

Aneurismas intracraneales: aspectos moleculares y genéticos relacionados con su origen y desarrollo

Guerrero-Muñiz Salvador,* Zárate-Méndez Antonio Maximiano,* Pérez Razo Juan Carlos,** Chima-Galán María del Carmen,** García-Ortiz Liliana,** Gutiérrez-Salinas José***

RESUMEN

En 80% de los casos en que se presenta una hemorragia subaracnoidea espontánea, el factor etiológico es la ruptura de un aneurisma cerebral, el cual ocurre con una incidencia anual de 6 a 33 casos/100,000, presentándose con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

Actualmente se sabe que en el desarrollo de un aneurisma participan factores bioquímicos y moleculares, los cuales interactúan entre sí para dar como resultado la formación de este tipo de alteraciones vasculares. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la formación de un aneurisma se encuentran los siguientes: A) factores que alteran la arquitectura de la estructura vascular (como son las metalo-proteinasas que degradan a las moléculas estructurales como son la colágena, estromelina, etc.); y B) moléculas involucradas en los mecanismos inflamatorios locales (interleucinas y citocinas) que generan especies reactivas derivadas del oxígeno o del nitrógeno, los cuales actúan debilitando a la pared vascular.

En un intento de entender los mecanismos genéticos que intervienen en el desarrollo de los aneurismas intracraneales, se han implementado estudios moleculares que han contribuido en establecer una probable asociación entre la presencia del aneurisma y la expresión de genes que funcionan como marcadores específicos dentro de la población, lo cual sería muy útil como medida de diagnóstico temprano. En el presente trabajo, se realiza una breve revisión de los mecanismos bioquímicos, moleculares y genéticos que intervienen en la génesis y desarrollo de los aneurismas intracraneales.

Palabras clave: Hemorragia subaracnoidea espontánea, aneurisma cerebral, aneurismas intracraneales.

Intracranial aneurysms: molecular and genetic aspects related to their origin and development

ABSTRACT

In 80% of the cases of spontaneous subarachnoid hemorrhage, the etiologic factor is the break of an intracranial aneurysm which is presented with an incidence from 6 to 33 cases/100,000 annually, with greater frequency in women than in men.

At present, it is known that biochemical and molecular factors are involved in the development and formation of an aneurysm.

Some of the physiopathologic mechanisms that intervene in the formation of an aneurysm are the following: A) factors that alter the architecture of the vascular structure (such as metalloproteinases that degrade the components of vascular wall, like collagen, stromelisin, etc.), and B) molecules involved in the mechanism related to local inflammation process (interleukines, cytokines, etc.). This latter can generate oxygen or nitrogen reactive species which act weakening the vascular wall. In an attempt to understand the genetic mechanisms that intervene in the development of the intracranial aneurysms, molecular studies have contributed in establishing a probable association among the presence of the aneurysms and the expression of genes that function like specific molecular markers which would be very useful as early measures of diagnosis in the general population. In the present work, a brief revision and description of the biochemical, molecular and genetics mechanisms that intervene in the genesis and development of intracranial aneurysms is carried out.

Key words: Spontaneous subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, intracranial aneurysms.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) se define como la presencia anormal de sangre en el espacio subaracnoideo y se clasifica en traumática y espontánea. En 80% de los casos la HSA espontánea es resultado de la ruptura de un aneurisma intracraneal. Los aneurismas se definen como la presencia de un ensanchamiento o

abombamiento anormal de una porción de una arteria que se ha relacionado con la existencia de una debilidad en la pared de dicho vaso sanguíneo. Sin embargo, los procesos fisiopatológicos que dan lugar a este tipo de patología no son del todo conocidos.¹

Diversos estudios han reportado que la incidencia anual de esta patología varía de seis a 33 casos por 100,000 habitantes (dependiendo de la zona geográfica), siendo más frecuentes en mujeres de 40 a 59 años de edad en comparación a los hombres en donde dicho padecimiento es más frecuente entre los 25 y los 49 años.¹⁻⁵ En Estados Unidos se ha reportado que cerca de 28,000 pacientes al año sufren de HSA secundaria a ruptura aneurismática,³⁻⁶ sin embargo, en países en vías de desarrollo como el nues-

* Servicio de Neurocirugía.

