Figura 1).

Al evaluar la suficiencia de la vasculatura venosa en el miembro caudal de la rata Wistar se demostró la existencia de flujo suficiente al ligar en A, B y C. Cuando la ligadura se colocó en cualquiera de los puntos (A, B o C) se observó flujo distal y adecuada función de la extremidad posterior a la cirugía (Figura 1).

Cirugía de injerto venoso y estudio de permeabilidad

Se realizaron diez cirugías donde se utilizaron los segmentos A (n = 5) y B (n = 5). Sin embargo, se encontró negativa la prueba de permeabilidad en todas las muestras, por lo que se decidió no continuar con estas intervenciones.

Se realizaron un total de 25 cirugías (n = 25) para la colocación del injerto venoso del punto C (vena fe-

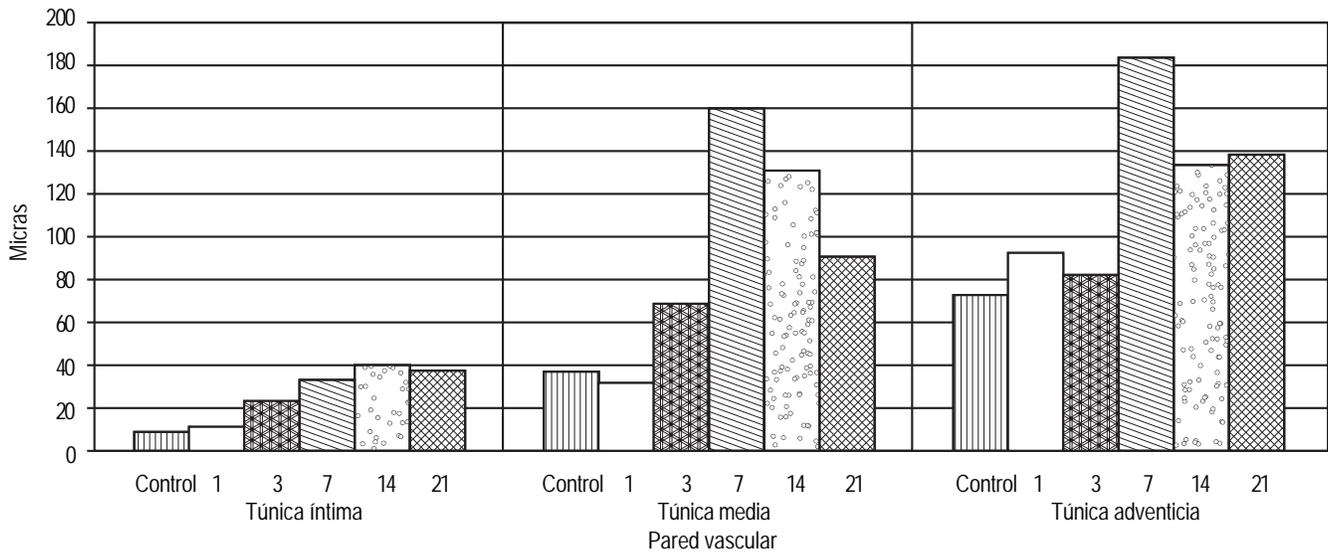


Figura 4. Comportamiento del grosor de las tunicas en diferentes tiempos. Se observa un incremento gradual y constante en la túnica íntima. En la túnica media y adventicia el grosor se incrementa con un pico en el día 7 y se observa una tendencia a la disminución en los días posteriores.

Cuadro 1. Media y desviación estándar de las morfometrías realizadas en cada túnica y grosor total de la pared del injerto venoso, de acuerdo con el tiempo en que se obtuvo la muestra después de la cirugía.

