

# Análisis cuantitativo de la microestructura de la vena umbilical humana para evaluar su viabilidad como sustituto vascular

Wen-Chun Li<sup>1,2,3</sup>, Hong-Mei Zhang<sup>1</sup>, Pei-Jun Wang<sup>1</sup>, Gang-Ming Xi<sup>2</sup>, Han-Qin Wang<sup>1</sup>, Yan Chen<sup>1</sup>, Zhao-Hong Deng<sup>1</sup>, Zheng-Hong Zhang<sup>1,2</sup> y Tie-Zhu Huang<sup>1</sup>, Shiyan y Wuhan, República Popular de China

Investigamos la viabilidad de la vena umbilical humana (VUH) como sustituto vascular de pequeño calibre. Se obtuvo VUH de 50 fetos a partir de abortos espontáneos o partos normales con el consiguiente permiso. La edad gestacional varió desde 24 a 42 semanas y las parturientas tenían 20-30 años de edad. Cada muestra se cortó en secciones transversales congeladas de 5  $\mu\text{m}$  y se tificaron con hematoxilina-eosina (HE), tinción de Weigert, azul de anilina y naranja amarillo G. Mediante un sistema de análisis informatizado de imágenes se determinaron los índices morfológicos geométricos y el componente microestructural. El grosor medio fue de 0,186, 0,203, 0,237, 0,264 y 0,268 mm a las 24-27, 28-32, 33-36, 37-40 y 41-42 semanas, respectivamente ( $F = 133,35$ ,  $p < 0,01$ ); los diámetros fueron de 1,861, 1,962, 2,303, 2,464 y 2,465 mm ( $F = 37,35$ ,  $p < 0,01$ ), respectivamente. El grosor medio y el diámetro de las VUH aumentaron con la edad gestacional. El contenido de elastina de la media aumentó a las 24-40 semanas, pero el contenido de colágeno y el cociente colágeno/elastina (C/E) disminuyó durante este período. El contenido de elastina en el segmento proximal fue mayor que en el segmento distal (10,16, 6,36 Aa% [Aa% es la unidad del contenido relativo, es decir, el cociente de las áreas absolutas con respecto al área total examinada de músculo liso, colágeno y elastina en la pared vascular],  $F = 5,77-12,3$ ,  $p < 0,05$ ), aumentando el cociente colágeno:elastina (C/E) desde el segmento proximal al distal ( $F = 7,63-13,4$ ,  $p < 0,05$ ). Los resultados del presente estudio sugieren que, a las 37-40 semanas de embarazo, el componente microestructural de las VUH (calibre de 2,0-3,0 mm) fue similar al de las arterias de pequeño calibre, contenía cantidades moderadas de colágeno y elastina y tenía una elasticidad apropiada, es decir, un cociente C/E apropiado; por consiguiente, las VUH pueden ser un sustituto de las arterias de pequeño calibre (p. ej., humeral, cubital, radial, coronaria derecha, tibial anterior y tibial posterior). La VUH es uno de los diversos materiales de injerto que pueden usarse en ausencia de vena safena autóloga o cuando ésta es insuficiente.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las vasculopatías se ha limitado durante mucho tiempo debido a la falta de sustitutos óptimos para trasplante. En la actualidad, en la mayor parte de intervenciones de cirugía vascular reparadora clínica se usan como sustitutos los vasos sanguíneos autólogos. Aunque éstos confieren muchas ventajas, las fuentes son tan limitadas que los médicos suelen tener que usar vasos sanguíneos sintéticos como sustitutos<sup>1-4</sup>. Los progresos en cirugía vascular están estrechamente relacionados con el desarrollo de biomateriales<sup>5-8</sup>. La eficacia del trasplante vascular depende hasta cierto punto de

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2007.12.021.

<sup>1</sup>Institute of Basic Medical Sciences, Yunyang Medical College, Shiyan, República Popular de China.

<sup>2</sup>People's Hospital, Yunyang Medical College, Shiyan, República Popular de China.

<sup>3</sup>Department of Anatomy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, República Popular de China.

Correspondencia: Wen-Chun Li, MD, Institute of Basic Medical Sciences, Yunyang Medical College, Shiyan 442000, República Popular de China. Correo electrónico: [wenchunli01@163.com](mailto:wenchunli01@163.com)

Ann Vasc Surg 2008; 22: 417-24

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.07.018

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 8 de mayo de 2008

hallar un sustituto ideal de los vasos sanguíneos<sup>9-12</sup>. Con las técnicas de ingeniería de tejidos<sup>13-17</sup>, se ha acumulado experiencia en el uso de vasos sanguíneos artificiales de gran calibre como sustitutos de las grandes arterias humanas; sin embargo, el uso de vasos sanguíneos artificiales de pequeño calibre (diámetro < 6 mm) como sustitutos arteriales no ha obtenido efectos satisfactorios. Por lo tanto, la investigación y desarrollo de estudio de sustitutos de las arterias de pequeño calibre representan una prioridad clínica de importancia relevante. Desde que, en Estados Unidos, Dardik y Dardik<sup>18</sup> empezaron a usar vena umbilical humana (VUH) en el trasplante de arterias en 1973, los investigadores en China y otros países<sup>19-24</sup> han efectuado estudios experimentales y clínicos sobre la aplicación de esta vena para trasplante arterial. Sin embargo, apenas se conoce el análisis cuantitativo de la estructura de la VUH. En el presente estudio, se investigaron la morfología geométrica y el componente microestructural de diferentes segmentos de VUH a diferentes edades gestacionales mediante un sistema de análisis informatizado de imágenes. Los resultados proporcionan una referencia para usarlos clínicamente como sustituto de los vasos de pequeño calibre.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Materiales

El experimento se llevó a cabo en el Laboratory of Medical Biomechanics, Yunyang Medical College. El Department of Obstetrics and Gynecology, Taihe Hospital (Shiyan, China) obtuvo VUH de 50 fetos a partir de abortos espontáneos o partos normales, con el consiguiente permiso de las gestantes. La edad gestacional de los fetos varió desde 24 a 42 semanas y la edad de las madres osciló entre los 20 y 30 años. Entre ellas, en siete casos la edad gestacional era de 24-27 semanas, en siete casos de 28-32 semanas, en ocho casos de 33-36 semanas, en 20 casos de 37-40 y en ocho casos de 41-42 semanas.