** Laboratorio de Medicina Genómica

*** Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental.
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

tro, no se tienen cifras confiables sobre este tipo de padecimientos.

El riesgo de muerte relacionada con la ruptura de un aneurisma oscila entre 16 y 66%, dependiendo de la población estudiada. En ausencia de tratamiento, el riesgo de resangrado es del orden de 4.1% para las primeras 24 horas y de 1.5% por día durante los siguientes 13 días, alcanzando de 15 a 20% en los primeros 14 días y 50% a los seis meses, después de los seis meses el riesgo es de 3% por año.³⁻⁶

Además del resangrado las complicaciones precoces más importantes son el vasoespasmio y el desarrollo de hidrocefalia.⁶⁻⁹ Se ha reportado que 10% de los pacientes que sufren esta afección fallecen antes de llegar al hospital, 8% mueren por deterioro de la hemorragia inicial, 15 a 20% por resangrado, 7% por vasoespasmio, siendo la mortalidad total de 45% y los sobrevivientes quedan con incapacidad moderada a grave, en 30%.

De acuerdo con su forma, existen tres tipos de aneurismas cerebrales:

- **Aneurisma sacular.** Se caracteriza por tener la forma de un saco unido por el cuello a la arteria de origen, generalmente en las bifurcaciones, aunque se puede encontrar en cualquier segmento de las arterias intracraneales.
- **Aneurisma lateral o disecante.** Aparece como un bulto sobre una pared del vaso sanguíneo.
- **Aneurisma fusiforme.** Formado por el ensanchamiento circunferencial del vaso.⁷

Los aneurismas también se clasifican por su tamaño en:

- Microaneurismas (< 3 mm).
- Pequeños (4 a 6 mm).
- Medianos (7 a 10 mm).
- Grandes (11 a 24 mm).
- Gigantes (> 25 mm).

La localización más frecuente de los aneurismas intracraneales es en el sistema carotídeo (85-95%), seguido de la arteria comunicante anterior (30%), la arteria comunicante posterior (25%) la arteria cerebral media (20%), y tan sólo 5-15% de los casos son de la circulación posterior (vertebrobasilar). Cuando un aneurisma se localiza en alguno de estos sitios, su riesgo de ruptura es mayor su diámetro oscila entre 5 a 15 milímetros aunque se ha establecido que un diámetro de 4 milímetros es suficiente para considerarlo como de alto riesgo.⁷⁻¹⁰ Por otro lado, los aneurismas intracraneales se presentan con mucho más frecuencia que los aneurismas localizados en vasos sanguíneos de igual calibre extra-craneales como

son los ubicados en la arteria poplítea, en la arteria mesentérica, en la arteria esplénica y aneurismas torácicos.^{9,13} Una posible razón de ello es la discrepancia entre estructuras de los vasos del sistema arterial cerebral y el resto de los vasos sanguíneos ya que los vasos sanguíneos intracraneales presentan una túnica media y una lámina elástica externas muy reducidas. Los estudios histopatológicos han demostrado que los aneurismas intracraneales, al contrario de los encontrados en otros lugares, presentan una túnica media muy disminuida y a veces inexistente, junto con una lámina elástica interna muy fragmentada o ausente. De esta forma, las paredes del aneurisma se componen únicamente de íntima y adventicia junto con una cantidad variable de tejido fibro-hialino interpuesto entre estas dos capas.^{10,13,14} Tal característica hace que, en términos generales, el punto de ruptura de un aneurisma intracraneal sea en la parte más delgada del saco aneurismático.^{9,12,13}

ETIOLOGÍA

La ruptura de un aneurisma está determinada por una ecuación de enorme complejidad que incluye factores tales como las configuraciones de presión, el grosor de las paredes de la arteria junto con su elasticidad y fuerza tensil, aunado al diámetro, lumen y tipo de arteria de la cual se origina el aneurisma.¹¹ Posterior a la ruptura de un aneurisma, se desarrolla una hemorragia subaracnoidea, la cual suele manifestarse en una persona previamente sana con la aparición súbita de cefalea intensa. La salida de sangre hacia el espacio subaracnoideo produce vasoespasmio con reducción de flujo sanguíneo en el encéfalo provocando déficit neurológicos variables y dependiendo de la gravedad del ataque puede causar la muerte.^{4,5,7,9}