Días	T. íntima Media ± DE	T. media Media ± DE	T. adventicia Media ± DE	Grosor total Media ± DE
Control	8.90 ± 3.66	37.97 ± 4.67	73.45 ± 30.19	120.33 ± 21.86
1	10.92 ± 3.40	31.60 ± 11.30	93.02 ± 54.90	108.44 ± 77.76
3	23.75 ± 8.51*	68.73* ± 30.05	82.45* ± 38.68	174.94 ± 68.41
7	33.46 ± 11.15*	159.60* ± 114.75	184.86* ± 67.01	302.34* ± 222.11
14	39.78 ± 11.23*	131.02* ± 44.82	133.57* ± 81.93	253.64* ± 158.36
21	39.04 ± 23.78*	90.95* ± 34.58	139.45* ± 95.75	269.44* ± 129.45

* Diferencias estadísticamente significativas al compararlas con el control (p < 0.05).

moral en un punto proximal a la vena circunfleja ilíaca superficial, pero distal a la vena femoral profunda) en la arteria femoral. En tres casos (n = 3, 12%) se obtuvo una muestra de injerto que no fue posible valorar por errores técnicos. El resto de los injertos (n = 22, 88%) eran funcionales al momento de extraer la muestra en los días 1, 3, 7, 14 y 21. Al momento de terminar el procedimiento, la prueba de llenado del injerto (permeabilidad) fue positiva cuando se utilizó el segmento venoso del punto C.

Evaluación morfológica

La evaluación morfológica se realizó en las muestras obtenidas de los injertos venosos en los días 1, 3, 7, 14 y 21 (Figura 4). Las morfometrías de cada una de las túnicas y el grosor total de pared se muestran en el cuadro 1 y en la figura 4. La túnica íntima mostró crecimiento gradual y sostenido hasta alcanzar su grosor máximo en el día 14 durante el periodo de evaluación; mientras que la túnica media y adventicia tuvieron su máximo engrosamiento en el día 7; posteriormente, sufrieron una disminución, aunque no lo suficiente para alcanzar los niveles basales observados en el control.

DISCUSIÓN

Se estableció y caracterizó un modelo microquirúrgico de injerto venoso en ratas de la cepa Wistar para el estudio de la respuesta morfológica adaptativa de estos injertos expuestos a la circulación arterial. El desarrollo de este modelo es importante por su implicación para el estudio de la hiperplasia de la túnica íntima, considerada como la principal causa de estenosis en los injertos venosos y un factor importante en su fracaso, así como del posible desarrollo y evaluación de tratamientos para evitar su formación y, en última instancia, el fracaso temprano del injerto.

Existen diversos modelos animales (perros, conejos y roedores) para el estudio de la estenosis en los injertos vasculares.¹⁷⁻³² Algunos modelos murinos reproducen muchos de los aspectos presentes en la enfermedad de los injertos venosos humanos, por lo que podrían ser útiles para su estudio.²⁷ Los modelos animales de injerto venoso presentan características comunes a lo que ocurre en humanos: pérdida y proliferación de células musculares lisas en los injertos venosos, así como una respuesta inflamatoria.^{28,36} Algunas diferencias que podrían señalarse son las relacionadas a las enfermedades humanas, no presentes en el modelo murino, como

las lesiones ateroscleróticas y la predisposición a trombosis.²⁸

Además, los procedimientos quirúrgicos varían y no se ejecutan de igual modo a como ocurre en una cirugía de injerto vascular.^{27,30,35} El modelo desarrollado por Kwei (2004) consiste en una anastomosis término-lateral de la vena yugular externa con la arteria carótida común.³⁰ A diferencia de éste, el modelo propuesto por Zou (1998) realiza una anastomosis término-terminal de un segmento venoso (vena yugular externa autóloga, vena yugular heteróloga y vena cava) en la arteria carótida.²⁷

En el modelo del presente estudio se utilizó una anastomosis término-terminal de la vena femoral autóloga (injerto) en la arteria homónima de la extremidad caudal del lado opuesto al que se obtuvo el injerto. Las tres características importantes del presente modelo son: adecuado calibre, fácil acceso y manipulación del injerto, semejanza en su composición morfológica en relación con el humano.

La vena y arteria femorales presentan adecuado calibre (proporción \approx 1.5:1, respectivamente) y circulación colateral para realizar este procedimiento, lo que implica menor morbilidad y facilidad técnica que aquel realizado en los vasos carotídeos y otros vasos. La proporción del calibre entre vena femoral (punto C):arteria femoral que se utilizó en el presente estudio es adecuado, ya que –por ejemplo– en humanos el diámetro de la vena safena es una a dos veces más grande que el de la arteria coronaria.³⁷ Es bien conocido que la vena safena desarrolla hiperplasia de la túnica íntima.