### Métodos

La VUH se desprendió cuidadosamente del cordón umbilical; los extremos placentarios se trataron como proximales mientras que los fetales se trataron como distales, dividiéndose en un segmento proximal, medio y distal. Cada muestra se cortó rápidamente en secciones transversales congeladas de 5 µm con un microtomo con criostato. Para la tinción de la estructura histológica, la elastina, colágeno y músculo liso, respectivamente, se usaron hematoxilina-eosina (HE), tinción de Weigert, azul

de anilina y naranja amarillo G. Todos los cortes se tiñeron en un lote, observándose los resultados con un microscopio Olympus (Tokio, Japón).

Mediante un sistema de análisis informatizado de imágenes (Q500IW; Leica, Heidelberg, Alemania) se determinaron los índices morfológicos geométricos (incluido el diámetro vascular, grosor de la pared, de la íntima, media y adventicia) y el componente microestructural. Las imágenes color se capturaron con microscopio utilizando una cámara digital. Los análisis cuantitativos del contenido de colágeno, elastina y músculo liso se efectuaron con un programa informático MetaMorph Image Analysis (Universal Imaging, West Chester, PA). A partir de cada corte se seleccionaron cuatro campos de visión, a 3, 6, 9 y 12 puntos alrededor de la cavidad. Las imágenes teñidas con HE se sometieron a un estiramiento gris lineal y tratamiento de dos valores para determinar el límite de detección del recuento del número y área de los núcleos de las células musculares lisas de la media; por lo tanto, pudo calcularse el número y el área de núcleos de la unidad que representaban la densidad numérica nuclear celular (DNNC, número de núcleos de la célula muscular lisa vascular por milímetro cuadrado) y densidad del área nuclear celular (DANC, el área del núcleo de la célula muscular lisa vascular por área de unidad) del músculo liso de la media. Para los cortes teñidos con naranja amarillo G, azul de anilina y Weigert, se detectaron las áreas absolutas de músculo liso, colágeno y elastina, respectivamente, para calcular el cociente de áreas teñidas con respecto al área total examinada, con lo que se dedujo el contenido relativo (Aa%, unidad de contenido relativo, es decir, el cociente de las áreas absolutas con respecto al área total examinada) de músculo liso, colágeno y elastina en la pared vascular. El cociente C/E es el cociente del contenido de colágeno:elastina.

Las otras arterias humanas (humeral, cubital, radial, coronaria derecha, femoral, poplítea, tibial anterior y tibial posterior) se obtuvieron a partir de 25 adultos (18 hombres y 7 mujeres), sin enfermedades cardiovasculares, de 20-45 años de edad, que fallecieron de accidente y que fueron donados al Yunyang Medical College. El comité de investigación del centro aprobó el proyecto, y los familiares de los fallecidos dieron su consentimiento informado antes de la participación. La metodología usada para la evaluación de la morfología geométrica y microestructura en otras arterias humanas fue la misma que para la VUH.

### Análisis estadístico

Los datos determinados se analizaron estadísticamente según los diferentes grupos o segmentos de

edad gestacional. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS (Chicago, IL; versión 11) para Windows, de acuerdo con las instrucciones del Department of Preventive Medicine, Yunyang Medical College. Todos los valores se documentan como media y desviación estándar (DE) de la media. Para la comparación entre los diferentes grupos o segmentos, en primer lugar, se efectuó un análisis de la varianza de un factor y, acto seguido, una prueba de significación (método de Neuman-Keuls) para un grupo comparado con el otro. La diferencia se consideró estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Estadística descriptiva

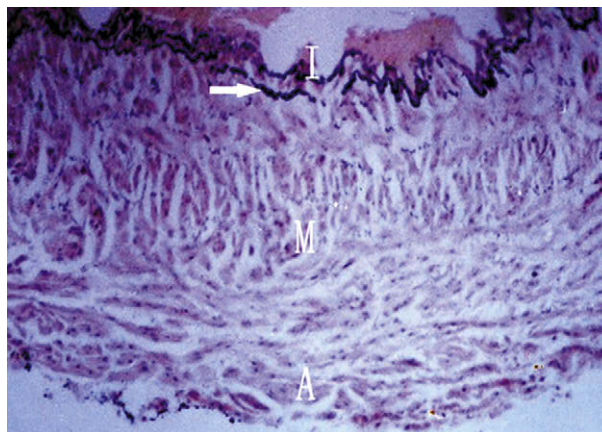
La longitud total de las VUH obtenidas fue de 50-60 cm. Las 50 VUH se incluyeron en el experimento sin pérdidas intermedias incluyendo todos los datos para su análisis.