Entre los factores de riesgo más importantes asociados a la formación y la ruptura de un aneurisma se han señalado factores ambientales como el tabaquismo, el uso de drogas como la cocaína y el consumo excesivo de alcohol. Enfermedades como la hipertensión arterial sistémica primaria o secundaria, la aterosclerosis, el sobrepeso. Así como algunas enfermedades genéticas como el riñón poliquístico, el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV y enfermedades de la colágena tipo III.^{2,9,10,12}

Algunas investigaciones de casos y controles han señalado que existen factores ambientales que pueden contribuir al desarrollo de aneurismas y no necesariamente se deba a factores hereditarios. Como ejemplo se menciona el caso de que un aneurisma intracraneal es muy raro en niños mientras que las hemorragias subaracnoideas se presenta con mayor frecuencia después de los 40 años de edad.^{9,13}

Los factores asociados a la presencia de aneurismas se han clasificado como causas primarias e idiopáticas.¹⁴ Dentro de las causas primarias se encuentran las hereditarias, congénitas, mecánico-degenerativas, inflamatorias e infecciosas¹⁴ y cuando la etiología no puede ser explicada por ninguna de las anteriores causas, se habla de que existe una causa idiopática.¹⁴

Independientemente de los factores predisponentes o asociados a la presencia de un aneurisma intracraneal, los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la formación y progresión de un aneurisma aún no han sido del todo clarificados; sin embargo, han sido propuestas diversas hipótesis que tratan de explicar el origen y desarrollo de este tipo de alteraciones vasculares tomando en cuenta los estudios histopatológicos y los modelos experimentales con animales de laboratorio, sobre todo, los realizados en modelos de aneurismas de la aorta ascendente.¹⁴

En términos generales, podemos mencionar cuatro fases en el mecanismo de formación de un aneurisma:

1. Degradación del tejido conectivo de la pared del vaso.
2. Instalación de un proceso inflamatorio.
3. Alteraciones biomecánicas en la pared del vaso.
4. Aspectos genético-moleculares.^{14,15}

1. La integridad estructural de la pared del vaso confía en un equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas de la matriz extracelular. Por su parte, la pared del aneurisma se caracteriza por presentar tanto una pérdida de elastina en su matriz extracelular como por un alto metabolismo de la colágena. De esta forma, el defecto estructural fundamental del aneurisma es la desintegración de sus unidades laminares debido primariamente a fragmentación y atenuación de las fibras de elastina; proceso que ocurre en forma natural en las arterias envejecidas pero que en el caso de los aneurismas, es mayor y se asocia a actividad de proteasas que degradan las paredes del vaso.¹⁸⁻²⁰

2. Los datos experimentales y de análisis de aneurismas rotos en humanos han confirmado la existencia de un proceso inflamatorio en los vasos afectados. El análisis histopatológico ha revelado que en dichos vasos se encuentra un infiltrado de macrófagos y linfocitos en el espacio transmembranal. Se piensa que la presencia de este tipo de células puede iniciar la destrucción de la pared del vaso a través de la liberación de varias citoquinas y proteasas que les son propias.^{18,19,22,23}

Los hallazgos inmunohistoquímicos han revelado que puede encontrarse un infiltrado de células mononucleares que se extiende desde la adventicia hasta la capa externa del vaso e incluso se han encon-

trado diversos tipos celulares tales como linfocitos B y células asesinas (natural killer cell).^{18,19,22,23} Sin embargo, también se ha sido reportada la ausencia de signos de inflamación en las paredes del aneurisma, así como la falta de una respuesta inflamatoria local.^{25,26}

La discrepancia entre este tipo de resultados puede deberse a la heterogeneidad de los sujetos estudiados en donde se incluye una composición génica diferente para cada tipo de pacientes. Por otro lado, se ha observado que cuando existe un proceso inflamatorio en el vaso, éste se localiza principalmente en los sitios aledaños al aneurisma mientras que en la cúspide de éste, no se encuentran infiltrados celulares o datos de un proceso inflamatorio.^{18,19,22,23,25,26}