Los vasos femorales se pueden disecar fácilmente bajo microscopio quirúrgico, lo que puede implicar menor manipulación que otros vasos (vena cava, arteria carótida y vena yugular) utilizados en diferentes modelos.^{27,30,35} En la actualidad, se cree que la manipulación cuidadosa (no touch) puede ayudar a prevenir el desarrollo de la hiperplasia de la túnica íntima.³

Las arterias femorales tienen una túnica media donde predominan las células musculares lisas y escasas fibras elásticas, lo cual semeja a las características de las arterias coronarias en humanos. Adicionalmente, la arteria femoral es considerada de bajo flujo, condición donde se ha demostrado un marcado desarrollo de hiperplasia de la túnica íntima.³

En el presente modelo, se encontró evidencia de la reducción del diámetro luminal secundario, principalmente, a un engrosamiento de la túnica íntima, aunque también estuvo presente en el resto de las túnicas. Se han demostrado cambios morfológicos en

todas las tunicas de la pared vascular de injertos,³⁰ aunque los encontrados en la túnica íntima son de mayor importancia clínica.²⁷

CONCLUSIONES

El modelo presentado es adecuado para el estudio de la hiperplasia de la túnica íntima observada en injertos venosos. Sin embargo, debido a la complejidad de las lesiones vasculares en humanos, se reconoce que hasta hoy no existe un modelo animal que reproduzca exactamente la patofisiología de la enfermedad de los injertos venosos autólogos. Es importante estar conscientes y siempre considerar algunas diferencias en los mecanismos entre las respuestas fisiológicas y patológicas de la vasculatura en animales y humanos.