### Observación con microscopio óptico de las VUH

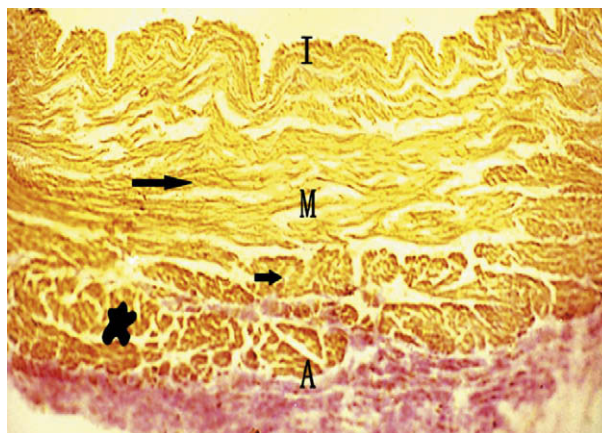
Al igual que la pared vascular adulta, la de la VUH puede dividirse en íntima, media y adventicia. La íntima es fina; consiste en una capa de células endoteliales, una capa subendotelial y una lámina elástica interna que separa la íntima de la media. En el corte transversal, la VUH tenía un aspecto similar a abanicos plegados debido a la contracción de la pared muscular (fig. 1). La media estaba formada por 14-23 capas de músculo liso distribuidas longitudinalmente por dentro y en círculos por fuera (fig. 2). Era más gruesa que una vena de calibre moderado pero similar a las arterias de pequeño calibre. Las fibras musculares lisas parecían largos husos con un núcleo oval en el centro (fig. 3), mientras que las fibras de elastina se detectaron en menor número y estaban dispersas (fig. 1), mientras que las de colágeno aparecían entretejidas en mayor densidad (fig. 4). La adventicia era más fina que la media, sin lámina elástica externa y separada con poca claridad de la media. Estaba compuesta principalmente por colágeno y de un pequeño número de células musculares lisas, en ocasiones con fibras de músculo liso de disposición longitudinal claramente evidente (fig. 2).

### Resultados del análisis de las imágenes de VUH

**Cambios morfológicos geométricos de la VUH a las diferentes edades gestacionales.** En la tabla I se muestra la morfología geométrica, incluido el grosor

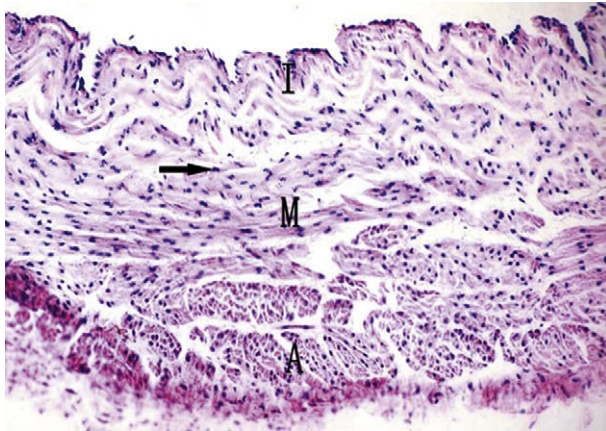


**Fig. 1.** Corte histológico de VUH a las 38 semanas gestacionales. La pared de la VUH puede dividirse en íntima (I), media (M), y adventicia (A). La lámina elástica interna (flecha) estaba integrada y separada por la íntima y la media. La adventicia era más gruesa que la media, sin lámina elástica externa y separada sin distinción de la media (tinción de Weigert, aumento x 200).



**Fig. 2.** Corte histológico de VUH a las 38 semanas gestacionales. La media (M) estaba formada por 14-23 capas de músculo liso distribuido longitudinalmente en el interior (flechas) y en círculos en el exterior (flecha corta). La adventicia (A) estaba formada principalmente por colágenos y una pequeña cantidad de músculo liso, en ocasiones con fibras musculares lisas longitudinales claramente desarrolladas (asterisco) (tinción naranja amarillo G, aumento x 200). I: íntima.

de la íntima, media, adventicia, grosor de la pared y diámetro externo de las VUH a las 24-42 semanas de gestación. El grosor de la íntima, media y adventicia y el diámetro externo tuvieron tendencia a aumentar con la edad gestacional. El grosor de la media y el diámetro externo aumentaron significativamente ( $F = 133,35, 37,35, p < 0,01$ ) y se estabilizaron en torno a las 37-40 semanas; todos los



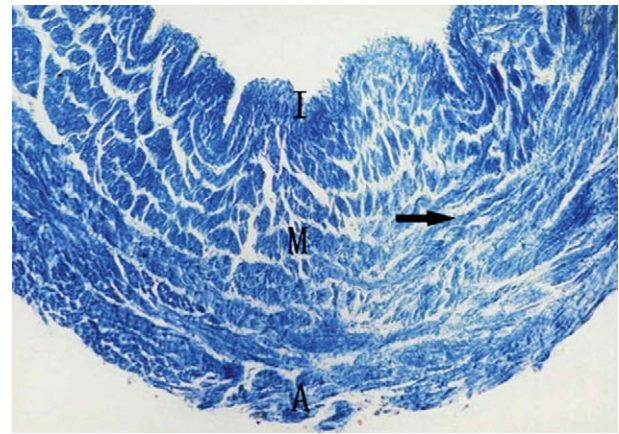
**Fig. 3.** Corte histológico de VUH a las 38 semanas gestacionales. Fibras de músculo liso de la media (M) parecidas a husos largos con un núcleo oval en el centro (flecha) (tinción HE, aumento x 200). A: adventicia; I: íntima.

parámetros cambiaron de manera no significativa después de las 41 semanas ( $p > 0,05$ ). Los diámetros de las VUH fueron de 2,0-3,0 mm.