Cuando se establece un proceso inflamatorio crónico, éste es acompañado generalmente por un proceso de angiogénesis (formación de vasos sanguíneos *de novo*).⁹ Se ha observado que en las inmediaciones del saco aneurismático, se presenta un alto grado de neovascularización y la presencia de un infiltrado inflamatorio, con un aumento local en la producción de citoquinas y citocinas tal como el interferón gamma (IFN-gamma), el factor de crecimiento endotelial (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa), las interleucinas tipo 2,4,5,10 y 13, así como un incremento en la tasa de producción de moléculas bioactivas como son el óxido nítrico (ON) y los radicales libres derivados del oxígeno.²⁵⁻²⁷

Se ha demostrado por estudios inmunohistológicos y bioquímicos, que las células que constituyen al vaso sanguíneo afectado por un aneurisma, presentan una importante producción de factores locales y moléculas bioactivas que pueden mantener y perpetrar un proceso inflamatorio local.^{26,27} Además de los factores de crecimiento y citocinas producidos por las células inflamatorias ya mencionadas, las células de los vasos sanguíneos presentan un aumento en la actividad de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2) y de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (NOS-e), que participa en la formación de prostanoïdes derivados del ácido araquidónico y produce al óxido nítrico a partir de la arginina, respectivamente.²⁵⁻²⁷

La inducción de COX-2 aumenta la producción local de prostaglandinas (sobre todo PGI-2 y PGE-2), las cuales poseen un efecto angiogénico perpetuando el proceso inflamatorio, induciendo la disposición permanente de metabolitos y factores que llegan por el torrente sanguíneo al sitio afectado.²⁵⁻²⁷

La enzima NOS-e es un regulador de la expresión de las células musculares lisas en los vasos sanguíneos, tiene un efecto antiagregante plaquetario y evita la

adhesión leucocitaria local.³⁰⁻³³ Tal como puede deducirse de lo anterior, una alteración en la actividad o expresión de la NOS-e en los vasos sanguíneos puede determinar un problema vascular tal como la generación y/o progresión de un aneurisma.

Es probable que la presencia de un proceso inflamatorio sea en parte responsable de la formación y progresión de un aneurisma hasta su ruptura; sin embargo, la naturaleza exacta de cuáles son los factores que inician el proceso inflamatorio local en el vaso aún no han sido elucidados.

3. Las paredes de los grandes y medianos vasos sanguíneos se encuentran constituidos principalmente por proteínas básicas de la matriz extracelular como son la colágena y la elastina, las cuales determinan en gran medida las propiedades físicas de las paredes arteriales.^{11,13,15,18} En condiciones normales, este tipo de proteínas son las responsables de mantener el tono arterial ante algún incremento en la presión transmural previniendo de esta forma la distensión excesiva y el ensanchamiento del vaso.^{13,15,18}

La matriz extracelular es una red dinámica de proteínas y proteoglicanos que son esenciales no sólo para el mantenimiento estructural en muchos tejidos sino también para la adherencia y migración de las células, además de su proliferación y diferenciación.

El grupo de enzimas proteolíticas mejor estudiado en relación con la degradación de las paredes de los vasos sanguíneos es el conocido como metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP).^{21,22}

Las MMP son poderosas enzimas capaces de producir proteólisis de la matriz y degradar los diversos componentes de las paredes arteriales, entre éstos la elastina y la colágena. La actividad proteolítica de las MMP parece estar regulada por diversos niveles de expresión de proteínas, modificaciones post-traduccionales, y la mediación de algunos reguladores negativos entre los cuales se incluyen el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP).^{26,27} Entre las MMP que diversos autores han encontrado elevadas en los aneurismas destacan la colagenasa (MMP-1), la estromelisin (MMP-3), y las gelatinasas de 92 KD (MMP-9) y de 82 KD (MMP-2).²⁰⁻²²

Conjuntamente de la degradación de los componentes de la matriz extracelular de los vasos sanguíneos, se ha descrito que existe una pérdida importante en las células del músculo liso que rodean al vaso afectado, principalmente en modelos de aneurismas de la aorta ascendente.²³ Se piensa que dicha pérdida de células musculares se debe a la activación de la apoptosis, la cual se correlaciona con un aumento en la expresión de las proteínas p53 y Bax que son pro-apoptóticas así

como una disminución en la expresión de la proteína Bcl-2 (antiapoptótica) en el tejido vascular.^{23,24}