REFERENCIAS

1. Clause BT. The Wistar Institute Archives: rats (not mice) and history. *Mendel Newsletter* 1998; 7: 2-7.
2. Sata M, Nagai R. Origin of neointimal cells in autologous vein graft. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1147-9.
3. Schachner T, Yping Z, Oberhuber A, et al. Local application of rapamycin inhibits neointimal hyperplasia in experimental vein grafts. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1580-5.
4. Asaoka D, Nagahara A, Oguro M, et al. Characteristic pathological findings and effects of ecabet sodium in rat reflux esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3480-5.
5. Brouwers JEM, Lamberst FM, Gasser JA, et al. Bone degeneration and recovery alter early and late bosphosphonate treatment of ovariectomized Wistar rats assessed by in vivo micro-computed tomography. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 202-11.
6. Hidaka S, Okamoto Y, Uchiyama S, et al. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3: 339-48.
7. Mansuroglu T, Dudas J, Elmaouhoub A, et al. Hepatoblast and mesenchymal cell-specific gene-expression in fetal rat liver and in cultured fetal rat liver cells. *Histochem Cell Biol* 2009; 132: 11-9.
8. Primeaux SE, Barnes MJ, Bray GA. Olfactory bulbectomy increases food intake and hypothalamic neuropeptide Y in obesity-prone but not obesity-resistant rats. *Behav Brain Res* 2008; 180: 190-6.
9. Cottone P, Sabino V, Nagy TR, et al. Feed microstructure in diet-induced obesity susceptible versus resistant rats: central effects of urocortin2. *J Physiol* 2007; 583: 487-504.
10. Pacharinsak C, Beitz A. Animal models of cancer Pain. *Comp Med* 2008; 58: 220-33.
11. Morrone FB, Oliveira DL, Gamermann P, et al. In vivo glioblastoma growth is reduced by apyrase activity in a rat glioma model. *BMC Cancer* 2006; 6: 226.
12. Andersen ML, Martins RCS, Elvarenga TAF, et al. Progesterone reduces erectile dysfunction in sleep-deprived spontaneously hypertensive rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 1(5): 7.
13. Vieyra-Reyes P, Mineur YS, Tunez I, et al. Antidepressant like effects of nicotine and transcranial magnetic stimulation in the olfactory bulbectomy rat model of depression. *Brain Res Bull* 2008; 77: 13-8.
14. Chang CC, Hwang JS, Chan CC, et al. Interaction effects of ultrafine carbon Black with iron and nickel on heart rate variability in spontaneously hypertensive rats. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1012-7.
15. Nelli S, Craig J, Martin W. Oxidation by trace Cu²⁺ ions underlies the ability of ascorbate to induce vascular dysfunction in the rat perfused mesentery. *Eur J Pharmacol* 2009; 614: 84-90.
16. Chang Y, Hsieh CY, Peng ZA, et al. Neuroprotective mechanisms of puerarin in middle cerebral artery occlusion-induced brain infarction in rats. *J Biomed Sci* 2009; 19(16): 9.
17. Cheng J, Alkayed NJ, Hurn PD. Deleterious effects of dihydrotestosterone on cerebral ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1553-62.
18. Garrett HE, Dennis EW, De Baakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven year follow-up. *JAMA* 1973; 223: 792-4.
19. Wei WI, Lam KH, Wong J. Use of the yarsagil aneurismal clamp for end-to-side microvascular anastomosis: an experimental study in rats. *British J Plastic Surg* 1983; 36: 363-6.
20. Dobrin PB, Littooy FN, Edean ED. Mechanical factors predisposing to intimal hyperplasia and medial thickening in autogenous vein grafts. *Surgery* 1989; 105(3): 393-400.
21. Dilley RJ, McGeachie JK, Tennant M. The role of cell proliferation and migration in the development of a neo-intimal layer in veins grafted into arteries, in rats. *Cell Tissue Res* 1992; 269(2): 281-7.
22. McGeachie JK, Tennant M. The role of cell proliferation and migration in the development of a neo-intimal layer in veins grafted into arteries, in rats. *Cell Tissue Res* 1992; 269: 281-7.
23. Gupta SK, Girinshkumar H. Lower extremity revascularization. *J Cardiovasc Surg* 1993; 34: 229-36.
24. Tennant M, McGeachie JK. Adaptive remodelling of smooth muscle in the neo-intima of vein-to-artery grafts in rats: a detailed morphometric analysis. *Anat Embryol* 1993; 187(2): 161-6.
25. Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM. The characteristics and anatomic distribution of lesions that cause reversed vein graft failure: a five year prospective study. *J Vasc Surg* 1993; 17: 195-204.
26. Davies MG, Hagen PO. Pathobiology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1994; 81: 1254-69.
27. Zou Y, Dietrich H, Hu Y, Metzler B, Wick G, Zu Q. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1998; 153: 1301-10.
28. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-31.
29. Leville CD, Osipov VO, Jean Claude JM, Seabrook GR, et al. All-trans-retinoic acid decreases cell proliferation and increases apoptosis in an animal model of vein bypass grafting. *Surgery* 2000; 128: 178-84.
30. Kwei S, Starvrakis G, Takhas M, et al. Early adaptive responses of the vascular wall during venous arterialization in mice. *Am J Pathol* 2004; 161: 81-9.
31. Wai-Man NgR. Training model for end-to-side microvascular anastomosis in rat. *Surg Pract* 2006; 10: 114-6.
32. Kudo FA, Muto A, Moloney SP, et al. Venous identity is lost but arterial identity is not gained during vein graft adaptation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1562-71.
33. Elizondo-Omaña RE. Empleo de polidioxanona, polipropileno o seda como materiales de sutura en anastomosis termino-terminal en arterias muscular, elástica o vena. Tesis doctoral. Monterrey: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León; 2008.

34. Hifny M, El-Shazly M, El-Osaily M, El-Otiefy M. Histo-pathologic spectrum in the different methods of arterial microvascular anastomoses: an experimental study in the rat femoral artery. *J Chinese Clin Med* 2007; 2(12): 661-6.
35. Cooley BC. Murine model of neointimal formation and stenosis in vein grafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1180-5.
36. Lidman D, Daniel RK. The normal Ealing process of microvascular anastomoses. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981; 15: 103-10.
37. Qingbo X, Sata M, Nagai R. Mouse models of vein grafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 185-7.

Reimpresos:

Dr. Rodrigo E. Elizondo-Omaña
Departamento de Anatomía Humana
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León
Av. Madero y Dr. Aguirre Pequeño s/n
Col. Mitras Centro,
64460, Monterrey, N.L.
Correo electrónico: rod_omana@yahoo.com

Recibido el 23 de agosto, 2010.

Aceptado el 17 de enero, 2011.