**Composición microestructural de las VUH a las diferentes edades gestacionales.** En la tabla II se muestra la DNNC; DANC; contenido relativo de músculo liso, colágeno y elastina; así como el cociente C/E a las 24-42 semanas de edad gestacional. La DNNC, DANC y contenido relativo de músculo liso y elastina aumentó a las 24-40 semanas de edad gestacional ( $F = 37,8-62,3$ ,  $p < 0,05$ ), mientras que el contenido relativo de colágeno y el cociente C/E disminuyeron gradualmente ( $F = 34,5-72,1$ ,  $p < 0,05$ ), mostrando los cambios inversos después de 41 semanas con un cambio significativo de DNNC y del contenido de colágeno ( $F = 72,5-124,3$ ,  $p < 0,01$ ).

**Composición microestructural de la VUH en los diferentes segmentos.** La DNNC; DANC; contenido relativo de músculo liso, colágeno y elastina; y el cociente C/E de los segmentos proximal, medio y distal a las 37-40 semanas de edad gestacional se muestran en la tabla III. La DNNC y DANC disminuyeron gradualmente desde el segmento proximal al segmento distal, pero la diferencia no fue significativa ( $p > 0,05$ ). El contenido relativo de los músculo liso y elastina fue mayor en el segmento proximal que en el distal ( $F = 5,77-12,3$ ,  $p < 0,05$ ), mientras que en el segmento proximal el contenido de colágeno fue menor que en el distal ( $F = 8,73-11,4$ ,  $p < 0,05$ ). El cociente C/E aumentó gradualmente desde el segmento proximal al distal ( $F = 7,63-13,4$ ,  $p < 0,05$ ).

**Comparación de la morfología geométrica y el componente microestructural entre las VUH y otras arterias humanas.** El diámetro de las VUH a las 37-



**Fig. 4.** Corte histológico de VUH a las 38 semanas gestacionales. Las fibras de colágeno de la media (M) estaban entrecruzadas en mayor densidad (flecha) (tinción con azul de anilina, aumento x 200). A: adventicia; I: íntima.

40 semanas de edad gestacional fue de 2,0-3,0 mm; fue más pequeño que el de las arterias femoral y poplítea ( $p < 0,01$ ) pero similar al de las arterias humeral, cubital, radial, coronaria derecha, tibial anterior y tibial posterior<sup>25,26</sup> ( $p > 0,05$ ). La diferencia en el contenido relativo de músculo liso, colágeno y elastina y el cociente C/E entre las VUH y otras arterias humanas (humeral, cubital, radial, coronaria derecha, tibial anterior y tibial posterior) no fue significativa ( $p > 0,05$ ) (tabla IV).

## DISCUSIÓN

La pared vascular de la VUH consta de una íntima fina, con la lámina elástica interna integrada y una capa media formada por 14-23 capas de músculo liso distribuido longitudinalmente en el interior y circularmente en la parte externa. La adventicia es más fina que la media, sin lámina elástica externa, y está formada principalmente por colágeno y un pequeño número de células musculares lisas, en ocasiones con fibras musculares lisas de disposición longitudinal. Con respecto a la estructura histológica, la pared de la VUH posee algunas características venosas; es más gruesa que una vena de calibre moderado pero similar a las arterias de pequeño calibre, lo que se relaciona estrechamente con su función de transporte de sangre arterial rica en nutrientes y oxígeno al feto. Por esta razón, es viable usar VUH para sustituir arterias de pequeño calibre, porque las láminas elásticas internas integradas impiden que las células musculares lisas se filtren en la íntima y provoquen su engrosamiento, al igual que la disminución de la hiperplasia de la

**Tabla I.** Cambios morfológicos de las VUH a las diferentes edades gestacionales (media  $\pm$  DE, mm)

Edad gestacional (semanas)	n	Grosor íntima	Grosor media	Grosor adventicia	Grosor pared	Diámetro
24-27	7	0,047 $\pm$ 0,021	0,186 $\pm$ 0,032 <sup>a</sup>	0,082 $\pm$ 0,003	0,305 $\pm$ 0,014	1,861 $\pm$ 0,143 <sup>a</sup>
28-32	7	0,049 $\pm$ 0,011	0,203 $\pm$ 0,021 <sup>a</sup>	0,089 $\pm$ 0,002	0,348 $\pm$ 0,022	1,962 $\pm$ 0,201 <sup>b</sup>
33-36	8	0,053 $\pm$ 0,012	0,237 $\pm$ 0,004 <sup>a</sup>	0,094 $\pm$ 0,001	0,380 $\pm$ 0,032	2,303 $\pm$ 0,102
37-40	20	0,059 $\pm$ 0,005	0,264 $\pm$ 0,012	0,103 $\pm$ 0,001	0,412 $\pm$ 0,025	2,464 $\pm$ 0,106
41-42	8	0,060 $\pm$ 0,003	0,268 $\pm$ 0,014 <sup>c</sup>	0,101 $\pm$ 0,014	0,426 $\pm$ 0,021	2,465 $\pm$ 0,101 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> $p < 0,01$  frente a 37-40 semanas

<sup>b</sup> $p < 0,05$  frente a 37-40 semanas

<sup>c</sup> $p > 0,05$  frente a 37-40 semanas.