4. Aspectos genéticos. Aunque las bases genéticas de los aneurismas no están definidas claramente, parece razonable considerar que una predisposición genética puede causar defectos estructurales en los componentes de las paredes arteriales tales como el colágeno y la elastina, llevando a anomalías en la estructura, síntesis o secreción de dichos componentes. Es significativo que los aneurismas con clara tendencia familiar presenten una prevalencia de la enfermedad entre los parientes de primer grado, que va de 5,4% a 33%.^{16,17}

APLICACIONES DE LA GENÓMICA EN EL DIAGNÓSTICO DE ANEURISMAS INTRACRANEALES

En años recientes se ha incrementado el interés ante la posibilidad de detectar y tratar a los aneurismas intracraneales antes de que se rompan. El hecho de ofrecer la posibilidad de diagnosticar su presencia en cualquier individuo, en cualquier momento y en cualquier población; y ofrecer un tratamiento a pacientes con aneurisma intracraneal asintomático (no roto) es muy importante, sin embargo, deben considerarse varios aspectos que por el momento hacen imposible realizar tales procedimientos.

El principal obstáculo es el aspecto económico ya que los estudios que actualmente permiten el diagnóstico de un aneurisma intracraneal son muy costosos y requieren hacer procedimientos que no están exentos de riesgos (28). De esta forma, la realización de procedimientos como son la resonancia magnética nuclear (angiorresonancia), una tomografía computarizada (angiotomografía) o una panangiografía cerebral con sustracción digital (considerado como el mejor procedimiento para diagnosticar la presencia de un aneurisma intracraneal y planear su tratamiento) en forma rutinaria a la población en general, es incosteable.²⁸

Por otro lado, cada uno de estos procedimientos presenta un grado importante de falla diagnóstica debido a la presencia de aneurismas intracraneales menores a 3 mm, los cuales constituyen cerca de 30% de los aneurismas encontrados en la población.^{28,29}

En consecuencia, el procedimiento diagnóstico más acertado sería aquel que pudiese predecir la presencia de un aneurisma intracraneal usando una simple muestra de sangre, lo que eliminaría costosas pruebas y procedimientos riesgosos para el paciente. En este sentido, el diagnóstico genético sería una opción viable, ya que los factores de riesgo genético se podrían asociar a la formación de aneurismas.³⁰

Los factores de riesgo tales como el fumar, el alcoholismo y la presencia de hipertensión arterial pueden ser controlados de forma exitosa. No es así para los factores genéticos, que son importantes para el desarrollo de los aneurismas. Lo anterior se corrobora con el hecho de que la presencia de aneurismas tiene un componente familiar, esto es, que la ocurrencia de un accidente vascular cerebral debido a la ruptura de un aneurisma intracraneal en un miembro de la familia se asocia con la presencia de un aneurisma intracraneal en 15% de los familiares de primer grado.^{30,31} Por otro lado, la edad del paciente que padece una ruptura de aneurisma intracraneal, siempre es menor cuando refiere la existencia de antecedentes familiares.³²

El concepto de que existen factores genéticos asociados al desarrollo de los aneurismas, ha permitido diseñar modelos de estudio en diversos genes candidatos que por su naturaleza y función, pueden estar involucrados en el desarrollo de los aneurismas. Para realizar estos análisis, se utilizan los estudios de asociación los cuales determinan la relación entre la presencia de aneurismas y un alelo específico comparándolo con sujetos controles.³⁰⁻³² Una desventaja de este tipo de estudios es que, si existen otras moléculas que participen en la generación de aneurismas y que no se reconozcan como tales pueden quedar descartadas.

Otro sistema de análisis consiste en la "búsqueda" (*screening* en inglés) amplia de genes asociados. En este caso, se investiga la diferencia de frecuencias alélicas entre pacientes y controles, y de esta forma se pueden detectar de una manera sencilla a factores genéticos que participen de manera discreta en proceso de génesis de un aneurisma. Sin embargo, una importante desventaja de este tipo de análisis es que no puede detectar si el aneurisma es causado por una variante del gen.³⁰⁻³²

Como ejemplo de lo anterior, se han descrito los siguientes loci asociados a la presencia de aneurismas intracraneales:²⁹⁻³²

- **Locus 1p34.3-p36.13.** La proteína codificada está relacionada con un proteoglicano de sulfato de heparina que es un componente de la matriz extracelular de la pared de los vasos arteriales.
- **Locus 7q11; NPL 3.2.** Relacionado con el gen que codifica para la elastina que compone a la pared de los vasos sanguíneos.
- **Locus 19q1.3.3.** Gen que codifica para la apolipoproteína tipo E, la cual se ha relacionado con el transporte de colesterol tanto extracelular como intracelular.
- **Locus Xp22.32-p22.32.** Gen relacionado con la enzima convertasa de angiotensina tipo 2, la cual es parte del sistema de regulación de la presión arterial.