**Tabla II.** Contenido relativo de la composición microestructural de las VUH a las diferentes edades gestacionales (media  $\pm$  DE)

Edad gestacional (semanas)	n	DANC (Aa%)	DNNC (entradas/mm <sup>2</sup> )	Músculo liso (Aa%)	Colágeno (Aa%)	Elastina (Aa%)	C/E
24-27	7	1,98 $\pm$ 0,67 <sup>a</sup>	3.874,18 $\pm$ 421,35*	20,86 $\pm$ 1,53 <sup>a</sup>	28,43 $\pm$ 3,15 <sup>a</sup>	6,23 $\pm$ 0,75 <sup>a</sup>	4,53 $\pm$ 0,94 <sup>a</sup>
28-32	7	2,45 $\pm$ 0,73 <sup>b</sup>	4.125,04 $\pm$ 382,55 <sup>b</sup>	25,03 $\pm$ 1,97 <sup>b</sup>	27,03 $\pm$ 2,85 <sup>b</sup>	7,37 $\pm$ 0,98 <sup>b</sup>	3,65 $\pm$ 0,83 <sup>b</sup>
33-36	8	2,83 $\pm$ 0,62 <sup>b</sup>	4.634,76 $\pm$ 523,33 <sup>b</sup>	26,34 $\pm$ 2,41 <sup>b</sup>	26,50 $\pm$ 4,45 <sup>b</sup>	8,05 $\pm$ 1,03 <sup>b</sup>	3,20 $\pm$ 0,62 <sup>b</sup>
37-40	20	2,92 $\pm$ 0,81	4.769,84 $\pm$ 631,54	28,15 $\pm$ 3,58	25,89 $\pm$ 3,76	8,58 $\pm$ 1,18	3,07 $\pm$ 0,82
41-42	8	2,84 $\pm$ 0,92	3.987,62 $\pm$ 289,11 <sup>b</sup>	26,97 $\pm$ 3,12	29,32 $\pm$ 3,64 <sup>b</sup>	8,08 $\pm$ 2,01	3,61 $\pm$ 0,34

Aa%: unidad de contenido relativo, es decir, cociente de áreas absolutas con respecto al área examinada total de músculo liso, colágeno y elastina en la pared vascular; C/E: cociente colágeno/elastina; DANC, densidad del área nuclear celular; DNNC: densidad numérica nuclear celular.

<sup>a</sup> $p < 0,01$  frente a 37-40 semanas

<sup>b</sup> $p < 0,05$  frente a 37-40 semanas.

íntima después del trasplante, que es beneficioso para aumentar la tasa de permeabilidad.

El grosor de la íntima, media y adventicia y el diámetro externo de la VUH tuvo tendencia a aumentar con la edad gestacional; además, el grosor de la media y el diámetro externo aumentaron significativamente y se estabilizaron en torno a las 37-40 semanas. Todos los parámetros cambiaron de modo no significativo después de las 41 semanas. Esto podría explicarse por el aumento de la presión arterial junto con la edad fetal; además, el aumento de la presión transmural vascular sólo puede compensarse mediante un incremento del grosor y diámetro vascular de modo que se mantenga la tensión y función normales, que muestra la unidad de estructura y función. A las 37-40 semanas de edad gestacional, los calibres de VUH eran de 2,0-3,0 mm; estas cifras son menores que las de la arteria femoral y poplítea pero similares a las de la arteria humeral, cubital, radial, coronaria derecha, tibial anterior y tibial posterior. Es viable usar las VUH como sustitutas para trasplante de arterias de pequeño calibre (p. ej., arteria humeral, cubital, radial, coronaria derecha, tibial anterior y tibial posterior).

El análisis cuantitativo del componente microestructural de las VUH es de particular importancia en

el estudio de su función. Las células musculares lisas vasculares, relacionadas estrechamente con la actividad y estructura muscular, pueden mantener la tensión de la pared mediante su contracción y relajación, al igual que la integridad vascular mediante hiperplasia y la regulación de la síntesis de matrices extracelulares<sup>27-29</sup>. Numerosos estudios<sup>30,31</sup> han demostrado que las células musculares lisas vasculares poseen una función fibroblástica a través de la producción de colágenos y elastinas en el desarrollo de la media. A las 24-33 semanas el mayor contenido de colágeno que el de fibras musculares lisas sugiere una proliferación débil de éstas últimas durante dicho período. El contenido de músculo liso en la media y la DNNC y DANC alcanzó el nivel máximo a las 37-40 semanas, indicando una proliferación máxima de células musculares lisas vasculares durante este período; como consecuencia, se produjeron una menor proporción de matriz extracelular. Después de las 41 semanas, la proporción de colágeno era superior a la de músculo liso y la hiperplasia de la pared escasa; por lo tanto, la DNNC y DANC muestran una tendencia a disminuir debido al envejecimiento vascular. El cociente C/E es un índice eficaz que refleja la elasticidad vascular; la característica elástica de los vasos sanguíneos, es

**Tabla III.** Contenido relativo de la composición microestructural de las VUH en los diferentes segmentos (media  $\pm$  DE, n = 20)

Grupo	DANC (Aa%)	DNNC (entradas/mm <sup>2</sup> )	Músculo liso (Aa%)	Colágeno (Aa%)	Elastina (Aa%)	C/E
Segmento proximal	3,15 $\pm$ 0,72	4.964,12 $\pm$ 854,19	29,93 $\pm$ 3,44*	24,67 $\pm$ 6,83*	10,16 $\pm$ 1,15*	2,41 $\pm$ 0,63*
Segmento medio	2,92 $\pm$ 0,81	4.769,84 $\pm$ 631,54	28,15 $\pm$ 3,58	25,89 $\pm$ 3,76	8,58 $\pm$ 1,18	3,07 $\pm$ 0,82
Segmento distal	2,84 $\pm$ 0,63	4.465,68 $\pm$ 921,53	25,32 $\pm$ 2,21	28,87 $\pm$ 2,65	6,36 $\pm$ 0,88	4,51 $\pm$ 0,73

Aa%: unidad de contenido relativo, es decir, cociente de áreas absolutas con respecto al área examinada total de músculo liso, colágeno y elastina en la pared vascular; C/E: cociente colágeno/elastina; DANC: densidad del área nuclear celular; DNNC: densidad numérica nuclear celular.

\* $p < 0,05$  frente a segmento distal.

**Tabla IV.** Comparación de la morfología geométrica y el componente microestructural entre la VUH y otras arterias humanas (media  $\pm$  DE)

Vaso sanguíneo	Grosor pared (mm)	Diámetro (mm)	Músculo liso (Aa%)	Colágeno (Aa%)	Elastina (Aa%)	C/E
VUH	0,41 $\pm$ 0,03	2,46 $\pm$ 0,11	28,15 $\pm$ 3,58	25,89 $\pm$ 3,76	8,58 $\pm$ 1,18	3,07 $\pm$ 0,82
Arteria humeral	0,69 $\pm$ 0,04	3,00 $\pm$ 0,08	24,00 $\pm$ 0,90	31,00 $\pm$ 0,80	14,00 $\pm$ 0,60	2,21 $\pm$ 0,83
Arteria cubital	0,59 $\pm$ 0,05	1,88 $\pm$ 0,13	31,00 $\pm$ 0,90	37,00 $\pm$ 0,80*	11,00 $\pm$ 0,30	3,36 $\pm$ 1,13
Arteria radial	0,51 $\pm$ 0,07	1,78 $\pm$ 0,14	24,77 $\pm$ 3,38	25,92 $\pm$ 2,30	9,85 $\pm$ 1,20	2,63 $\pm$ 0,64
Arteria coronaria derecha	0,55 $\pm$ 0,24	3,258 $\pm$ 0,54	24,78 $\pm$ 3,43	26,48 $\pm$ 3,70	10,63 $\pm$ 2,70	2,49 $\pm$ 0,61
Arteria femoral	0,89 $\pm$ 0,04*	5,21 $\pm$ 0,64*	—	—	—	—
Arteria poplítea	0,74 $\pm$ 0,22*	4,47 $\pm$ 0,82*	—	—	—	—
Arteria tibial anterior	0,69 $\pm$ 0,12	2,76 $\pm$ 0,53	29,30 $\pm$ 2,80	30,46 $\pm$ 3,81	10,45 $\pm$ 1,32	2,91 $\pm$ 1,04
Arteria tibial posterior	0,62 $\pm$ 0,15	2,66 $\pm$ 0,53	27,72 $\pm$ 2,38	27,02 $\pm$ 2,88	8,95 $\pm$ 1,43	3,02 $\pm$ 0,74

Aa%: unidad de contenido relativo, es decir, cociente de áreas absolutas con respecto al área examinada total de músculo liso, colágeno y elastina en la pared vascular; C/E: cociente colágeno/elastina; VUH: vena umbilical humana.

\* $p < 0,01$  comparado con VUH.

decir, su distensibilidad, fue inversamente proporcional a dicho cociente. Cuanto mayor es el cociente, menor es la distensibilidad y la elasticidad. Antes de las 36 semanas, el contenido de colágeno fue mayor que el de elastina en la pared de la VUH; por consiguiente, un mayor cociente C/E dio lugar a una menor elasticidad. Después de las 41 semanas, se observó que un mayor cociente C/E y una menor elasticidad se relacionaba, por una parte, con la transformación del músculo liso y, por otra, con una maduración fetal excesiva y un aumento desproporcionado de colágeno. Durante el período de 37-40 semanas, el cociente C/E del segmento proximal fue bajo mientras que el del segmento distal fue alto, lo que implica que las elastinas disminuyen y el cociente C/E aumenta con la mayor distancia de los vasos al corazón. La VUH no sólo puede tolerar cierta tensión sino que también muestra una mayor capacidad de expansión y mayor capacidad de contracción gracias a los abundantes músculos lisos. Estos resultados sugieren que la elasticidad de la VUH fue similar a las 37-40 semanas gestacionales y que la elasticidad de los segmentos proximales de VUH fue adecuada al mismo tiempo que la de los

segmentos distales fue la opuesta. La diferencia en el contenido relativo de músculo liso, colágeno y elastina y del cociente C/E entre la VUH a las 37-40 semanas de edad gestacional y otras arterias humanas (p. ej., arteria humeral, cubital, radial, coronaria derecha, tibial anterior y tibial posterior) no fue significativa.