Los anteriores loci han sido descritos en sujetos que han padecido la ruptura de un aneurisma intracraneal comparados con sujetos aparentemente sanos. Sin embargo, afirmar que la presencia de dichos loci en la población general puedan ser indicadores directos del desarrollo de este padecimiento, es aún prematuro porque se desconoce la frecuencia con que se presentan estas variantes en nuestra población.

Por el momento, basta decir que el diagnóstico genético para detectar aneurismas intracraneales puede ser una realidad en un futuro quizá no muy lejano, lo que permitiría la identificación de sujetos con riesgo de padecer este tipo de patología y poder instalar un programa de vigilancia para un diagnóstico oportuno.

Las alternativas actuales para el tratamiento de un aneurisma intracraneal se basan en procedimientos quirúrgicos y de intervencionismo, los cuales no están exentos de riesgos. Por otro lado, la terapia génica es una técnica en la cual un gen funcional es insertado dentro de una célula para corregir un error genético o introducir una nueva función a esa célula. Dicho procedimiento puede prevenir y corregir, hipotéticamente, las alteraciones moleculares que se presenten en un aneurisma intracraneal.³³⁻³⁵

La aplicación de una terapia génica implica que se conoce con cierta exactitud el tipo(s) de gen(es) que se encuentra(n) involucrado(s) en el desarrollo de un aneurisma. Dichos genes serían excelentes marcadores moleculares de la formación de aneurismas y los blancos ideales para la terapia génica.³³⁻³⁵ Desafortunadamente, los mecanismos moleculares exactos que intervienen en la génesis, crecimiento y ruptura de un aneurisma, aún permanecen oscuros por lo que la aplicación de la terapia génica requiere un profundo conocimiento de las bases biológicas del desarrollo y evolución de un aneurisma.³³⁻³⁵

Las técnicas que han sido desarrolladas para el tratamiento genético de los aneurismas intracraneales se basan en modelos animales y experimentos *in vitro*, los cuales consisten en:

- Terapia *in situ*.
- Liberación de vectores.
- Terapia *ex-vivo*.
- Transferencia directa *in vivo*.^{34,35}

A pesar de las dificultades actuales en la aplicación de la terapia génica a los problemas de aneurismas intracraneales, la terapia génica puede ser un procedimiento prometedor no sólo en esta enfermedad, sino en otras con alto impacto en la salud.

CONCLUSIONES

El evento vascular cerebral secundario a la ruptura de un aneurisma intracraneal representa un problema de salud muy importante para la población mayor de 50 años. La ruptura de un aneurisma intracraneal deja grandes secuelas en el sujeto que lo padece y puede provocarle la muerte en un breve lapso de tiempo.

En la actualidad, el conocimiento preciso de los factores moleculares y genéticos que intervienen en la génesis, crecimiento y ruptura de un aneurisma intracraneal, permanecen sin elucidarse; sin embargo, se cree que el avance de los conocimientos en el campo de la genómica pueden contribuir a establecer una correlación entre la presencia de un aneurisma intracraneal y la expresión de genes que pudieran servir como marcadores genéticos de riesgo para una población determinada.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Carlos Galaviz Hernández sus comentarios y sugerencias para la elaboración de este artículo.