El material de injerto biológico para *bypass* se ha usado como alternativa a la vena autóloga (vena safena [VS]) desde que se efectuaron las primeras cirugías reparadoras de las arterias poplítea, tibial y peronea utilizando una prótesis de VUH modificada. Los vasos autólogos son un material ideal para el trasplante vascular; sin embargo, el suministro es limitado. Dardik y Dardik<sup>32</sup> documentaron por primera vez su experiencia inicial con injertos de VUH para *bypass* en 1976. En diversos estudios se describieron tasas favorables de permeabilidad para los injertos de VUH utilizados para *bypass* femoro-poplítea con una tasa de permeabilidad primaria a largo plazo que varió del 61 al 75%<sup>33,34</sup>. Usando una técnica VUH combinada secuencial se revisó la tasa de permeabilidad de dichos injertos, obteniendo valores de permeabilidad primaria y secundaria a los

1, 2, 3 y 4 años del 71%, 61%, 53% y 53%, y del 89%, 80%, 73% y 67%, respectivamente<sup>35</sup>. Entre 1983 y 1988<sup>36</sup>, miembros del Department of Veterans Affairs fueron asignados de forma aleatoria para recibir un injerto de politetrafluoroetileno (PTFE) con soporte externo, VUH o VS para un *bypass* femoropoplíteo supragenicular. Las tasas de permeabilidad primaria asistida acumulativas fueron significativamente similares entre los diferentes tipos de conducto a los 2 años (VS, 81%; VUH, 70%; y PTFE, 69%). Después de 5 años, los injertos de VS para *bypass* se caracterizaron por una tasa de permeabilidad significativamente mayor (73%) que los de VUH (53%), cuya tasa de permeabilidad fue significativamente mayor que la de los injertos de PTFE (39%). El estudio sugiere que la VS debe considerarse el injerto de elección de *bypass* para la corrección femoropoplíteica y que, cuando se usa un injerto protésico para *bypass*, la VUH también debe considerarse una elección alternativa al PTFE. No obstante, el estudio global no incluyó la relación entre la VUH y la edad gestacional. Nuestros estudios documentaron tasas de permeabilidad favorables para la VUH a las 37-40 semanas gestacionales, con tasas de permeabilidad primaria a los 1, 2 y 3 años del 78%, 69% y 60%, respectivamente. La VUH se caracterizó por una tasa de permeabilidad significativamente mayor que la descrita por Daniel et al<sup>35</sup>. Nuestros resultados sugieren que las VUH de 37-40 semanas se caracterizan por una buena elasticidad, es decir, un cociente C/E adecuado y, por lo tanto, pueden ser una opción apropiada para usar en el trasplante vascular. Muchos estudios<sup>37,38</sup> han demostrado que la diferencia en la elasticidad entre la arteria receptora y el material de trasplante fue uno de los factores más importantes que dieron lugar a una alteración de la hemodinámica, hiperplasia de la íntima e, incluso, fracaso del trasplante. En este sentido, además de la congruencia entre la elasticidad entre la VUH y la arteria huésped, debe considerarse la relación entre la elasticidad y la edad gestacional. El momento óptimo para el trasplante sería el beneficioso para la adaptabilidad de la VUH al medio dinámico arterial y para aumentar la tasa de permeabilidad a largo plazo después del trasplante.

Las VUH que se usan clínicamente están desnaturadas en glutaraldehído y suelen reforzarse externamente con una red de Dacrón. Nuestros estudios demostraron las limitaciones potenciales de las VUH como material de injerto debido al tratamiento de preservación especial. El conducto de elección para un injerto mediante *bypass* en las extremidades inferiores es la vena safena interna, pero sigue por dilucidar qué injerto alternativo ha de

usarse cuando la vena no está disponible para el cirujano vascular. Con frecuencia, se considera como norma la necesidad de usar injertos autólogos, pero esto implica la obtención de venas de lugares a distancia y la construcción de injertos venosos "combinados". Puesto que el uso de injertos no autólogos tiene el atractivo de reducir el tiempo operatorio y la necesidad de múltiples abordajes, ha de demostrarse la superioridad de usar venas autólogas alternativas. En ausencia de esta demostración, se han usado libremente injertos de VUH. Las VUH están ampliamente disponibles, por lo que pueden llegar a convertirse en el material apropiado para los injertos vasculares.

## CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren que el componente microestructural de las VUH (2,0-3,0 mm de calibre) a las 37-40 semanas gestacionales fue similar al de arterias de pequeño calibre y contenía cantidades moderadas de colágeno y elastina, manifestando una elasticidad adecuada, es decir, un cociente C/E apropiado; por lo tanto, las VUH pueden ser un sustituto para el trasplante de arterias de pequeño calibre (p. ej., arteria humeral, cubital, radial, coronaria derecha, tibial anterior y tibial posterior). La VUH es uno de los diversos materiales de injerto que puede usarse cuando la vena safena autóloga está ausente o es inadecuada.

---

*La presente investigación se financió con el Key Program del Health Department of Hubei Province, República Popular de China (WJ01539).*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Noh I, Choi YJ, Son Y, et al. Diffusion of bioactive molecules through the walls of the medial tissue-engineered hybrid ePTFE grafts for applications in designs of vascular tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2006;79:943-953.
2. Hinds MT, Rowe RC, Ren Z, et al. Development of a reinforced porcine elastin composite vascular scaffold. *J Biomed Mater Res A* 2006;77:458-469.
3. Forbes TL, Harris KA. Current status of Canadian vascular surgery training: a survey of program directors. *Can J Surg* 2005;48:311-318.
4. Trocciola SM, Dayal R, Chaer RA, et al. The development of endotension is associated with increased transmission of pressure and serous components in porous expanded polytetrafluoroethylene stent-grafts: characterization using a canine model. *J Vasc Surg* 2006;43:109-116.
5. Jeong SI, Kwon JH, Lim JI, et al. Mechano-active tissue engineering of vascular smooth muscle using pulsatile perfusion bioreactors and elastic PLCL scaffolds. *Biomaterials* 2005;26:1405-1411.

6. Heyligers JM, Arts CH, Verhagen HJ, et al. Improving small-diameter vascular grafts: from the application of an endothelial cell lining to the construction of a tissue-engineered blood vessel. *Ann Vasc Surg* 2005;19:448-456.
7. Hong J, Azens A, Ekdahl KN, et al. Material-specific thrombin generation following contact between metal surfaces and whole blood. *Biomaterials* 2005;26:1397-1403.
8. Nerem RM, Ensley AE. The tissue engineering of blood vessels and the heart. *Am J Transplant* 2004;4:36-42.
9. Liu SQ, Tische C, Alkema PK. Neointima formation on vascular elastic laminae and collagen matrices scaffolds implanted in the rat aortae. *Biomaterials* 2004;25:1869-1882.
10. MacNeill BD, Pomerantseva I, Lowe HC, et al. Toward a new blood vessel. *Vasc Med* 2002;7:241-246.
11. Zhu Y, Gao C, He T, et al. Endothelium regeneration on luminal surface of polyurethane vascular scaffold modified with diamine and covalently grafted with gelatin. *Biomaterials* 2004;25:423-430.
12. Lamm P, Juchem G, Milz S, et al. Autologous endothelialized vein allograft: a solution in the search for small-caliber grafts in coronary artery bypass graft operations. *Circulation* 2001;104:1108-1114.
13. Benatuil L, Apitz-Castro R, Romano E. Ajoene inhibits the activation of human endothelial cells induced by porcine cells: implications for xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2003;10:368-373.
14. Kadner A, Zund G, Maurus C, et al. Human umbilical cord cells for cardiovascular tissue engineering: a comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:635-641.
15. Koike N, Fukumura D, Gralla O, et al. Tissue engineering: creation of long-lasting blood vessels. *Nature* 2004;428:138-139.
16. Remy-Zolghadri M, Laganier J, Oligny JF, et al. Endothelium properties of a tissue-engineered blood vessel for small-diameter vascular reconstruction. *J Vasc Surg* 2004;39:613-620.
17. Kadner A, Hoerstrup SP, Tracy J, et al. Human umbilical cord cells: a new cell source for cardiovascular tissue engineering. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1422-S1428.
18. Dardik I, Dardik H. Vascular heterograft: human umbilical cord vein as an aortic substitute in baboon. A preliminary report. *J Med Primatol* 1973;2:296-301.
19. Li WC, Ruan XZ, Zhang HM, et al. Biomechanical properties of different segments of human umbilical cord vein and its value for clinical application. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006;76:93-97.
20. Dardik H, Wengert K, Qin F, et al. Comparative decades of experience with glutaraldehyde-tanned human umbilical cord vein graft for lower limb revascularization: an analysis of 1275 cases. *J Vasc Surg* 2002;35:64-71.
21. Vlessis AA, Hovaguimian H, Arntson E, et al. Use of autologous umbilical artery and vein for vascular reconstruction in the newborn. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:854-857.
22. Aslan R, Sevin B, Dernek S, et al. Human umbilical cord vein grafts for replacement of the superior vena cava. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992;33:154-159.
23. Pennati G. Biomechanical properties of the human umbilical cord. *Biorheology* 2001;38:355-366.
24. Li W, Huang T, Zeng Y, et al. The relationship between gestational age and compliance in human umbilical vein and its possible application in vascular grafting. *Ann Vasc Surg* 2006;20:237-242.
25. Zhang ZH, Huang TZ, Zhang XH. Comparison of geometrical properties and microstructural components between radial artery and coronary artery. *Jie Pou Xue Za Zhi* 2003;26:464-467.
26. Zhu XH, Chen ER, Mi JH. Morphological observation and quantitative analysis of structural components of human limb arteries on sections. *Jie Pou Xue Bao* 1993;24:225-228.
27. Wakabayashi I, Poteser M, Groschner K. Intracellular pH as a determinant of vascular smooth muscle function. *J Vasc Res.* 2006;43:238-250.
28. Reneman RS, Arts T, Hoeks AP. Wall shear stress—an important determinant of endothelial cell function and structure—in the arterial system in vivo. *J Vasc Res.* 2006;43:251-269.
29. Gidlof AC, Ocaya P, Olofsson PS, et al. Differences in retinol metabolism and proliferative response between neointimal and medial smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2006;43:392-398.
30. Dobin PB, Rovick AA. Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. *Am J Physiol* 1969;217:1644-1651.
31. Ramirez-Sanchez I, Rosas-Vargas H, Ceballos-Reyes G, et al. Expression analysis of the SG-SSPN complex in smooth muscle and endothelial cells of human umbilical cord vessels. *J Vasc Res.* 2005;42:1-7.
32. Dardik H, Dardik II. Successful arterial substitution with modified human umbilical vein. *Ann Surg* 1976;183:252-258.
33. Dardik H, Miller N, Dardik A, et al. A decade of experience with the glutaraldehyde-tanned human umbilical cord vein graft for revascularization of the lower limb. *J Vasc Surg* 1998;7:336-346.
34. Anderson LI, Nielson OM, Hansen Buchardt HJ. Umbilical vein bypass in patients with severe lower limb ischemia: a report of 121 consecutive cases. *Surgery* 1985;97:294-299.
35. Daniel J, Abe K, McFetridge PS. Development of the human umbilical vein scaffold for cardiovascular tissue engineering applications. *ASAIO J* 2005;51:252-261.
36. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg* 2000;32:268-277.
37. Morasch MD, Dobrin PB, Dong QS, et al. Mechanics of spatulated end-to-end artery-to-vein anastomoses. *Ann Vasc Surg* 1998;12:55-59.
38. Haruguchi H, Teraoka S. Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review. *J Artif Organs* 2003;6:227-235.