REFERENCIAS

1. Sevillano MD, Nombela L, Duarte J. Aspectos epidemiológicos, clínicos y pronósticos de la hemorragia subaracnoidea en Segovia. *Rev Neurol* 1999; 29(10): 957-61.
2. Schievink W. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 40: 651-62.
3. Inagawa T, Hirano A. Autopsy Study of unrupture incidental aneurysm. *Surg Neurol* 1990; 30: 361-5.
4. Charles J, Prestigiacomo MD. Historical perspectives: the microsurgical and endovascular treatment of aneurysms. *Neurosurgery* 2006; 59: 3-47.
5. Juvela S. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir* 2002; 82: 27-30.
6. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unrupture incidental aneurysm. *Surg Neurol* 1990; 30: 361-5.
7. King T Jr. Epidemiology of aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neuroimag Clin North Amer* 1997; 7: 659-68.
8. Nakagawa T, Hashi K, Kurokawa Y, Yamamura A. Family history of subarachnoid hemorrhage and the incidence of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 91: 391-5.
9. Llaneza J, Carreño J, Cambor L. Patogenia de los aneurismas. En: Estevan JM (ed.) *Tratado de aneurismas*. Barcelona, España: J Uriach & CIA; 1997, p. 71-81.
10. Kassell NF, Torner JC, Haley C. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. I: Overall Management Results. *J Neurosurg* 1990; 73: 18-32.
11. Stillwell G. The law of laplace. Some clinical applications. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 863-9.
12. Huang J, Van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: A Meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; 51: 1101-7.
13. Schievink W. Intracranial aneurysms. *N England J Med* 1997; 336(1): 28-39.
14. Boyer JK, Gutiérrez F, Braverman AC. Approach to the dilated aortic root (Review). *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 563-9.
15. Wassef M, Baxter BT, Chisholm RL, Dalman RL, Fillingner MF, Heinecker J. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung and Blood Institute. *J Vasc Surg* 2001; 34: 730-8.
16. Ronkainen A, Hernesniemi JA, Tromp G. Special Features of familial intracranial aneurysms: Report of 215 familial aneurysms. *Neurosurgery* 1995; 37: 43-7.
17. Inagawa T, Hirano A. Autopsy Study of unrupture incidental aneurysm. *Surg Neurol* 1990; 30: 361-5.
18. Radu NC, Allaire Loisanse DY. Pathobiology of idiopathic ascending aortic aneurysms. *Asian Cardivasc Thorac Ann* 2006; 14: 254-60.
19. Davies MJ. Aortic aneurysm formation. Lessons learned from human studies and experimental models (Review). *Circulation* 1998; 98: 193-5.
20. Allaire E, Forough R, Clowes M, Starcher B, Clowes AW. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model. *J Clin Invest* 1998; 102: 1413-20.
21. David G, Peters AK, Pamela LSTJ, Howard Y, Robert E. Functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter as a potential risk factor for intracranial aneurysm. *Stroke* 1999; 30: 2612-16.
22. Klima T, Spiut HJ, Coelho A, Gray AG, Wukash DC, Reul GJ Jr. The morphology of ascending aortic aneurysms *Human Pathol* 1983; 14: 810-17.
23. Ihling C, Sxombathy T, Nampoothiric K, Haendeler J, Beyersdorf F, Djavidani B. Cystic medial degeneration of the aorta is associated with p53 accumulation, Bax upregulation, apoptotic cell death, and cell proliferation. *Heart* 1999; 82: 286-93.
24. Morales-González JA, Bueno-Cardoso A, Marichi-Rodríguez F, Gutiérrez-Slinas J. Programmed cell death (apoptosis): the regulating mechanisms of cellular proliferation. *Arch Neurociencia (Mex)* 2004; 9(2): 85-93.
25. Sullivan GW, Sarembock IJ, Linden J. The role of inflammation in vascular diseases. *J Leukol Biol* 2000; 67: 591-602.
26. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 987-94.
27. Duarte MJ, Espinosa LRF, Díaz MS, Sánchez RG. Oxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Med Int Mex* 2008; 24(6): 397-406.
28. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 2000; 123: 205-22.
29. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N. Asymptomatic familial cerebral aneurysm. *Neurosurgery* 1998; 43: 776-81.
30. Ruigrok YM, Rinkel GJE. Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke* 2008; 39: 1049-55.
31. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJE. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1173-5.
32. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Wijmenga C, van Gijn J. Anticipation and phenotype in familial intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 1436-42.
33. Juvela S. Treatment options of unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2004; 35: 372-4.
34. Ribourtout E, Raymond J. Gen therapy and endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Stroke* 2004; 35: 786-93.
35. Heistad DD, Faraci FM. Gen therapy for cerebral vascular disease. *Stroke* 1996; 27: 1688-93.



Correspondencia: Biol. Exp. Juan Carlos Pérez Razo
Laboratorio de Medicina Genómica,
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE
San Lorenzo No. 502, 2o. piso, Col. Del Valle
C.P. 03100, México, D.F.